(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-532729
(P2024-532729A)
(43)公表日　令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07C 211/45	*(2006.01)*	C07C	211/45	4C086
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	CSP 4C206
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454	4H006
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	4H049
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	

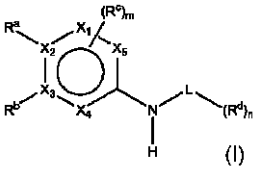
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全509頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-507151(P2024-507151)
(86)(22)出願日　令和4年8月9日(2022.8.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月28日(2024.3.28)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/111129
(87)国際公開番号　WO2023/016447
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/111481
(32)優先日　令和3年8月9日(2021.8.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

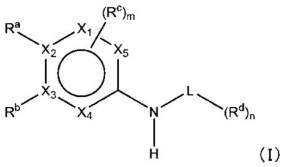
(71)出願人　522450163
シロナックス リミテッド.
英国領ケイマン諸島， ＫＹ１－１１０４， グランド ケイマン， ピー・オー・ボックス ２５４７， ライム ツリー ベイ アベニュー ２３， ガバナーズ スクエア， サータス チェインバーズ， スイート ＃５－２０４， オフィス オブ サータス インコーポレーションズ（ケイマン） リミテッド
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　フェロトーシス調節物質、その調製及び使用

(57)【要約】
本開示は、式Ｉの化合物、それを含む組成物、並びに様々な疾患及び状態、例えば、フェロトーシスを伴う疾患及び状態の治療における使用を含む、それを使用する方法を提供する。



(I)

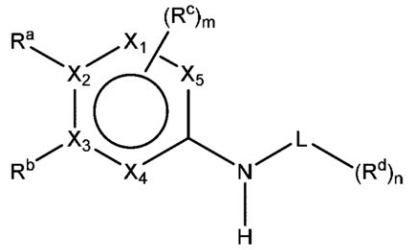


(I)

10

20

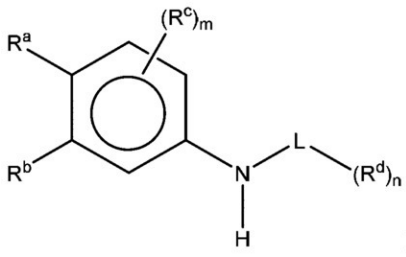
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造式Ｉ：
【化１】



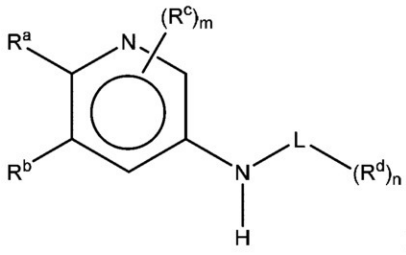
式Ｉ

［式中、
Ｌは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はＣであり；
X_1、X_2、X_3、X_4及びX_5は、それぞれ独立して、Ｃ又はＮであり；
R^aは、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択され；
R^bは、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択され；
R^a及びR^bは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環又は複素芳香環を形成してもよく；
R^cは、各出現ごとに、ハロゲン、任意選択的に置換されたヘテロ原子、及び任意選択的に置換されたアルキルから独立して選択され；
R^b及び１つのR^cは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成してもよく；
R^dは、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；
ｍ及びｎはそれぞれ、０、１、２、３から独立して選択される整数である］
の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。
【請求項２】
以下の構造式ＩＩａ～ＩＩｈ：

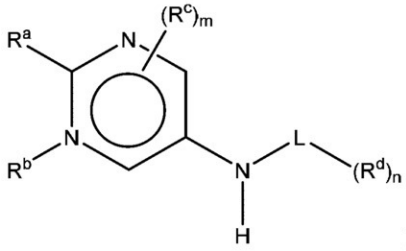
【化２】



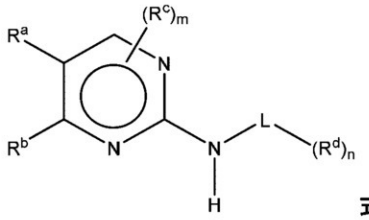
式IIa



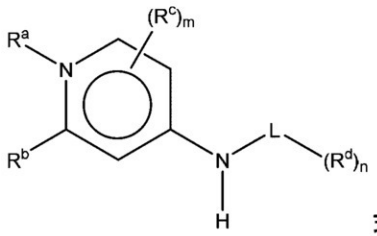
式IIb



式IIc

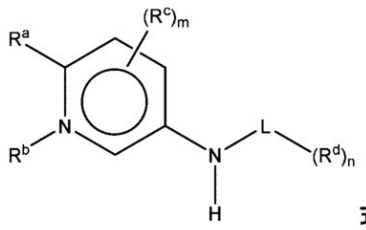


式IId

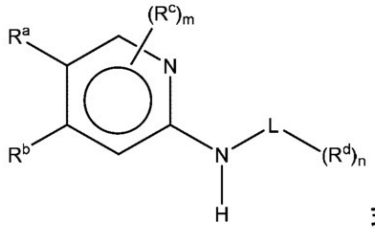


式IIe

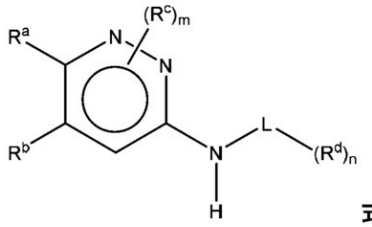
【化３】



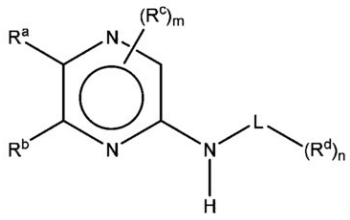
式IIf



式IIg



式IIh



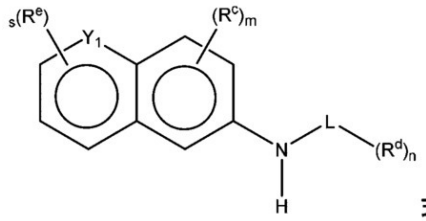
式IIi

のうちの１つを有する、請求項１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項３】

以下の構造式ＩＩｊ：

【化４】



式IIj

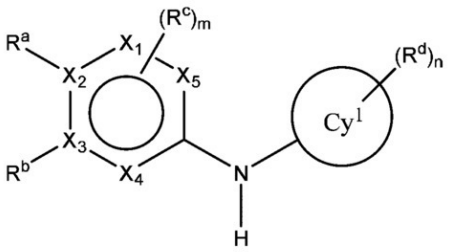
［式中、Y_1は、Ｎ又はＣであり；R^eは、各出現ごとに、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；ｓは、０、１、２、及び３から選択される整数である］

のうちの１つを有する、請求項１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項４】

以下の構造式ＩＩＩａ及びＩＩＩｂ：

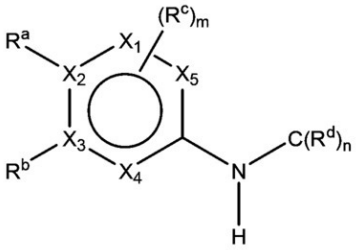
【化５】



式IIIa

［式中、Ｃｙ^{1}は３～１０員のシクロアルキル又は３～１０員のヘテロシクリルである］

【化６】



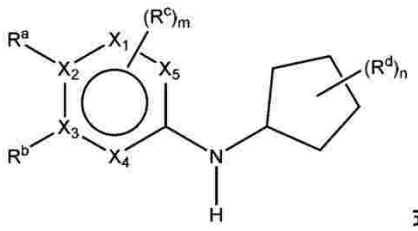
式IIIb

のうちの１つを有する、請求項１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

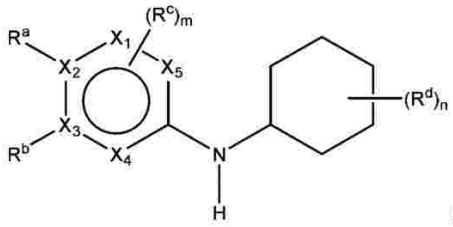
【請求項５】

以下の構造式ＩＶａ～ＩＶｆ：

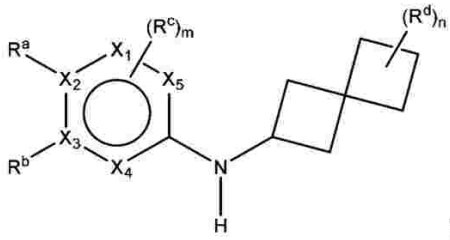
【化７】



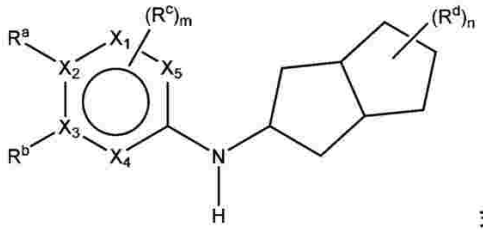
式IVa



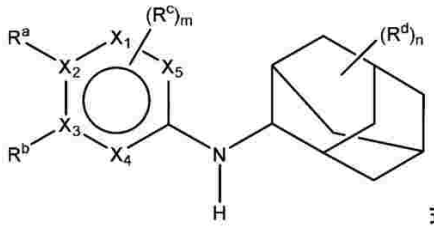
式IVb



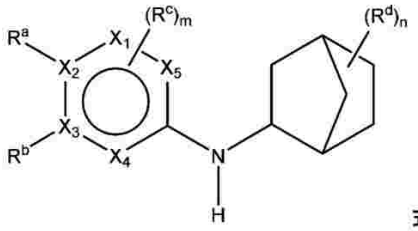
式IVc



式IVd



式IVe



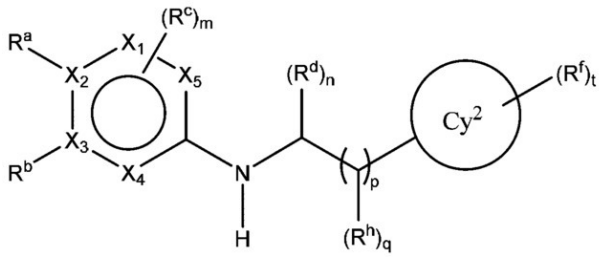
式IVf

のいずれかを有する、請求項１及び４のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

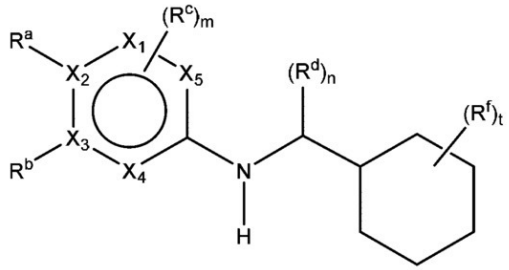
【請求項６】

以下の構造式Ｖａ及び式ＶＩａ：

【化８】



式Ｖａ



式ＶＩａ

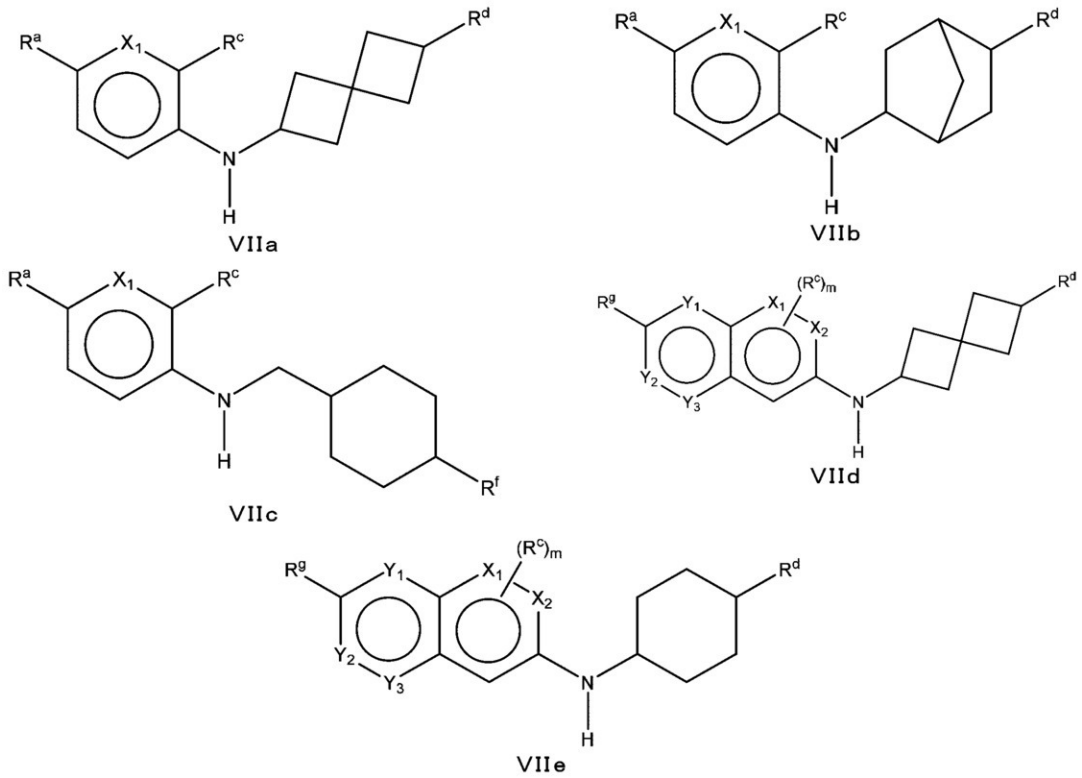
［式中、Ｃｙ^{2}は、３～１０員のシクロアルキル又は３～１０員のヘテロシクリルであり；Ｒ^{f}は、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；Ｒ^{h}は、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、及び任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；ｎは０、１、及び２から選択される整数であり；ｐは０、１、２、３、４、及び５から選択される整数であり；ｑは、０、１、及び２から選択される整数であり；ｔは、０、１、２、及び３から独立して選択される整数であり；好ましくは、ｎは０であり、ｑは０であり、ｐは０、１、２及び３である］

のうちの１つを有する、請求項１及び４のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

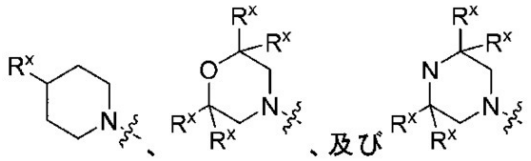
【請求項７】

以下の構造式ＶＩＩａ～ＶＩＩｅ：

【化９】



［式中、
X_1及びX_2は独立してＣ又はＮであり；
Y_1、Y_2、及びY_3は独立してＣ又はＮであり；
R^aは、
【化１０】



（式中、R^xは、各出現ごとに、Ｈ、CF_3、－CH_3及び－CH_2CH_3から独立して選択される）から選択され；
R^cは、ハロゲン、C_1～C_2アルキル、及びC_1～C_2アルコキシから選択され；
R^dはNH_2及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択され；
R^fは、NH_2及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択され；
ｍは０又は１である］
のうちの１つを有する、請求項１に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項８】
本明細書に開示されている化合物１～６６１から選択される化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

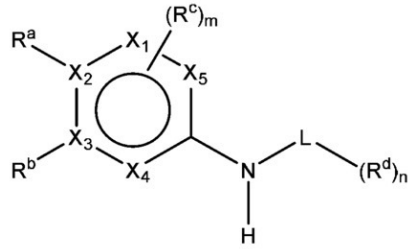
【請求項１０】

疾患又は状態（好ましくは、神経障害、脳卒中、神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び腎機能障害から選択される）を治療する方法、フェロトーシスを伴う疾患又は状態を治療する方法、又はフェロトーシスを調節する方法であって、
それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は請求項９に記載の医薬組成物を投与することを含むか；又は、
それを必要とする対象に、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は請求項９に記載の医薬組成物を接触させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、フェロトーシス（ferroptosis）を調節する化合物、該化合物を含む組成物、該化合物を調製する方法、及び様々な疾患又は状態、例えば、フェロトーシスを伴う疾患又は状態を治療するために該化合物を使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
フェロトーシスは、鉄に依存するプログラム細胞死の一種であり、過酸化脂質の蓄積を特徴とし、アポトーシス、自食作用、及び壊死などの他の形態の調節された細胞死とは遺伝的及び生化学的に異なる。（Ｄｉｘｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ １４９，１０６０－１０７２（２０１２））。フェロトーシスの特定のメカニズム及びフェロトーシス細胞死への主要な寄与因子については、Ｃｏｎｒａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．１５，Ｄｅｃ．２０１９，１１３７－１１４７によって概説及び説明されている。
【０００３】
フェロトーシスは、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害を含む、多くの疾患又は状態に関与している。例えば、フェロトーシス調節因子Ｇｐｘ４の不活性化は、マウスにおいて急性腎不全を誘発する。（Ａｎｇｅｌｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ、２０１４年１１月１７日にオンラインで公開；ＤＯＩ：１０．１０３８／ｎｃｂ３０６４）。フェロトーシスは、腫瘍抑制、抗ウイルス免疫、神経変性、及び虚血／再灌流傷害（ＩＲＩ）などのいくつかの病態生理学的状況に関与していると考えられてきた。（Ａｎｇｅｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｙ ２０１７，Ｖｏｌ．３８，Ｎｏ．５，４８９－４９８（２０１７））。
フェロトーシスを調節する特定の化合物は、Ｓｋｏｕｔａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．，ｄｘ．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０２１／ｊａ４１１００６ａ；並びに国際公開第２０１３１５２０３９（Ａ１）号、同第２０１５０８４７４９（Ａ１）号、同第２０１９１５４７９５（Ａ１）号、同第２０１６０７５１３７（Ａ１）号、同第２０２０１８５７３８（Ａ１）号、及び国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２１／０７８６０１に記載されている。
【発明の概要】
【０００４】

本開示の一態様は、本明細書に開示される式の化合物から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩を提供し、これは、フェロトーシスを伴う疾患又は状態などの様々な疾患又は状態の治療において使用することができる。例えば、本明細書で開示されるのは、以下の構造式Ｉ：

【化１】



式(I)

［式中、

Ｌは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はＣであり；

X_1、X_2、X_3、X_4及びX_5は、それぞれ独立して、Ｃ又はＮであり；

R^aは、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択され；

R^bは、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択され；

R^a及びR^bは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環又は複素芳香環を形成してもよく；

R^cは、各出現ごとに、ハロゲン、任意選択的に置換されたヘテロ原子、及び任意選択的に置換されたアルキルから独立して選択され；

R^b及び１つのR^cは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成してもよく；

R^dは、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；

ｍ及びｎはそれぞれ、０、１、２、３から独立して選択される整数である］の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

【０００５】

本開示の一態様では、本明細書に開示される式の化合物は、以下に示される化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される。

【０００６】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示されている式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、以下に示される化合物１～５７３から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立

体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含み得る。これらの組成物は、追加の活性医薬剤を更に含んでもよい。

【０００７】

本開示の一態様では、本明細書に開示される式の化合物は、以下に示される化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される。

【０００８】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示されている式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、以下に示される化合物５７４～６６１から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含み得る。これらの組成物は、追加の活性医薬剤を更に含んでもよい。

【０００９】

本開示の別の態様は、疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含み、疾患又は状態が、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される、方法を提供する。

【００１０】

本開示の更なる態様は、フェロトーシスを伴う疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１１】

いくつかの実施形態において、治療方法は、それを必要とする対象に、以下に示す化合物１～５７３から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む。

【００１２】

いくつかの実施形態において、治療方法は、それを必要とする対象に、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と同じ医薬組成物中、又は別個の組成物中のいずれかで、追加の活性医薬剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、治療方法は、以下に示す化合物１～５７３から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩を、同じ医薬組成物中又は別個の組成物中のいずれかにおいて、追加の活性医薬剤と共に投与することを含む。別個の組成物として投与されるとき、追加の治療剤は、本明細書に開示される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の投与前に、投与と同時に、又は投与後に投与され得る。

【００１３】

また、本明細書に開示されるのは、対象を、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させるこ

とを含む、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行う方法である。いくつかの実施形態において、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行う方法は、対象を、以下に示す化合物１～５７３から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、治療方法は、それを必要とする対象に、以下に示す化合物５７４～６６１から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む。

【００１５】

いくつかの実施形態において、治療方法は、それを必要とする対象に、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と同じ医薬組成物中、又は別個の組成物中のいずれかで、追加の活性医薬剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、治療方法は、以下に示される化合物５７４～６６１から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩を、同じ医薬組成物中又は別個の組成物中のいずれかにおいて、追加の活性医薬剤と共に投与することを含む。別個の組成物として投与されるとき、追加の治療剤は、本明細書に開示される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の投与前に、投与と同時に、又は投与後に投与され得る。

【００１６】

また、本明細書に開示されるのは、対象を、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行う方法である。いくつかの実施形態において、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行う方法は、対象を、以下に示す化合物５７４～６６１から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

Ｉ．定義

「ａ」又は「ａｎ」という用語は、本明細書で使用される名詞を指す場合、表現「少なくとも１つ」を包含し、したがって、名詞の単数及び複数の単位の両方を包含する。例えば、「追加の医薬品」は、単一又は２つ以上の追加の医薬品を意味する。

【００１８】

「アルキル」という用語は、１～２０個、例えば、１～１８個、１～１２個、１～１０個、１～８個、１～６個、１～４個、又は１～３個の炭素原子を含有する直鎖及び分岐鎖の飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、１－プロピル又はｎ－プロピル（「ｎ－Ｐｒ」）、２－プロピル又はイソプロピル（「ｉ－Ｐｒ」）、１－ブチル又はｎ－ブチル（「ｎ－Ｂｕ」）、２－メチル－１－プロピル又はイソブチル（「ｉ－Ｂｕ」）、１－メチルプロピル又はｓ－ブチル（「ｓ－Ｂｕ」）、及び１，１－ジメチルエチル又はｔ－ブチル（「ｔ－Ｂｕ」）が挙げられる。アルキル基の他の例としては、１－ペンチル基、２－ペンチル基、３－ペンチル基、２－メチル－２－ブチル基、３－メチル－２－ブチル基、３－メチル－１－ブチル基、２－メチル－１－ブチル基、１－ヘキシル基、２－ヘキシル基、３－ヘキシル基、２－メチル－２－ペンチル基、３－メチル－２－ペンチル基、４－メチル－２－ペンチル基、３－メチル

－３－ペンチル基、２－メチル－３－ペンチル基、２，３－ジメチル－２－ブチル基、及び３，３－ジメチル－２－ブチル基が挙げられる。低級アルキルは、１～８個、好ましくは１～６個、より好ましくは１～４個の炭素原子、より好ましくは１～３個の炭素原子を含有する。

【００１９】

「アルケニル」という用語は、少なくとも１つのＣ＝Ｃ二重結合及び２～２０個、例えば、２～１８個、２～１２個、２～１０個、２～８個、２～６個、又は２～４個の炭素原子を含む、直鎖及び分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基の例は、エテニル基又はビニル基、プロパ－１－エニル基、プロパ－２－エニル基、２－メチルプロパ－１－エニル基、ブタ－１－エニル基、ブタ－２－エニル基、ブタ－３－エニル基、ブタ－１，３－ジエニル基、２－メチルブタ－１，３－ジエン基、ヘキサ－１－エニル基、ヘキサ－２－エニル基、ヘキサ－３－エニル基、ヘキサ－４－エニル基、及びヘキサ－１，３－ジエニル基から選択され得る。低級アルケニルは、２～８個、好ましくは２～６個、より好ましくは２～４個の炭素原子を含有する。

【００２０】

「アルキニル」という用語は、少なくとも１つのＣ≡Ｃ三重結合、及び２～２０個、例えば２～１８個、２～１２個、２～１０個、２～８個、２～６個、又は２～４個の炭素原子を含む、直鎖及び分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル（プロパルギル）基、１－ブチニル基、２－ブチニル基及び３－ブチニル基が挙げられる。低級アルキニルは、２～８個、好ましくは２～６個、より好ましくは２～４個の炭素原子を含有する。

【００２１】

「ヘテロアルキル」という用語は、構成炭素原子のうちの１つ以上がヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、又は硫黄で置き換えられている、本明細書で定義されるアルキル基、例えば、CH_3CH_2OH、$CH_3CH_2OC_2H_5$、CH_3CH_2SH、$CH_3CH_2SC_2H_5$、$CH_3CH_2NH_2$、$CH_3CH_2NHC_2H_5$を指す。いくつかの実施形態において、窒素、酸素、又は硫黄による構成炭素原子の１つ以上の置き換えに加えて、ヘテロアルキル基は、本明細書で定義されるように更に任意選択的に置換されている。

【００２２】

「シクロアルキル」という用語は、飽和及び部分不飽和の環状炭化水素基、例えば、単環式及び多環式（例えば、二環式及び三環式）基から選択される炭化水素基を指す。例えば、シクロアルキル基は、３～１２個、３～１０個、又は３～８個、又は３～６個、又は３～４個、又は５～６個の炭素原子のものであり得る。更に例えば、シクロアルキル基は、３～１２個、又は３～８個、又は３～６個、又は３～４個、又は５～６個の炭素原子の単環式基であり得る。単環式のシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、１－シクロペント－１－エニル基、１－シクロペント－２－エニル基、１－シクロペント－３－エニル基、シクロヘキシル基、１－シクロヘキサ－１－エニル基、１－シクロヘキサ－２－エニル基、１－シクロヘキサ－３－エニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基等が挙げられる。二環式シクロアルキル基の例としては、［４，４］、［４，５］、［５，５］、［５，６］及び［６，６］環系から選択される二環式環として、又はビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン及びビシクロ［３．２．２］ノナンから選択される架橋二環式環として配置された７～１２個の環原子を有するものが挙げられる。環は、飽和していてもよく、少なくとも１つの二重結合（すなわち、部分的に不飽和）を有してもよいが、完全に共役しておらず、芳香族が本明細書で定義されるように芳香族ではない。

【００２３】

「複素環式」又は「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、例えば、酸素、硫黄、窒素、及びケイ素から選択される１、２、３、又は４個のヘテロ原子に加えて少なくとも１個の炭素原子を含む、４～１２員、例えば、３～６員、３～５員、４～５員、又は

５～６員、単環式、二環式、及び三環式、飽和及び部分不飽和環から選択される環を指す。「複素環」はまた、５員、６員、及び／又は７員のシクロアルキル環、芳香族炭素環、又は複素芳香環と縮合した、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む５員の～７員の複素環であるが、但し、複素環が芳香族炭素環又は複素芳香環と縮合しているとき、結合点は複素環にあり、複素環がシクロアルキルと縮合しているとき、結合点はシクロアルキル又は複素環にあり得る環を指す。

【００２４】

「複素環」はまた、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む脂肪族スピロ環であるが、但し、結合点は複素環にある環を指す。環は、飽和していてもよいし、少なくとも１つの二重結合を有していてもよい（すなわち、部分的に不飽和）。複素環はオキソで置換されていてもよい。結合点は、複素環中の炭素又はヘテロ原子でもよい。複素環は、本明細書で定義されるヘテロアリールではない。

【００２５】

複素環の例としては、（優先順位１に割り当てられた連結位置からの番号として）１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、２，４－イミダゾリジニル、２，３－ピラゾリジニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル、２，５－ピペラジニル、ピラニル、２－モルホリニル、３－モルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２－ジチエタニル、１，３－ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、１，４－オキサチアニル、１，４－ジオキセパニル、１，４－オキサチエパニル、１，４－オキサアゼパニル、１，４－ジチエパニル、１，４－チアゼパニル、１，４－ジアゼパニル、１，４－ジチアニル、１，４－アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－ピロリニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、ピリミジノニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、３－アザビシコ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル及びアザビシクロ［２．２．２］ヘキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。置換複素環には、ピペリジニルＮ－オキシド、モルホリニル－Ｎ－オキシド、１－オキソ－１－チオモルホリニル、及び１，１－ジオキソ－１－チオモルホリニルなどの１つ以上のオキソ部分で置換された環系も含まれる。

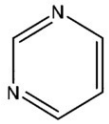
【００２６】

本明細書における「縮合環」という用語は、２つの環が２つの環原子及び１つの結合のみを共有している、多環式環系、例えば、二環式又は三環式環系を指す。縮合環の例としては、前述の［４，４］、［４，５］、［５，５］、［５，６］及び［６，６］環系から選択される二環式環として配置された７～１２個の環原子を有するものなどの縮合二環式シクロアルキル環；前述の７～１２員の二環式アリール環系などの縮合二環式アリール環、前述の１０～１５員の三環式アリール環系などの縮合三環式アリール環；前述の８員の～１２員の二環式ヘテロアリール環などの縮合二環式ヘテロアリール環、前述の１１員の～１４員の三環式ヘテロアリール環などの縮合三環式ヘテロアリール環；及び前述の縮合二環式又は三環式ヘテロシクリル環を挙げることができる。

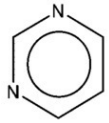
【００２７】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、及びケイ素のうちの１つ以上を意味し、窒素又は硫黄の任意の酸化形態；複素環の任意の塩基性窒素又は置換可能な窒素の四級化形態、例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおけるような）、ＮＨ（ピロリジニルにおけるような）、又はNR^+（Ｒは、例えば、任意選択的に置換されたアルキル基である）（Ｎ置換ピロリジニルにおけるような）を含む。

【００２８】
本明細書で使用される「不飽和」という用語は、ある部分が１つ以上の不飽和単位又は不飽和度を有することを意味する。不飽和は、化合物中の利用可能な原子価結合の全てが置換基によって満たされているわけではなく、したがって化合物が１つ以上の二重結合又は三重結合を含有する状態である。
【００２９】
本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、上記で定義されたアルキル基を指し、ここでアルキル基の１個の炭素が酸素原子で置き換えられており、但し、酸素原子は２個の炭素原子の間に連結されているものとする。
【００３０】
「ハロゲン」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩ、すなわち、それぞれフルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。
【００３１】
本明細書で使用される場合、「ＣＮ」、「シアノ」又は「ニトリル」基は、－Ｃ≡Ｎを指す。
【００３２】
本明細書で使用される場合、「芳香環」は、［４ｎ＋２］ｐ軌道電子（式中、ｎは０～６の整数である）から構成される非局在化π電子軌道を有する共役平面環系を含有する炭素環又は複素環を指す。「非芳香」環は、芳香環について上述した要件を満たさない炭素環式又は複素環式を指し、完全又は部分的飽和のいずれかであり得る。芳香環の非限定的な例としては、以下のように更に定義されるアリール及びヘテロアリール環が挙げられる。「芳香環」は、
【化２】



のような共役二重結合を有する環として描かれることもあれば、
【化３】



のような内側に円を有する環として描かれることもある。
【００３３】
本明細書における「アリール」という用語は、例えばフェニルなどの単環式芳香族炭素環；例えばナフタレン、インダン、及び１，２，３，４－テトラヒドロキノリンから選択される、少なくとも１つの環が炭素環及び芳香環である７～１２員の二環式環系などの二環式環系；並びに例えばフルオレンなどの、少なくとも１つの環が炭素環及び芳香環である１０～１５員の三環式環系などの三環式環系、から選択される基を指す。
【００３４】
例えば、アリール基は、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を任意選択的に含む５～７員のシクロアルキル環又は複素環に縮合した６員の芳香族炭素環であり得るが、但し、芳香族炭素環が複素環と縮合しているとき、結合点は芳香族炭素環にあり、芳香族炭素環がシクロアルキル基と縮合しているとき、結合点は芳香族炭素環又はシクロアルキル基にあり得る環である。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価の基は、置換フェニレン基と呼ばれる。自由原子価を有する炭素原子から１個の水素原子を除去することによって、名称が「－イル」で終わる一価の多環式炭化水素基から誘導される二価の基は、対応する一価の基の名称に「－イデン」を加えることによって命名され、例えば、２つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと呼

ばれる。
【００３５】
「ヘテロアリール」という用語は、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、又は４個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、５～７員、例えば５～６員の単環式芳香環；Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、又は４個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも１つの環が芳香環であり、少なくとも１個のヘテロ原子が芳香環に存在する、８～１２員の二環式環；並びにＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、又は４個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも１つの環が芳香環であり、少なくとも１個のヘテロ原子が芳香環に存在する、１１～１４員の三環式環、から選択される基を指す。
【００３６】
例えば、ヘテロアリール基は、５～７員のシクロアルキル環に縮合した５～７員の複素環芳香環であり得る。このような縮合二環式ヘテロアリール環系で、環の一方のみが少なくとも１個のヘテロ原子を含む場合、結合点は複素芳香環でもシクロアルキル環でもよい。
【００３７】
ヘテロアリール基中のＳ及びＯ原子の総数が１を超えるとき、それらのヘテロ原子は互いに隣接していない。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基中のＳ及びＯ原子の総数は、２以下である。いくつかの実施形態において、芳香族複素環中のＳ及びＯ原子の総数は１以下である。
【００３８】
ヘテロアリール基の例としては、（優先順位１に割り当てられた連結位置からの番号として）ピリジル（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、又は４－ピリジル）、シンノリニル、ピラジニル、２，４－ピリミジニル、３，５－ピリミジニル、２，４－イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル（例えば、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）、ピラゾロピリジニル（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）、プテリジニル、プリニル、１－オキサ－２，３－ジアゾリル、１－オキサ－２，４－ジアゾリル、１－オキサ－２，５－ジアゾリル、１－オキサ－３，４－ジアゾリル、１－チア－２，３－ジアゾリル、１－チア－２，４－ジアゾリル、１－チア－２，５－ジアゾリル、１－チア－３，４－ジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）、インダゾリル（例えば、１Ｈ－インダゾール－５－イル）及び５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００３９】
「アシル」という用語は、置換基中の結合点がカルボニルである置換基を指す。例示的なアシル基としては、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’又は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ’［式中、Ｒ’及びＲ’’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールから独立して選択され、これらのいずれも１つ以上の置換基によって更に置換されていてもよい］が挙げられるが、これらに限定されない。
【００４０】
化合物の中には、「互変異性体」と呼ばれる水素の結合点が異なるものも存在する。例えば、カルボニル－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－基（ケト型）を含む化合物は、互変異性を受けてヒドロキシル－Ｃ Ｈ＝Ｃ（ＯＨ）－基（エノール型）を形成し得る。ケト型及びエノール型

の両方が、それぞれ単独でも、これらの混合物でも、適用可能な場合に含まれることが意図される。

【００４１】

本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は医薬的に許容される塩は、不斉中心を含むことがあり、したがって、エナンチオマーとして存在することがある。例えば、化合物が２つ以上の不斉中心を有する場合、それらは更にジアステレオ異性体として存在することがある。エナンチオマー及びジアステレオ異性体は、より広いクラスの立体異性体に含まれる。実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、そのラセミ混合物、並びにジアステレオ異性体の混合物のような全てのこのような可能な立体異性体は、本開示に含まれることが意図される。化合物の全ての立体異性体、その互変異性体、溶媒和物、及び医薬的に許容される塩が含まれることが意図される。特に断りのない限り、ある異性体への言及は、可能な異性体のいずれにも当てはまる。異性体組成が特定されていないときはいつでも、全ての可能な異性体が含まれる。

【００４２】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び／又は分別晶析などの当業者に周知の方法によって、物理化学的差異に基づいて個々のジアステレオ異性体に分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はＭｏｓｈｅｒの酸塩化物などのキラル補助剤）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオ異性体を分離し、個々のジアステレオ異性体を対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。エナンチオマーは、キラルＨＰＬＣカラムの使用によっても分離することができる。

【００４３】

単一の立体異性体、例えば、実質的に純粋なエナンチオマーは、光学的に活性な分割剤を使用するジアステレオ異性体の形成などの方法を使用するラセミ混合物の分割によって得ることができる。本開示のキラル化合物のラセミ混合物は、（１）キラル化合物によるイオン性ジアステレオマー塩の形成及び分別晶析又は他の方法による分離、（２）キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオ異性体の分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに（３）キラル条件下での実質的に純粋な又は濃縮された立体異性体の直接分離を含む、任意の適切な方法によって分離及び単離することができる。

【００４４】

立体異性体の文脈における「実質的に純粋な」という用語は、目的とする立体異性体が、３５重量％以下、例えば３０重量％以下、更に例えば２５重量％以下、なお更に例えば２０重量％以下の任意の他の立体異性体を含有することを意味する。いくつかの実施形態において、「実質的に純粋な」という用語は、目的とする立体異性体が、１０重量％以下、例えば５重量％以下、例えば１重量％以下の任意の他の立体異性体を含有することを意味する。

【００４５】

特に指示がない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての異性体形態、例えば、ラセミ混合物、シス／トランス異性体、幾何（又は配座）異性体、例えば、（Ｚ）及び（Ｅ）二重結合異性体、並びに（Ｚ）及び（Ｅ）配座異性体を含むことを意味する。したがって、本明細書に開示された化合物の幾何混合物及び配座混合物は、本開示の範囲内である。特に指示がない限り、本開示の化合物の全ての互変異性形態は、本開示の範囲内である。

【００４６】

本開示は、開示された化合物の医薬的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、及び立体異性体を提供する。化合物の塩は、酸とアミノ官能基などの化合物の塩基性基との間、又は塩基とカルボキシル官能基などの化合物の酸性基との間で形成される。

【００４７】

本明細書で使用される「医薬的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒト及び他の哺乳動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合っている成分を指す。「医薬的に許容される塩」は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物を直接的又は間接的のいずれかで提供することができる任意の非毒性塩を意味する。

【００４８】

「医薬的に許容される塩」としては、例えば、塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、及び硝酸塩から選択される、無機酸との塩；並びに、例えば、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、２－ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、酢酸塩などのアルカン酸塩、及びＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）ｎ－ＣＯＯＨ［式中、ｎは０～４から選択される］との塩から選択される、有機酸との塩が挙げられるが、これらに限定されない。同様に、医薬的に許容されるカチオンの例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない。好適な医薬的に許容される塩は、例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，ｐｐ．１　ｔｏ　１９で開示されているものである。

【００４９】

医薬的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸（例えば、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸）、並びに有機酸（例えば、パラ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、及び酢酸）が挙げられる。したがって、このような医薬的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩（すなわち、カプリン酸塩）、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩（propiolate）、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－二酸、ヘキシン－１，６－二酸、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、マンデル酸塩、及び他の塩が挙げられる。いくつかの実施形態において、医薬的に許容される酸付加塩としては、塩酸及び臭化水素酸などの鉱酸を用いて形成されるもの、並びにマレイン酸などの有機酸を用いて形成されるものが挙げられる。

【００５０】

適切な塩基から誘導される医薬的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及びN^+（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_4$塩が挙げられる。本開示はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩の好適な非限定的例としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられる。医薬的に許容される塩の更なる非限定的な例としては、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成されるアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンの塩が挙げられる。医薬的に許容される塩の他の好適な非限定的な例としては、ベシレート及びグル

コサミン塩が挙げられる。

【００５１】

化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸付加塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基の場合は、塩基化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従って、遊離塩基を適当な有機溶剤に溶解し、その溶液を酸で処理することにより、医薬的に許容される付加塩などの付加塩を生成することができる。当業者であれば、非毒性の医薬的に許容される付加塩を調製するために、過度な実験をすることなく使用することができる様々な合成方法論を認識するであろう。

【００５２】

本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、及び医薬的に許容される塩はまた、このような化合物を構成する１つ以上の原子に、不自然な割合の原子同位体を含有し得る。例えば、－ＣＤ３、－ＣＤ２Ｈ又は－ＣＤＨ２は、水素の代わりに１つ以上の重水素を含有する。例えば、化合物は、放射性同位体、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などで放射性標識することができる。本開示の化合物の全ての同位体変種は、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換された」は、句「置換又は非置換」と交換可能である。一般に、「置換された」という用語は、所与の構造中の水素基を特定の置換基の基で置き換えることを指す。特に指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、その基の各置換可能な位置に置換基を有し得、任意の所与の構造における２つ以上の位置が、特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、全ての位置で同じ又は異なるのいずれかであり得る。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

【００５４】

いくつかの実施形態において、置換基は、任意選択的に置換されたヘテロ原子及び任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロ－、任意選択的に環状のＣ$_{1}$～Ｃ$_{18}$ヒドロカルビルから独立して選択され、特に、任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロ－、任意選択的に環状のＣ$_{1}$～Ｃ$_{18}$ヒドロカルビルは、任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロ－、任意選択的に環状のアルキル、アルケニル若しくはアルキニル、又は任意選択的に置換された、任意選択的にヘテロ－、任意選択的にアリールであり；かつ／又は任意選択的に置換されたヘテロ原子は、ハロゲン、任意選択的に置換されたヒドロキシル（アルコキシ、アリールオキシなど）、任意選択的に置換されたアシル（ホルミル、アルカノイル、カルバモイル、カルボキシル、アミドなど）、任意選択的に置換されたアミノ（アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、スルファミジルなど）、任意選択的に置換されたチオール（メルカプト、アルキルチオール、アリールチオールなど）、任意選択的に置換されたスルフィニル又はスルホニル（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など）、ニトロ、又はシアノである。

【００５５】

いくつかの実施形態において、置換基は、０～３の範囲の数の、ハロゲン、－Ｒ’、－ＯＲ’、＝Ｏ、＝ＮＲ’、＝Ｎ－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＳＲ’、－ＳｉＲ’Ｒ’’Ｒ’’’、（＝Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ’、－Ｃ$_{2}$ＯＲ’、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’Ｃ（＝Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’’Ｒ’’’、－Ｎ$_{2}$－ＮＲ’－ＳＲ’’Ｒ’’’、－ＮＲ$_{2}$’Ｒ’’Ｃ、Ｏ－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_{2}$）＝ＮＨ、－ＮＲ’Ｃ（ＮＨ$_{2}$）＝ＮＨ、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_{2}$）＝ＮＲ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ$_{2}$ＯＲ’、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’Ｓ$_{2}$ＯＲ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ$_{3}$、－ＣＨ（Ｐｈ）$_{2}$、パーフルオロ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、及びパーフルオロ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルから独立して選択され、０、１又は２個の置換基を有する基が特に好ましい。Ｒ’、Ｒ’’及びＲ’’’は、それぞれ独立して、水素、非置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル及びヘテロアルキル、１～３個のハロゲンで置換され

たＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル及びヘテロアルキル、非置換アリール、１～３個のハロゲンで置換されたアリール、非置換アルキル、アルコキシ若しくはチオアルコキシ基、又はアリール－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル基を指す。Ｒ’及びＲ’’が同じ窒素原子に結合しているとき、それらは窒素原子と一緒になって５員、６員又は７員の環を形成することができる。したがって、－ＮＲ’Ｒ’’には、１－ピロリジニル及び４－モルホリニルが含まれる。アリール基が１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニルであるとき、置換又は非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_7$スピロシクロアルキル基で置換されていてもよい。Ｃ$_3$～Ｃ$_7$スピロシクロアルキル基は、「シクロアルキル」について本明細書で定義されるのと同じ様式で置換されていてもよい。

いくつかの実施形態において、置換基は、ハロゲン、－Ｒ’、－ＯＲ’、＝Ｏ、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＳＲ’、－ＳｉＲ’Ｒ’’Ｒ’’’、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（＝Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＣＯ$_2$Ｒ’、－ＮＲ’－ＳＯ$_2$ＮＲ’’Ｒ’’’、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’ＳＯ$_2$Ｒ’、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、パーフルオロＣ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ及びパーフルオロＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、上で定義されるとおりである。

【００５６】

いくつかの実施形態において、置換基は、置換若しくは非置換のヘテロ原子、置換若しくは非置換の０～３個のヘテロ原子含有Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル又はＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキル）、置換若しくは非置換の０～３個のヘテロ原子含有Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル（例えば、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル）、置換又は非置換の０～３個のヘテロ原子含有Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル（例えば、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル）、又は、置換若しくは非置換の０～３個のヘテロ原子含有Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリール（例えば、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$アリール）から独立して選択され、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、リン、硫黄、又は窒素である。

【００５７】

いくつかの実施形態において、置換基は、アルデヒド基、アルジミン基、アルカノイルオキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルオキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アミン基、アゾ基、ハロゲン基、カルバモイル基、カルボニル基、カルボキサミド基、カルボキシル基、シアニル基、エステル基、ハロホルミル基、ヒドロペルオキシル基、ヒドロキシル基、イミン基、イソシアニド基、イソシアネート基、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、硝酸塩基、ニトリル基、亜硝酸塩基、ニトロ基、ニトロソ基、リン酸塩基、ホスホノ基、スルフィド基、スルホニル基、スルホ基、スルフヒドリル基、チオール基、チオシアニル基、トリフルオロメチル基、及びトリフルオロメチルエーテル基（ＯＣＦ$_3$）から独立して選択される。

【００５８】

好ましい置換基は、本明細書に開示され、表、構造、実施例、及び特許請求の範囲に例示されており、本開示の異なる化合物にわたって適用され得る。例えば、所与の化合物の置換基は、他の化合物と組み合わせて使用することができる。

【００５９】

反応生成物を互いに、及び／又は出発物質から分離することが有利な場合がある。各工程又は一連の工程の所望の生成物は、当該分野で一般的な技術によって所望の均質度まで分離及び／又は精製（以下、分離）される。典型的には、このような分離には、多相抽出、溶媒若しくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーが含まれる。クロマトグラフィーには、例えば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧及び低圧液体クロマトグラフィーの方法及び装置；小規模分析；模擬移動床（「ＳＭＢ」）及び分取薄層クロマトグラフィー又は分取厚層クロマトグラフィー、並びに小規模薄層クロマトグラフィー及びフラッシュクロマトグラフィーの技術など、様々な方法が含まれ得る。当業者は、このような技術を適用して所望の分離を達成することができる。

【００６０】

本開示において使用され得る好適な溶媒の非限定的な例としては、水、メタノール（ＭｅＯＨ）、エタノール（ＥｔＯＨ）、ジクロロメタンすなわち塩化メチレン（CH_2Cl_2）、トルエン、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、酢酸メチル（ＭｅＯＡｃ）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、ヘプタン、酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ）、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－ＢｕＯＡｃ）、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、２－メチルテトラヒドロフラン（２－Ｍｅ　ＴＨＦ）、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、ｔｅｒｔ－ブタノール、ジエチルエーテル（Et_2O）、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、１，４－ジオキサン、及びＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）が挙げられる。

【００６１】

本開示において使用され得る好適な塩基の非限定的な例としては、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＫＯｔＢｕ）、炭酸カリウム（K_2CO_3）、Ｎ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）、トリエチルアミン（Et_3N；ＴＥＡ）、ジイソプロピル－エチルアミン（ｉ－Pr_2EtN；ＤＩＰＥＡ）、ピリジン、水酸化カリウム（ＫＯＨ）、水酸化ナトリウム（ＮａＯＨ）、水酸化リチウム（ＬｉＯＨ）、及びナトリウムメトキシド（ＮａＯＭｅ；$NaOCH_3$）が挙げられる。

【００６２】

「対象」という用語は、ヒトを含む動物を指す。

【００６３】

「治療有効量」という用語は、投与される化合物の所望の効果（例えば、疾患又は状態の改善、疾患又は状態の重篤度の軽減、及び／又は疾患又は状態、例えば、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される疾患又は状態の進行の低減）を生み出す化合物の量を指す。疾患又は状態は、調節不全、例えば異常なフェロトーシスに関与し得る。治療有効量の正確な量は、治療の目的によって異なり、当業者であれば公知の技術を用いて確認できるであろう（例えば、Ｌｌｏｙｄ（１９９９），Ｔｈｅ　Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇを参照）。

【００６４】

本明細書で使用される場合、用語「治療」及びその同義語は、疾患進行を遅延又は停止することを指す。本明細書で使用される「治療」及びその同義語には、完全又は部分寛解、疾患又は状態又はその症状の治癒、疾患又は状態（例えば、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害）のリスクの低下が含まれるが、これらに限定されない。疾患又は状態は、調節不全、例えば異常なフェロトーシスに関与し得る。これらの症状のいずれかの重篤度の改善又は軽減は、当該技術分野で公知の方法及び技術に従って評価することができる。

【００６５】

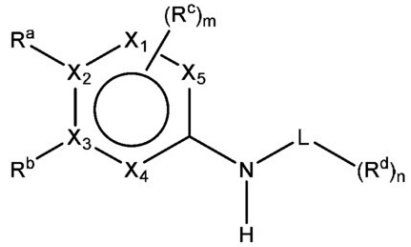
「約」及び「およそ」という用語は、百分率などの数に関連して使用される場合、指定された数及び当業者によって認識される数の範囲（例えば、百分率の範囲、例えば、特定のポイント値に対して±１０％の範囲）を含む。

【００６６】

ＩＩ．化合物及び組成物

第１の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式Ｉ：

【化４】



式（Ｉ）

［式中、
Ｌは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はＣであり；
X_1、X_2、X_3、X_4及びX_5は、それぞれ独立して、Ｃ又はＮであり；
R^aは、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択され；
R^bは、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択され；
R^a及びR^bは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環又は複素芳香環を形成してもよく；
R^cは、各出現ごとに、ハロゲン、任意選択的に置換されたヘテロ原子、及び任意選択的に置換されたアルキルから独立して選択され；
R^b及び１つのR^cは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成してもよく；
R^dは、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；
ｍ及びｎはそれぞれ、０、１、２、３から独立して選択される整数である］の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

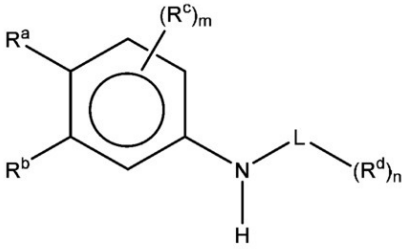
【００６７】

本明細書に開示される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。省略形の場合、又は慣例に従って、特定の原子（例えば、炭素原子Ｃ又は窒素原子Ｎ）に結合した特定の水素原子は、化学構造、式、又は記号では具体的には示されていない；水素原子は、特定の原子（例えば、Ｃ又はＮ）の原子価が満たされる程度まで存在すると見なされる。

【００６８】

第２の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩａ：

【化５】



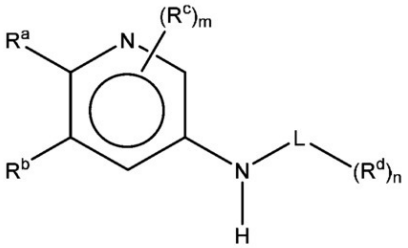
式IIa

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００６９】

第３の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｂ：

【化６】



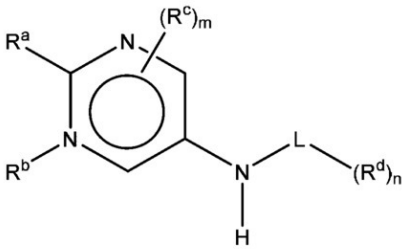
式IIb

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７０】

第４の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｃ：

【化７】



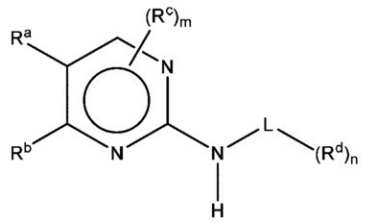
式IIc

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７１】

第５の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｄ：

【化８】



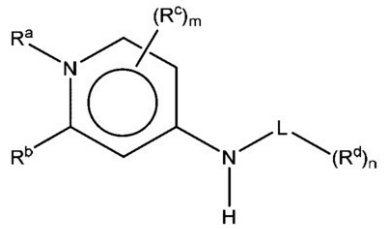
式IId

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７２】

第６の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｅ：

【化９】



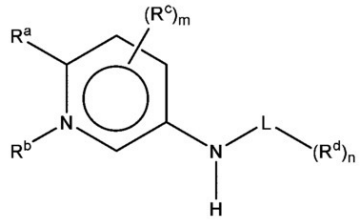
式IIe

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７３】

第７の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｆ：

【化１０】



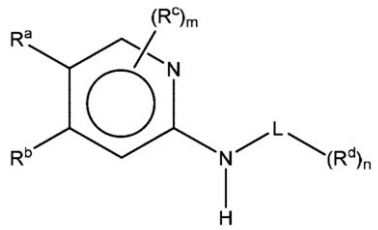
式IIf

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７４】

第８の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｇ：

【化１１】



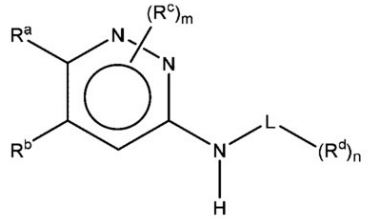
式IIg

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７５】

第９の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｈ：

【化１２】



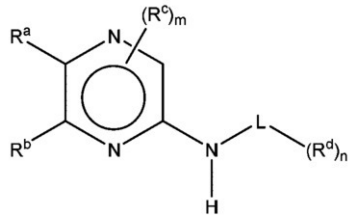
式IIh

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７６】

第１０の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｉ：

【化１３】



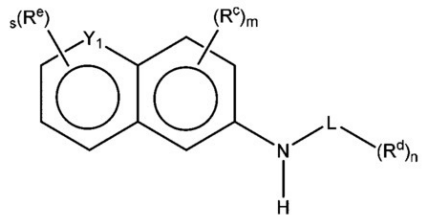
式IIi

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７７】

第１１の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩｊ：

【化１４】



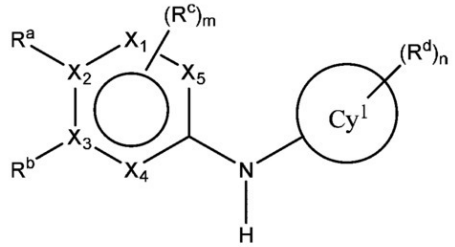
式IIj

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００７８】

第１２の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩＩａ：

【化１５】



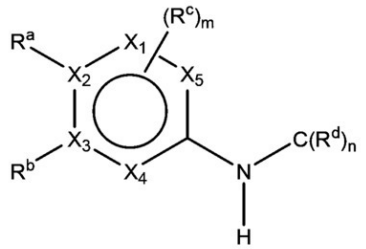
式IIIa

［式中、Ｃｙ^{1}は、３～１０員のシクロアルキル又は３～１０員のヘテロシクリルであり、本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである］の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

【００７９】

第１３の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＩＩｂ：

【化１６】



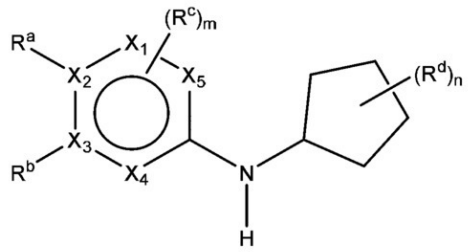
式IIIb

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８０】

第１４の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＶａ：

【化１７】



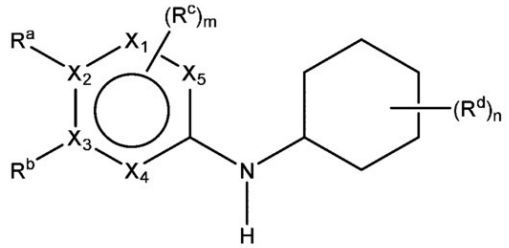
式IVa

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８１】

第１５の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＶｂ：

【化１８】



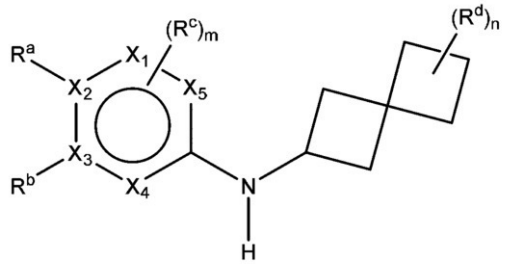
式IVb

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８２】

第１６の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＶｃ：

【化１９】



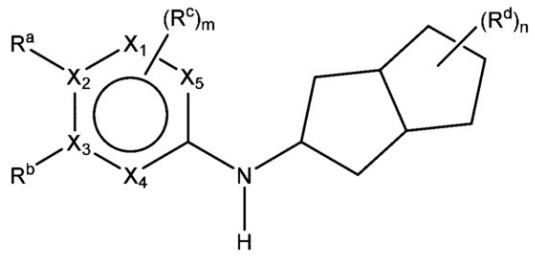
式IVc

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８３】

第１７の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＶｄ：

【化２０】



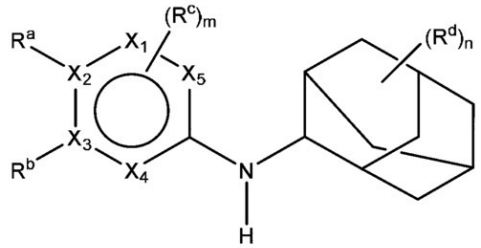
式IVd

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８４】

第１８の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＶｅ：

【化２１】



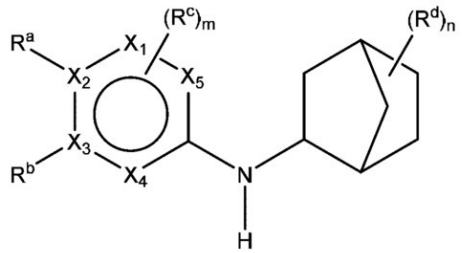
式IVe

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８５】

第１９の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＩＶｆ：

【化２２】



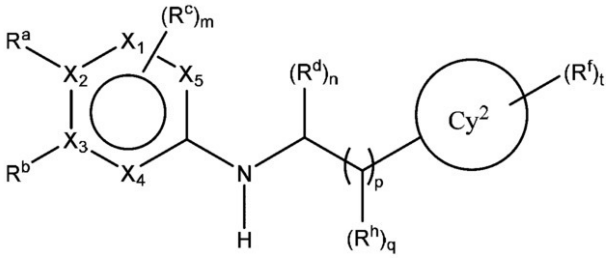
式IVf

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８６】

第２０の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式Ｖａ：

【化２３】



式Ｖａ

［式中、Ｃｙ^{2}は、３～１０員のシクロアルキル又は３～１０員のヘテロシクリルであり；Ｒ^{f}は、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；Ｒ^{h}は、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、及び任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；ｎは０、１、及び２から選択される整数であり；ｐは０、１、２、３、４、及び５から選択される整数であり；ｑは０、１、及び２から選択される整数であり；ｔは、０、１、２、及び３から独立して選択される整数であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである］の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

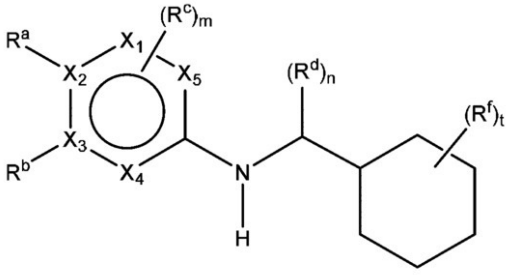
【００８７】

第２１の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、ｎは０であり、ｑは０であり、ｐは０、１、２、及び３の各出現であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８８】

第２２の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＶＩａ：

【化２４】



式ＶＩａ

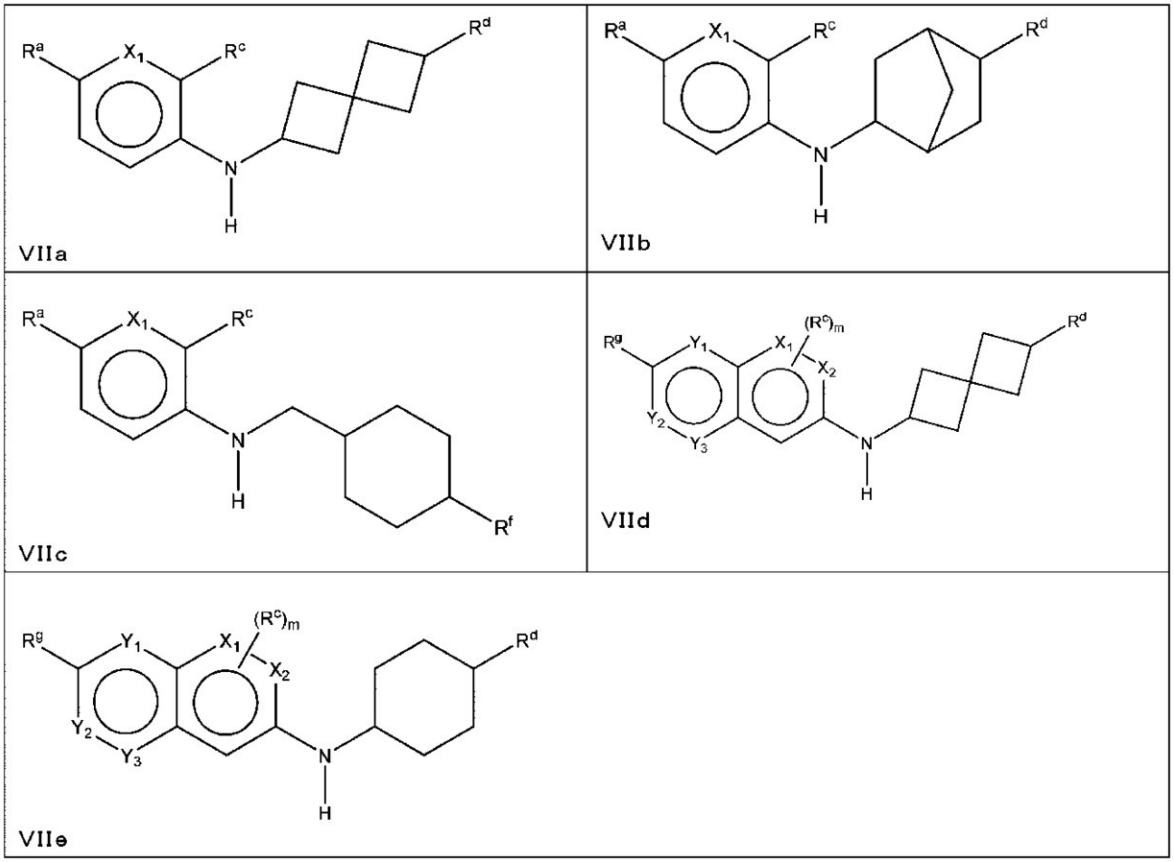
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００８９】

第２３の実施形態において、本開示の化合物は、以下の構造式ＶＩＩａ～ＶＩＩｅ：

【００９０】

【表１】



【００９１】

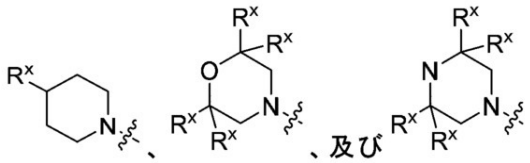
［式中、

X_1及びX_2は独立してＣ又はＮであり；

Y_1、Y_2、及びY_3は独立してＣ又はＮであり；

R^aは、

【化２５】



（式中、R^xは、各出現ごとに、Ｈ、CF_3、－CH_3及び－CH_2CH_3から独立して選択される）から選択され；

R^cは、ハロゲン、C_1～C_2アルキル、及びC_1～C_2アルコキシから選択され；

R^dはNH_2及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択され；

R^fは、NH_2及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択され；

ｍは０又は１であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである］の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩である。

【００９２】

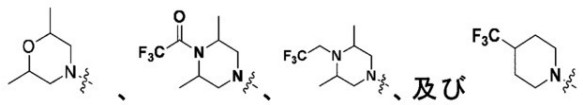
第２４の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^eは、各出現ごとに、５～６員のシクロアルキル及び５～６員のヘテロシクリルから独立して選択さ

れ；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００９３】

第２５の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^eは、

【化２６】



から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００９４】

第２６の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^fは、各出現ごとに、ハロゲン、シアノ、C_1～C_{10}アルキル、フェニル、５～７員のヘテロアリール、フェニル、３～１０員のヘテロシクリル、C_3～C_{10}シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）R^s、C_2～C_{10}アルケニル、＝Ｏ、＝NR^pR^q；－Ｃ（＝Ｏ）OR^s、－Ｃ（＝Ｏ）NR^pR^q、$-NR^pR^q$、及び$-NR^pC(=O)R^s$から独立して選択され、

R^fのC_1～C_{10}アルキル及びC_2～C_{10}アルケニルは、それぞれ、５～７員のヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、$-OR^s$、－Ｃ（＝Ｏ）NR^pR^q、$-NR^pC(=O)NR^qR^r$、及び$-NR^pR^q$から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

R^fの３～１０員のヘテロシクリル及びC_3～C_{10}シクロアルキル、並びにR^fのC_1～C_{10}アルキル及びC_2～C_{10}アルケニルの３～１０員のヘテロシクリル及びC_3～C_6シクロアルキルは、それぞれ、＝Ｏ、並びにハロゲン及び$-OR$から選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

R^fのフェニル及び５～７員のヘテロアリール、並びにR^fのC_1～C_{10}アルキル及びC_2～C_{10}アルケニルの５～７員のヘテロアリールは、それぞれ、ハロゲン及び$-OR^s$から選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

R^p、R^q及びR^rは、各出現ごとに、水素、C_3～C_{10}シクロアルキル及びC_1～C_{10}アルキルから独立して選択され、R^p、R^q及びR^rのC_3～C_{10}シクロアルキル及びC_1～C_{10}アルキルは、それぞれ、ハロゲン、$-OR^s$及び－Ｃ（＝Ｏ）OR^sから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

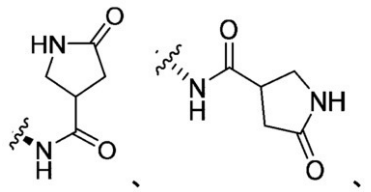
R^sは、各出現ごとに、Ｈ、C_3～C_{10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、並びにハロゲン、C_3～C_{10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、及びC_1～C_6アルコキシから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたC_1～C_{10}アルキルから独立して選択され、

R^sのC_3～C_{10}シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリル、並びにR^sのC_1～C_{10}アルキルのC_3～C_{10}シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲンにより任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルの１～３個の基で任意選択的に置換され、R^sのC_1～C_{10}アルキルのC_1～C_6アルコキシは、ハロゲンの１～３個の基で任意選択的に置換され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００９５】

第２７の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^fは、各出

現ごとに、Ｈ、メチル、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、
【化２７】



－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、及び－ＮＨＢｏｃから選択される。

【００９６】

第２８の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{a}は、存在しないか、又は水素、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、フェニル、５～７員のヘテロアリール、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^s、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^s、－ＮＲ^{p}Ｒ^q、－ＯＲ^{s}から選択され、

Ｒ^{a}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、フェニル、及び５～７員のヘテロアリールは、それぞれ、ハロゲン、ＯＲ^s、及び１～３個のハロゲン基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{a}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニルは、それぞれ、ハロゲン、３～１０員のヘテロシクリル、及び－ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{p}及びＲ^{q}は、各出現ごとに、水素、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、Ｒ^{p}及びＲ^{q}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルは、それぞれ、ハロゲン、－ＯＲ^{s}及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

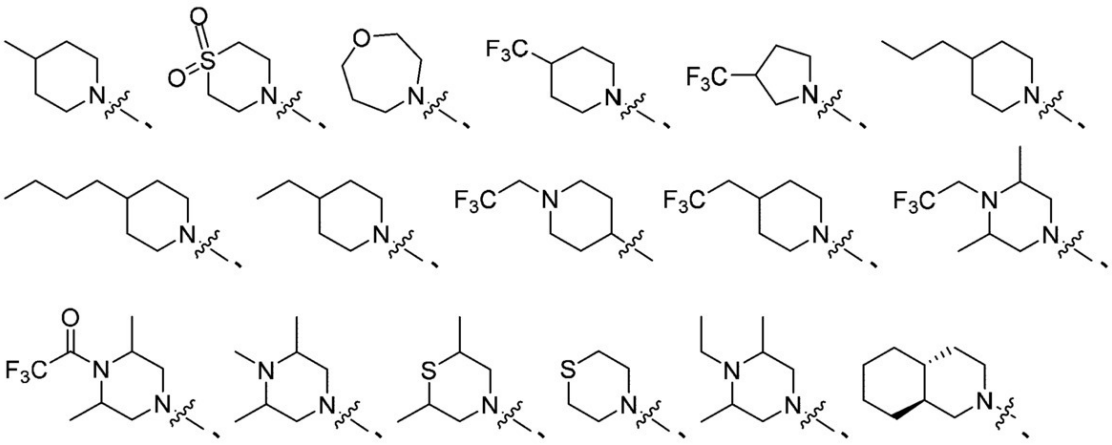
Ｒ^{s}は、各出現ごとに、Ｈ、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、５～６員のアリール、並びにハロゲン、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択され、Ｒ^{s}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリル、並びにＲ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲンで任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルの１～３個の基で任意選択的に置換され、Ｒ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシは、ハロゲンで任意選択的に置換された１～３個の基で任意選択的に置換され；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００９７】

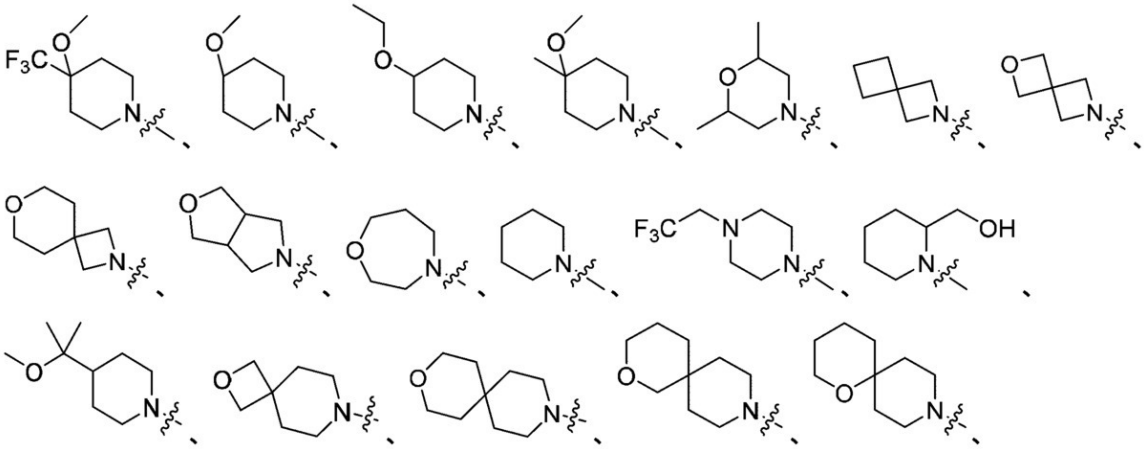
第２９の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互ｌ変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{a}は存在しないか、又はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、

【化２８】



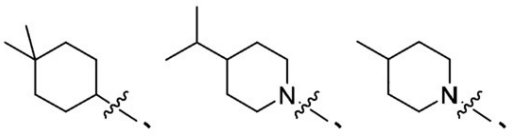
－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）２、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＮＨＣＨ２ＣＦ３、－Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＦ３、－Ｏ（ＣＨ２）３ＣＨ３、－Ｏ（ＣＨ２）２ＣＨ３、－（ＣＨ２）２ＣＨ３、－（ＣＨ２）４ＣＨ３、－（ＣＨ２）３ＣＨ３、

【化２９】



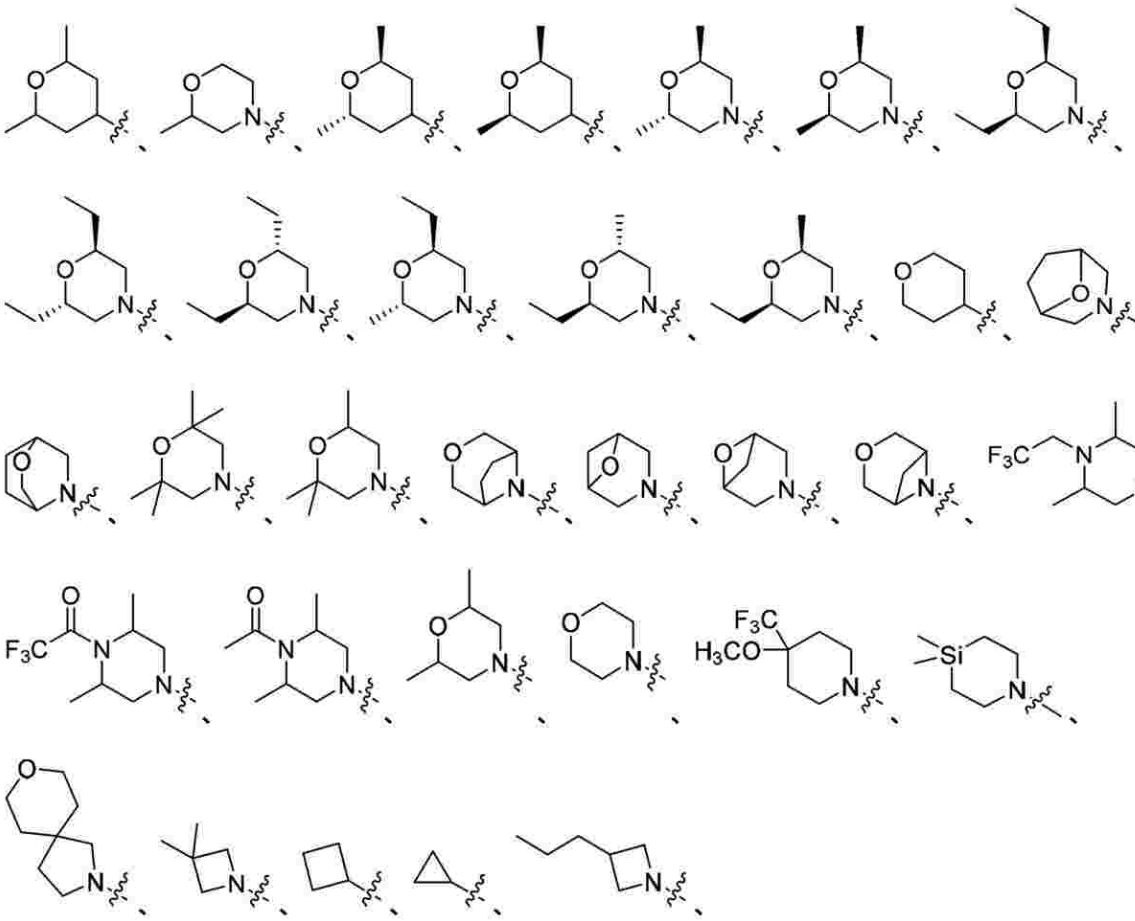
－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）（ＣＨ２）４ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）（ＣＨ２）３ＯＣＨ３、

【化３０】



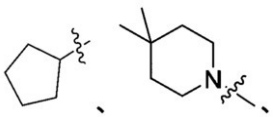
－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）３、

【化３１】



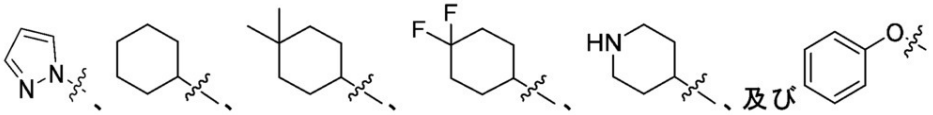
－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｏ（ＣＨ２）２ＯＣＨ２ＣＨ３、－ＯＣＨ２ＣＨ３、－（ＣＨ２）２ＯＣＨ３、－（ＣＨ２）３ＯＣＨ２ＣＨ３、

【化３２】



－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＦ３、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）２、

【化３３】

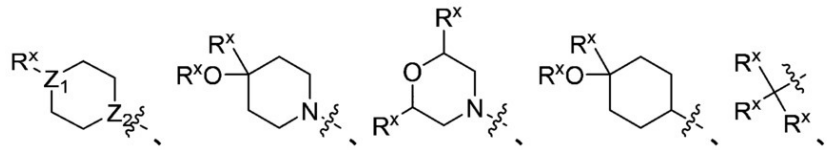


から選択され；本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【００９８】

第３０の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒａは、

【化３４】



－ＯＲ^{x}、及び－ＣＨ$_{2}$Ｒ^{x}から選択され、Ｚ$_{1}$及びＺ$_{2}$は、Ｃ及びＮから独立して選択され、Ｒ^{x}は、各出現ごとに、１～３個のハロゲン基で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルから独立して選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

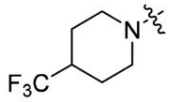
【００９９】

第３１の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{b}は、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}、ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びハロゲンから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで任意選択的に置換された５～６員のヘテロシクリルから選択され、Ｒ^{p}及びＲ^{q}は、それぞれ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され、Ｒ^{b}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ並びにＲ^{p}及びＲ^{q}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルは、それぞれ、ハロゲンから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１００】

第３２の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{b}は、存在しないか、又はＨ、メチル、エチル、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、Ｆ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃｌ、ＣＮ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、及び

【化３５】



であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１０１】

第３３の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{b}は、存在しないか、又はハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルコキシから選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

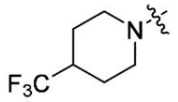
【０１０２】

第３４の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{c}は、各出現ごとに、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}、ＣＮ、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択され、Ｒ^{p}及びＲ^{q}は、それぞれ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され、Ｒ^{b}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、並びにＲ^{p}及びＲ^{q}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルは、それぞれ、ハロゲンから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１０３】

第３５の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{c}は、メチル、エチル、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、Ｆ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃｌ、ＣＮ、

【化３６】



及び－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１０４】

第３６の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{c}は、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_2$アルコキシから選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１０５】

第３７の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、Ｒ^{d}は、各出現ごとに、存在しないか、又はハロゲン、シアノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、フェニル、５～７員のヘテロアリール、フェニル、３～１０員のヘテロシクリル、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^s、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、＝Ｏ、＝ＮＲ^p；－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^s、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、－ＮＲ^{p}Ｒ^q、及び－ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{s}から独立して選択され、

Ｒ^{d}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルは、それぞれ、５～７員のヘテロアリール、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、－ＯＲ^s、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、－ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{q}Ｒ^r、及び－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{d}の３～１０員のヘテロシクリル及びＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、並びにＲ^{d}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルの３～１０員のヘテロシクリル及びＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルは、それぞれ、＝Ｏ、並びにハロゲン及び－ＯＲから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{d}のフェニル及び５～７員のヘテロアリール、並びにＲ^{d}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルの５～７員のヘテロアリールは、それぞれ、ハロゲン及び－ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^p、Ｒ^{q}及びＲ^{r}は、各出現ごとに、水素、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、Ｒ^p、Ｒ^{q}及びＲ^{r}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルは、それぞれ、ハロゲン、－ＯＲ^{s}及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

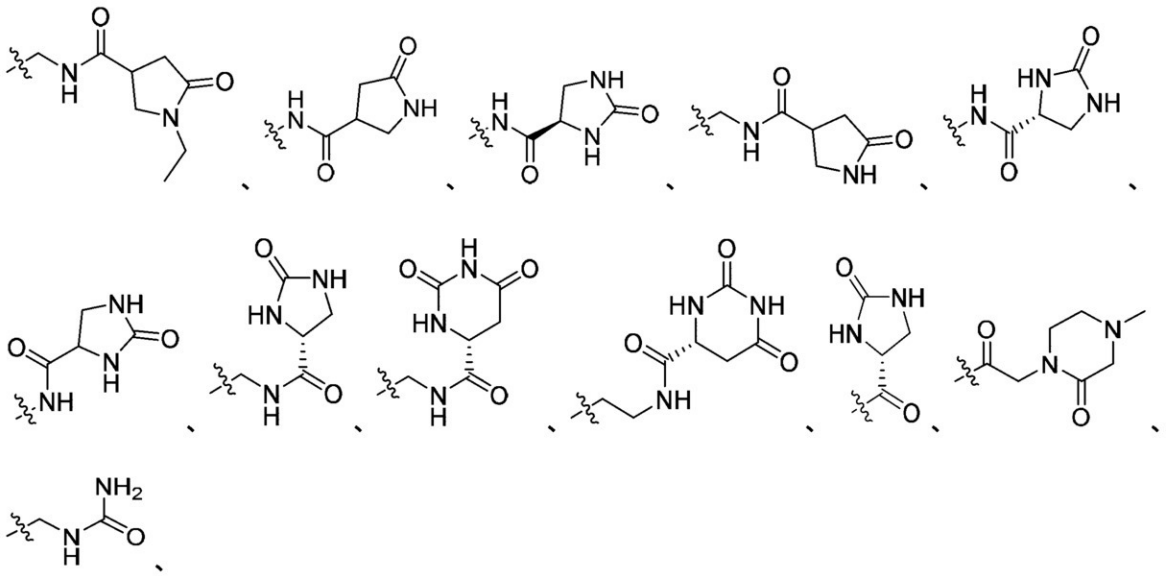
Ｒ^{s}は、各出現ごとに、Ｈ、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、並びにハロゲン、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、

Ｒ^{s}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリル、並びにＲ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリルは、それぞれ、ハロゲンにより任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルの１～３個の基で任意選択的に置換され、Ｒ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシは、ハロゲンの１～３個の基で任意選択的に置換され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１０６】

第３８の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^dは、存在しないか、又は

【化３７】

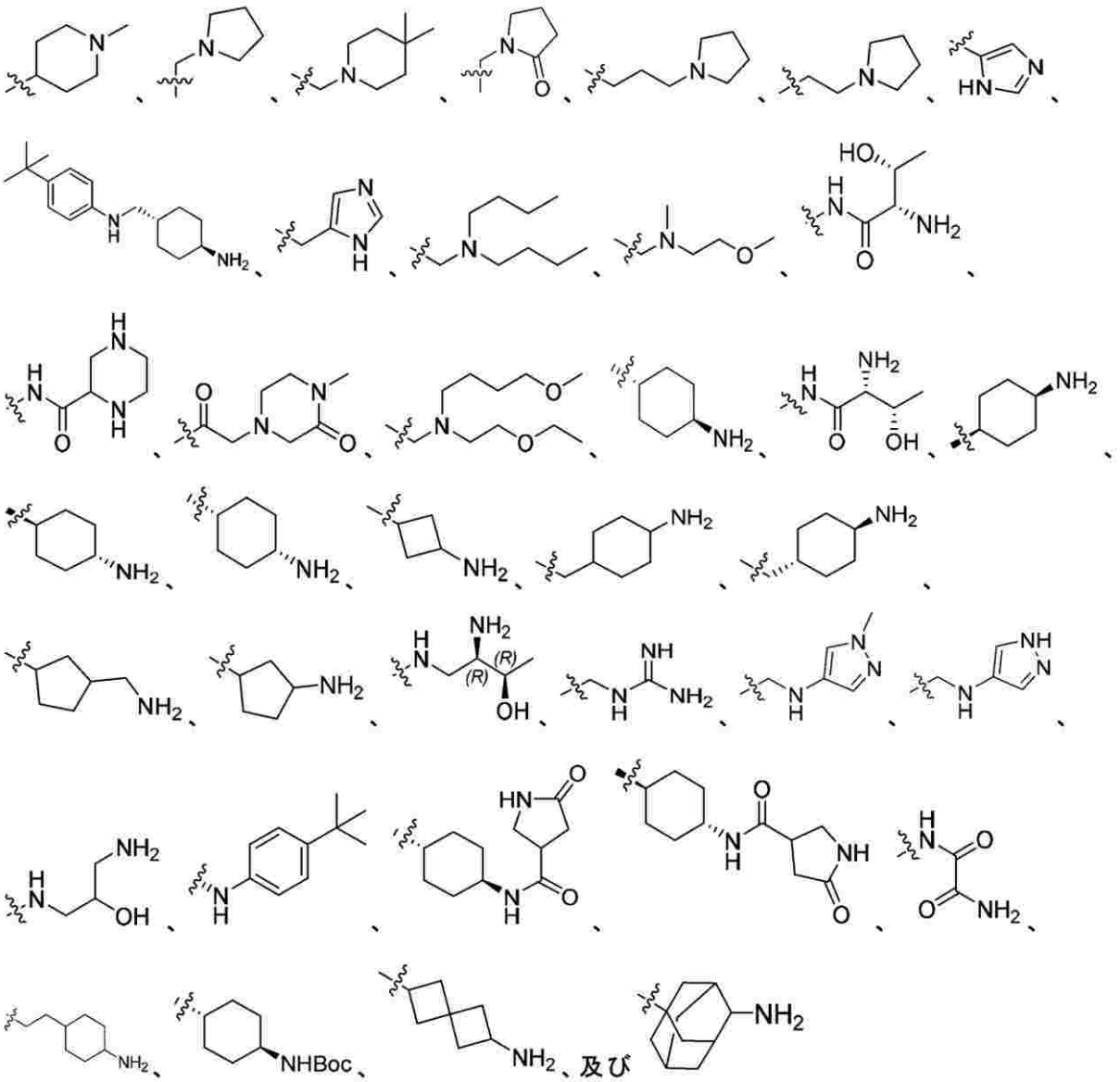


、

、

、

【化３８】



から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１０７】

第３９の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^dは、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルは、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、及び－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され、Ｒ^{p}及びＲ^{q}は、それぞれ、Ｈ及びＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

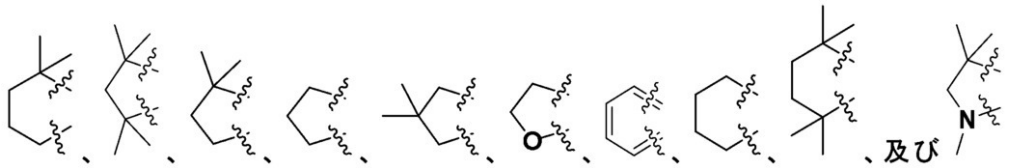
【０１０８】

第４０の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^a及びR^bは結合して、任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択される１～４個の基で任意選択的に置換された５～６員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成し；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１０９】

第４１の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^a及びR^bは結合して、

【化３９】



から選択される構造を形成し；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１１０】

第４２の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^b及びR^cは結合して、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される１～４個の基で任意選択的に置換された５～６員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成し；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか１つにおいて定義されているとおりである。

【０１１１】

第４３の実施形態において、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩において、R^b及びR^cは結合して、

【化４０】



から選択される構造を形成する。

【０１１２】

特定の実施形態において、本開示の少なくとも１つの化合物は、表１に描写される化合物１～５７３、その互変異性体、表１に描写される該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される。

【０１１３】

特定の実施形態において、本開示の少なくとも１つの化合物は、表１に描写される化合物５７４～６６１、その互変異性体、表１に描写される該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される。

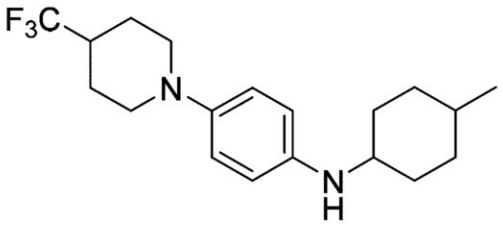
【０１１４】

本開示における特定の化合物を調製し、立体異性体の混合物として得た。例えば、化合物１２４を調製し、化合物の２つの立体異性体の１対０．３比の混合物（以下の段落では「１：０．３混合」と記載）として得た。立体異性体の比はＮＭＲによって求めた。

【０１１５】

本開示において、化合物が、接尾辞を有する化合物番号、例えば、「Ａ／Ｂ」又は「Ａ／Ｂ／Ｃ／Ｄ」で示される場合、それは、化合物の立体異性体、例えば、それぞれＡ及びＢとして示されるか、又はそれぞれＡ、Ｂ、Ｃ、及びＤとして示される２つ又は４つの立体異性体が調製され、単離され、試験されたことを意味する。例えば、

【化４１】



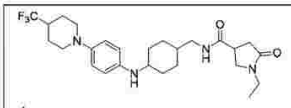
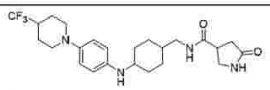
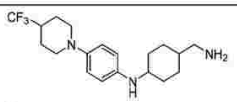
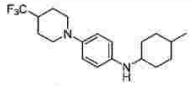
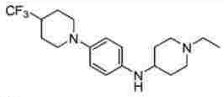
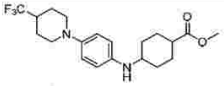
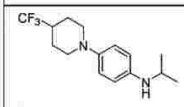
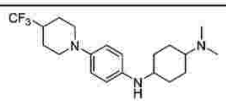
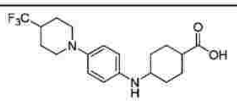
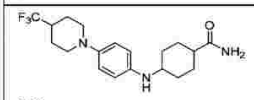
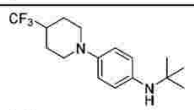
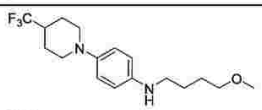
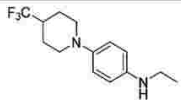
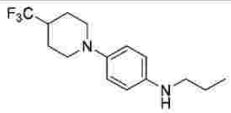
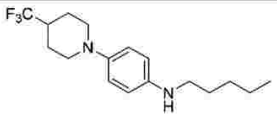
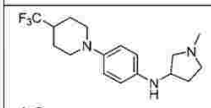
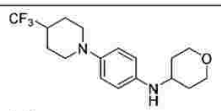
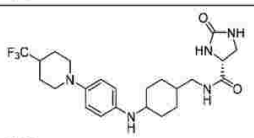
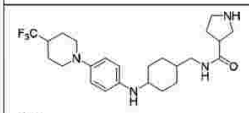
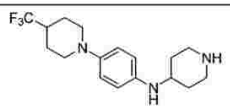
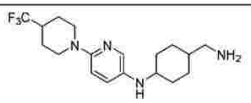
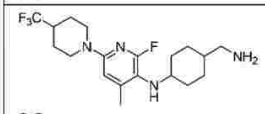
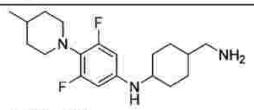
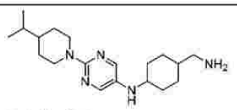
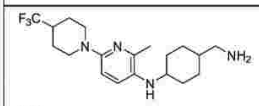
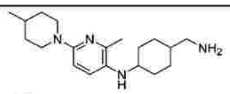
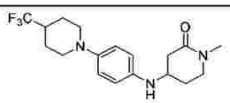
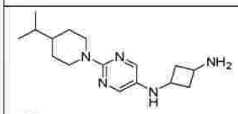
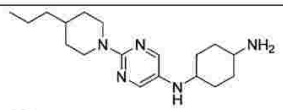
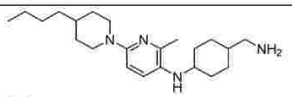
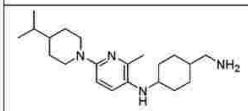
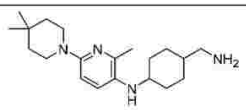
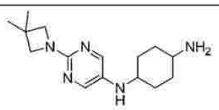
4A／B

は、化合物４の２つの立体異性体（４Ａ及び４Ｂ）を調製し、単離し（実施例１の段落を参照）、試験した（実施例２の段落を参照）ことを意味する。

【０１１６】

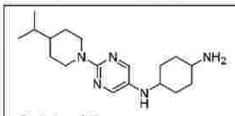
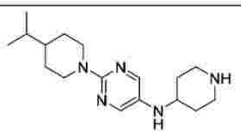
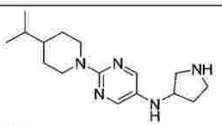
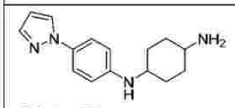
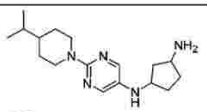
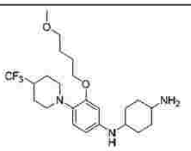
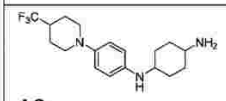
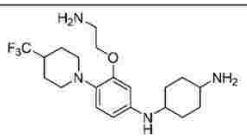
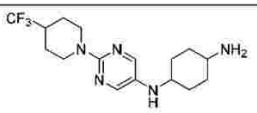
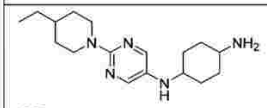
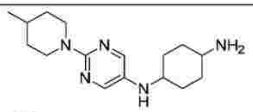
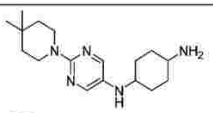
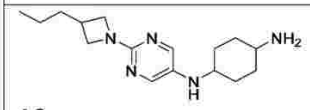
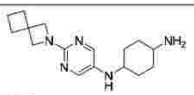
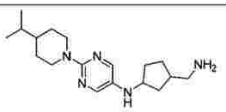
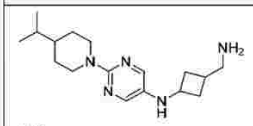
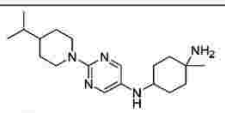
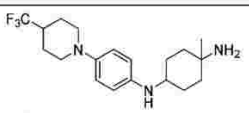
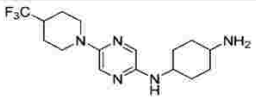
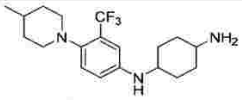
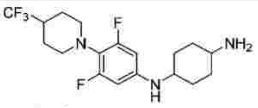
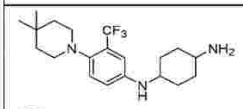
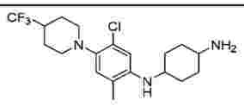
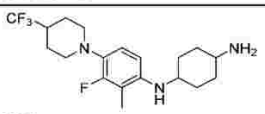
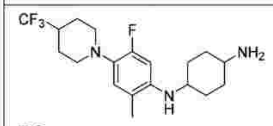
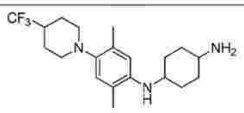
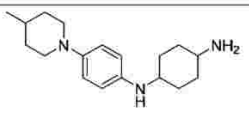
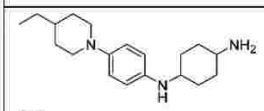
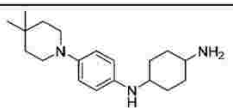
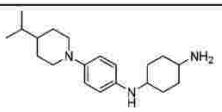
【表２－１】

表１．化合物１～５７３及び化合物５７４～６６１

 1	 2	 3
 4A／B	 5	 6A／B
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23A／B	 24A／B
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32A／B	 33A／B

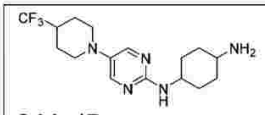
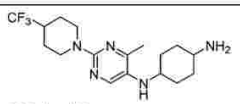
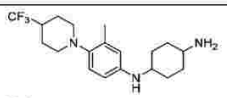
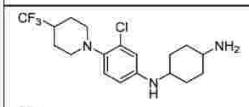
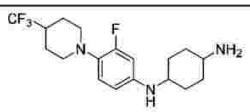
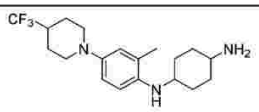
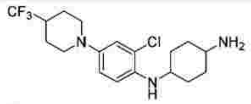
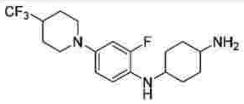
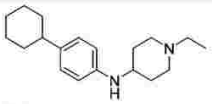
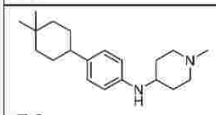
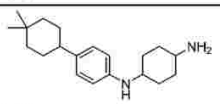
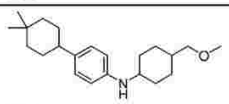
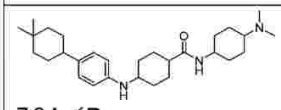
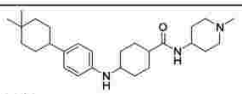
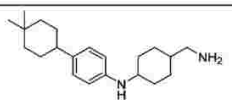
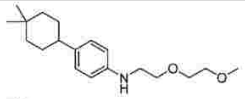
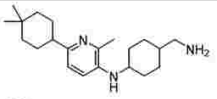
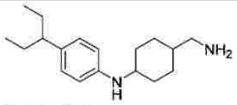
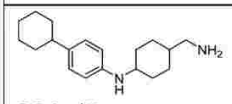
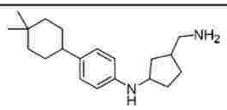
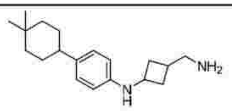
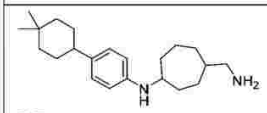
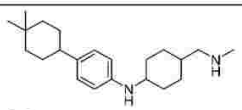
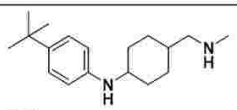
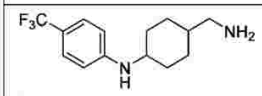
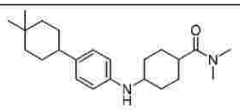
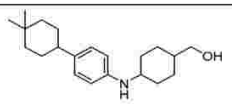
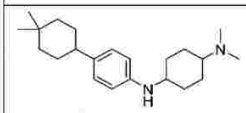
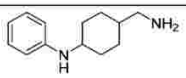
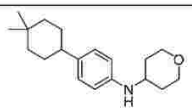
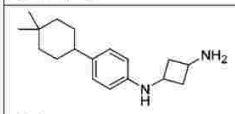
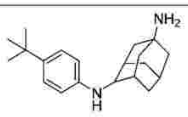
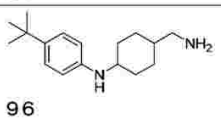
【表２－２】

（表１の続き）

 34A／B	 35	 36
 37A／B	 38	 39
 40	 41A／B	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53A／B	 54A／B
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63

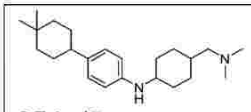
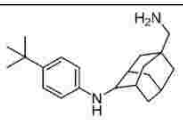
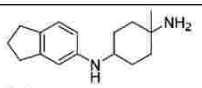
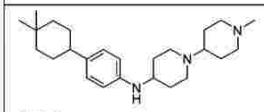
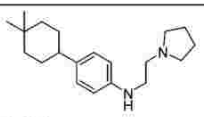
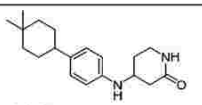
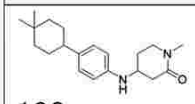
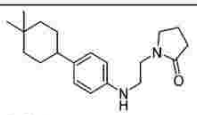
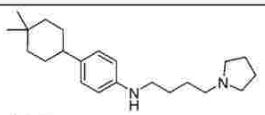
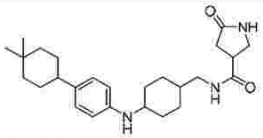
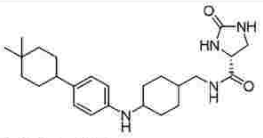
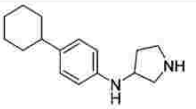
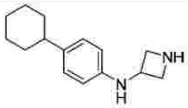
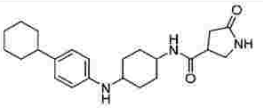
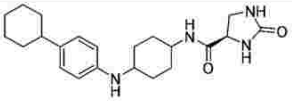
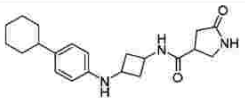
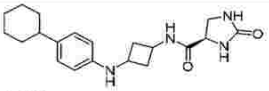
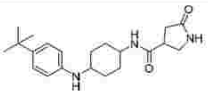
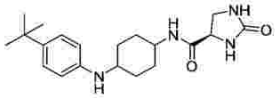
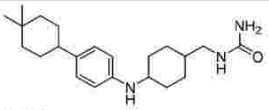
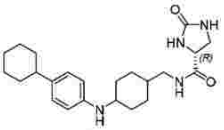
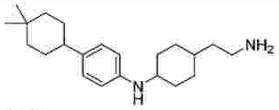
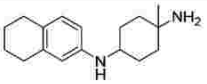
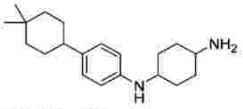
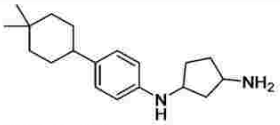
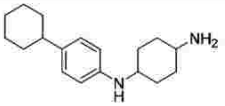
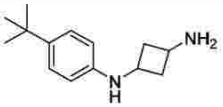
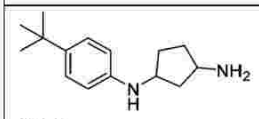
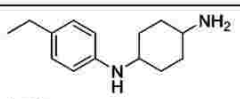
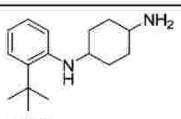
【表２－３】

（表１の続き）

 64A／B	 65A／B	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76A／B	 77	 78
 79	 80	 81A／B
 82A／B	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
 91A／B	 92	 93
 94	 95	 96

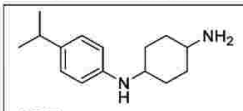
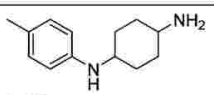
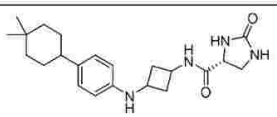
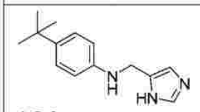
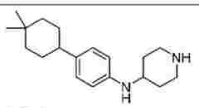
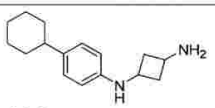
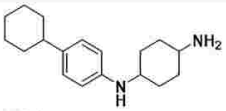
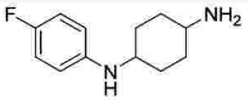
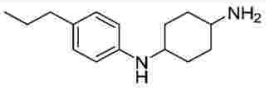
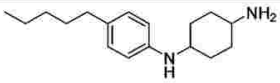
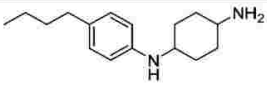
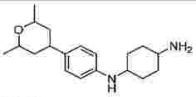
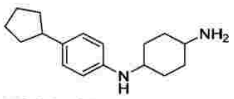
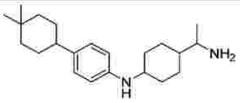
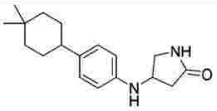
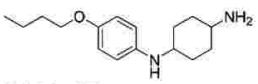
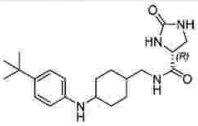
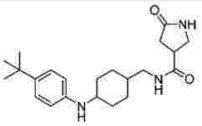
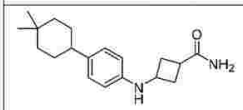
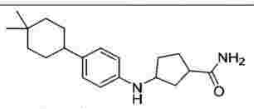
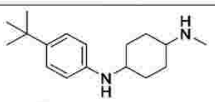
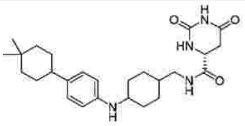
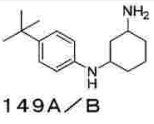
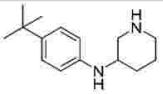
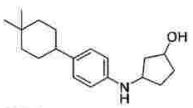
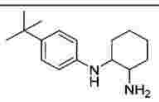
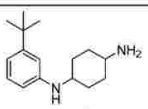
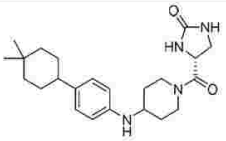
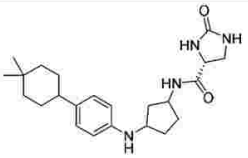
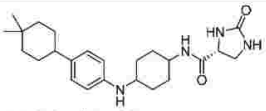
【表２－４】

（表１の続き）

 97A／B	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106A／B	 107A／B	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114A／B
 115A／B	 116	 117A／B
 118	 119	 120A／B
 121A／B	 122	 123
 124	 125	 126

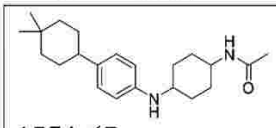
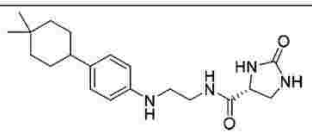
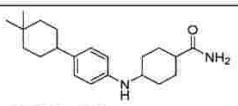
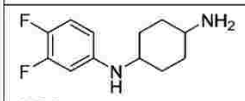
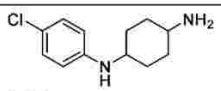
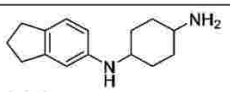
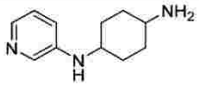
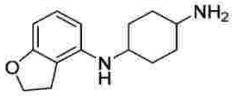
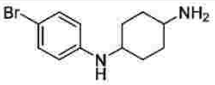
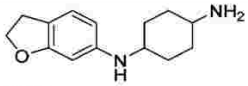
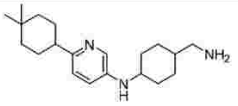
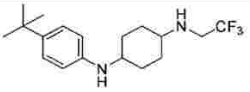
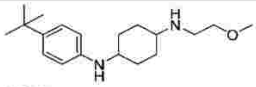
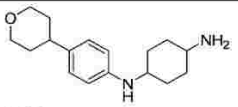
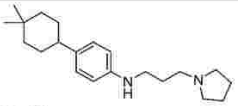
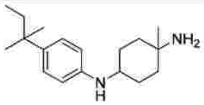
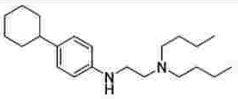
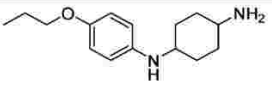
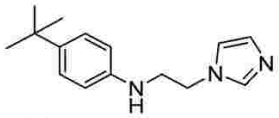
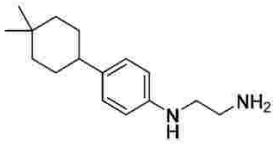
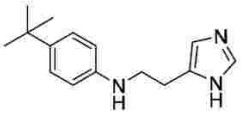
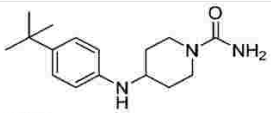
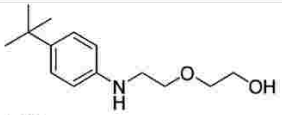
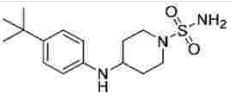
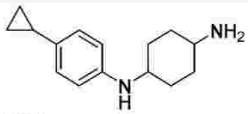
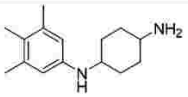
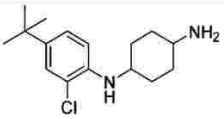
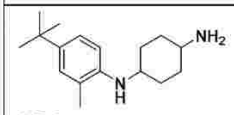
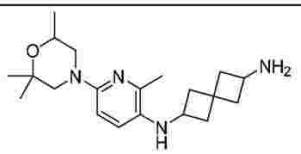
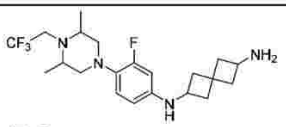
【表２－５】

（表１の続き）

 127	 128	 129
 130	 131	 132
 133	 134	 135A／B
 136	 137	 138
 139A／B	 140	 141
 142A／B	 143A／B	 144A／B
 145	 146A／B	 147
 148A／B	 149A／B	 150
 151	 152	 153A／B
 154	 155	 156A／B／C

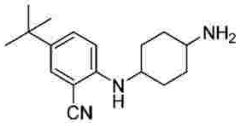
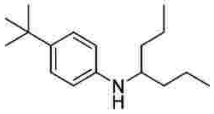
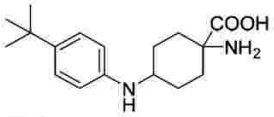
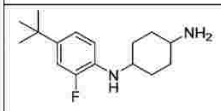
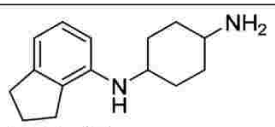
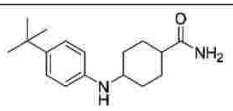
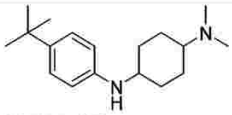
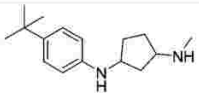
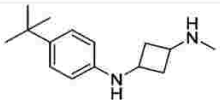
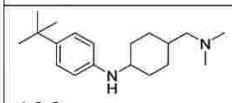
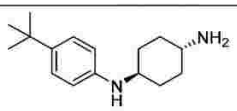
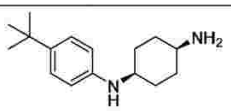
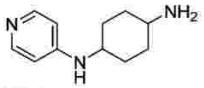
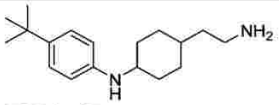
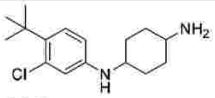
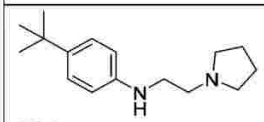
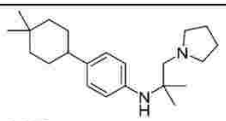
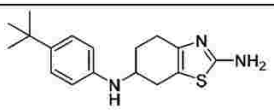
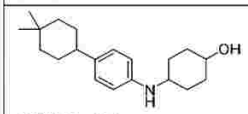
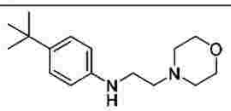
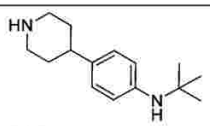
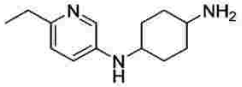
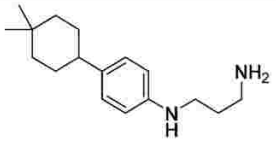
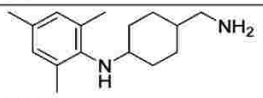
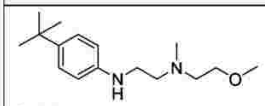
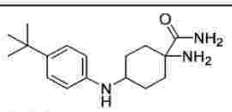
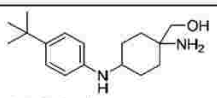
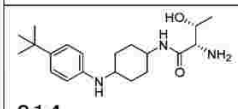
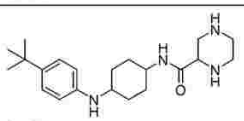
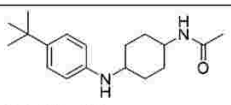
【表２－６】

（表１の続き）

 157A／B	 158	 159A／B
 160	 161	 162
 163	 164	 165
 166	 167	 168A／B
 169	 170	 171
 172	 173	 174
 175	 176	 177
 178	 179	 180
 181	 182A／B	 183A／B
 184	 185	 186

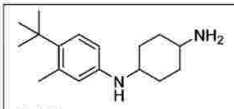
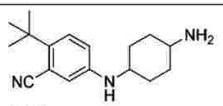
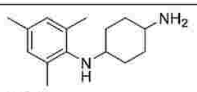
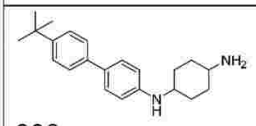
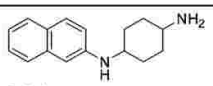
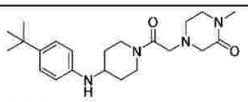
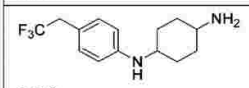
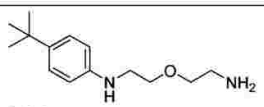
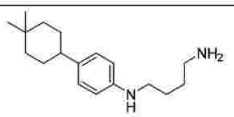
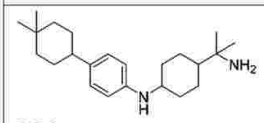
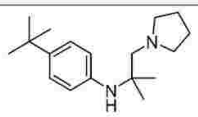
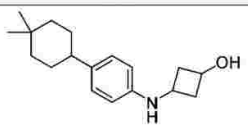
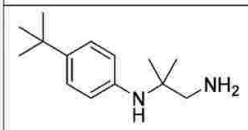
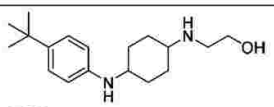
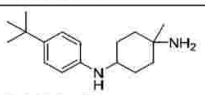
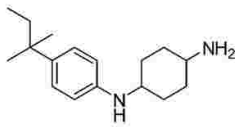
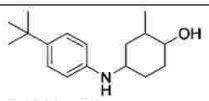
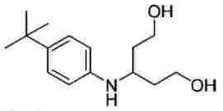
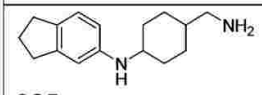
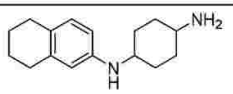
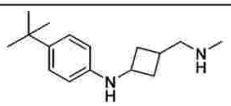
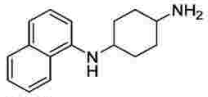
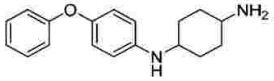
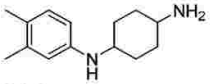
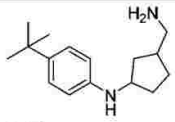
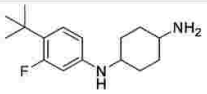
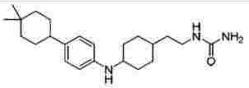
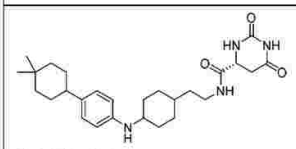
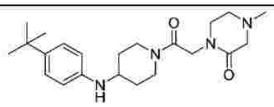
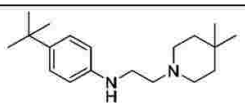
【表２－７】

（表１の続き）

 187	 188	 189
 190	 191A／B	 192
 193A／B	 194	 195
 196	 197	 198
 199	 200A／B	 201
 202	 203	 204
 205A／B	 206	 207
 208	 209	 210
 211	 212	 213A／B
 214	 215	 216A／B

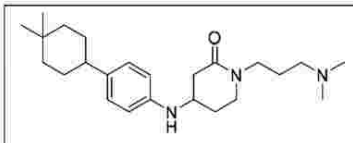
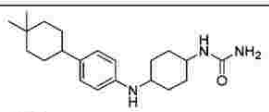
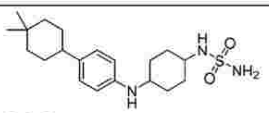
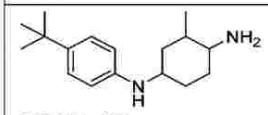
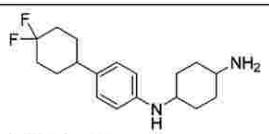
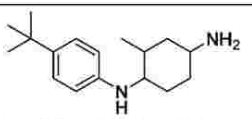
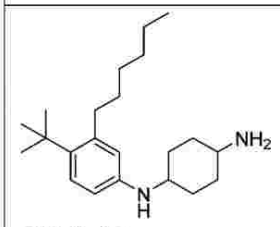
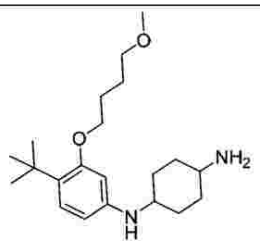
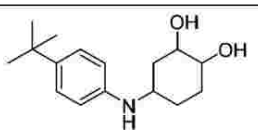
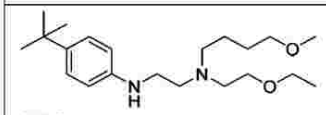
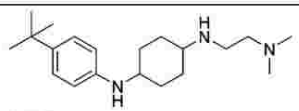
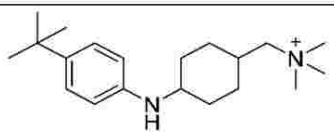
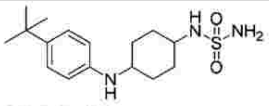
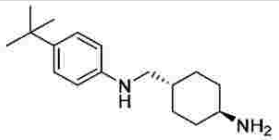
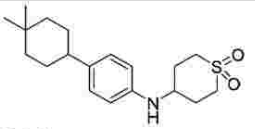
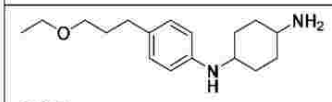
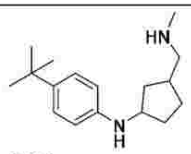
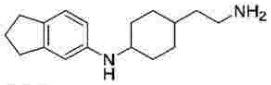
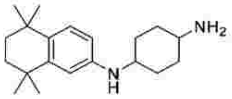
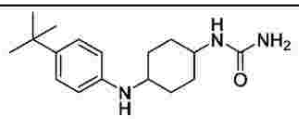
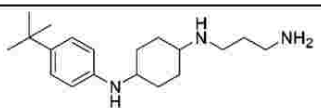
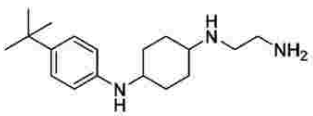
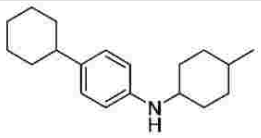
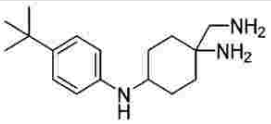
【表２－８】

（表１の続き）

 217	 218	 219
 220	 221	 222
 223	 224	 225
 226	 227	 228A／B
 229	 230	 231A／B
 232A／B	 233A／B	 234
 235	 236	 237
 238	 239	 240
 241	 242A／B	 243
 244A／B	 245	 246

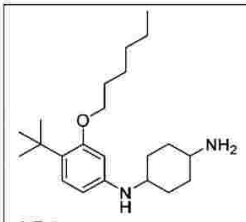
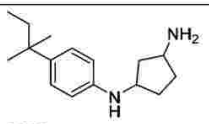
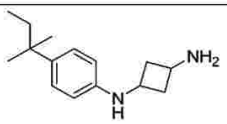
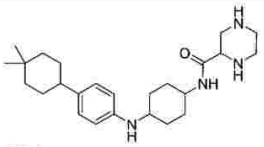
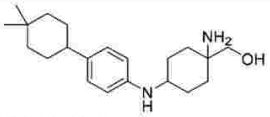
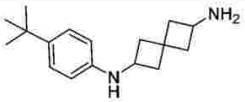
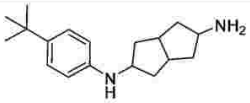
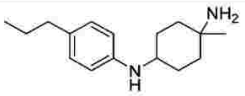
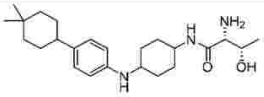
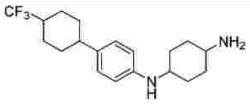
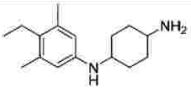
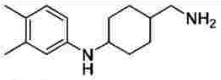
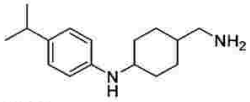
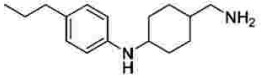
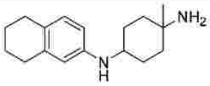
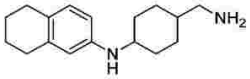
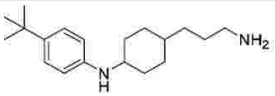
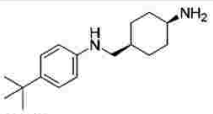
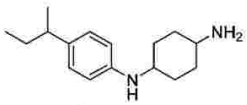
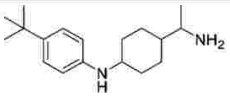
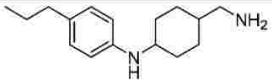
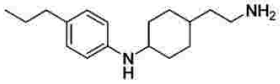
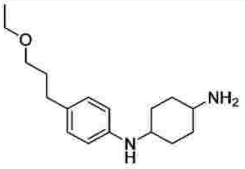
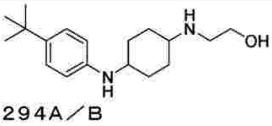
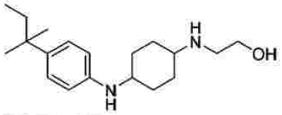
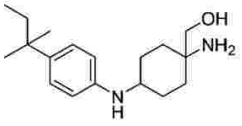
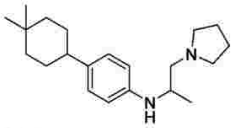
【表２－９】

（表１の続き）

 247	 248	 249
 250A／B	 251A／B	 252A／B／C／D
 253A／B	 254	 255
 256	 257	 258
 259A／B	 260	 261
 262	 263	 264
 265	 266A／B	 267
 268	 269	 270

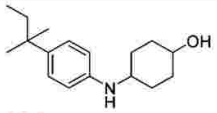
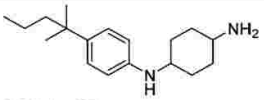
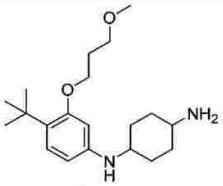
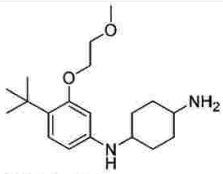
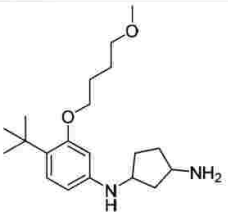
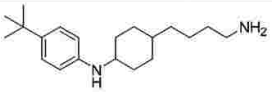
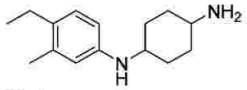
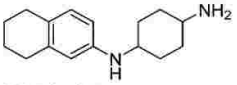
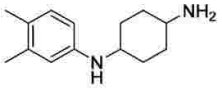
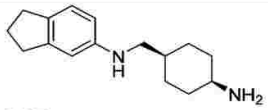
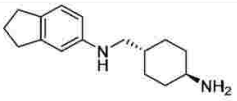
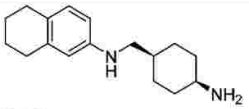
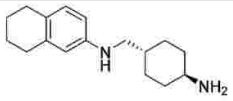
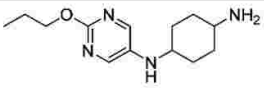
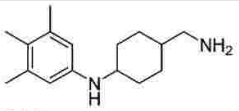
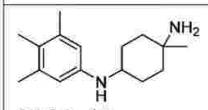
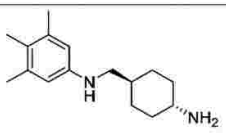
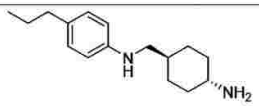
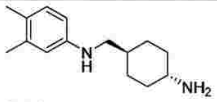
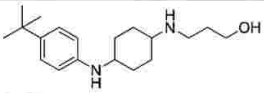
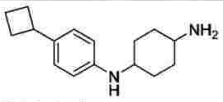
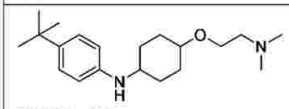
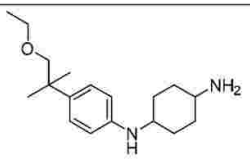
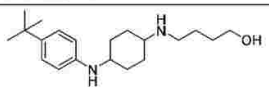
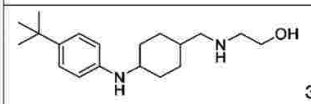
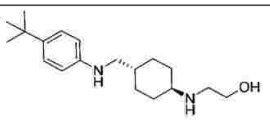
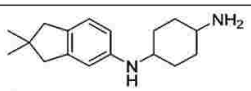
【表２－１０】

（表１の続き）

 271	 272	 273
 274	 275A／B	 276
 277	 278	 279
 280	 281	 282
 283	 284	 285
 286	 287	 288
 289A／B	 290	 291
 292	 293	 294A／B
 295A／B	 296A／B	 297

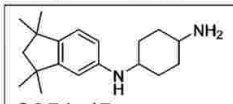
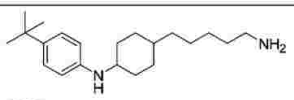
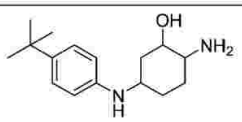
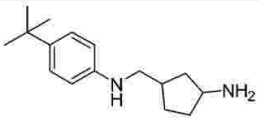
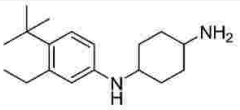
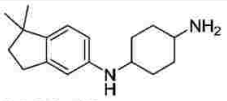
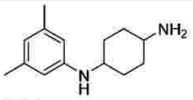
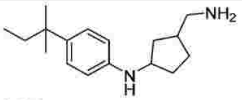
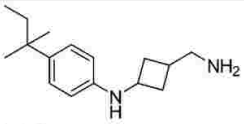
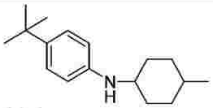
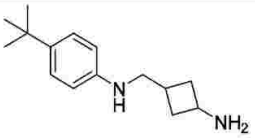
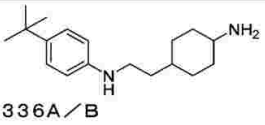
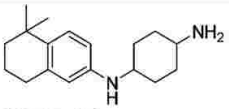
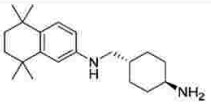
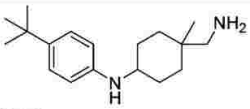
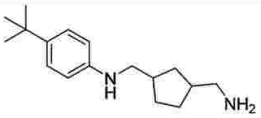
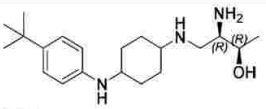
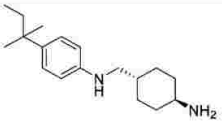
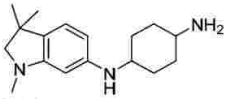
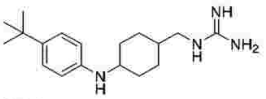
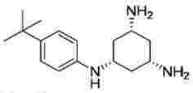
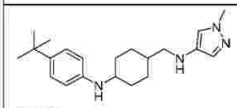
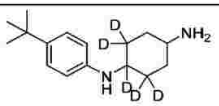
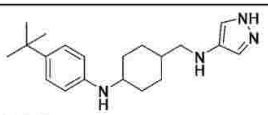
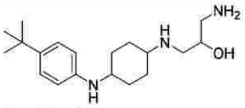
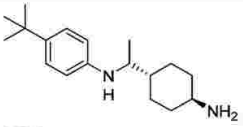
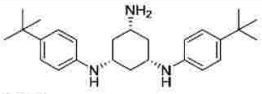
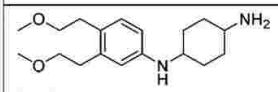
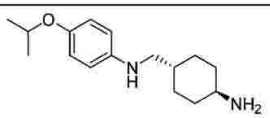
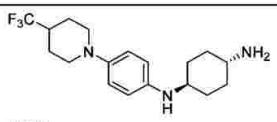
【表２－１１】

（表１の続き）

 298	 299A／B	 300A／B
 301A／B	 302	 303
 304	 305A／B	 306A／B
 307	 308	 309
 310	 311	 312
 313A／B	 314	 315
 316	 317	 318A／B
 319A／B	 320A／B	 321
 22	 323	 324

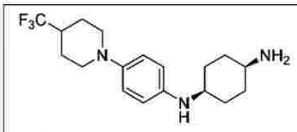
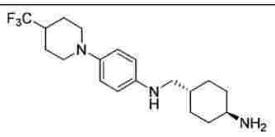
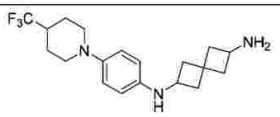
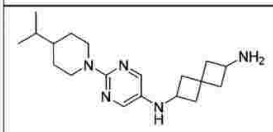
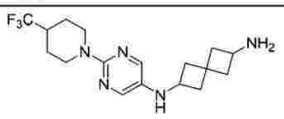
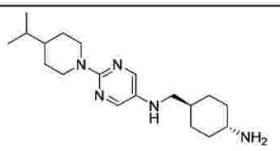
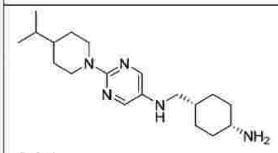
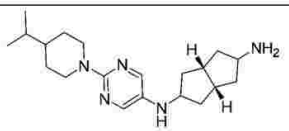
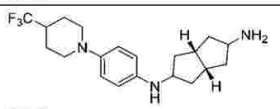
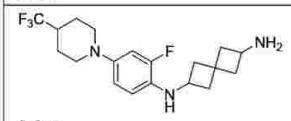
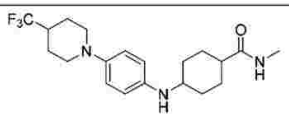
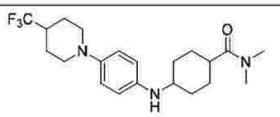
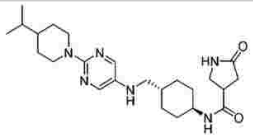
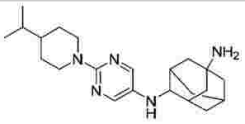
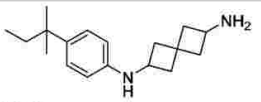
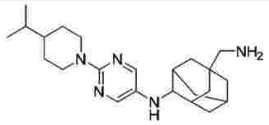
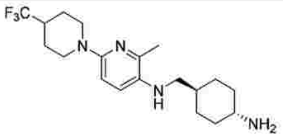
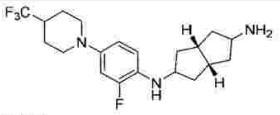
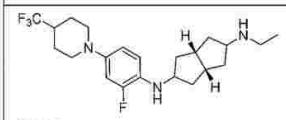
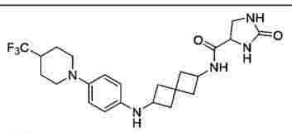
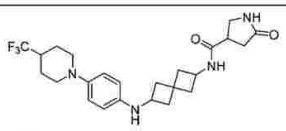
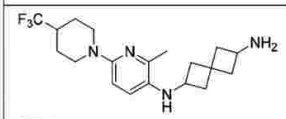
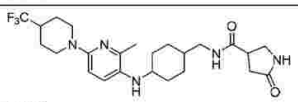
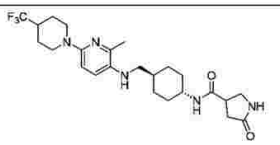
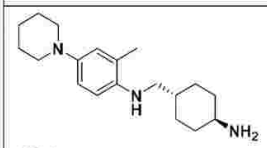
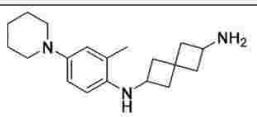
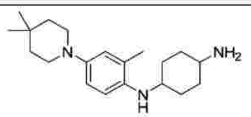
【表２－１２】

（表１の続き）

 325A／B	 326	 327
 328	 329	 330A／B
 331	 332	 333
 334	 335A／B	 336A／B
 337A／B	 338	 339
 340	 341	 342
 343	 344	 345
 346	 347	 348
 349A／B	 350	 351
 352	 353	 354

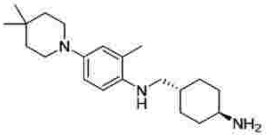
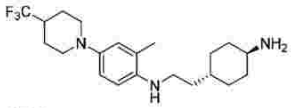
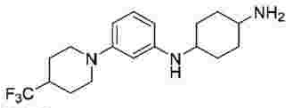
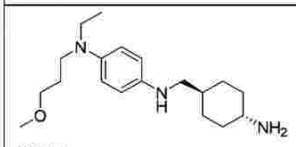
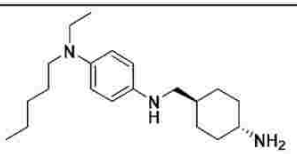
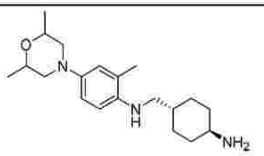
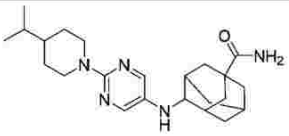
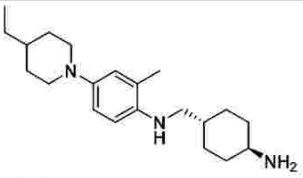
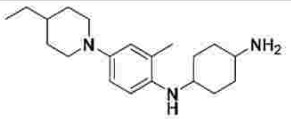
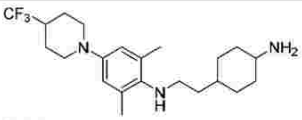
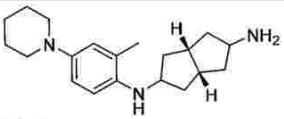
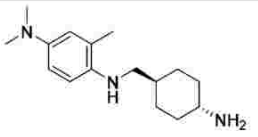
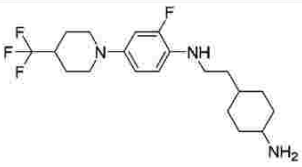
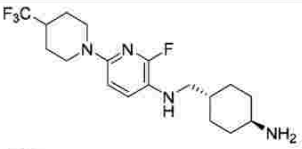
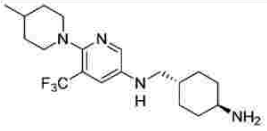
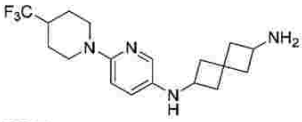
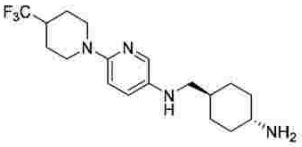
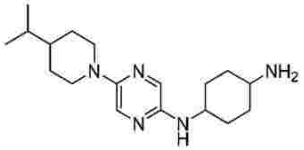
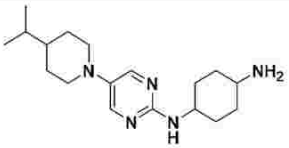
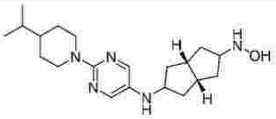
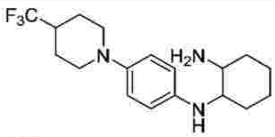
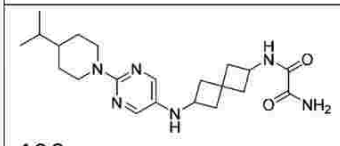
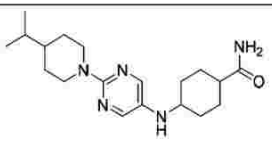
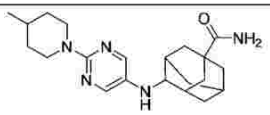
【表２－１３】

（表１の続き）

 355	 356	 357
 358	 359	 360
 361	 362	 363
 364	 365	 366
 367	 368	 369
 370	 371	 372
 373	 374	 375
 376	 377	 378
 379	 380	 381

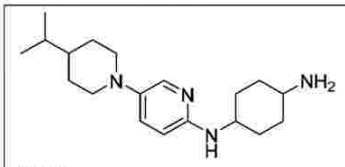
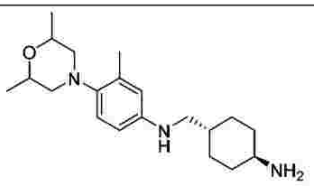
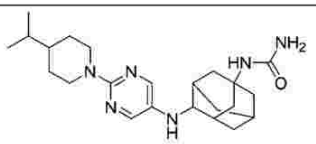
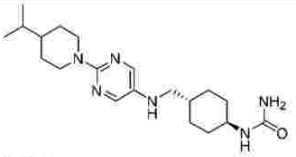
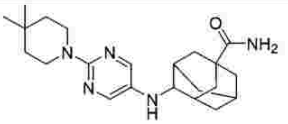
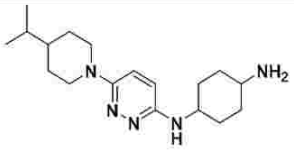
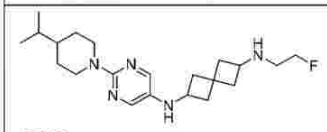
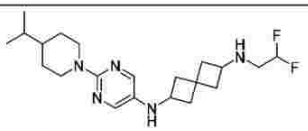
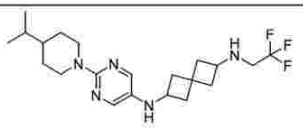
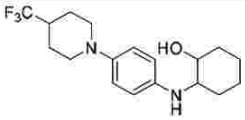
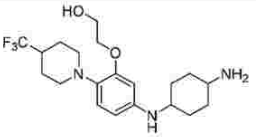
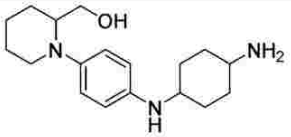
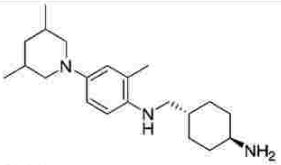
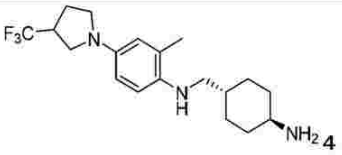
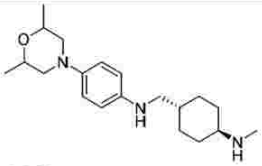
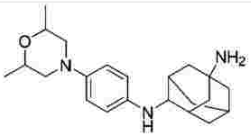
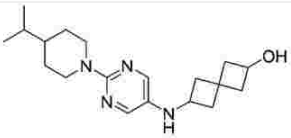
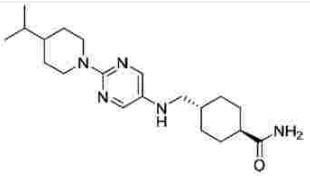
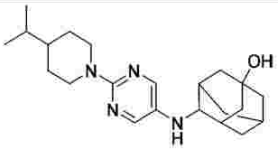
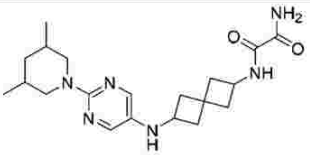
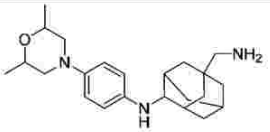
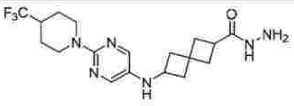
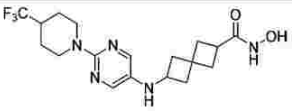
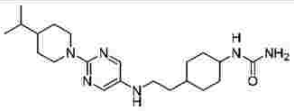
【表２－１４】

（表１の続き）

 382	 383	 384
 385	 386	 387
 388	 389	 390
 391	 392	 393
 394	 395	 396
 397	 398	 399
 400	 401	 402
 403	 404	 405

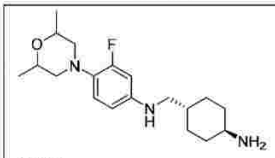
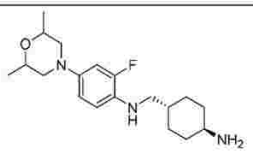
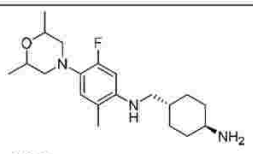
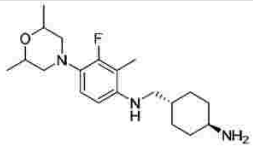
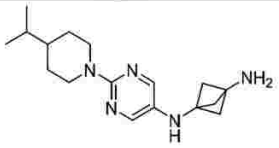
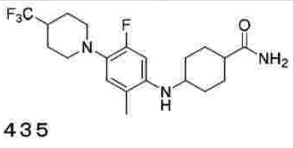
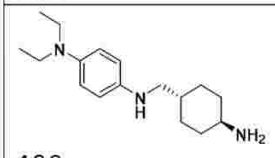
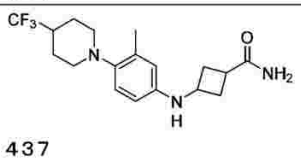
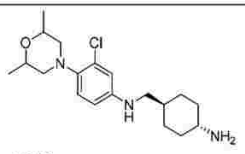
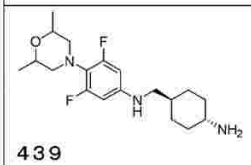
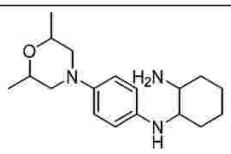
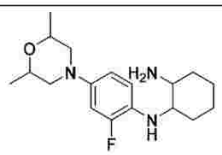
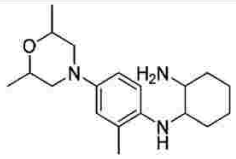
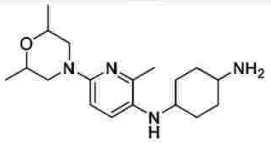
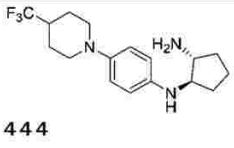
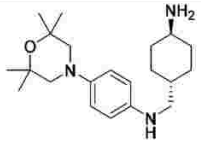
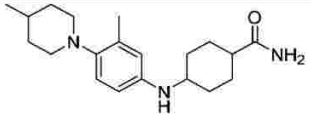
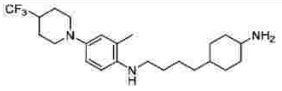
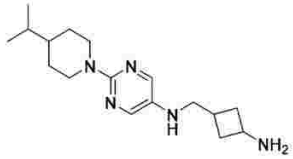
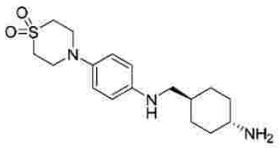
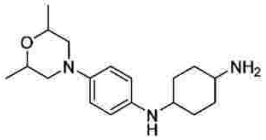
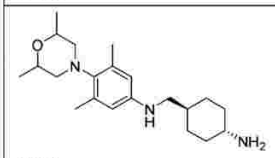
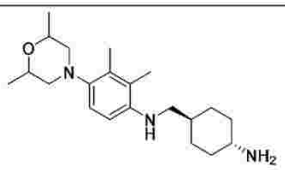
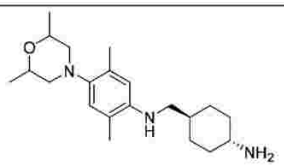
【表２－１５】

（表１の続き）

 406	 407	 408
 409	 410	 411
 412	 413	 414
 415	 416	 417A／B
 418	 19	 420
 421A／B	 422	 423
 424	 425	 426
 427	 428	 429

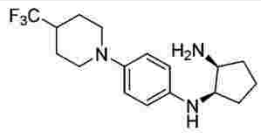
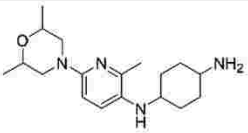
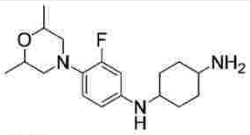
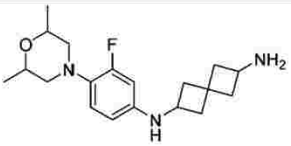
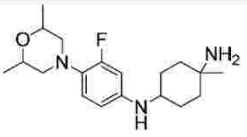
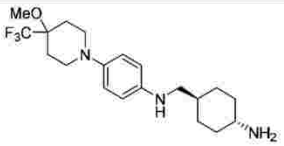
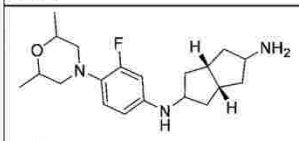
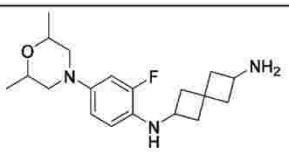
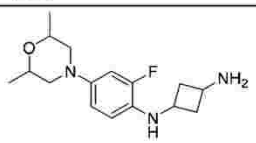
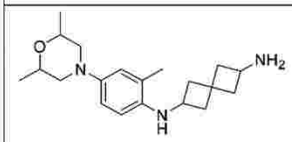
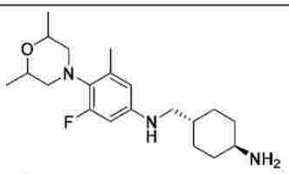
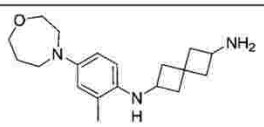
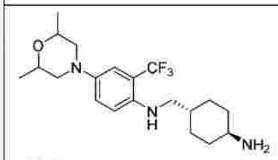
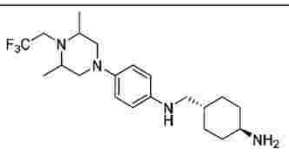
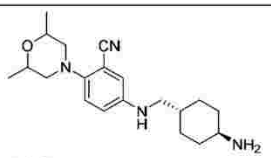
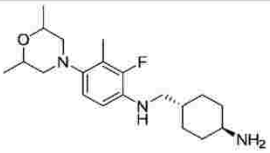
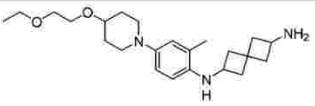
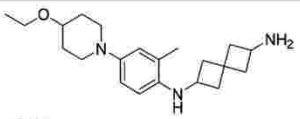
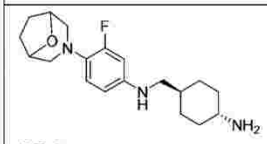
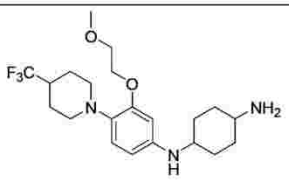
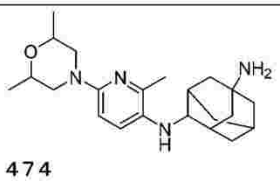
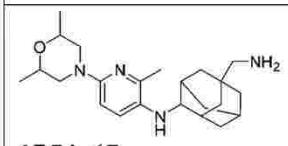
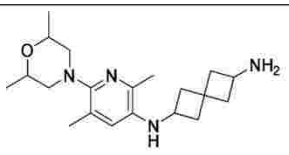
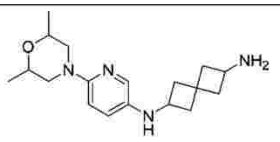
【表２－１６】

（表１の続き）

 430	 431	 432
 433	 434	 435
 436	 437	 438
 439	 440	 441
 442	 443	 444
 445	 446A／B	 447
 448	 449	 450
 451	 452	 453

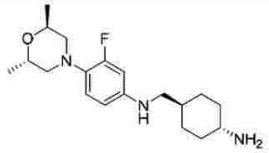
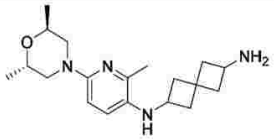
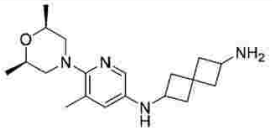
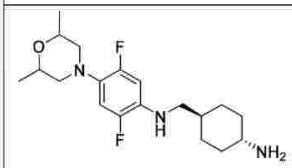
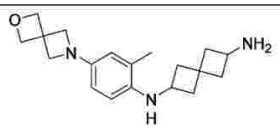
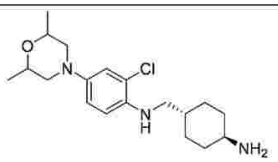
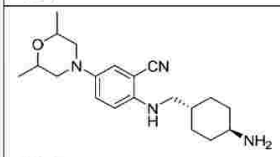
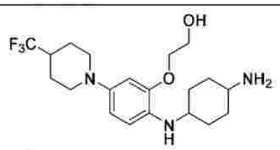
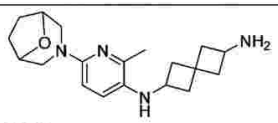
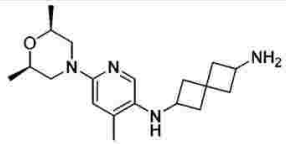
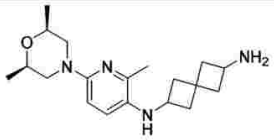
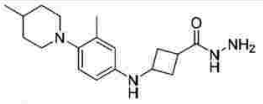
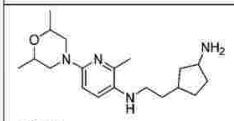
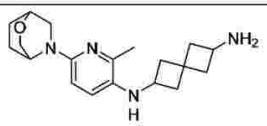
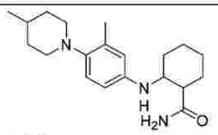
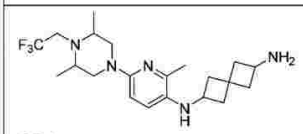
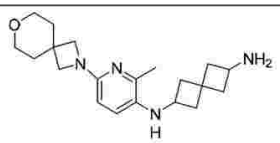
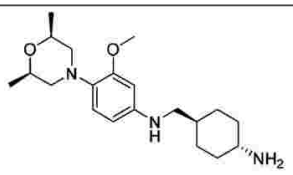
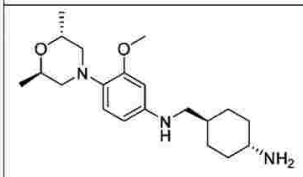
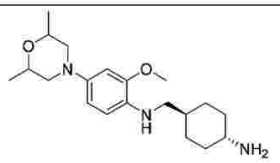
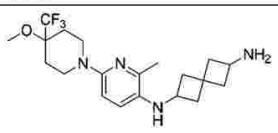
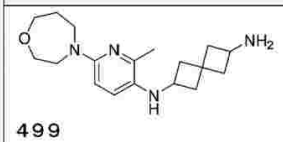
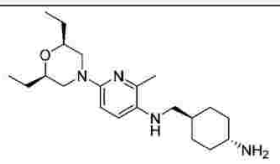
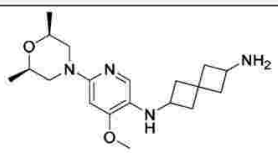
【表２－１７】

（表１の続き）

 454	 455	 456
 457	 458	 459
 460	 461	 462
 463	 464	 465
 466	 467	 468
 469	 470	 471
 472	 473	 474
 475A／B	 476	 477

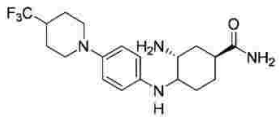
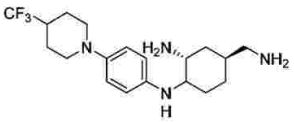
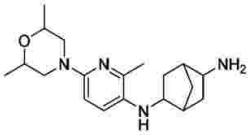
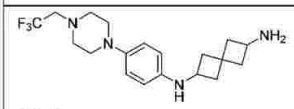
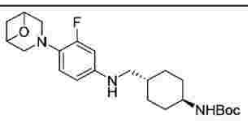
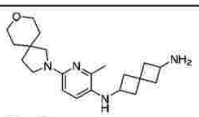
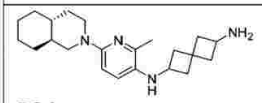
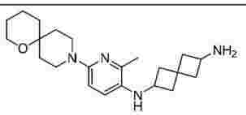
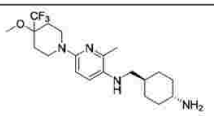
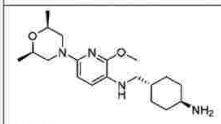
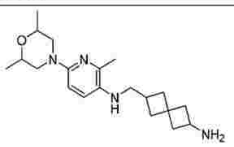
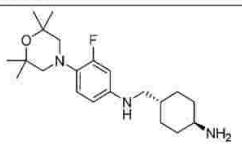
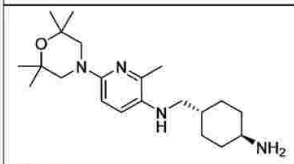
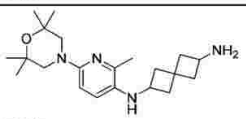
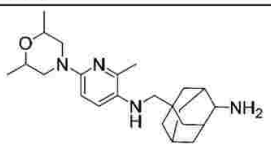
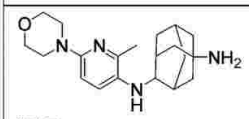
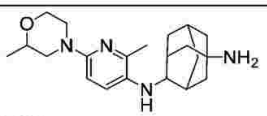
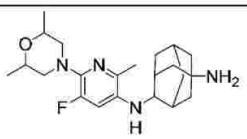
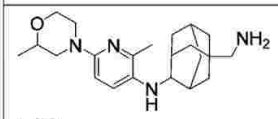
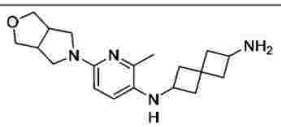
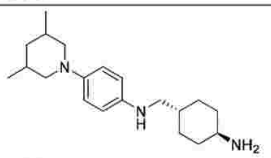
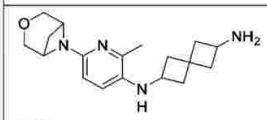
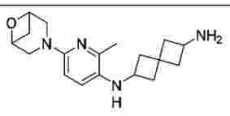
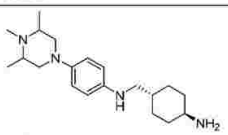
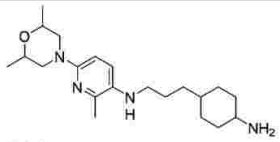
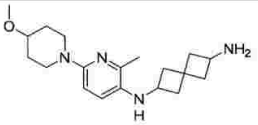
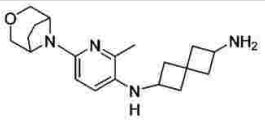
【表２－１８】

（表１の続き）

 478	 479	 480
 481	 482	 483
 484	 485	 486
 487	 488A／B	 489
 490	 491	 492
 493	 494	 495
 496	 497	 498
 499	 500	 501

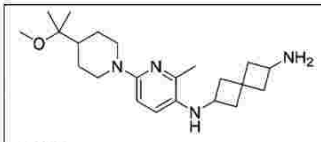
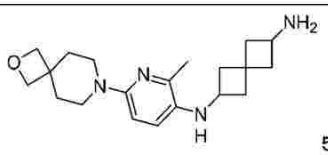
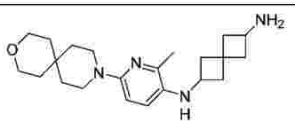
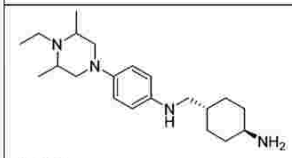
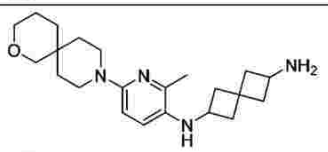
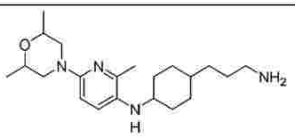
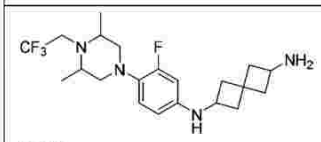
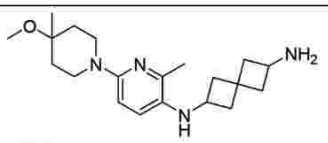
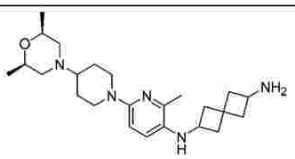
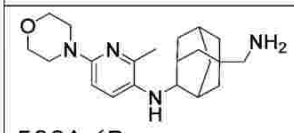
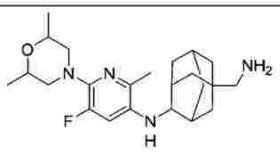
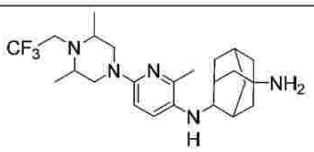
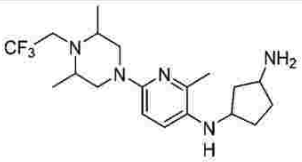
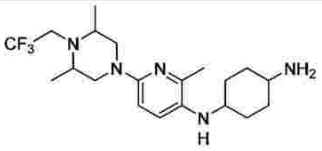
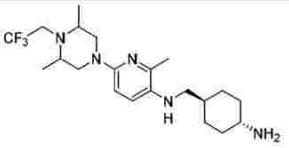
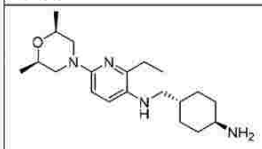
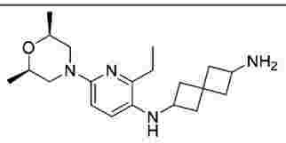
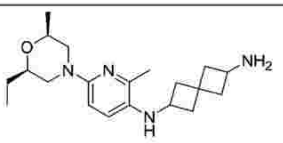
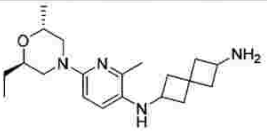
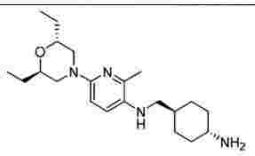
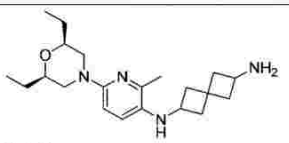
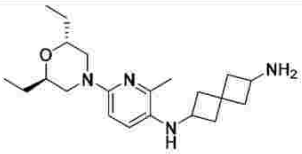
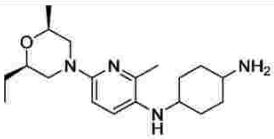
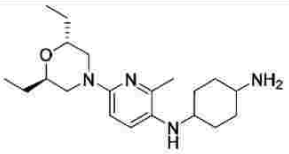
【表２－１９】

（表１の続き）

 502	 503	 504
 505	 506	 507
 508	 509	 510
 511	 512	 513
 514	 515	 516A／B
 517	 518	 519
 520	 521	 522
 523	 524	 525
 526	 527	 528

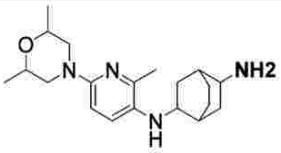
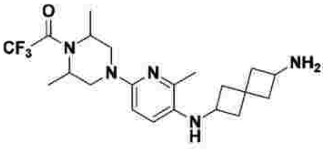
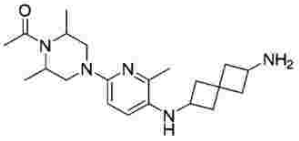
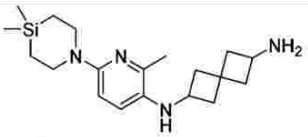
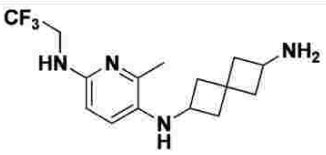
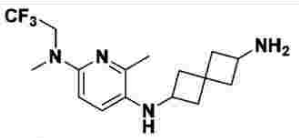
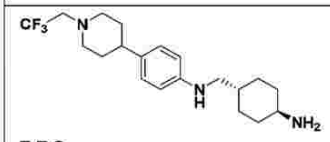
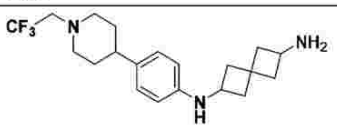
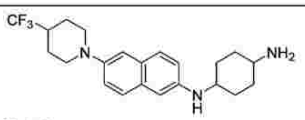
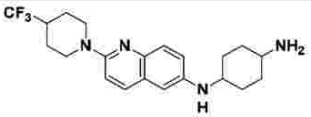
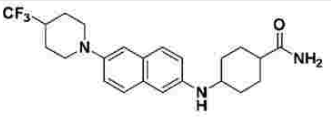
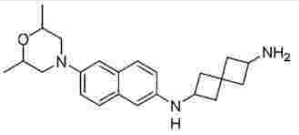
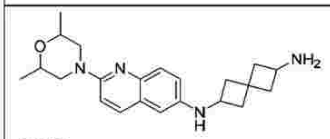
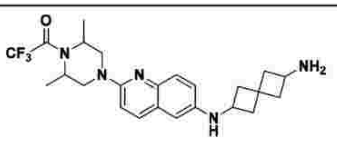
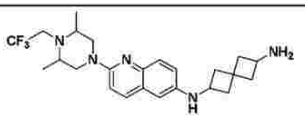
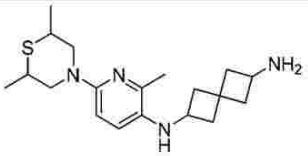
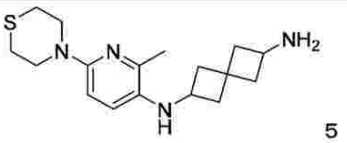
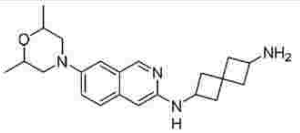
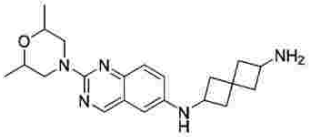
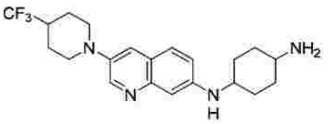
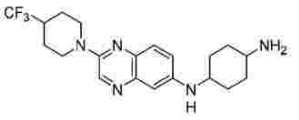
【表２－２０】

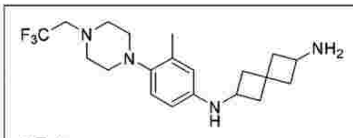
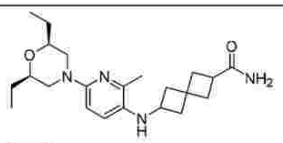
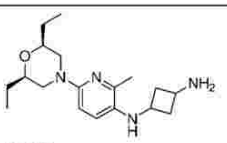
（表１の続き）

 529	 530	 531
 532	 533	 534
 535	 536	 537
 538A／B	 539A／B	 540
 541	 542	 543
 544	 545	 546
 547	 548	 549
 550	 551	 552

【表２－２１】

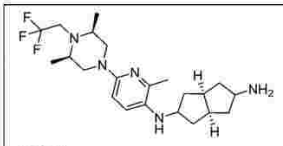
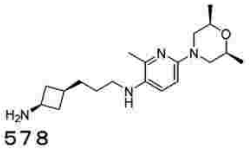
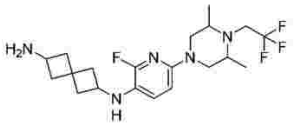
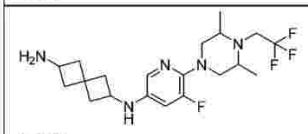
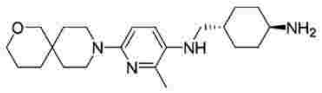
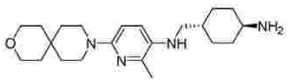
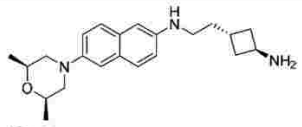
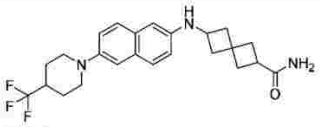
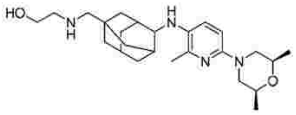
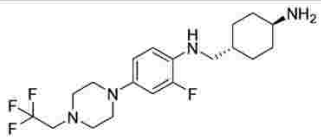
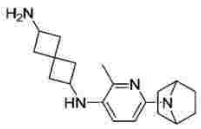
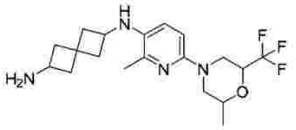
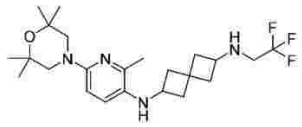
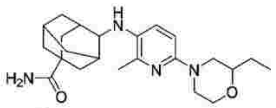
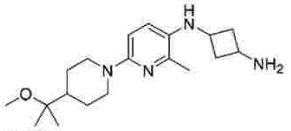
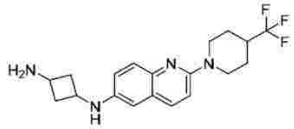
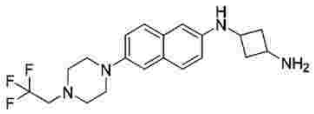
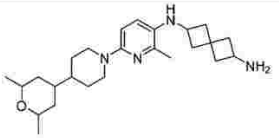
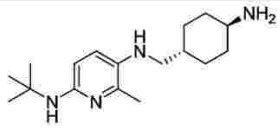
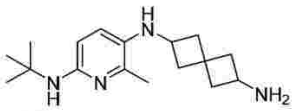
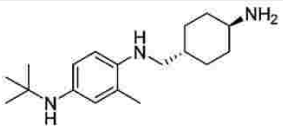
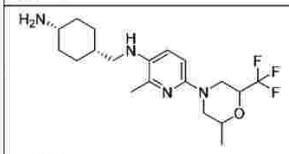
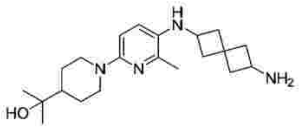
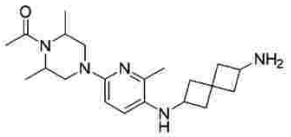
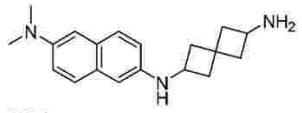
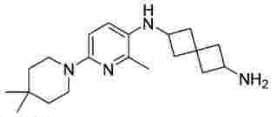
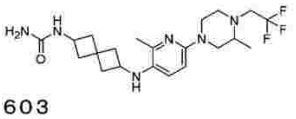
（表１の続き）

 553	 554	 555
 556	 557	 558
 559	 560	 561
 562	 563	 564
 565	 566	 567
 568	 69	 570
 571	 572	 573

 574	 575	 576

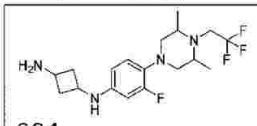
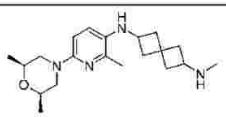
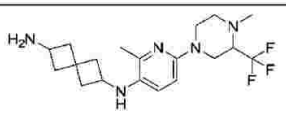
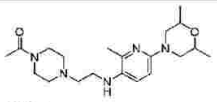
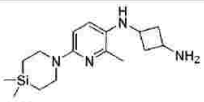
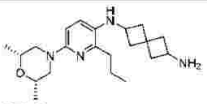
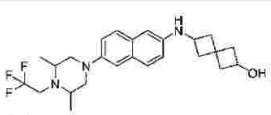
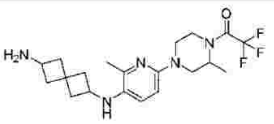
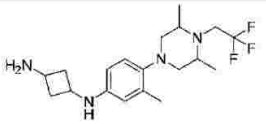
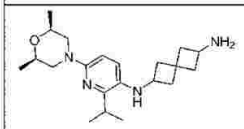
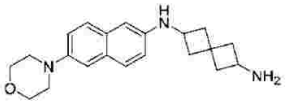
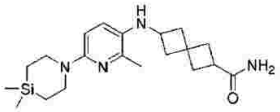
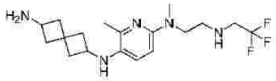
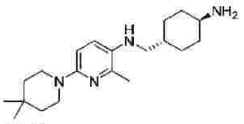
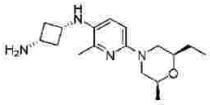
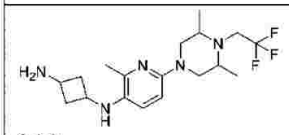
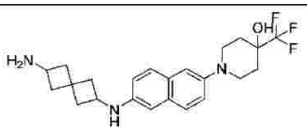
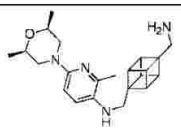
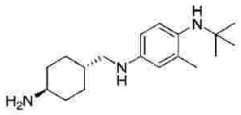
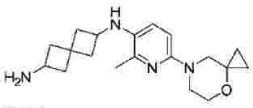
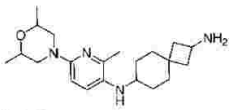
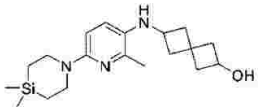
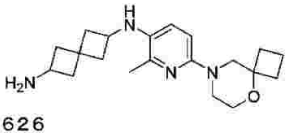
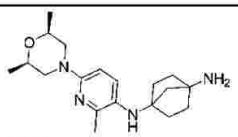
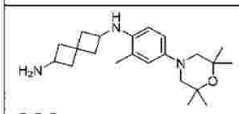
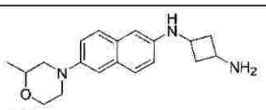
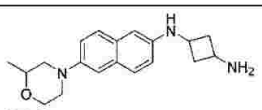
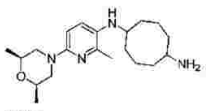
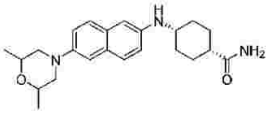
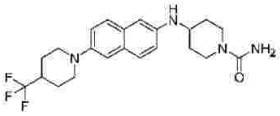
【表２－２２】

（表１の続き）

 577	 578	 579
 580	 581	 582
 583	 584	 585
 586	 587	 588
 589	 590	 591
 592	 593	 594
 595	 596	 597
 598	 599	 600
 601	 602	 603

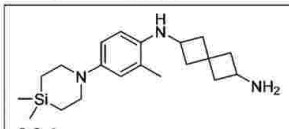
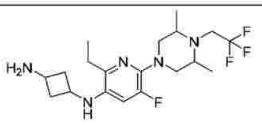
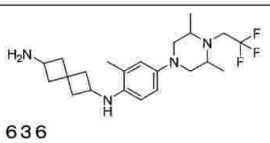
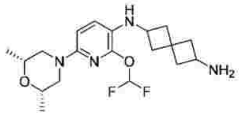
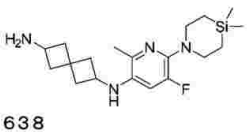
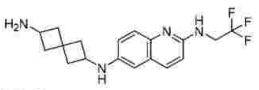
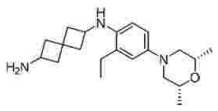
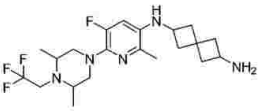
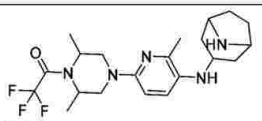
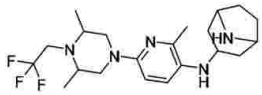
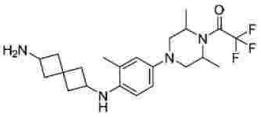
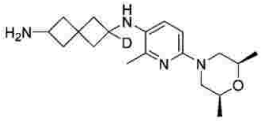
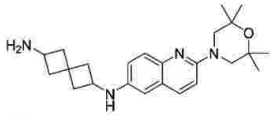
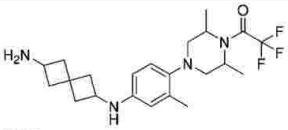
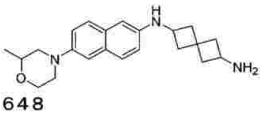
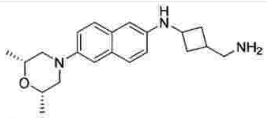
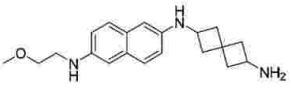
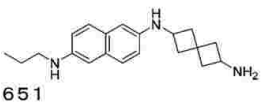
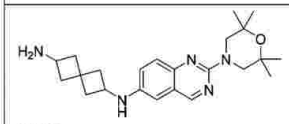
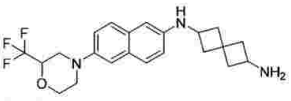
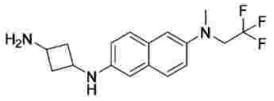
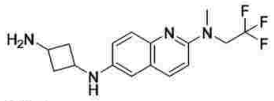
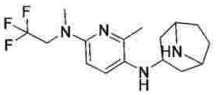
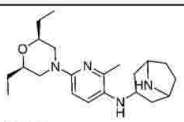
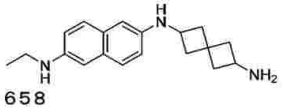
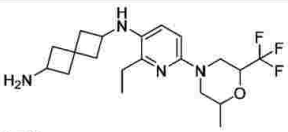
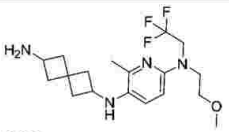
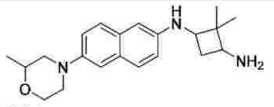
【表２－２３】

（表１の続き）

 604	 605	 606
 607	 608	 609
 610	 611	 612
 613	 614	 615
 616	 617	 618
 619	 620	 621
 622	 623	 624
 625	 626	 627
 628	 629	 630
 631	 632	 633

【表２－２４】

（表１の続き）

 634	 635	 636
 637	 638	 639
 640	 641	 642
 643	 644	 645
 646	 647	 648
 649	 650	 651
 652	 653	 654
 655	 656	 657
 658	 659	 660
 661		

本開示の別の態様は、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【０１１７】

本開示の別の態様は、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【０１１８】
いくつかの実施形態において、医薬的に許容される担体は、医薬的に許容されるビヒクル及び医薬的に許容されるアジュバントから選択される。いくつかの実施形態において、医薬的に許容される担体は、医薬的に許容される充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、及び滑沢剤から選択される。
【０１１９】
本開示の医薬組成物は、組み合わせ療法において使用することができることも理解されるであろう：すなわち、本明細書に記載の医薬組成物は、追加の活性医薬剤を更に含むことができる。あるいは、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される化合物を含む医薬組成物は、別の組成物として、追加の活性医薬剤を含む組成物と同時に、その前に、又はその後に投与することができる。
【０１２０】
本開示の医薬組成物は、組み合わせ療法において使用することができることも理解されるであろう：すなわち、本明細書に記載の医薬組成物は、追加の活性医薬剤を更に含むことができる。あるいは、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される化合物を含む医薬組成物は、別の組成物として、追加の活性医薬剤を含む組成物と同時に、その前に、又はその後に投与することができる。
【０１２１】
いくつかの実施形態において、医薬的に許容される担体は、アジュバント及びビヒクルから選択され得る。本明細書で使用される医薬的に許容される担体は、例えば、所望の特定の剤形に好適な、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散剤、懸濁剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、防腐剤、固体結合剤、及び滑沢剤から選択することができる。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，２００５，ｅｄ．Ｄ．Ｂ．Ｔｒｏｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，及びＥｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄｓ．Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ，１９８８ ｔｏ １９９９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋは、医薬組成物を製剤化する際に使用される種々の担体及びその調製のための公知の技術を開示している。任意の従来の担体は、例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じる、又はそうでなければ、医薬組成物の任意の他の成分（複数可）と有害な様式で相互作用することによって、本開示の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内であると考えられる。好適な医薬的に許容される担体の非限定的な例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、及び電解質（プロタミンスルフェート、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩など）、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、糖（ラクトース、グルコース、及びスクロースなど）、デンプン（トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びセルロースアセテートなど）、トラガント末、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（カカオバター及び坐剤ワックスなど）、油（例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、及びダイズ油など）、グリコール（プロピレングリコール及びポリエチレングリコールなど）、エステル（エチルオレエート及びエチルラウレートなど）、寒天、緩衝剤（水酸化マグネシウム

及び水酸化アルミニウムなど）、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、非毒性適合性潤滑剤（ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤、及び酸化防止剤が挙げられる。

【０１２２】

本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される化合物、又は本明細書に開示される医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖衣錠、顆粒剤及び散剤などの固体剤形で、又はエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤及び懸濁剤などの液体剤形で経口投与することができる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、分散液、懸濁液又は溶液などの無菌液体剤形で非経口投与することもできる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩を投与するために、局所投与用の軟膏、クリーム、滴剤、経皮パッチ又は散剤として、眼投与用の眼科用溶液又は懸濁液製剤、例えば点眼剤として、吸入又は鼻腔内投与用のエアロゾルスプレー又は粉末組成物として、あるいは直腸又は膣内投与用のクリーム、軟膏、スプレー又は坐剤として、他の剤形を使用することもできる。

【０１２３】

本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される化合物、又は本明細書に開示される医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖衣錠、顆粒剤及び散剤などの固体剤形で、又はエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤及び懸濁剤などの液体剤形で経口投与することができる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、分散液、懸濁液又は溶液などの無菌液体剤形で非経口投与することもできる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩を投与するために、局所投与用の軟膏、クリーム、滴剤、経皮パッチ又は散剤として、眼投与用の眼科用溶液又は懸濁液製剤、例えば点眼剤として、吸入又は鼻腔内投与用のエアロゾルスプレー又は粉末組成物として、あるいは直腸又は膣内投与用のクリーム、軟膏、スプレー又は坐剤として、他の剤形を使用することもできる。

【０１２４】

本明細書に開示される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、及び／又は前述のものの医薬的に許容される塩と、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体とを含有するゼラチンカプセルも使用することができる。同様の希釈剤を使用して圧縮錠剤を製造することができる。錠剤及びカプセルの両方は、徐放性製品として製造することができ、一定期間医薬品を持続的に放出することができる。圧縮錠剤には、不快な味をマスキングして錠剤を大気から保護するために糖衣コーティング又はフィルムコーティングを施したり、胃腸管内で選択的に崩壊するように腸溶コーティングを施したりすることができる。

【０１２５】

経口投与用の液体剤形は、患者の受容性を高めるために、着色剤及び香味剤から選択される少なくとも１つの薬剤を更に含み得る。

【０１２６】

概して、水、適切な油、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、及び関連する糖溶液、並びにプロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコールは、非経口溶液に適した担体の例であり得る。非経口投与用の溶液は、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物の水溶性塩、少なくとも１つの適切な安定化剤、及び必要に応じて少なくとも１つの緩衝物質を含み得る。単独又は組み合わせた亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、又はアスコルビン酸などの抗酸化剤は、適切な安定化剤の例であ

り得る。クエン酸及びその塩並びにＥＤＴＡナトリウムも、適切な安定化剤の例として使用することができる。更に、非経口溶液は、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにクロロブタノールから選択される少なくとも１つの保存剤を更に含み得る。

【０１２７】

医薬的に許容される担体は、例えば、組成物の活性成分と適合性があり（いくつかの実施形態において、活性成分を安定化させることができ）、治療される対象に有害でない担体から選択される。例えば、シクロデキストリン（本明細書に開示される少なくとも１つの化合物及び／又は少なくとも１つの医薬的に許容される塩と特異的でより可溶性の複合体を形成することができる）などの可溶化剤を、活性成分の送達のための医薬賦形剤として利用することができる。他の担体の例としては、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、及びＤ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ＃１０などの顔料が挙げられる。好適な医薬的に許容される担体については、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ａ．Ｏｓｏｌに記載されている。

【０１２８】

吸入による投与の場合、本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、加圧パック又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で都合よく送達され得る。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、製剤化され得る粉末として送達することもでき、粉末組成物は、吹送粉末吸入装置を用いて吸入することができる。吸入のための例示的な送達系の１つは、定量吸入（ＭＤＩ）エアロゾルであり得、これは、例えば、フルオロカーボン及び炭化水素から選択される少なくとも１つの適切な噴射剤中の、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の懸濁液又は溶液として製剤化され得る。

【０１２９】

眼投与の場合、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩が、化合物が眼の角膜及び内部領域に浸透することを可能にするのに十分な期間、眼表面と接触して維持されるように、適切な眼科用ビヒクル中の適切な重量パーセントの本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の溶液又は懸濁液を用いて、眼科用調製物を製剤化することができる。

【０１３０】

本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の投与に有用な医薬剤形としては、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、錠剤、非経口注射剤、及び経口懸濁剤が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、当技術分野で公知の制御放出又は持続放出組成物の形態であり得る。

【０１３１】

「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位剤形として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形としては、液体組成物の場合は予め充填され、予め測定されたアンプル若しくはシリンジ、又は固体組成物の場合には丸剤、錠剤、カプセル剤、ドロップ剤などが挙げられる。このような組成物において、活性物質は、通常、約０．１～約５０重量％、又は好ましくは約１～約４０重量％の範囲の成分であり、残りは、所望の投与形態を形成するのに役立つ種々のビヒクル又は担体及び加工助剤である。単位用量製剤は、好ましくは１単位あたり約５、１０、２５、５０、１００、２５０、５００、又は１，０００ｍｇである。特別な実施形態において、単位剤形は、少なくとも６、９又は１２個の単位剤形のシートを含むブリスターパックなどの、連続使用に適合したマルチパックに包装される。

【０１３２】
いくつかの実施形態において、単位カプセルは、標準的なツーピース硬ゼラチンカプセルのそれぞれに、例えば、１００ミリグラムの粉末の本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩、１５０ミリグラムのラクトース、５０ミリグラムのセルロース、及び６ミリグラムのステアリン酸マグネシウムを充填することによって調製することができる。
【０１３３】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩と、ダイズ油、綿実油、又はオリーブ油などの消化性油との混合物を調製し、容積式ポンプによってゼラチンに注入して、１００ミリグラムの活性成分を含有する軟ゼラチンカプセルを形成することができる。カプセルは洗浄され、乾燥される。
【０１３４】
いくつかの実施形態において、錠剤は、投与単位が、例えば、１００ミリグラムの化合物、その立体異性体、又はその医薬的に許容される塩、０．２ミリグラムのコロイド状二酸化ケイ素、５ミリグラムのステアリン酸マグネシウム、２７５ミリグラムの微結晶性セルロース、１１ミリグラムのデンプン及び９８．８ミリグラムのラクトースを含むように、従来の手順によって調製することができる。適切なコーティングを適用して、嗜好性を高めたり、吸収を遅らせたりすることができる。
【０１３５】
いくつかの実施形態において、注射による投与に適した非経口組成物は、１．５重量％の本明細書に開示される化合物及び／又はその少なくとも１つのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、若しくは医薬的に許容される塩を、１０体積％のプロピレングリコール中で撹拌することによって調製することができる。溶液は注射用水で予定量に調製され、滅菌される。
【０１３６】
いくつかの実施形態において、水性懸濁液を経口投与用に調製することができる。例えば、１００ミリグラムの微粉化化合物、その立体異性体、又はその医薬的に許容される塩、１００ミリグラムのカルボキシメチルセルロースナトリウム、５ミリグラムの安息香酸ナトリウム、１．０グラムのソルビトール溶液（Ｕ．Ｓ．Ｐ．）、及び０．０２５ミリリットルのバニリンを含む、各５ミリリットルの水性懸濁液を使用することができる。
【０１３７】
本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩を段階的に、又は少なくとも１つの他の治療剤と併用して投与するときに、同じ剤形を概ね使用することができる。薬物を物理的に組み合わせて投与するときには、組み合わせる薬物の適合性に応じて剤形及び投与経路を選択する必要がある。したがって、同時投与という用語は、少なくとも２つの薬剤を同時に若しくは連続して投与すること、又は少なくとも２つの活性成分の固定用量組み合わせとして投与することを含むと理解される。
【０１３８】
本明細書に開示される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、単独の活性成分として、又は少なくとも１つの第２の活性成分と組み合わせて投与することができる。
【０１３９】
本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は立体異性体は、それ自体で、又はそれらの医薬的に許容される塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの形態で使用することができる。本明細書に記載されている化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩が、比較的酸性の官能基を含有するとき、塩は、未希釈の又は適切な不活性溶媒中で所望の塩基を添加することによって得ることができる。医薬的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、又

はマグネシウム塩などが挙げられる。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は立体異性体が比較的塩基性の官能基を含有するとき、塩は、未希釈の又は適切な不活性溶媒中で所望の酸を添加することによって得ることができる。医薬的に許容される酸付加塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸など）から誘導される塩、並びに比較的非毒性の有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸など）から誘導される塩が挙げられる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクツロン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，”Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ，”Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９参照）。

【０１４０】

本明細書に記載の医薬的に許容される塩の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生することができる。

【０１４１】

本開示は、プロドラッグを提供する。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて、本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩を提供する。更に、プロドラッグは、ｅｘ ｖｉｖｏ環境において化学的又は生化学的方法によって、本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩に変換することができる。例えば、プロドラッグは、適切な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバ内に配置されたときに、本開示の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩にゆっくりと変換することができる。プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与しやすいため、多くの場合役立つ。例えば、経口投与により、親薬物よりも生物学的利用能が高くなる可能性がある。プロドラッグはまた、親薬物よりも薬理学的組成物への溶解性が改善されることもある。プロドラッグの加水分解切断又は酸化的活性化に依存するものなど、多種多様なプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。プロドラッグの例としては、限定されないが、エステル（「プロドラッグ」）として投与され、その後代謝的に加水分解されてカルボン酸、すなわち活性体になる本開示の化合物が挙げられる。

【０１４２】

本開示の特定の化合物、互変異性体、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、非溶媒和形態並びに水和物形態を含む溶媒和形態で存在し得る。本開示の特定の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、複数の結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。

【０１４３】

本開示における特定の化合物、互変異性体、溶媒和物、又は医薬的に許容される塩は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有する。ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、幾何異性体及び個々の異性体は全て、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

【０１４４】

ＩＩＩ．治療方法及び使用

本開示の別の態様は、疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含み、疾患又は状態が、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリー

ドライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される、方法を提供する。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、調節不全フェロトーシス、例えば、異常フェロトーシスに関与する。

【０１４５】

別の態様において、本明細書中に開示されるのは、医薬として使用するための、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩である。

【０１４６】

別の態様において、本明細書中に開示されるのは、医薬として使用するための、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩である。

【０１４７】

別の態様において、本明細書中に開示されるのは、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される疾患又は状態を治療するための医薬の製造のための、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の使用である。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、調節不全フェロトーシス、例えば、異常フェロトーシスに関与する。

【０１４８】

別の態様において、本明細書中に開示されるのは、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される疾患又は状態を治療するための医薬の製造のための、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の使用である。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、調節不全フェロトーシス、例えば、異常フェロトーシスに関与する。

【０１４９】

本開示の更なる態様において、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される疾患又は状態の治療に使用するためのものである。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、

調節不全フェロトーシス、例えば、異常フェロトーシスに関与する。

【０１５０】

本開示の更なる態様において、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される疾患又は状態の治療に使用するためのものである。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、調節不全フェロトーシス、例えば、異常フェロトーシスに関与する。

【０１５１】

本開示の別の態様は、対象に、治療有効量の本明細書に開示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を投与することを含む、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行う方法を提供する。

【０１５２】

別の態様において、本明細書中に開示されるのは、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行うための、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の使用である。

【０１５３】

別の態様において、本明細書中に開示されるのは、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行うための、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩の使用である。

【０１５４】

本開示の別の態様において、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、対象を化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、医薬的に許容される塩、又は医薬組成物と接触させることによって、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行う際に使用するためのものである。

【０１５５】

本開示の別の態様において、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物を含む、本明細書に記載される化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、対象を化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、医薬的に許容される塩、又は医薬組成物と接触させることによって、フェロトーシスの調節、例えば阻害を、それを必要とする対象において行う際に使用するためのものである。

【０１５６】
本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、例えば、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される疾患又は状態の治療のために、１日１回、１日２回、又は１日３回投与することができる。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、調節不全フェロトーシス、例えば、異常フェロトーシスに関与する。

【０１５７】
本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、例えば、神経障害、脳卒中、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び急性腎不全などの腎機能障害から選択される疾患又は状態の治療のために、１日１回、１日２回、又は１日３回投与することができる。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、調節不全フェロトーシス、例えば、異常フェロトーシスに関与する。

【０１５８】
本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物は、例えば、経口、局所、直腸、非経口、吸入スプレーによって、又は埋め込まれたリザーバを介してなどの様々な様式で投与することができるが、どのような場合にも最も適した経路は、特定の宿主、並びに活性成分が投与される状態の性質及び重篤度に依存する。本明細書で使用される「非経口」という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、病変内及び頭蓋内の注射又は注入技術が含まれる。本明細書に開示される組成物は、単位剤形で都合よく提供され、当技術分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであり得る。本開示において企図される他の投与形態は、国際公開第２０１３／０７５０８３号パンフレット、国際公開第２０１３／０７５０８４号パンフレット、国際公開第２０１３／０７８３２０号パンフレット、国際公開第２０１３／１２０１０４号パンフレット、国際公開第２０１４／１２４４１８号パンフレット、国際公開第２０１４／１５１１４２号パンフレット、及び国際公開第２０１５／０２３９１５号パンフレットに記載されているとおりである。

【０１５９】
本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物は、例えば、経口、局所、直腸、非経口、吸入スプレーによって、又は埋め込まれたリザーバを介してなどの様々な様式で投与することができるが、どのような場合にも最も適した経路は、特定の宿主、並びに活性成分が投与される状態の性質及び重篤度に依存する。本明細書で使用される「非経口」という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、病変内及び頭蓋内の注射又は注入技術が含まれる。本明細書に開示される組成物は、単位剤形で都合よく提供され、当技術分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであり得る。本開示において企図される他の投与形態は、国際公開第２０１３／０７５０８３号パンフレット、国際公開第２０１３／０７５０８４号パンフレット、国際公開第２０１３／０７８３２０号パンフレット、国際公開第２０１３／１２０１０４号パンフレット、国際公開第２０１４／１２４４１８号パンフレッ

ト、国際公開第２０１４／１５１１４２号パンフレット、及び国際公開第２０１５／０２３９１５号パンフレットに記載されているとおりである。

【０１６０】

接触は、概して、有効量の、本明細書に開示される１つ以上の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、及び医薬的に許容される塩を対象に投与することによって行われる。概して、投与は、約０．１～５０、好ましくは０．５～１０、より好ましくは１～１０ｍｇ／ｋｇの治療用量を達成するように調整されるが、最適な用量は化合物ごとに異なり、概ね各化合物について経験的に決定される。

【０１６１】

投与量は、レシピエントの年齢、健康状態及び体重、疾患の程度、同時治療がある場合はその種類、治療の頻度、並びに希望する効果の性質などの要因に依存する。概して、活性成分の１日用量は、例えば、０．１～２０００ミリグラム／日で変動し得る。例えば、１０～５００ミリグラムを１日１回又は複数回摂取することが、所望の結果を得るのに有効であり得る。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、２ｍｇ～１５００ｍｇ又は５ｍｇ～１０００ｍｇの、本明細書に開示される式の化合物、化合物１～５７３、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物が、１日１回、１日２回、又は１日３回投与される。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、朝／昼に投与し、夜は休薬する。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、２ｍｇ～１５００ｍｇ又は５ｍｇ～１０００ｍｇの、本明細書に開示される式の化合物、化合物５７４～６６１、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又はその医薬組成物が、１日１回、１日２回、又は１日３回投与される。本明細書に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩は、朝／昼に投与し、夜は休薬する。

【実施例】

【０１６４】

本明細書に記載される開示をより完全に理解できるように、以下の実施例が本明細書で開示される。これらの実施例は単に例示目的であり、本開示を何ら限定するものと解釈されるべきではないことを理解されたい。

【０１６５】

実施例１．例示的な化合物の合成

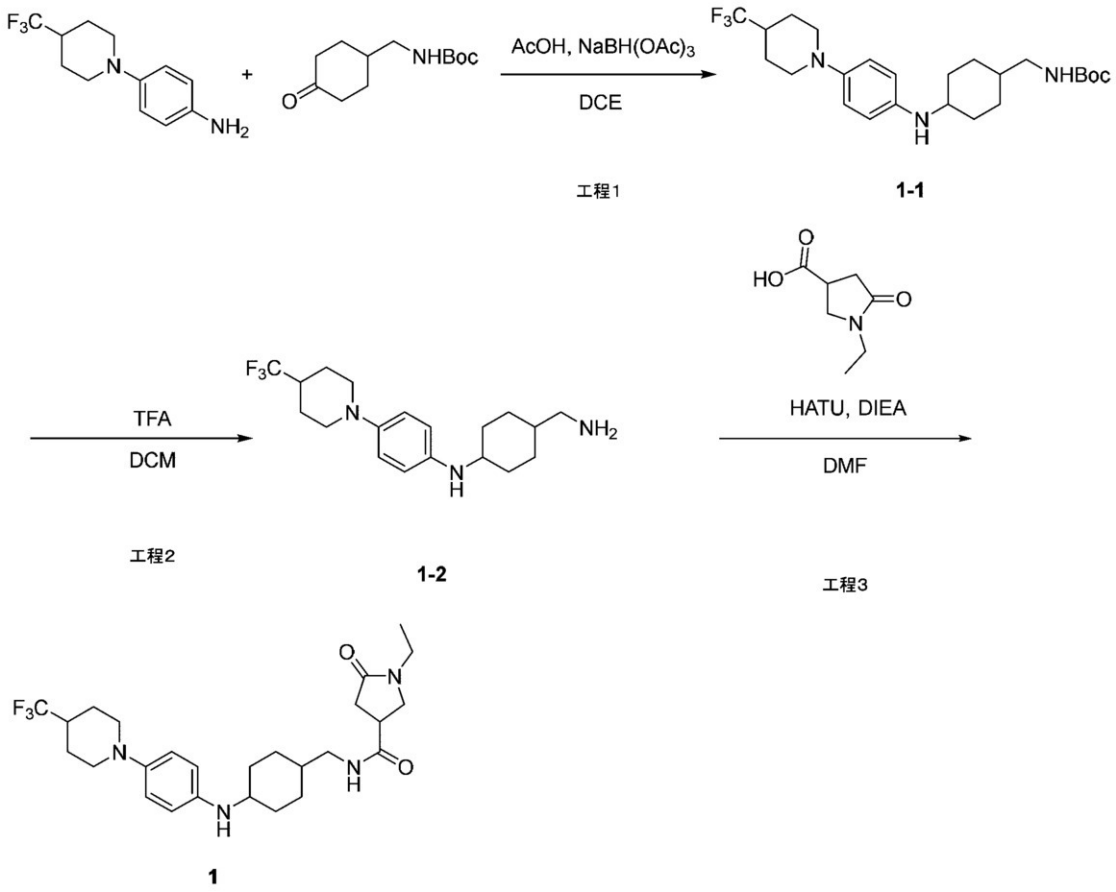
本明細書に示される式の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩から選択される本開示の化合物は、標準的な化学的手法に従って、又は本明細書に例示されるように作製することができる。これには、式Ｉの代表例としての化合物１～６６１についての以下の合成スキームが含まれる。

【０１６６】

化合物１

１－エチル－５－オキソ－Ｎ－（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミド

【化４２】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１－１）の調製

４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（１４０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）のＤＣＥ（１０ｍＬ）溶液を室温で３０分間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１７４ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／２０）によって精製して、所望の生成物（１３０ｍｇ、６９．９％）を紫色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６７】

工程２．Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１－２）の調製

１－１（１３０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨでｐＨ＝９まで塩基性化し、濃縮し、次いで、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、これをＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／５）で精製して、所望の生成物（７９．２ｍｇ、７８．２％）を紫色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６８】

工程３．１－エチル－５－オキソ－Ｎ－（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミド１の調製

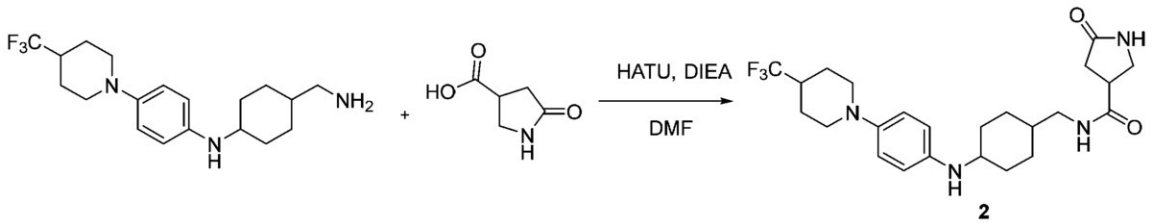
１－２（５０ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）、１－エチル－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（２８ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２３ｍｇ、０１８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、室温で２時間撹拌し、混合物をＥＡ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０）によって精製して、所望の生成物（２３．７ｍｇ、３４．０％）を紫色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．８７（ｓ，１Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，１Ｈ），２．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．０Ｈｚ，３Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｔｔ，Ｊ＝１２．８，６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，１Ｈ），１．０６－０．９３（ｍ，７Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６９】

化合物２

５－オキソ－Ｎ－（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミド

【化４３】



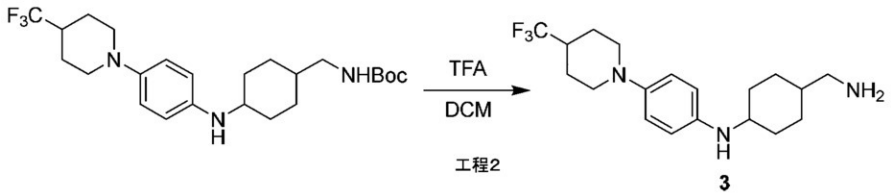
１の手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のトリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（５０ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）、５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（２４ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２３ｍｇ、０１８３ｍｍｏｌ）から、標題化合物２（２３．７ｍｇ）を紫色固体として総収率３４．０％で調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），６．８６－６．３８（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．１６－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２４－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｓ，１Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４６６．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７０】

化合物３

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４４】



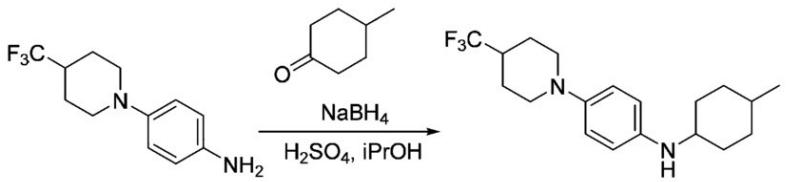
ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１－１；１３０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨでｐＨ＝９まで塩基性化し、濃縮し、次いで、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、これをＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／５）によって精製して、所望の生成物を、^1H ＮＭＲによる１：２混合の紫色固体（７９．２ｍｇ、７８．２％）として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９１（ｓ，２Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５７－６．５１（ｍ，１．４Ｈ），６．５０－６．４５（ｍ，０．７Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝２９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１．４Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，０．７Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．３６（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７１】

化合物４

Ｎ－（４－メチルシクロヘキシル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４５】



4A
4B

４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及び４－メチルシクロヘキサン－１－オン（５５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（５ｍＬ）溶液に、３滴の硫酸を０℃で滴下により加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、$NaBH_4$（３１ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（５ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、水、飽和$NaHCO_3$及びブラインでそれぞれ洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＡｃＯＥｔ、４／１）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ ５μｍ ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）により精製して、３３．４ｍｇの４Ａ（Ｒｔ＝６．０５分）を白色粉末として収率２３．９％で、及び２０．４ｍｇの４Ｂ（Ｒｔ＝６．１６分）を白色粉末として収率１４．６％で得た。４Ａ：^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．７３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｍ，１Ｈ），１．８

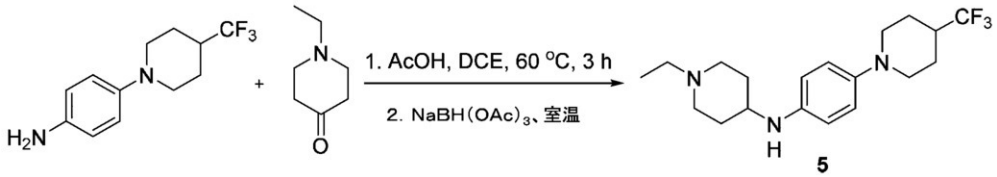
９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，７Ｈ），１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．４３－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄｄ，Ｊ＝３１．５，１２．０Ｈｚ，４Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，３．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．２５（ｍ，１Ｈ），１．１４－０．９３（ｍ，４Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７２】

化合物５

１－エチル－Ｎ－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－４－アミン

【化４６】



5

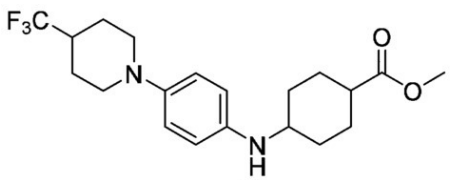
４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（５ｍＬ）溶液に、１－エチルピペリジン－４－オン（９４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及び酢酸（３．７ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６０℃で３時間撹拌し、室温まで冷却した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３８８ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で３時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、所望の生成物（３５ｍｇ、１６．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．８４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｓ，２Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７３】

化合物６

メチル４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレート

【化４７】



6A
6B

標題化合物６Ａ（Ｒｔ＝５．３７分；８９．３ｍｇ、２８．４％）をロージーブラウン色固体として、及び６Ｂ（Ｒｔ＝５．３１分；９３．６ｍｇ、２９．７％）をロージーブ

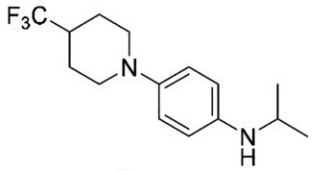
ラウン色固体として、４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、メチル４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキシレート（１９２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）及び$NaBH(OAc)_3$（３４７ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）から、４の手順に従って調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）で精製した。６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．７２（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｓ，１Ｈ），２．５５（ｓ，２Ｈ），２．４６－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．５６（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，３．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｑｄ，Ｊ＝１３．１，３．１Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７４】

化合物７

Ｎ－イソプロピル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４８】



7

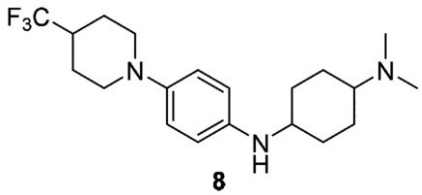
４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（８１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、アセトン（０．２ｍＬ）、１滴の濃H_2SO_4、$NaBH(AcO)_3$（７６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）から、５の手順に従って、標題化合物７（１２．０ｍｇ）を黄色固体として総収率１２．６％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．４１（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７５】

化合物８

Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－Ｎ４－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４９】



8

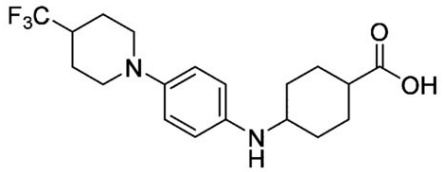
４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１８０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）シクロヘキサン－１－オン（１２５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、酢酸（３．７ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４６９ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（５ｍＬ）から、５の手順に従って、標題化合物８（５３ｍｇ）を褐色油状物として総収率１９．４％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝６．８４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６４－６．５０（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，６Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．６２（ｍ，３Ｈ），１．４５－１．２８（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：１８５．７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$／２。

【０１７６】

化合物９

４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸

【化５０】



9

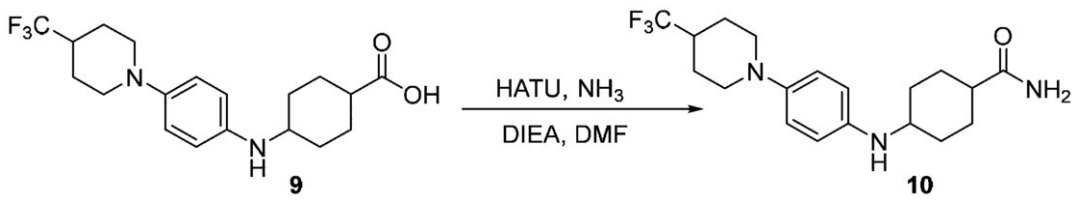
４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸（１４０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（３４７ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）から、４の手順に従って、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合のロージーブラウン色固体として収率４１．８％で標題化合物９（１２７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｓ，１Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｔｔ，Ｊ＝１１．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝３５．０，１４．３Ｈｚ，５Ｈ），１．６９－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７７】

化合物１０

４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化５１】



9　10

４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の超乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（９４ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０分間撹拌し、水酸化アンモニウム（０．５ｍＬ）を０℃でゆっくりと

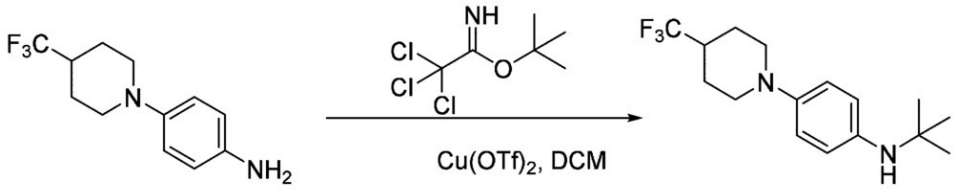
滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）に撹拌しながら一滴ずつ加えた。沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水で３回洗浄し、真空中で乾燥させた。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物１０（２８．３ｍｇ）を、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の淡桃色粉末として収率４０．５％で得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１９（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｔｄ，Ｊ＝１３．９，１０．１Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｑ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７８】

化合物１１

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化５２】



11

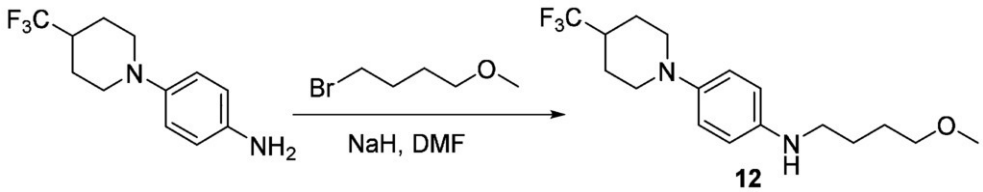
４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１２２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、Ｃｕ（ＯＴｆ）$_{2}$（９．０ｍｇ、２５ｕｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリクロロアセトイミデート（２７２．５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を加えた。その後、反応物をアルゴン下、室温で２時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ／ＰＥ＝１／２）により精製して、所望の生成物１１（８．６ｍｇ、５．７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．２３（ｓ，２Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５９－２．５３（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７９】

化合物１２

Ｎ－（４－メトキシブチル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化５３】



12

４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の超乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（１９．７ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を３０分間撹拌し、１－ブロモ－４

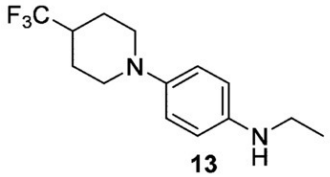
－メトキシブタン（６８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１００℃で一晩撹拌した。反応物を０℃で水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせて、水、飽和NH_4Cl（水溶液）、ブラインでそれぞれ洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２８ｍｇの所望の生成物１２を淡ロージーブラウン色油状物として収率２０．７％で得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４３－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．６５（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８０】

化合物１３

Ｎ－エチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化５４】



13

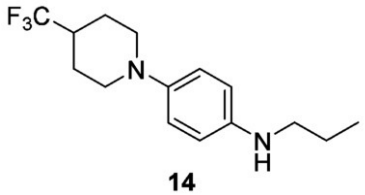
４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ヨードエタン（３２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）から、１２の手順に従って、標題化合物１３（３２ｍｇ）を土壌粉末として収率２８．７％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．０５（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．４０－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８１】

化合物１４

Ｎ－プロピル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化５５】

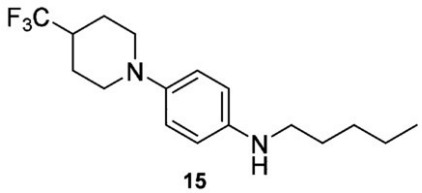


14

４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－ヨードプロパン（３５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）から、１２の手順に従って、オフホワイト色粉末として収率５８．７％で標題化合物１４（３４．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，２Ｈ），２．２９－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．４５（ｍ，４Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８２】

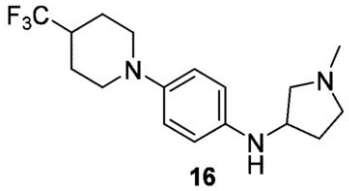
化合物１５
Ｎ－ペンチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン
【化５６】



15

４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－ヨードペンタン（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）から、１２の手順に従って、オフホワイト色粉末として収率５１．４％で標題化合物１５（３４．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｓ，１Ｈ），３．４９－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｄｔ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｔｑ，Ｊ＝６．０，２．８Ｈｚ，４Ｈ），０．９４－０．８２（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８３】
化合物１６
１－メチル－Ｎ－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－アミン
【化５７】

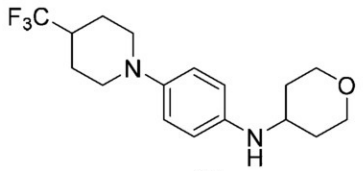


16

４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、１－メチルピロリジン－３－オン（４８ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１７３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から、４の手順に従って、^{1}ＨＮＭＲにより、標題化合物１６（３１．１ｍｇ）を、収率２３．２％で、１：１混合のオフホワイト色粉末として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，３Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝４６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，３Ｈ），１．４６－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８４】
化合物１７
Ｎ－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン

【化５８】



17

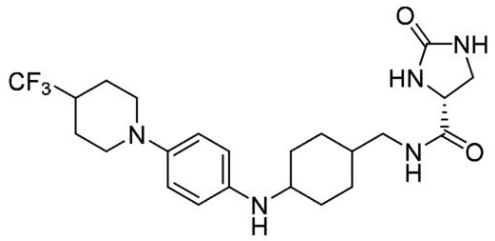
４－（４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（２５ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８７ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、１－１の手順に従って、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、標題化合物１７（２３．９ｍｇ）を１：２混合の紫色固体として総収率３５．８％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．２９－６．８３（ｍ，４Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．６２（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｓ，２Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．３８（ｄ，ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８５】

化合物１８

（Ｒ）－２－オキソ－Ｎ－（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）イミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化５９】



18

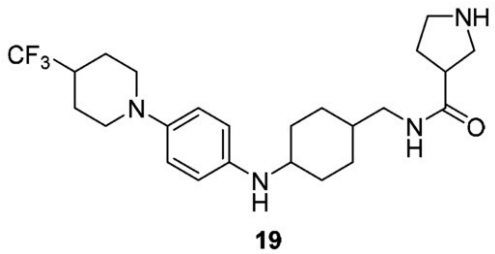
化合物１の手順に従って、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、ロージーブラウン色固体として総収率２７％で標題化合物１８（６．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），３．６８－３．４６（ｍ，３Ｈ），３．２５－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．３１（ｍ，３Ｈ），１．１５－０．９５（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８６】

化合物１９

Ｎ－（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）ピロリジン－３－カルボキサミド

【化６０】



19

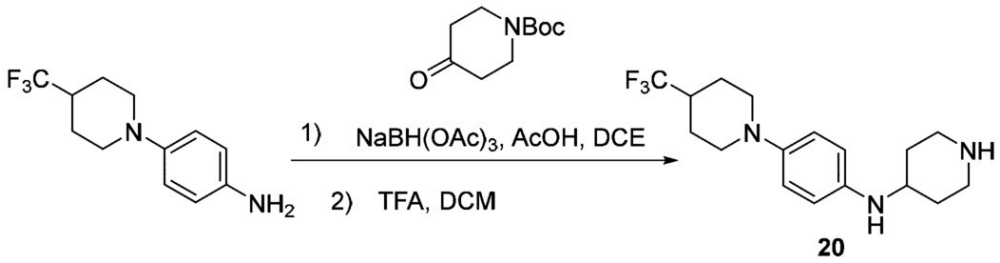
化合物１の手順に従って、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、ロージーブラウン色固体として総収率４２％で標題化合物１９（９．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．６３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），３．３４－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．１７－３．０１（ｍ，５Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８１（ｍ，６Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０８－０．９４（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８７】

化合物２０

Ｎ－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－４－アミン

【化６１】

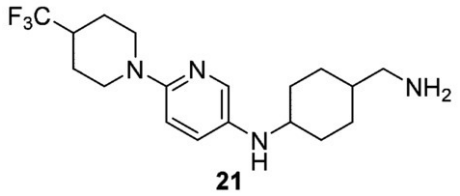


20

１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）中の４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１２２．４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（４９ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１７３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。ジクロロメタン（５ｍＬ）を加え、２，２，２－トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を更に２時間撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（５ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせて、水、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$、ブラインでそれぞれ洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＡｃＯＥｔ、１／１）によって精製して、３７．２ｍｇの所望の生成物２０を淡ロージーブラウン色粉末として収率２８．３％で得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．０８（ｄ，Ｊ＝５２．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝５９．６Ｈｚ，３Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝２３．１Ｈｚ，３Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．８８（ｓ，２Ｈ），１．６０（ｓ，４Ｈ），１．２４（ｓ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８８】

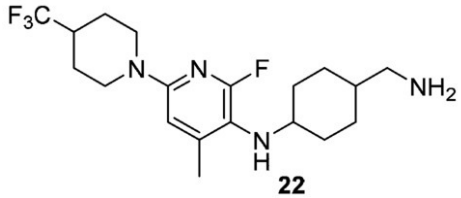
化合物２１
Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン
【化６２】



21

２０の手順に従って、６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（１１１ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１７３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の淡黄色粉末として収率３２．８７％で標題化合物２１（４６．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２５（ｓ，３Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．７８－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，３Ｈ），１．７４（ｓ，１Ｈ），１．６２（ｓ，１Ｈ），１．５７－１．３７（ｍ，５Ｈ），１．０５（ｔｄ，Ｊ＝２５．１，２３．５，１０．３Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８９】
化合物２２
Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－４－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン
【化６３】

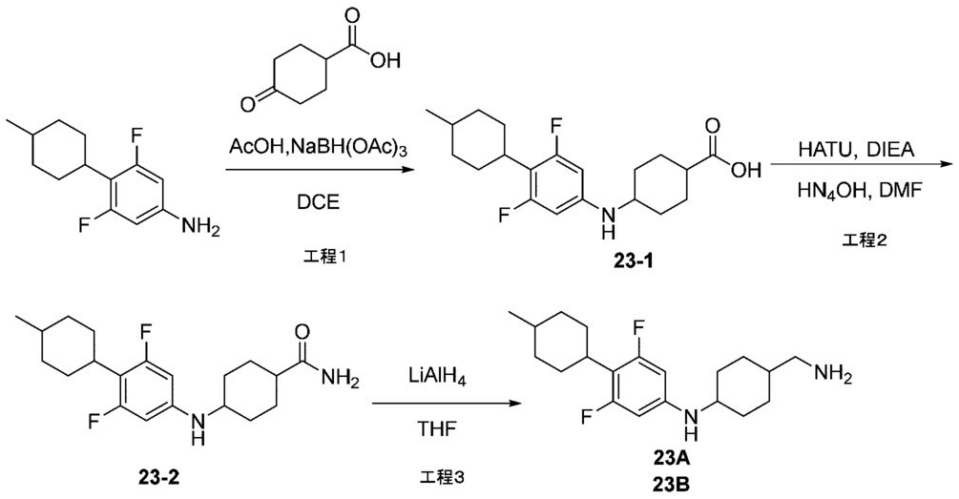


22

２０の手順に従って、２－フルオロ－４－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（６１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、標題化合物２２（３０．２ｍｇ）を収率４２．５６％で、１：１混合の淡ローズブラウン色粉末として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０５（ｓ，３Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．３１－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｓ，１Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｔ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，４Ｈ），１．５２（ｓ，４Ｈ），１．３９（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｑ，Ｊ＝１０．３，８．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９０】
化合物２３
Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルシクロヘキシル）アニリン

【化６４】



工程１．４－（（３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸２３－１の調製

１－１の手順に従って、３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルシクロヘキシル）アニリン５００ｍｇ、２．２１２ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸（３７７ｍｇ、２．６５５ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９３８ｍｇ、４．４２４ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１５ｍＬ）から、褐色固体として総収率７７．７％で標題化合物２３－１（６０５ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９１】

工程２．４－（（３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド（２３－２）の調製

１の手順に従って、４－（（３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（６０５ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、NH_4OH（３ｍＬ）、ＨＡＴＵ（７７０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６６０ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１５ｍＬ）から、黄色固体として総収率７５．１％で標題化合物２３－２（４５３ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９２】

工程３．Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルシクロヘキシル）アニリン（２３）の調製

４－（（３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、$LiAlH_4$（２１ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＥＡ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２５％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、所望の生成物２３Ａ（Ｒｔ＝８．９分）を褐色固体（２．４ｍｇ、５．０％）として、２３Ｂ（Ｒｔ＝９．８分）を褐色固体（２．５ｍｇ、５．０％）として得た。２３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．１５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．７２－２．６３（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｑ，Ｊ＝６．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，１Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｑ，Ｊ＝７．２，６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１２－０．９９（ｍ，４Ｈ）

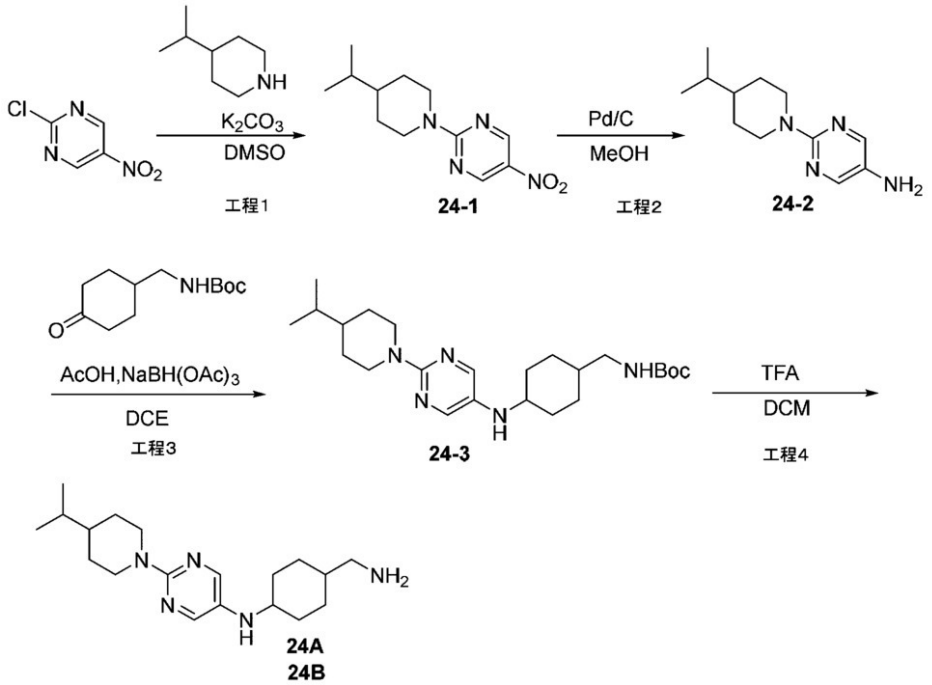
，０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３８．３［Ｍ＋Ｈ］＋．２３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．１６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．６８（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．４６（ｍ，９Ｈ），１．４１－１．２８（ｍ，３Ｈ），１．１９（ｑ，Ｊ＝７．２，５．６Ｈｚ，４Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３８．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１９３】

化合物２４

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン

【化６５】



工程１．２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）－５－ニトロピリミジン（２４－１）の調製

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中の４－イソプロピルピペリジン（５００ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－ニトロピリミジン（６８８ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８１５ｍｇ、５．９１ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃で１６時間撹拌した。混合物をＥＡ（２５ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをＴＬＣ（ＥＡ：ＰＥ＝１：５）で精製し、所望の生成物を黄色固体として得た（７５２ｍｇ、７６．３％）。質量（ｍ／ｚ）：２５１．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１９４】

工程２．２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（２４－２）の調製

２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）－５－ニトロピリミジン（７５２ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（７０ｍｇ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液を、H_2下、室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物を黒色固体（５８７ｍｇ、８８％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：２２１．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１９５】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（２４－３）の調製

１－１の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（５０ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（６６ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１０２ｍｇ、０．４２８ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、黄色油状物として総収率３１％で標題化合物２４－３（３２ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：４３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９６】

工程４．Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（２４）の調製

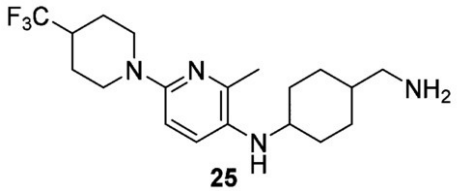
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２４－３（３２ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨでｐＨ＝９まで塩基性化し、濃縮し、次いで、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、これを分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；溶媒系（ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２４％－９５％－９５％－１５％、０－１２分－１２．５分－１３．５分－１５分）で精製し、所望の生成物２４Ａ（Ｒｔ＝９．６分）を黄色固体（３．１ｍｇ、１２．６％）として、２４Ｂ（Ｒｔ＝１１．４分）を黄色油状物（５．１ｍｇ、６．３％）として得た。２４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．６５（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｔｄ，Ｊ＝１０．４，８．４，６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．９６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６９（ｄｄ，Ｊ＝５０．８，１２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．５１－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，９Ｈ），１．１０－０．９５（ｍ，４Ｈ），０．８４－０．８０（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．２４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．６９（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｓ，４Ｈ），２．７５－２．５８（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．３３（ｍ，１１Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，４Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．８３（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９７】

化合物２５

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン

【化６６】



25

２０の手順に従って、２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（６３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：１混合の黄色固体として収率１１．８％で標題化合物２５（７．９ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．０９（ｓ，３Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｓ，１Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｓ，１Ｈ），２．２１（ｓ，２Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，１２．４，８．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０５

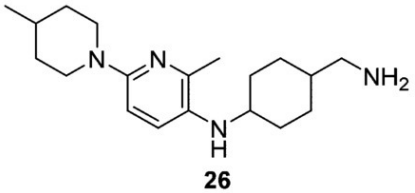
（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），０．８８－０．８１（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１９８】

化合物２６

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－２－メチル－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン

【化６７】



26

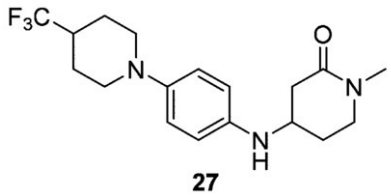
２０の手順に従って、２－メチル－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（８３ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１０３ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、標題化合物２６（１９．１ｍｇ）を１：１混合物の淡黄色粉末として収率２４．８％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．０７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，３Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝６０．５Ｈｚ，４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｓ，２Ｈ），１．７３－１．４２（ｍ，９Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１７．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１９９】

化合物２７

１－メチル－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２－オン

【化６８】



27

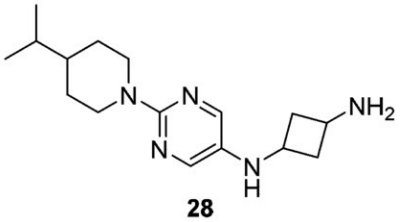
５の手順に従って、１－メチルピペリジン－２，４－ジオン（５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１１５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、酢酸（２．３４ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（７３ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）から、白色固体として収率６４．２％で標題化合物（２７（８９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，５．１，１Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７１（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２００】

化合物２８

Ｎ１－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シク

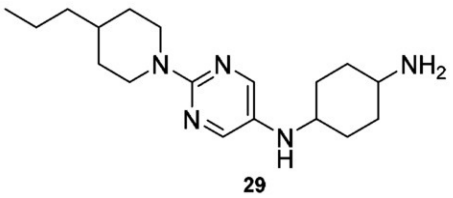
ロブタン－１，３－ジアミン
【化６９】



28

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（５３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：４混合の白色固体として収率５７．１％で標題化合物２８（２２．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７７（ｓ，０．４　Ｈ），７．７２（ｓ，１．６　Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，０．８　Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．２　Ｈ），４．４５（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４８（ｍ，０．８Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，３．２Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，０．２Ｈ），１．３９－１．３０（ｍ，０．８Ｈ），１．２１－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．０８－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０１】
化合物２９
Ｎ１－（２－（４－プロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化７０】

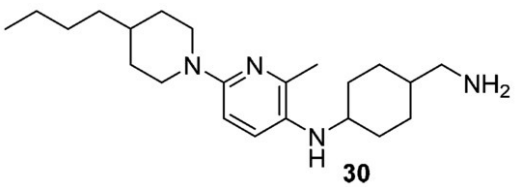


29

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１３０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として総収率３２．３％で標題化合物２９（３２．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２４（ｓ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．８６（ｄｄ，Ｊ＝２０．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｔｔ，Ｊ＝１２．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｔｔ，Ｊ＝８．６，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．５１（ｍ，５Ｈ），１．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．２，１２．０，６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．１９－１．０７（ｍ，３Ｈ），０．９７（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０２】
化合物３０
Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－６－（４－ブチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化７１】



30

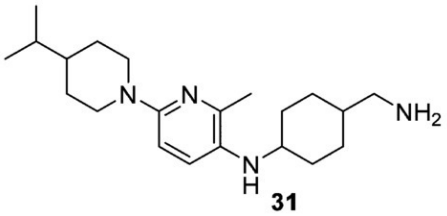
６－（４－ブチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（７３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から、２０の手順に従って、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：１混合の淡黄色粉末として収率１０．１％で標題化合物３０（７．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７３（ｓ，３Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，３Ｈ），１．９８（ｔｄ，Ｊ＝１８．０，１６．５，９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．６６－１．４０（ｍ，８Ｈ），１．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．８，３．３Ｈｚ，６Ｈ），０．８６（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，６．８Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０３】

化合物３１

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－６－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化７２】



31

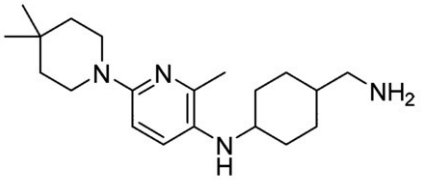
２０の手順に従って、６－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（７３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の淡黄色粉末として収率２０．６％で標題化合物３１（１６．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２６（ｓ，３Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｓ，１Ｈ），２．６１（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．８３（ｓ，２Ｈ），１．７７－１．３５（ｍ，９Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝２６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），０．８８（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０４】

化合物３２

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化７３】



32A

32B

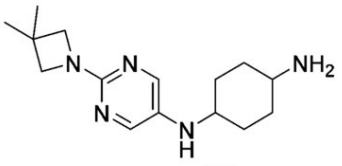
２０の手順に従って、６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（７７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）から、標題化合物３２を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０．０分－１１．０分－１５．０分）により精製し、化合物３２Ａ（Ｒｔ＝３．６９分）を黄色固体として、化合物３２Ｂ（Ｒｔ＝３．７９分）を黄色固体として得た。３２Ａ（１８．２ｍｇ，２３．９％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１５（ｓ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），３．３７－３．４１（ｍ，３Ｈ），２．７５（ｓ，１Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝２５．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３５（ｓ，４Ｈ），１．２２（ｓ，１Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．３２Ｂ（８．８ｍｇ，１１．６％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０４（ｓ，３Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｓ，１Ｈ），２．６３（ｓ，１Ｈ），２．２７（ｓ，２Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．８０（ｓ，２Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝３１．８Ｈｚ，７Ｈ），１．３５（ｓ，４Ｈ），０．９４（ｓ，６Ｈ），０．８８－０．８１（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０５】

化合物３３

Ｎ１－（２－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化７４】



33A

33B

標題生成物３３Ａ（Ｒｔ＝６．８分；１３．５ｍｇ、１６．８％）を黄色固体として、３３Ｂ（Ｒｔ＝８．０分；８．３ｍｇ、１０．３％）を黄色固体として、２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１１０ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；溶媒系（ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２５％－９５％－９５％－１５％、０－１３分－１３．５分－１４．５分－１６分）で精製した。３３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９２－７．８９（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４

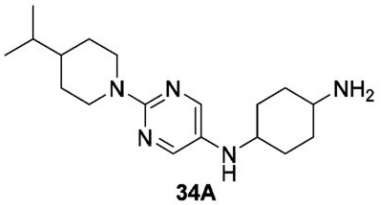
Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｔｄ，Ｊ＝８．４，３．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，６Ｈ），１．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．３３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９２（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，８Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０６】

化合物３４

Ｎ１－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化７５】



34A
34B

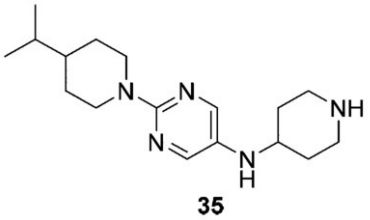
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１３０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、標題生成物３４Ａ（Ｒｔ＝５．８分）を白色固体（１８．８ｍｇ、１９．２％）として、３４Ｂ（Ｒｔ＝６．６分）を黄色固体（１６．８ｍｇ、１７．２％）として調製し、これを分取ＨＰＬＣ（溶媒系（ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－４５％－９５％－９５％－１０％、０－７分－７．５分－８．５分－１０分）によって精製した。３４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０２（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｄｐ，Ｊ＝２２．０，７．６，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｑ，Ｊ＝１２．８，１０．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．３４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，２Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝３９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．５４（ｍ，１０Ｈ），１．３７（ｄｑ，Ｊ＝１３．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８５－０．８０（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０７】

化合物３５

２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－５－アミン

【化７６】



35

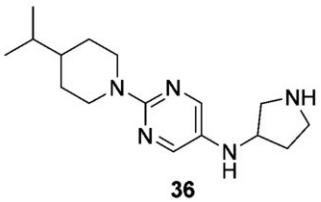
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ ＮＭＲにより、１：２混合の黄色油状物として総収率３８．１％で標題化合物３５（３９．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９６（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｄｑ，Ｊ＝１２．４，２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．９０（ｐ，Ｊ＝１５．２，１３．２Ｈｚ，３Ｈ），２．６４（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．０５（ｔｔ，Ｊ＝１２．４，６．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０８】

化合物３６

２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）ピリミジン－５－アミン

【化７７】



36

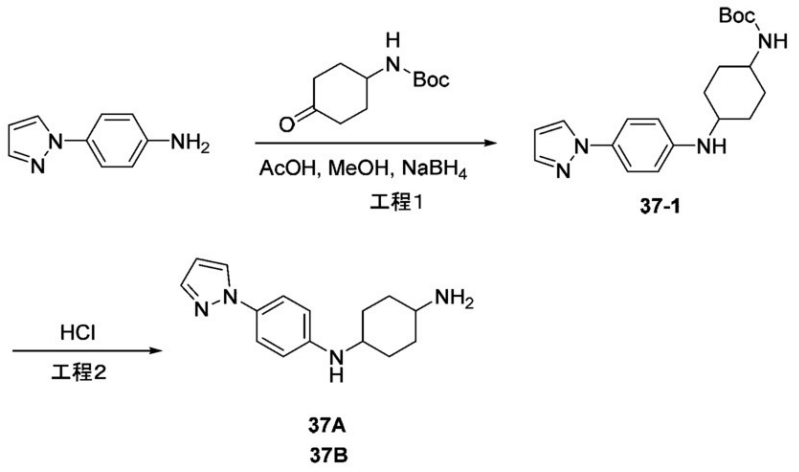
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート１３０ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色油状物として総収率３６．５％で標題化合物３６（３５．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９１（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｔｄ，Ｊ＝６．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．００（ｄｑ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｄｑ，Ｊ＝１３．２，６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，３Ｈ），０．８３（ｓ，３Ｈ），０．８１（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０９】

化合物３７

Ｎ１－（４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化７８】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３７－１）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アニリン（１５０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、１滴のＡｃＯＨ及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２０１．９ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１時間撹拌した。次いで、２５℃に冷却した後、ＮａＢＨ$_4$（７１．２４ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、３７－１（０．２ｇ、収率５９．３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３５６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１０】

工程２．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３７）の調製

化合物３７－１（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１６時間撹拌した。過剰の１，４－ジオキサンを真空下で蒸留し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、２％～２０％）により精製して、３７Ａ（３１．２ｍｇ）を白色固体として、３７Ｂ（２１．９ｍｇ）を白色固体として得た。３７Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．４５－６．４２（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝３４．９，１１．９Ｈｚ，４Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２３－１．１４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：２．６４３分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．３７Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．５５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．４５（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｓ，１Ｈ），１．９７－１．７４（ｍ，８Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．１１２分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、

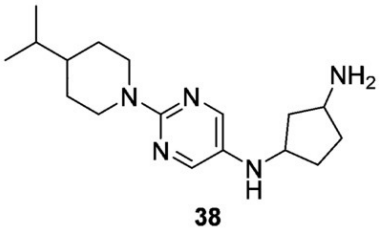
ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０２１１】

化合物３８

Ｎ１－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロペンタン－１，３－ジアミン

【化７９】



38

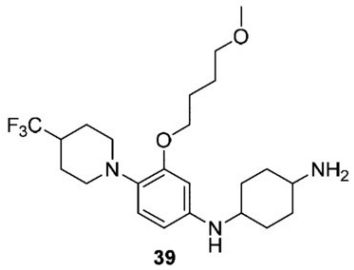
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロペンチル）カルバメート（１２０ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率６．７％で標題化合物３８（５．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８３（ｓ，３Ｈ），０．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１２】

化合物３９

Ｎ１－（３－（４－メトキシブトキシ）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

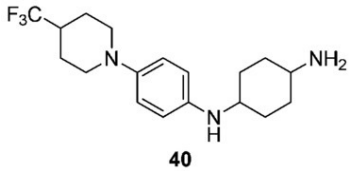
【化８０】



39

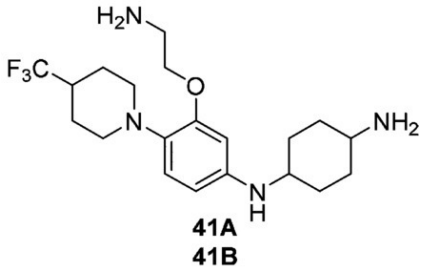
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（４－メトキシブトキシ）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１２０ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率７０．４％で標題化合物３９（６９．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２６（ｓ，２Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝２４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３７－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓ，５Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝５１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，３Ｈ），１．８４－１．６０（ｍ，１０Ｈ），１．５７－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１３】
化合物４０
Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化８１】



40

２４の手順に従って、Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率４８．９％で標題化合物４０（５６．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０７（ｓ，３Ｈ），６．７５－６．６８（ｍ，２Ｈ），６．５２－６．４３（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｓ，１Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．１Ｈｚ，３Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０６（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２１４】
化合物４１
Ｎ１－（３－（２－アミノエトキシ）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化８２】



41A
41B

化合物２０の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（５－アミノ－２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェノキシ）エチル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（７９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）から、標題化合物４１Ａ、４１Ｂを調製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－３０％－９５％－９５％－１０％、０分－７分－７．５分－８．５分－１０．０分）により精製して、化合物４１Ａ（Ｒｔ＝４．３９分）を収率５．６％で白色固体として、４１Ｂ（Ｒｔ＝４．８２分）を収率６．２４％で白色固体として得た。４１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０１（ｓ，３Ｈ），７．８６（ｓ，３Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．０１－１．８５（ｍ，８Ｈ），１．８７－１．４６（ｍ，９Ｈ），１．４５（ｓ，２Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０５（ｓ，３Ｈ），７．８０（ｓ，３Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），３．１３

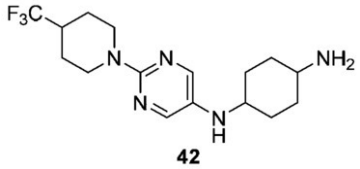
（ｓ，２Ｈ），２．０７－１．８８（ｍ，６Ｈ），１．７９－１．５６（ｍ，１１Ｈ），１．４５（ｓ，１Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０１．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２１５】

化合物４２

Ｎ１－（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化８３】



42

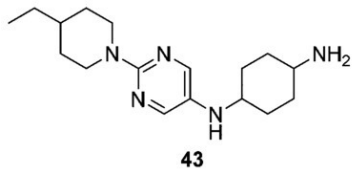
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって、２：３混合の黄色固体として総収率８７．９％で標題化合物４２（１０２．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２７（ｓ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，０．４Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．６Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｄｔ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｑ，Ｊ＝６．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔｔ，Ｊ＝１２．４，６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｑｄ，Ｊ＝１２．８，１１．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２１６】

化合物４３

Ｎ１－（２－（４－エチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化８４】



43

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、１Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の黄色固体として総収率７１．８％で標題化合物４３（６７．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２９（ｓ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，０．５Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４５－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝２１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｔｔ，Ｊ＝１２．４，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９４（ｔｔ，Ｊ＝９．６，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３６

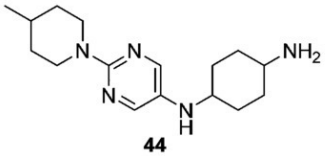
（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄｐ，Ｊ＝１１．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），０．９６（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１７】

化合物４４

Ｎ１－（２－（４－メチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化８５】



44

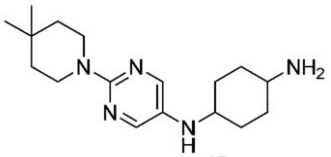
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（８７ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、２：３混合の黄色固体として総収率２６．２％で標題化合物４４（１７．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，０．４Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．６Ｈ），４．４１－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｔｄ，Ｊ＝１３．２，３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．０３－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１８】

化合物４５

Ｎ１－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化８６】



45

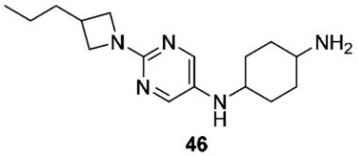
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１０９ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の黄色固体として総収率６６．７％で標題化合物４５（５４．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９４（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｔｄ，Ｊ＝５．６，２．０Ｈｚ，４Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２６（ｍ，４Ｈ），１．１９－１．０８（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１９】

化合物４６

Ｎ１－（２－（３－プロピルアゼチジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化８７】



46

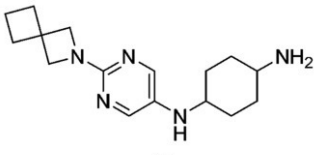
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（３－プロピルアゼチジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５２ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の黄色固体として総収率１１．１％で標題化合物４６（４．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．９７（ｄ，Ｊ＝２２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．９３（ｓ，１Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．１９（ｍ，５Ｈ），１．１６－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２０】

化合物４７

Ｎ１－（２－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化８８】



47

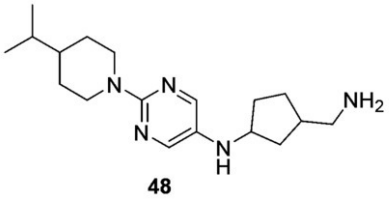
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（９８ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}ＨＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として、総収率３５．６％で標題化合物４７（２６．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，０．３Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．７Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝３３．６，２１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．１０（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２１】

化合物４８

Ｎ－（３－（アミノメチル）シクロペンチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン

【化８９】



48

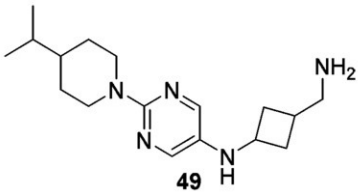
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（３－オキソシクロペンチル）メチル）カルバメート（７３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、収率８．４％で１：１混合の白色粉末として標題化合物４８（６．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９９（ｓ，３Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｑ，Ｊ＝１６．０，１４．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝２３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，４Ｈ），１．４０（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．１５（ｍ，５Ｈ），１．０９（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，４．０Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，４Ｈ），０．８４（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２２】

化合物４９

Ｎ－（３－（アミノメチル）シクロブチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン

【化９０】



49

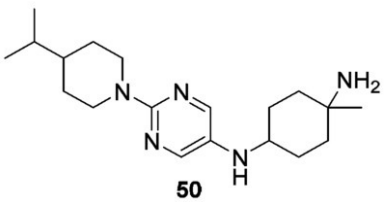
２３の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（２００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、３－オキソシクロブタン－１－カルボン酸（１５５ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の白色粉末として、３工程の全収量９．６％で標題化合物４９（２６．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，３Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝６０．５Ｈｚ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｓ，２Ｈ），１．７３－１．３９（ｍ，７Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２３】

化合物５０

Ｎ１－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）－４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化９１】



50

２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５

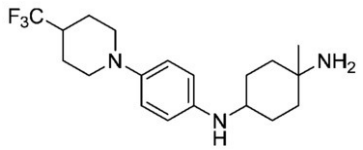
－アミン（７０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１１０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合物の淡黄色粉末として収率５３．４％で標題化合物５０（５６．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１０（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），４．８２（ｄｄ，Ｊ＝３６．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝４３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｈ，Ｊ＝７．５，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ），１．０７（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，４．２Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２４】

化合物５０

１－メチル－Ｎ４－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化９２】



51

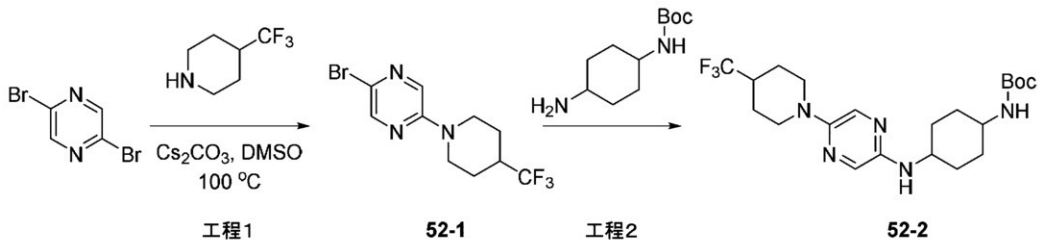
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（７９ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、紫色固体として総収率７５．８％で標題化合物５１（４７．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝３６．４Ｈｚ，３Ｈ），６．７８（ｓ，２Ｈ），６．６８－６．３９（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝５５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｓ，１Ｈ），２．０５－１．４３（ｍ，１１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

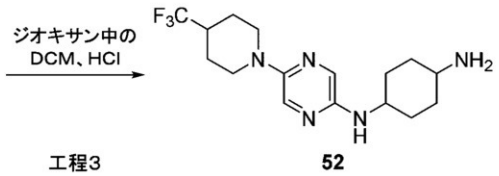
【０２２５】

化合物５２

Ｎ１－（５－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化９３】





工程１．２－ブロモ－５－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン（５２－１）の調製

２，５－ジブロモピラジン（３ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３０ｍＬ）溶液に、４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（１．９３ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６．１６ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を１００℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物をH_2Oに加え、濾過して、化合物５２－１（３．５ｇ、収率８９．７％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：３１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２６】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５２－２）の調製

２－ブロモ－５－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン（０．２ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（１３９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）及びＲｕｐｈｏｓ（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、N_2下２５℃で$Pd_2(dba)_3$（５９ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を９０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を濾過し、濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：２）でコンビフラッシュによって精製して、５２－２（０．１ｇ、収率３４．８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）４４３．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２７】

工程３．Ｎ１－（５－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（５２）の調製

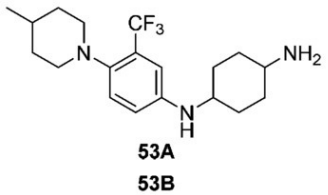
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物３（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（２ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、５２を黄色固体として得た（６ｍｇ、収率７．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．６４（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，１Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．５４（ｍ，１２Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）３４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２８】

化合物５３

Ｎ１－（４－（４－メチルピペリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化９４】



53A

53B

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－メチルピペリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１２１ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての所望の生成物５３Ａ（Ｒｔ＝１０．９分）（１５．１ｍｇ、１６．１％）及び黄色油状物としての５３Ｂ（Ｒｔ＝１４．４分）（１４．３ｍｇ、１５．５％）を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ ５μｍ ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；溶媒系（ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－９０％－

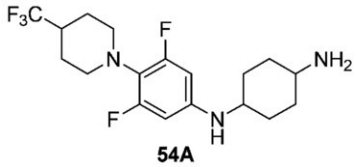
９５％－９５％－１０％、０－１２分－１２．５分－１３．５分－１５分）で精製した。５３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．５３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２９】

化合物５４

Ｎ１－（３，５－ジフルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化９５】



54A
54B

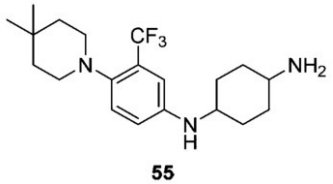
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３，５－ジフルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物５４Ａ（Ｒｔ＝１２．２分）（４４．４ｍｇ、３７．０％）及び黄色固体としての５４Ｂ（Ｒｔ＝１２．９分）（４２．０ｍｇ、３４．８％）を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；溶媒系（ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－８５％－９５％－９５％－１０％、０－１４分－１４．５分－１５．５分－１７分）で精製した。５４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｑ，Ｊ＝１１．２，６．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８９（ｍ，５Ｈ），２．３３（ｄｑ，Ｊ＝８．８，５．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．３３（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，１０．４Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．５４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｑ，Ｊ＝１１．２，６．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８９（ｍ，５Ｈ），２．３３（ｄｑ，Ｊ＝８．８，５．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．３３（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，１０．４Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３０】

化合物５５

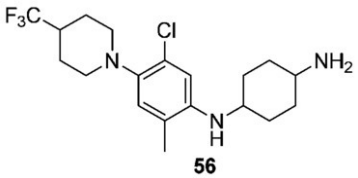
Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル

）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化９６】



55

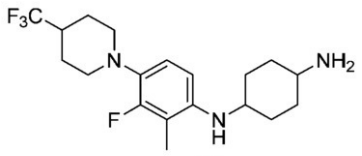
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（９３ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の褐色固体として総収率５３．４％で標題化合物５５（３８．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．３０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．６９（ｍ，２Ｈ），５．７９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．６，９．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｔｔ，Ｊ＝１１．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，４Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），１．１６－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．９２（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３１】
化合物５６
Ｎ１－（５－クロロ－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化９７】



56

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（８８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の褐色固体として総収率２０％で標題化合物５６（１３．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８２（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．０９（ｓ，１Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５６（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４７－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３２】
化合物５７
Ｎ１－（３－フルオロ－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化９８】



57

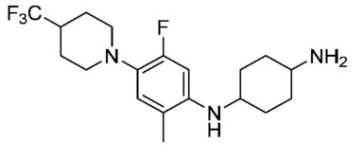
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－フルオロ－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１１７ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率５２．８％で標題化合物５７（４８．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７０（ｔｄ，Ｊ＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１０８．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．５９－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．７１（ｄｑ，Ｊ＝１２．８，８．８，８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．２，１２．４，６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．１６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３３】

化合物５８

Ｎ１－（５－フルオロ－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化９９】



58

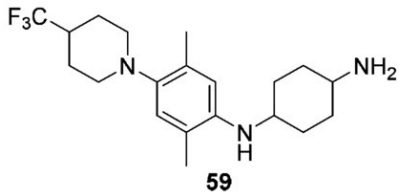
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－フルオロ－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（９２ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の褐色固体として総収率６０．７％で標題化合物５８（４４．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７０（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝１０４．４，７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｔｔ，Ｊ＝１１．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），１．８５－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６１－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３２－１．１５（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３４】

化合物５９

Ｎ１－（２，５－ジメチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１００】



59

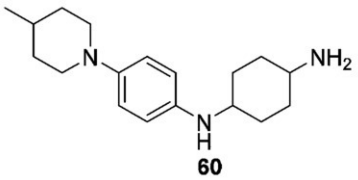
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，５－ジメチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１３７ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の黄色固体として総収率５３．２％で標題化合物５９（５７．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．６７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝７５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，３Ｈ），２．５８－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ），２．０６（ｓ，２Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．７１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，１０．４，３．６Ｈｚ，４Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３５】

化合物６０

Ｎ１－（４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０１】



60

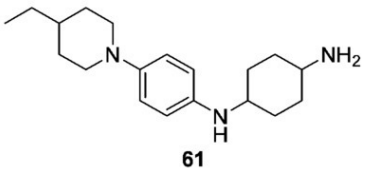
２０の手順に従って、４－（４－メチルピペリジン－１－イル）アニリン（６３．９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の褐色固体として収率５３．７％で標題化合物６０（５１．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝３３．４Ｈｚ，３Ｈ），７．８２－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．９４（ｓ，１Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．７５（ｓ，７Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３６】

化合物６１

Ｎ１－（４－（４－エチルピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０２】



61

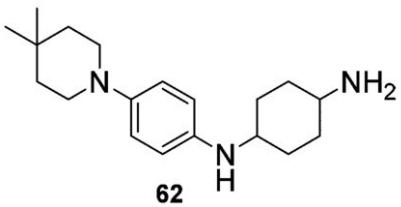
２０の手順に従って、４－（４－エチルピペリジン－１－イル）アニリン（６３．９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の褐色固体として収率４０．８％で標題化合物６１（３８．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１９（ｄ，Ｊ＝３１．７Ｈｚ，３Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｓ，４Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｓ，２Ｈ），１．７１（ｓ，５Ｈ），１．５５（ｓ，１Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．０２（ｍ，４Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３０２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３７】

化合物６２

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０３】



62

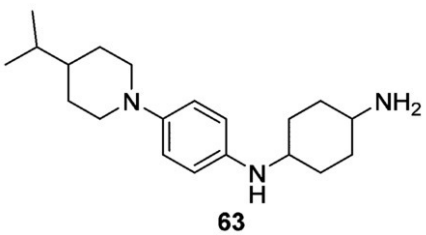
２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）アニリン（５９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の褐色固体として収率３５．８％で標題化合物６２（３１．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝３０．２Ｈｚ，３Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｓ，４Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．３３（ｍ，６Ｈ），１．２４（ｓ，２Ｈ），０．９６（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３８】

化合物６３

Ｎ１－（４－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０４】



63

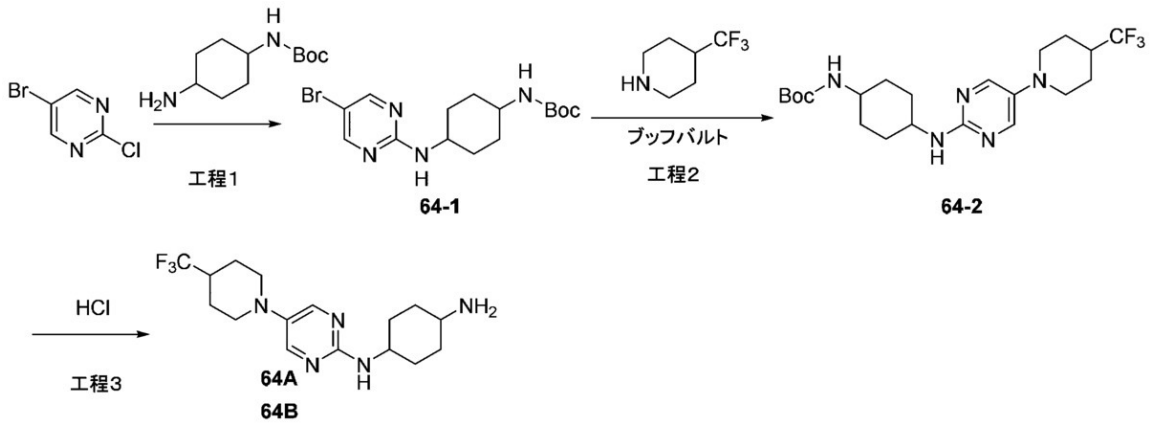
２０の手順に従って、４－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）アニリン（６８ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の褐色固体として収率４０．４％で標題化合物６３（４０．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１７－７．９５（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，２Ｈ），６．６８（ｓ，２Ｈ），３．１４（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｓ，２Ｈ），１．７８（ｄｄ，Ｊ＝２７．０，１０．１Ｈｚ，７Ｈ），１．６２（ｓ，１Ｈ），１．４６（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３９】

化合物６４

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）カルバメート

【化１０５】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－ブロモピリミジン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート６４－１の調製

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロピリミジン（０．５ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（０．６７ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２．５６ｇ、７．８６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。水（３０ｍＬ）で希釈し、反応物をＥＡ（２０ｍＬ）によって３回抽出した。有機相をＮａＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．４ｇ、４１．２％）を黄色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：３７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４０】

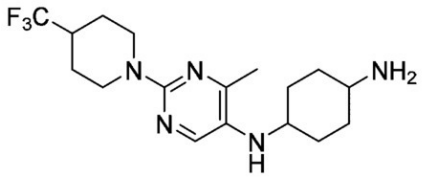
工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（６４－２の調製

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－ブロモピリミジン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（０．２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）溶液に、４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（３２０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．５ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、Ｒｕｐｈｏｓ（７０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（２６５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を１００℃で１２時間撹拌した。水（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）によって３回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．１６ｇ、５０．２％）を無色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４１】
工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）カルバメート（６４）の調製
ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）カルバメート（０．１６ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、混合物を２時間撹拌した。$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、所望の生成物６４Ａ（１４．５ｍｇ）を白色固体として、６４Ｂ（２０．２ｍｇ）を白色固体として得た。６４Ａ：^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．２９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：４．３３３分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．６４Ｂ：^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，６Ｈ），１．８１－１．６６（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：４．４８８分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０２４２】
化合物６５
Ｎ１－（４－メチル－２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０６】



65A
65B

標題化合物６５Ａ（６．２ｍｇ、１３％）を白色固体として、６５Ｂ（１１．５ｍｇ、２８％）を白色固体として、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－メチル－２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｎ；３ｍＬ）、及びCH_2Cl_2（３ｍＬ）の溶液から、６４の手順に従って調製した。６５Ａ：^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．７７（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｔｄ，Ｊ＝１３．１，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．７９２分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５

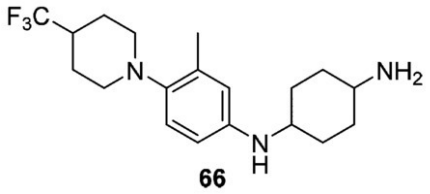
０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．６５Ｂ：^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．８５５分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ ２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０２４３】

化合物６６

Ｎ１－（３－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０７】



66

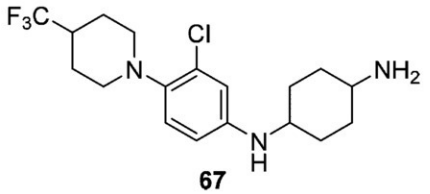
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１２８ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^1H ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率５３．２％で標題化合物６６（５３．１ｍｇ）を調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．７７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５４－６．２８（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，３Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．６１－１．３５（ｍ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４４】

化合物６７

Ｎ１－（３－クロロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０８】



67

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－クロロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（８０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^1H ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率５２．４％で標題化合物６７（３３．１ｍｇ）を調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝２１．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．８，８．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５０

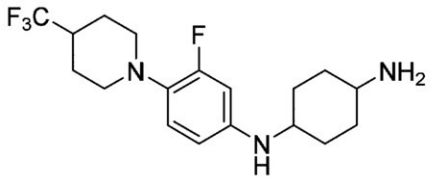
（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｔｔ，Ｊ＝１１．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，１３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．８４－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．５９－１．４０（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４５】

化合物６８

Ｎ１－（３－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１０９】



68

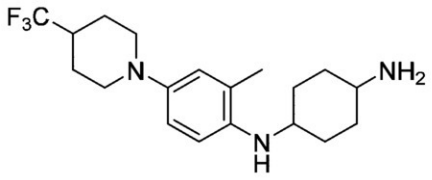
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１３７ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率７８．８％で標題化合物６８（８４．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８５－６．７２（ｍ，１Ｈ），６．４４－６．２３（ｍ，２Ｈ），５．４６（ｓ，１Ｈ），３．３５－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｓ，１Ｈ），２．６１－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．３３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４６】

化合物６９

Ｎ１－（２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

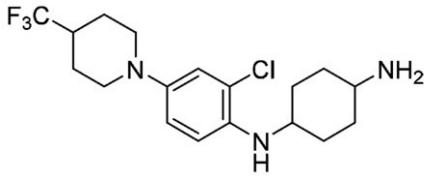
【化１１０】



69

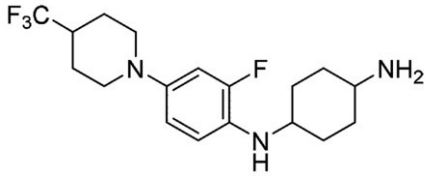
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１３２ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率８１．９％で標題化合物６９（８４．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８３－６．５６（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），３．９９－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｄ，Ｊ＝２９．６Ｈｚ，３Ｈ），３．０５（ｓ，１Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），２．３４（ｓ，１Ｈ），２．１５－１．８９（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．６３－１．３５（ｍ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４７】
化合物７０
Ｎ１－（２－クロロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化１１１】



70

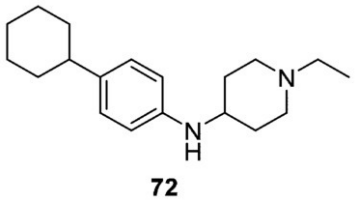
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－クロロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１５３ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率８３．５％で標題化合物７０（１０１．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，６．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝４０．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，１Ｈ），２．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．６，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．６０（ｍ，６Ｈ），１．５９－１．３８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２４８】
化合物７１
Ｎ１－（２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化１１２】



71

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１０７ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の紫色固体として総収率７６．２％で標題化合物７１（６４．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．６７（ｔｄ，Ｊ＝２８．８，１６．４Ｈｚ，３Ｈ），４．５７－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｓ，１Ｈ），２．５９－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｄｔ，Ｊ＝２２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２４９】
化合物７２
Ｎ－（４－シクロヘキシルフェニル）－１－エチルピペリジン－４－アミン

【化１１３】



72

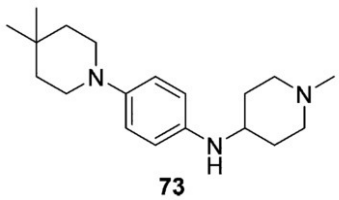
５の手順に従って、４－シクロヘキシルアニリン（１００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＤＣＥ（５ｍＬ）、１－エチルピペリジン－４－オン（８７ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、酢酸（３．４２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３６３ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）から、標題化合物７２（１１５ｍｇ、７０．５％）を褐色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１５（ｓ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５２－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｓ，１Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，５Ｈ），１．２７（ｍ，７Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５０】

化合物７３

Ｎ－（４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）フェニル）－１－メチルピペリジン－４－アミン

【化１１４】



73

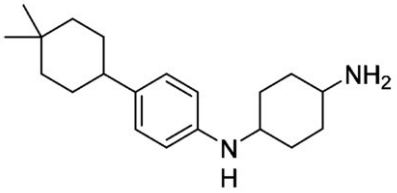
５の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ）、１－メチルピペリジン－４－オン（３３ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１０４ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合のピンク色固体として総収率８．１％で標題化合物７３（６．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　６．９６－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．４７（ｍ，２Ｈ），５．４４－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．６８（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｔｔ，Ｊ＝１０．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．３１－１．２１（ｍ，３Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５１】

化合物７４

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１１５】



74

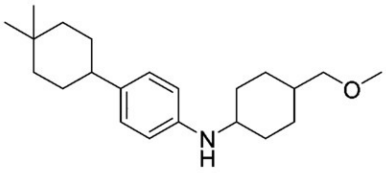
３７の手順に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１８０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、白色固体としての標題化合物７４（１３０ｍｇ、６２．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１０（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３６（ｂｒｓ，３Ｈ），３．８０－３．５７（ｍ，３Ｈ），３．４９　－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｂｒ，１Ｈ），２．４４　－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．０４　－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．６１－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｍ，６Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ　＝１２．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）３０１．３。

【０２５２】

化合物７５

Ｎ－（４－シクロヘキシルフェニル）－１－エチルピペリジン－４－アミン

【化１１６】



75

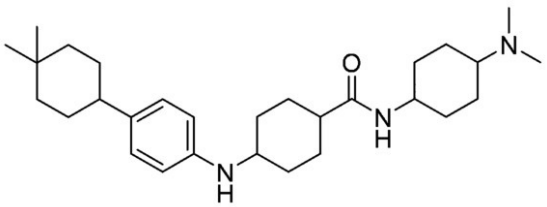
５の手順に従って、４－（メトキシメチル）シクロヘキサン－１－オン（８４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ＤＣＥ（５ｍＬ）、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及び酢酸（２．９ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）から、標題化合物７５を黄色油状物として調製した（２３ｍｇ、１４．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．０７－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．５０（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，９．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２４（ｍ，４Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），０．９６－０．９４（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５３】

化合物７６

（４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）－４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１１７】



76A
76B

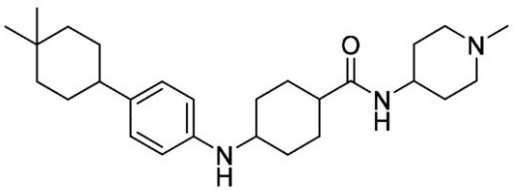
所望の生成物７６Ａ（Ｒｔ＝４．８９分；４．２ｍｇ、２０％）を白色固体として、７６Ｂ（Ｒｔ＝４．７８分；４．０ｍｇ、１９％）を白色固体として、１の手順に従って、４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ジメチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（７．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＤＩＥＡ（１６．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＤＭＴ－ＭＭ（１４．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（５‰ＴＦＡ）＝１０％－３０％－９５％－９５％－１０％、０－７分－７．５分－８．５分－１０．０分）により精製した。７６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｍ，２Ｈ），６．４９（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．７６（ｍ，１　Ｈ），３．６３－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ），２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．６３（ｍ，１０Ｈ），１．５８－１．３６（ｍ，８Ｈ），１．３５－１．１８（ｍ，４Ｈ），１．０８（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．７６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｍ，２Ｈ），６．４８（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ），２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．６５（ｍ，１０Ｈ），１．９１－１．６３（ｍ，８Ｈ），１．５９－１．０１（ｍ，６Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５４】

化合物７７

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１１８】



77

１の手順に従って、４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、１－メチルピペリジン－４－アミン（５．７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１６．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＤＭＴ－ＭＭ（１４．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の黄色固体として総収率３７％で標題化合物７７（７．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｍ，２Ｈ），６

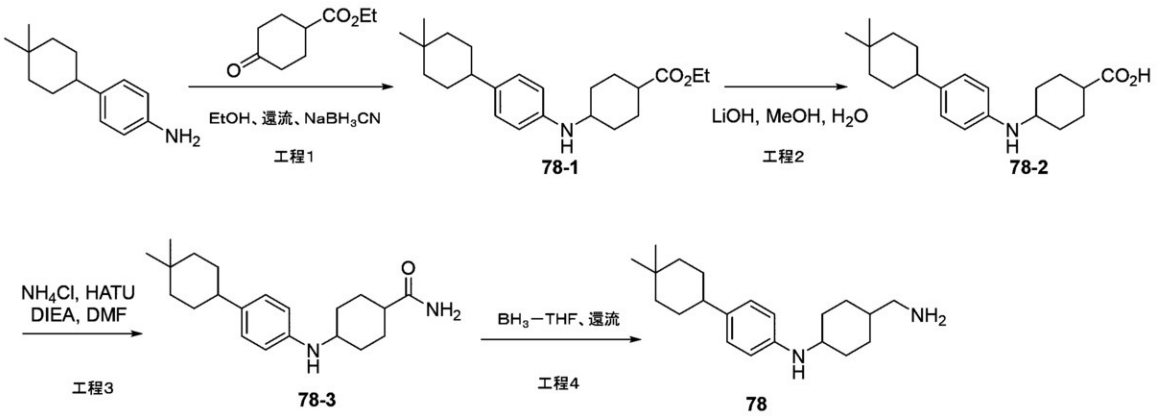
．５１（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．３１－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．６９（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｓ，２Ｈ），２．２８－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．６３（ｍ，８Ｈ），１．６２－１．３７（ｍ，６Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，４Ｈ），１．１４－１．０５（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５５】

化合物７８

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン

【化１１９】



工程１．エチル４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（７８－１）の調製

ＥｔＯＨ中の４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（０．４ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）及びエチル４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキシレート（０．３３５ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物にＮａＢＨ$_3$ＣＮ（０．３７ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で４時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏでクエンチし、ＥＡで抽出した。有機相を濃縮し、ＰＥ／ＥＡ＝２：１で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、７８－１を黄色油状物として得た（０．３６ｇ、５１％）。質量（ｍ／ｚ）：３５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５６】

工程２．４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（７８－２）の調製

７８－１（０．３６ｇ、１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（０．１３ｇ、３ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。反応物を２５℃で６時間撹拌した。混合物のｐＨを１ＮのＨＣｌで３に調整し、ＥＡで抽出した。有機相を濃縮して、７８－２を黄色油状物として得た（０．２８ｇ、８５．１％）。質量（ｍ／ｚ）：３２９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５７】

工程３．４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド（７８－３）の調製

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７８－２（０．１８ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．２１ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（８７ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．２１ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物をＥＡで希釈し、水で洗浄した。有機相を濃縮し、ＰＥ／ＥＡ＝１：１で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、７８－３を黄色固体として得た（０．１１ｇ、６１％）。質量（ｍ／ｚ）：３２８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５８】

工程４．Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（７８）の調製

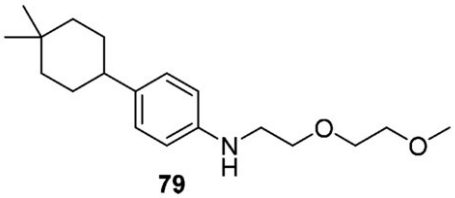
７８－３（０．１５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ及び水でクエンチし、濃縮し、ＥＡで抽出した。有機相を濃縮し、分取ＴＬＣで精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９：１（０．５％NH_3．H_2O）で溶出して、７８（８２ｍｇ、５７．３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６９－６．５３（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．１３（ｍ，１７Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５９】

化合物７９

４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（２－（２－メトキシエトキシ）エチル）アニリン

【化１２０】



79

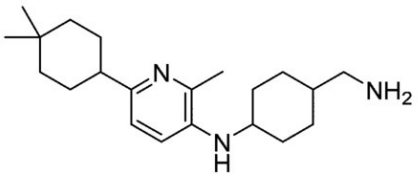
１２の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１－ヨード－２－（２－メトキシエトキシ）エタン（５６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）から、淡黄色粉末として収率４１．９％で標題化合物７９（３４．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．１９（ｓ，２Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．３９（ｍ，５Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），１．９８（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６０】

化合物８０

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－６－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化１２１】



80

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（６－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１６．０ｍｇ、３７．２ｕｍｏｌ）及びＴＦＡ（３ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の黄色固体として総収率３．０％で標題化合物８０（３．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．９１（ｓ，３Ｈ），７．２０（ｓ，２Ｈ），２．８１－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４６－

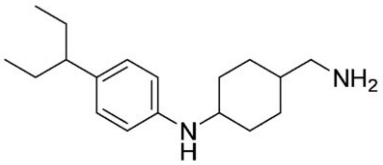
２．３８（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５１（ｍ，９Ｈ），１．４７－　１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２５（ｍ，３Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６１】

化合物８１

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（ペンタン－３－イル）アニリン

【化１２２】



81A
81B

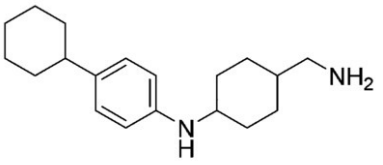
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（ペンタン－３－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（９６ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物８１Ａ（Ｒｔ＝９．０分）（８．２ｍｇ、１１．４％）及び白色固体としての８１Ｂ（Ｒｔ＝１０．４分）（３４．１ｍｇ、４８．８％）を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（溶媒系（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２５％－９５％－９５％－１５％、０－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製した。８１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８１（ｓ，２Ｈ），７．２１－６．９３（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．３６（ｍ，５Ｈ），１．２６（ｓ，２Ｈ），０．９８（ｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），０．６６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．８１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｓ，２Ｈ），７．２１－６．９３（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｔｄ，Ｊ＝７．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｄｐ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｓ，１Ｈ），１．６６－１．３６（ｍ，１２Ｈ），０．６６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６２】

化合物８２

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－シクロヘキシルアニリン

【化１２３】



82A
82B

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１６９ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色油状物としての所望の生成物８２Ａ（Ｒｔ＝８．３分）（１３．４ｍｇ、１０．７％）及び白色固体としての所望の生成物８２Ｂ（Ｒｔ＝１０．７分）（５７．６ｍｇ、４６．０％）を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（

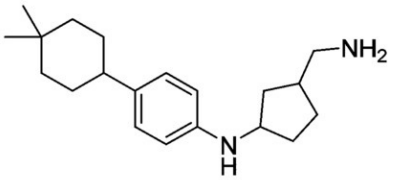
溶媒系（ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２５％－９５％－９５％－１５％、０－１３分－１３．５分－１４．５分－１６分）によって精製した。８２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９０－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｓ，２Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｓ，１Ｈ），２．６３（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，１Ｈ），１．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，６Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｄｄｈ，Ｊ＝１２．０，７．９，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，９．２Ｈｚ，４Ｈ），１．２７－１．１８（ｍ，３Ｈ），０．９７（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，３．２Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．８２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８１（ｓ，３Ｈ），７．１４（ｓ，２Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｄｑ，Ｊ＝７．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｑ，Ｊ＝５．６，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７９－１．４４（ｍ，１５Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６３】

化合物８３

Ｎ－（３－（アミノメチル）シクロペンチル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン

【化１２４】



83

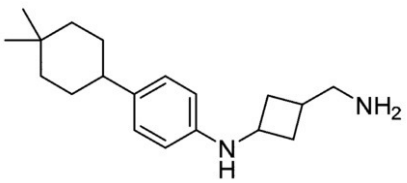
２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（３－オキソシクロペンチル）メチル）カルバメート（７９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１０４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の淡黄色粉末として収率２４．５％で標題化合物８３（１８．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９１（ｓ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），５．５４－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｄｑ，Ｊ＝１２．７，７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．４，９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．４Ｈｚ，４Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｑ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６４】

化合物８４

Ｎ－（３－（アミノメチル）シクロブチル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン

【化１２５】



84

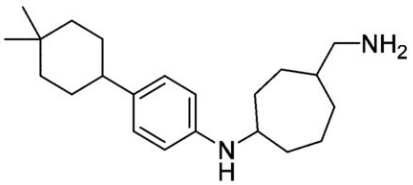
２３の手順に従って、３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボキサミド、ＴＨＦ、及びＡｌＬｉＨ$_4$から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：０．４３の混合のオフホワイト色固体として標題化合物８４を調製した（９４ｍｇ、７８．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８９（ｓ，４Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），６．４５－６．３６（ｍ，３Ｈ），５．６８（ｄｄ，Ｊ＝６．６，０．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，０．４３Ｈ），３．８９（ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，０．４３Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，３Ｈ），２．２１（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．０９－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，７Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，４Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，６Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６５】

化合物８５

４－（アミノメチル）－Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘプタン－１－アミン

【化１２６】



85

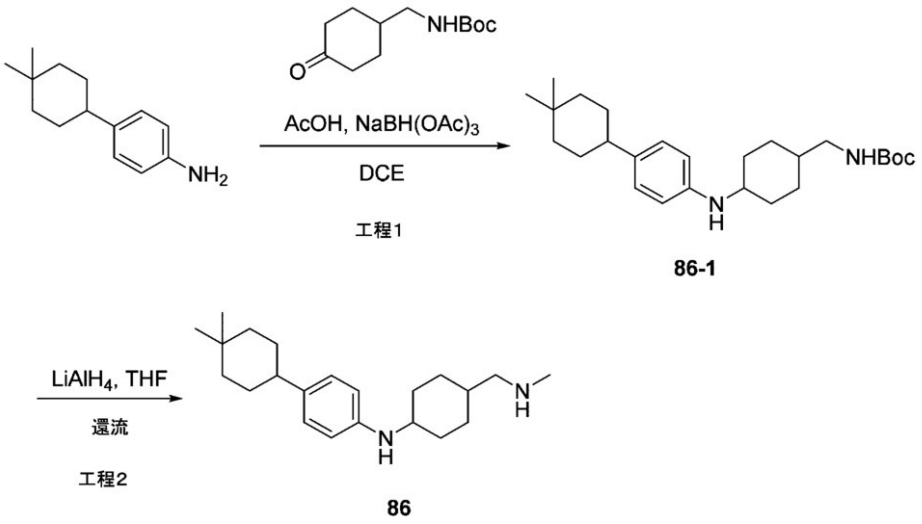
２３の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘプタン－１－カルボン酸（９２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、３工程の全収量９．７８％で、１：１混合の白色粉末として標題化合物８５（１５．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．７３（ｓ，３Ｈ），７．２０（ｓ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），２．７０－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｓ，１Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．４８（ｍ，７Ｈ），１．４７－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．２９（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６６】

化合物８６

４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（４－（（メチルアミノ）メチル）シクロヘキシル）アニリン

【化１２７】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（８６－１）の調製

ＤＣＥ（５ｍＬ）中の４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１０１．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－オキソシクロヘキシル）メチル）カルバメート（１３６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．０２９ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌した。その後、２１１ｍｇ（１ｍｍｏｌ）のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を一晩撹拌した。混合物に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させた。混合物を分取ＴＬＣによって精製して、中間体（１７６ｍｇ、８５％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：４１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６７】

工程２．４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（４－（（メチルアミノ）メチル）シクロヘキシル）アニリン（８６）の調製

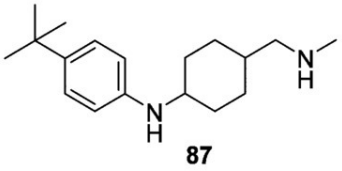
ＴＨＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（４１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（１４．８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の懸濁液にゆっくりと滴下して加えた。混合物を加熱還流し、一晩撹拌した。混合物に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させた。混合物を分取ＴＬＣによって精製して、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合のロージーブラウン色固体として標題化合物（１６．２ｍｇ、４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９２（ｓ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｍ，１．３Ｈ），２．７２（ｍ，０．６Ｈ），２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ，０．６Ｈ），１．８１（ｍ，１．３Ｈ），１．６８－１．３５（ｍ，１２Ｈ），１．２６（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６８】

化合物８７

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（４－（（メチルアミノ）メチル）シクロヘキシル）アニリン

【化１２８】



87

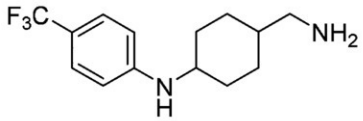
８６の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（３６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＬｉＡｌＨ$_4$（１４．８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：３混合の黄色固体として総収率６０％で標題化合物８７（１６．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　７．３５－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．８７－６．６６（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｍ，０．７Ｈ），３．２２（ｍ，０．３Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１．５Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，０．５Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．１６－１．４５（ｍ，８Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６９】

化合物８８

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（トリフルオロメチル）アニリン

【化１２９】



88

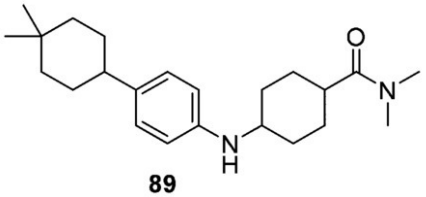
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（７４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．１５ｍＬ、２ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体としての所望の生成物（３５ｍｇ、６５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８２（ｓ，３Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），６．６９－６．５８（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｍ，０．７Ｈ），３．１６（ｍ，０．３Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１．４Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，０．７Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．０７（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７０】

化合物８９

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１３０】



89

１の手順に従って、４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（０．４５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０４５ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＭＴ－ＭＭ（７６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：３混合の白色固体として、総収率１４％で標題化合物８９（５．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　Ｎ

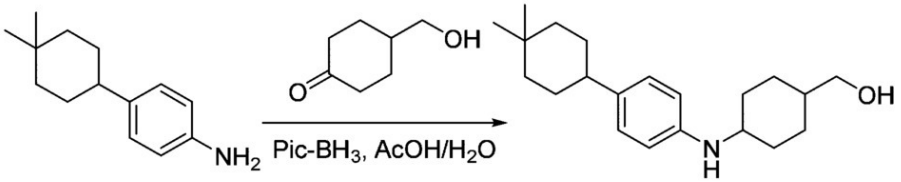
ＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，０．７Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１．３Ｈ），３．４４（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．３６（ｍ，１２Ｈ），１．３３－１．１２（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７１】

化合物９０

Ｎ－ヒドロキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－（４－（（４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ベンジル）アセトアミド

【化１３１】



90A
90B

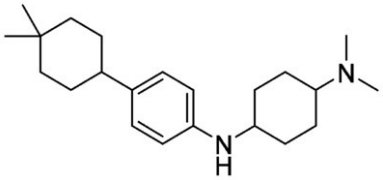
４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサン－１－オン（９４．５５ｍｇ、０．７３７７ｍｍｏｌ）、及びＰｉｃ－ＢＨ$_3$（５２－ピコリン－ボラン；３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（１０／１）（２２ｍＬ）溶液を２５℃で２時間撹拌した。濾過後、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、９０Ａ（９４ｍｇ）を白色固体として、９０Ｂ（８６ｍｇ）を白色固体として得た。９０Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．２１（ｓ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．３１（ｍ，９Ｈ），１．１１－０．９５（ｍ，４Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．８２４分（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ　５ｕ　Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ；流量：２０ｍＬ／分．移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、３５％～６０％）．９０Ｂ：ＭＳ（ｍ／ｚ）：３１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１６－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ　＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．１７（ｍ，１８Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝７．９３３分（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ　５ｕ　Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ；流量：２０ｍＬ／分．移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、３５％～６０％）．

【０２７２】

化合物９１

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）－Ｎ４，Ｎ４－ジメチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１３２】



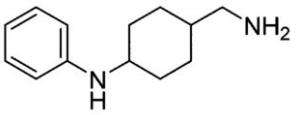
91A
91B

化合物１－１の手順に従って、標題化合物９１Ａ、９１Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（H_2O／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０．１／１／５）により精製して、化合物９１Ａ（R_f値＝０．３６）を白色固体として収率１９．２％で、９１Ｂ（R_f値＝０．３０）を白色固体として収率１４．８％で得た。９１Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．１０（ｓ，１Ｈ），６．９４－６．８７（ｍ，２Ｈ９１），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，６Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．４１－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．９１Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１９（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．３６（ｍ，８Ｈ），１．２６－１．０８（ｍ，４Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物９２

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）アニリン

【化１３３】



92A
92B

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（フェニルアミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（２７０ｍｇ、０．８８８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色油状物としての所望の生成物９２Ａ（Ｒｔ＝７．１分）（１２２．２ｍｇ、６７．４％）及び白色固体としての９２Ｂ（Ｒｔ＝７．９分）（４５．５ｍｇ、２５．１％）を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ ５μｍ ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；溶媒系（ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０～９０％－５０％－５０％－１００％、０－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）で精製した。９２Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９１（ｓ，３Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｔｔ，Ｊ＝６．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６７－１．４３（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．９２Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８２（ｓ，３Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９６－６．７９（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｔｔ，Ｊ＝１１．３，３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｐ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｔｔｔ

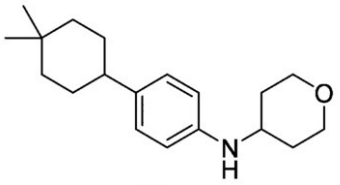
，Ｊ＝１０．５，６．９，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２８－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．００（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，３．２Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２０５．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２７３】

化合物９３

Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン

【化１３４】



93

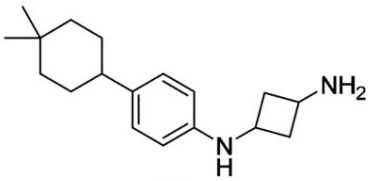
４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（３０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（２９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）から、４の手順に従って、白色粉末として収率６７．２％で標題化合物９３（２８．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｔｄ，Ｊ＝１０．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，５Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．６［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２７４】

化合物９４

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化１３５】

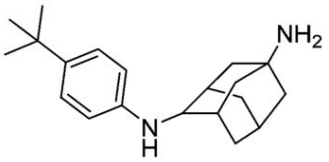


94

２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（３９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（５３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：０．１混合の淡黄色粉末として収率８８．６％で標題化合物９４（４６．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３６（ｓ，３Ｈ），７．００－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．４５－６．４１（ｍ，０．２Ｈ），６．４１－６．３４（ｍ，２Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，０．１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｔｔ，Ｊ＝８．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｔｔ，Ｊ＝７．７，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｄｐ，Ｊ＝１１．７，３．８Ｈｚ，４Ｈ），１．４１（ｄｔ，Ｊ＝１４．５，３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３４－１．１８（ｍ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７３．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２７５】

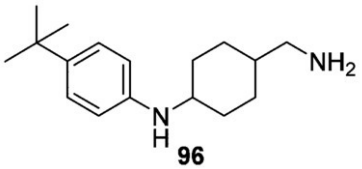
化合物９５
Ｎ^{4}－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アダマンタン－１，４－ジアミン
【化１３６】



95

２０の手順に従って、白色固体として総収率３６．６％で標題化合物９５（２５．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０２（ｓ，２Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝２０．０，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４０－５．２７（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．７５（ｍ，７Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

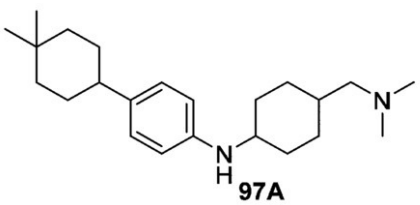
【０２７６】
化合物９６
Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン
【化１３７】



96

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（３６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．０７５ｍＬ、１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の白色固体として総収率１９％で標題化合物９６（４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｓ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｍ，０．７Ｈ），３．０６（ｍ，０．３Ｈ），２．６３（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｍ，０．６Ｈ），１．７７（ｍ，０．３Ｈ），１．６８－１．３２（ｍ，８Ｈ），１．１７（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７７】
化合物９７
Ｎ－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン
【化１３８】



97A
97B

標題化合物９７Ａ（Ｒｔ＝５．４８分；４．８ｍｇ、２８％）及び９７Ｂ（Ｒｔ＝６．２２分；２．０ｍｇ、１２％）を、２３の手順に従って、４－（（４－（４，４－ジメチ

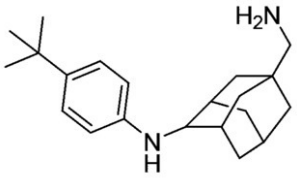
ルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド（３６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＬｉＡｌＨ$_4$（１４．８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（５‰ＴＦＡ＝２０％－６５％－９５％－９５％－１０％、０－１３分－１３．５分－１４．５分－１６．０分）によって精製した。９７Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，６Ｈ），２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８２（ｍ，５Ｈ），１．５４－１．３８（ｍ，８Ｈ），１．１４－１．０２（ｍ，４Ｈ），０．９０（ｓ，３Ｈ），０．８８（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．９７Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，６Ｈ），２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．０３（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．３５（ｍ，１３Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７８】

化合物９８

５－（アミノメチル）－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アダマンタン－２－アミン

【化１３９】



98A
98B

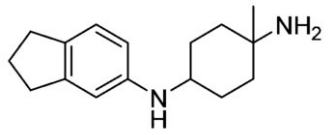
化合物２０の手順に従って、標題化合物９８Ａ及び９８Ｂを調製した。生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－０％－３０％－９５％－９５％－０％、０分－２分－９分－９．５分－１０．５分－１２．０）により精製して、化合物９８Ａ（Ｒｔ＝９．０３分）を収率３５．６％で白色固体として、９８Ｂ（Ｒｔ＝７．５６分）を収率３１．２％で白色固体として得た。９８Ａ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　７．１７－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．６６－６．６０（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６４－　１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．９８Ｂ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　７．１７－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．６７－６．６０（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），２．１３－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，５Ｈ），１．５４－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７９】

化合物９９

Ｎ１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１４０】



99

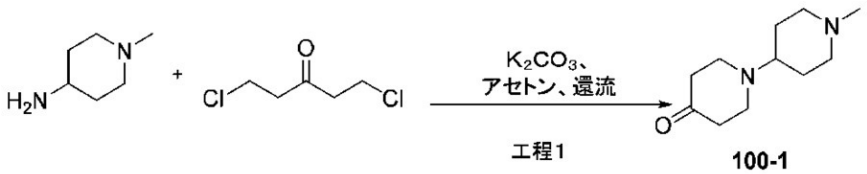
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－１－メチルシクロヘキシル）カルバメート（１６８ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率９３．８％で標題化合物９９（１０２．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝３６．０Ｈｚ，３Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５３－６．４５（ｍ，１Ｈ），６．４４－６．３４（ｍ，１Ｈ），５．３４－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，７．２Ｈｚ，４Ｈ），１．９９－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．４８（ｍ，６Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８０】

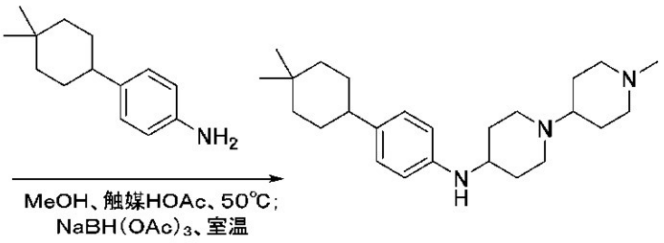
化合物１００

Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）－１’－メチル－［１，４’－ビピペリジン］－４－アミン

【化１４１】



工程1　　100-1



工程2　　100

工程１．１’－メチル－［１，４’－ビピペリジン］－４－オン（１００－１）の調製

アセトン（２０ｍＬ）中の１－メチルピペリジン－４－アミン（１ｇ、８．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２．７ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）及び１，５－ジクロロペンタン－３－オン（１．５ｇ、９．７ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。その後、混合物を７０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濃縮して、化合物２（０．５ｇ、収率２７％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：１９７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８１】

工程２．Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）－１’－メチル－［１，４’－ビピペリジン］－４－アミン（１００）の調製

化合物１００－１（０．５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）及び１滴のＡｃＯＨ溶液に、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５７０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。次いで、混合物を５０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃に冷却した後、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（４８０ｍｇ、７．６ｍｍｏｌ）を加えた。

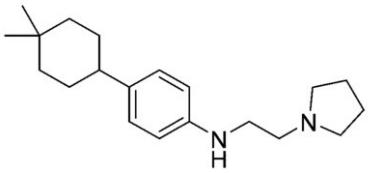
その後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：０）でコンビフラッシュにより精製して、化合物５（１０ｍｇ、収率１０．２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，３Ｈ），２．０６－１．８１（ｍ，７Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，７Ｈ），１．４４－１．３０（ｍ，６Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）３８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８２】

化合物１０１

４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）アニリン

【化１４２】



101

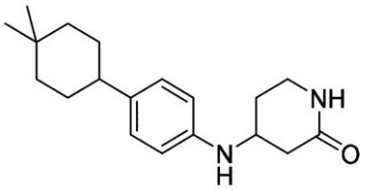
５の手順に従って、２－（ピロリジン－１－イル）アセトアルデヒド（４０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（６０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、１滴のＡｃＯＨ、及び$NaBH_3CN$（１４．２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から、標題化合物１０１を調製した（８ｍｇ、９．０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．５６（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ），２．３２－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６９－１．４２（ｍ，６Ｈ），１．３０（ｔｄ，Ｊ＝１３．１，４．１Ｈｚ，２Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８３】

化合物１０２

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２－オン

【化１４３】



102

５の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、ピペリジン－２，４－ジオン（３０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、酢酸（１．５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）から、黄色固体としての標題生成物１０２（４２ｍｇ、５６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），３．８５－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．８３

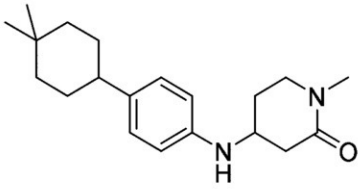
（ｄｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８４】

化合物１０３

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－１－メチルピペリジン－２－オン

【化１４４】



103

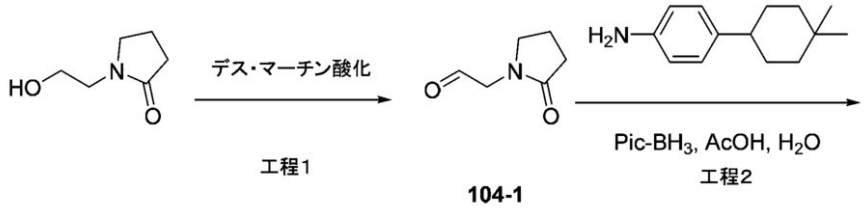
５の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、１－メチルピペリジン－２，４－ジオン（３５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、酢酸（１．５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）から、白色固体としての所望の生成物（５０ｍｇ、６３．７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７９－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｔｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

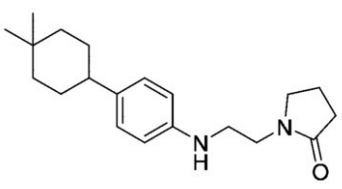
【０２８５】

化合物１０４

Ｎ－ヒドロキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－（４－（（４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ベンジル）アセトアミド

【化１４５】





104

工程１．２－（２－オキソピロリジン－１－イル）アセトアルデヒド（１０４－１）の調製

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オン（２ｇ、

１５．４ｍｍｏｌ）及びデス・マーチン試薬（１３．０６ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、残渣をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）によって精製して、生成物を黄色油状物として得た。（１．５４ｇ、７８．２％）。

【０２８６】

工程２．１－（２－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）エチル）ピロリジン－２－オン（１０４）の調製

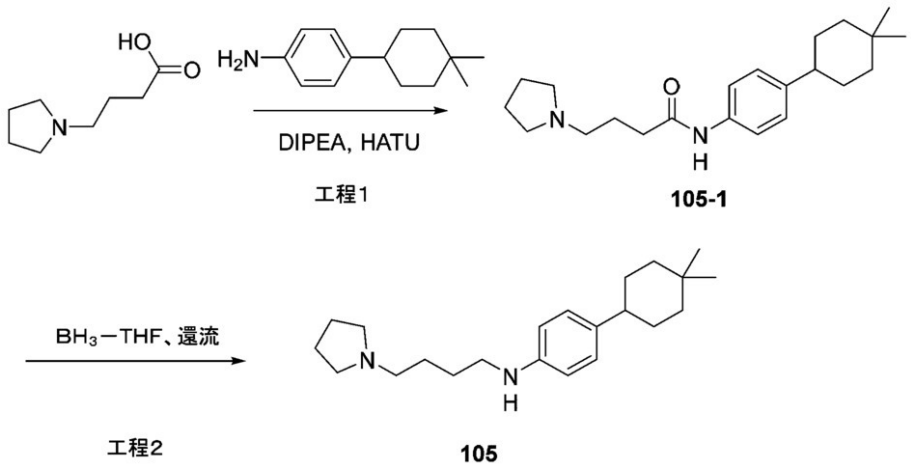
ＡｃＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ＝１／９（５ｍＬ）中の２－（２－オキソピロリジン－１－イル）アセトアルデヒド（５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（６０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＰｉｃ－ＢＨ$_3$（５６ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合溶液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ８に調整し、ＥＡ（１０ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（１０ｍｇ、６．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｄｔ，Ｊ＝１５．５，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．４３（ｍ，７Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８７】

化合物１０５

４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（４－（ピロリジン－１－イル）ブチル）アニリン

【化１４６】



工程１．Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタンアミド（１０５－１）の調製

４－（ピロリジン－１－イル）ブタン酸（４６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（９５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１４０ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で３時間撹拌した。反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュにより精製して、所望の生成物（３５ｍｇ、４０．９％）を黄色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８８】

工程２．４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（４－（ピロリジン－１－イル）ブチル）アニリン（１０５）の調製

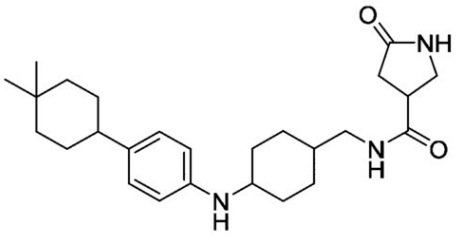
Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタンアミド（３５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、BH_3－ＴＨＦ（１５ｍＬ）を添加し、混合物を７０℃で２時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、所望の生成物（１３ｍｇ、４１．２％）を黒色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｄｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ　＝１２．６，２Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，４．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８９】

化合物１０６

Ｎ－（（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

【化１４７】



106A
106B

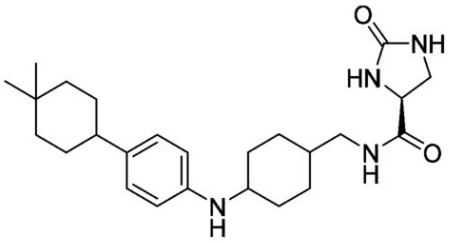
標題化合物１０６Ａ（Ｒｔ＝５．２８分；６．８ｍｇ）を白色固体として総収率２７％で、１０６Ｂ（Ｒｔ＝６．２１分；５．４ｍｇ）を白色固体として総収率２１％で、１の手順に従って、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（５‰ＴＦＡ）＝３０％－４５％－７５％－９５％－１０％、０－７分－７．５分－８．５分－１０．０分）で精製した。１０６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．９７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１４（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，３Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．２６（ｍ，１５Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．１０６Ｂ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．９７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１７（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．３１（ｍ，１７Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９０】

化合物１０７

（Ｓ）－Ｎ－（（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１４８】



107A
107B

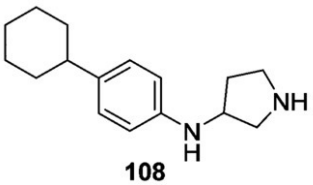
標題化合物１０７Ａ（Ｒｔ＝４．９８分；３．７ｍｇ）を白色固体として総収率１５％で、化合物１０７Ｂ（Ｒｔ＝５．７６分；５．４ｍｇ）を白色固体として総収率２２％で、１の手順に従って、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（５‰ＴＦＡ）＝３０％－４５％－９５％－９５％－１０％、０－７分－７．５分－８．５分－１０．０分）で精製した。１０７Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．２４（ｍ，１６Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１０７Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．２３（ｍ，１６Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９１】

化合物１０８

Ｎ－（４－シクロヘキシルフェニル）ピロリジン－３－アミン

【化１４９】

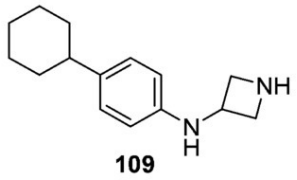


108

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３４．１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、白色固体として総収率８３％で標題化合物ＳＩＲ２－１４４３（２０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．７４（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１３（ｍ，４Ｈ），３．００（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．５７（ｍ，６Ｈ），１．３１（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９２】

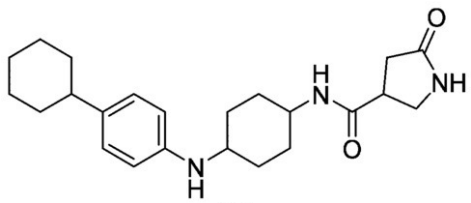
化合物１０９
Ｎ－（４－シクロヘキシルフェニル）アゼチジン－３－アミン
【化１５０】



109

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）アゼチジン－１－カルボキシレート（３３．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、白色固体として総収率７８％で標題化合物１０９（１８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．０４（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），１．８０－１，６３（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

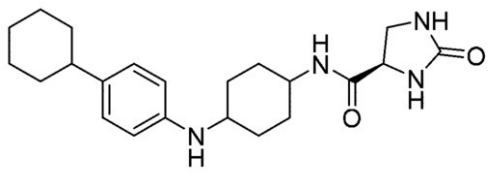
【０２９３】
化合物１１０
Ｎ－（４－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド
【化１５１】



110

１の手順に従って、Ｎ１－（４－シクロヘキシルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２７．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、２：３混合の白色固体として、総収率３１％で標題化合物１１０（１２．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１（ｓ，０．６Ｈ），７．８４（ｓ，０．４Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．８Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．８Ｈ），５．１６（ｓ，０．６Ｈ），５．１０（ｓ，０．４Ｈ），３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．６６（ｍ，１０Ｈ），１．３７－１．０５（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９４】
化合物１１１
（Ｒ）－Ｎ－（４－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド
【化１５２】



111

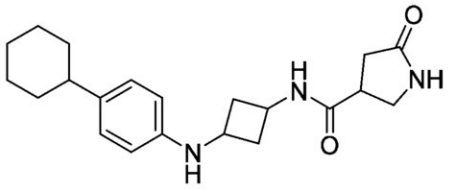
１の手順に従って、Ｎ１－（４－シクロヘキシルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２７．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：１混合の白色固体として総収率３４％で標題化合物１１１（１３．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７２（ｓ，０．５Ｈ），７．７２（ｓ，０．５Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｍ，２Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，０．５Ｈ），５．１１（ｓ，０．５Ｈ），４．１５－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．５０（ｍ，１０Ｈ），１．４３－１．０４（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９５】

化合物１１２

Ｎ－（３－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）シクロブチル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

【化１５３】



112

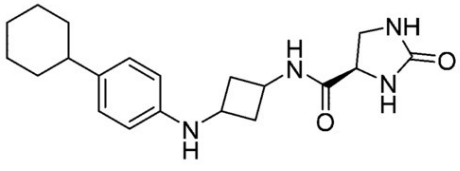
１の手順に従って、Ｎ１－（４－シクロヘキシルフェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン（２４．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：４混合の白色固体として総収率３３％で標題化合物１１２（１１．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３７（ｓ，０．８Ｈ），８．２５（ｓ，０．２Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．６Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．４Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．４Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．６Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｍ，０．２Ｈ），３．８２（ｍ，０．８Ｈ），３．４１（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１７（ｍ，５Ｈ），２．１１（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．１１（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９６】

化合物１１３

（Ｒ）－Ｎ－（３－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）シクロブチル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１５４】



113

１の手順に従って、Ｎ１－（４－シクロヘキシルフェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン（２４．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：４混合の白色固体として総収率２１％で標題化合物１１３（７．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，０．８Ｈ），８．１４（ｓ，０．２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．６Ｈ），６．８９（ｄ

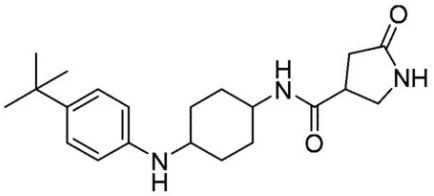
，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．４Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．４Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．６Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｍ，０．８Ｈ），５．５８（ｍ，０．２Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｍ，０．８Ｈ），３．９６（ｍ，０．２Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．０５（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９７】

化合物１１４

Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

【化１５５】



114A
114B

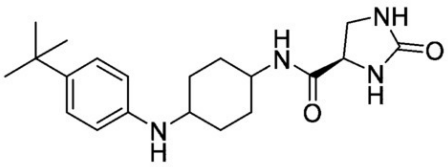
標題化合物１１４Ａ（Ｒｔ＝６．００分；１０．２ｍｇ）を白色固体として総収率２９％で、１１４Ｂ（Ｒｔ＝８．０３分；１０．８ｍｇ）を白色固体として総収率３０％で、１の手順に従って、Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（４９．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（５‰ＴＦＡ）＝２０％－２３％－９５％－９５％－０％、０－１１分－１１．５分－１２．５分－１４．０分）で精製した。１１４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｓ，１Ｈ），３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，８Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１１４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９８】

化合物１１５

（Ｒ）－Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１５６】



115A
115B

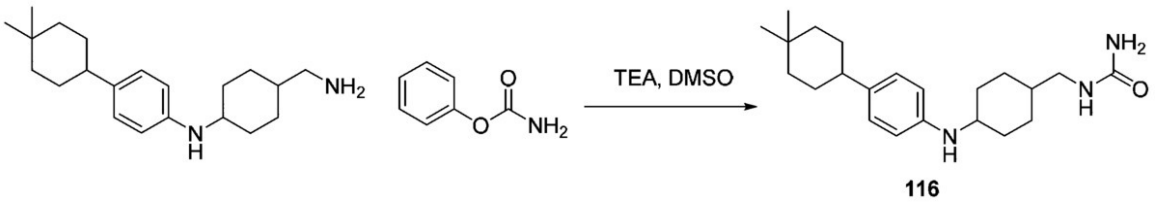
標題化合物１１５Ａ（Ｒｔ＝５．８８分；７．０ｍｇ）を白色固体として総収率２０％で、１１５Ｂ（Ｒｔ＝７．５２分；１０．８ｍｇ）を白色固体として総収率３０％で、１の手順に従って、Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（４９．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（５‰ＴＦＡ）＝１８％－１８％－９５％－９５％－１０％、０－１１分－１１．５分－１２．５分－１０．０分）で精製した。１１５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５４－６．４５（ｍ，３Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．２６（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１１５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５９－６．５１（ｍ，３Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．４７（ｍ，８Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９９】

化合物１１６

１－（（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）尿素

【化１５７】



116

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（３１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０２８ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）の両方を２ｍＬのＤＭＳＯに溶解した。次いで、フェニルカルバメート（１６．４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、蒸発させた。混合物を分取ＴＬＣによって精製して、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：４混合の白色固体（１６．８ｍｇ、４８％）として所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）６．９５－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．８　Ｈ），５．９６（ｍ，１Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），５．１６（ｍ，０．６Ｈ），５．０９（ｍ，０．４Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｍ，１．６Ｈ），２．８２（ｍ，０．８Ｈ），２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．２５（ｍ，１６Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５８．４［Ｍ＋Ｈ］

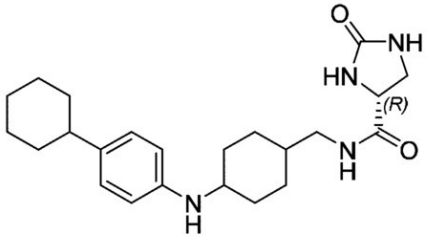
$^{+}$。

【０３００】

化合物１１７

（Ｒ）－Ｎ－（（４－（（４－シクロヘキシルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１５８】



117A
117B

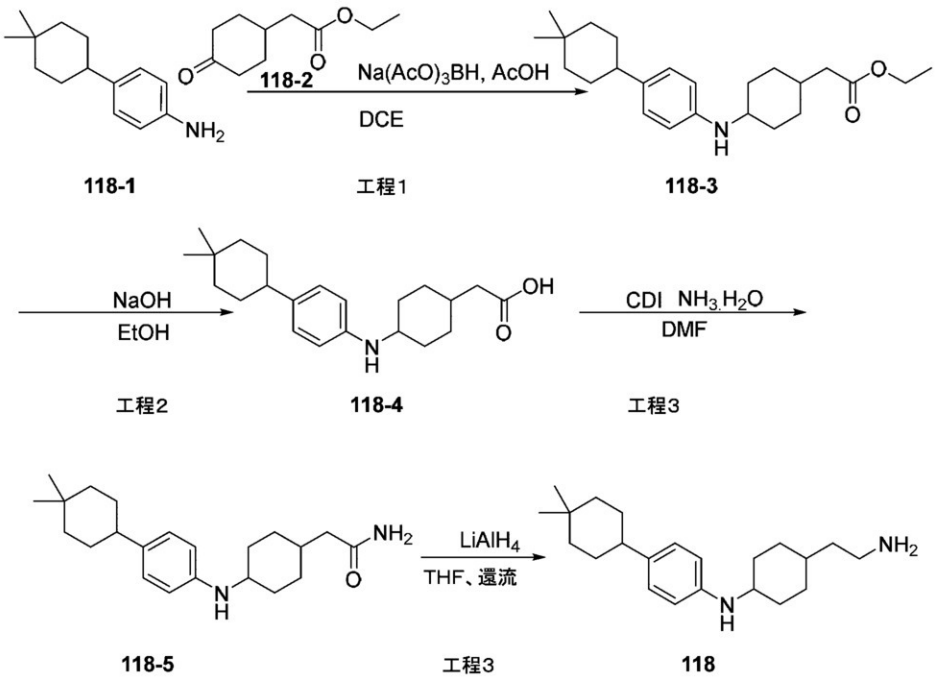
１の手順に従って、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－シクロヘキシルアニリン（５７．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（３３．８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）、ＤＩＥＡ（７７．４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８３．６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から、白色固体としての標題生成物１１７Ａ（１０．９ｍｇ、１８．６％）及び白色固体としての１１７Ｂ（１０．９ｍｇ、１３．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．１０（ｓ，１Ｈ），６．９４－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，６Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．４１－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．Ｒｔ＝４．７７８分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１９（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．３６（ｍ，８Ｈ），１．２６－１．０８（ｍ，４Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．Ｒｔ＝４．４５６分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０３０１】

化合物１１８

Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン

【化１５９】



工程１．エチル２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセテート（１１８－３）の調製

１－１の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（２０３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、エチル２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセテート（３６８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４２４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率６２．３％で標題化合物１１８－３（２３１ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０２】

工程２．２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）酢酸（１１８－４）の調製

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のエチル２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセテート（１７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃で３時間撹拌し、室温に冷却し、２ＮのＨＣｌ水溶液で酸性化してｐＨを３に調整した。混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物である黄色固体（１５７ｍｇ、１００％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：３４２．３［Ｍ－Ｈ］$^+$。

【０３０３】

工程３．２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセトアミド（１１８－５）の調製

ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）酢酸（１５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＤＩ（７８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で３時間撹拌し、０℃に冷却し、$NH_3・H_2O$（０．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。５ｍＬの水を添加し、混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ／ＰＥ＝１／２）によって精製して、所望の生成物である黄色固体（６０ｍｇ、４０％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：３４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０４】

工程４．Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１１８）の調製

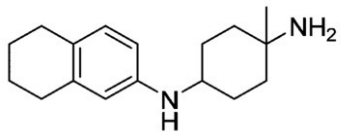
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセトアミド（５０ｍｇ、０．１５ｍｏｌ）の溶液に、$LiAlH_4$（２４ｇ、０．６ｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を２時間還流した。０℃に冷却した後、水（２４ｕＬ）、１０％ＮａＯＨ（４８ｕＬ）及び水（９７２ｍＬ）を加え、混合物を室温で３分間撹拌した。固体を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（１０ｍＬ×２）で洗浄した。その後、合わせた濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／５）によって精製して、所望の生成物（１６．２ｍｇ、３４．０％）を、^1H ＮＭＲによる７：３混合の白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８４（ｓ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ，０．７Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，０．３Ｈ）２．８１－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．２７（ｍ，１６Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０５】

化合物１１９

１－メチル－Ｎ４－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１６０】



119

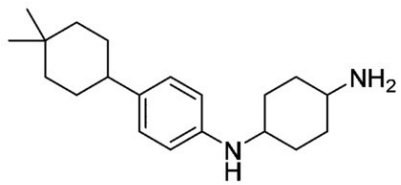
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１２３ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率９７．４％で標題化合物１１９（８６．３ｍｇ）を調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．２９（ｄ，Ｊ＝４０．０Ｈｚ，３Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５５－６．２６（ｍ，２Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），３．２５（ｄｔ，Ｊ＝８．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０１－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，１０．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０６】

化合物１２０

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１６１】



120A
120B

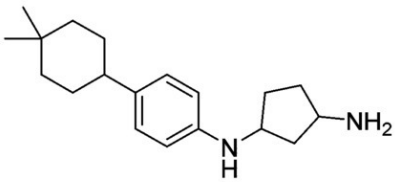
標題化合物１２０Ａ（Ｒｔ＝５．２２分；１８．３ｍｇ）を収率２４．７％で淡黄色粉末として、化合物１２０Ｂ（Ｒｔ＝５．８７分；５．４ｍｇ）を収率７．３１％で淡黄色粉末として、２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（７９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）によって調製した。１２０Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８５（ｓ，３Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，２Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｓ，１Ｈ），２．０７－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，１１．３，６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３１－１．１６（ｍ，１１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１２０Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３（ｓ，２Ｈ），７．１３－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８４．７Ｈｚ，３Ｈ），３．４７（ｓ，１Ｈ），３．１４（ｓ，１Ｈ），１．８８－１．５６（ｍ，７Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０７】

化合物１２１

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロペンタン－１，３－ジアミン

【化１６２】



121A

121B

標題化合物１２１Ａ（Ｒｔ＝５．７６分；１１．０ｍｇ）を白色粉末として収率７．８％で、化合物１２１Ｂ（Ｒｔ＝５．９１ｍＬ；６．８ｍｇ）を白色粉末として収率４．８％で、２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロペンチル）カルバメート（１４６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ　ｃｓｈ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）で調製した。１２１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８１（ｓ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝４０．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９１－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），２．２６（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｐ，Ｊ＝６．９，６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｑ，Ｊ＝６．０，５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，５Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１２１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８４（ｓ，３Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），２．２０－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｄｔ，Ｊ＝１５．４，７．８Ｈｚ，３Ｈ），１．７５－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［

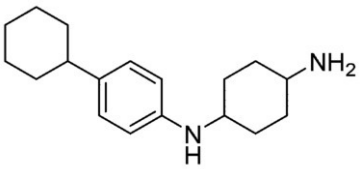
Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３０８】

化合物１２２

Ｎ１－（４－シクロヘキシルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１６３】



122

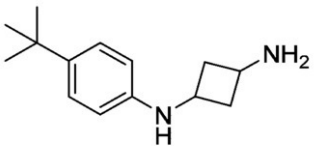
２０の手順に従って、４－シクロヘキシルアニリン５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（９１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、ロージーブラウン色固体として収率２．８％で標題化合物（１２２（２．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．２０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，１Ｈ），２．０２（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．７７（ｍ，１２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５１－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｓ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７３．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３０９】

化合物１２３

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化１６４】



123

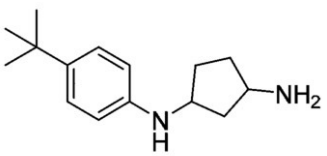
２０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（１８６ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、４：１混合の白色粉末として収率３３．２％で標題化合物１２３（４８．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４３（ｓ，３Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．４３－６．３７（ｍ，２Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．７，３．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．１，５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２１９．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３１０】

化合物１２４

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロペンタン－１，３－ジアミン

【化１６５】



124

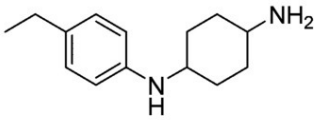
２０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロペンチル）カルバメート（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）から、１Ｈ　ＮＭＲにより、収率２５．６％で１：０．３混合の白色粉末として標題化合物１２４（４０．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１５（ｓ，４Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，６．８Ｈｚ，３Ｈ），５．６５（ｓ，０．３Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，０．３Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，０．３Ｈ），２．３８（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．３Ｈｚ，０．３Ｈ），２．０９（ｔｄｄ，Ｊ＝１３．０，１０．０，６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１１】

化合物１２５

Ｎ１－（４－エチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１６６】



125

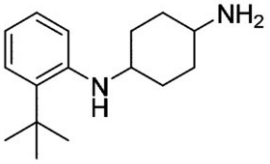
２０の手順に従って、４－エチルアニリン（１００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２６３ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、２：１混合の白色粉末として収率１９．９％で標題化合物１２５（３６．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０１（ｓ，３Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５６－６．４５（ｍ，２Ｈ），５．２１－５．１１（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｓ，１Ｈ），２．９７（ｓ，０．４６Ｈ），２．４３（ｑｄ，Ｊ＝７．６，２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｑ，Ｊ＝１２．８，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０７（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２１９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１２】

化合物１２６

Ｎ１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１２６）

【化１６７】



126

２０の手順に従って、２－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（９３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、８：１混合の白色粉末として収率３３．１％で標題化合物１２６（５４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳ

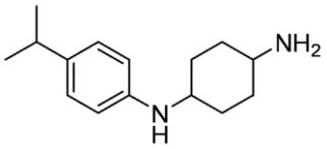
Ｏ－ｄ$_6$）δ　８．２０（ｓ，３Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．４，７．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７１－６．６５（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｔｔ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｑｄ，Ｊ＝１２．７，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｓ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１３】

化合物１２７

Ｎ１－（４－イソプロピルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１６８】



127

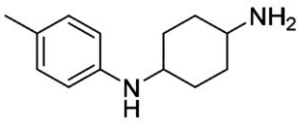
２０の手順に従って、４－イソプロピルアニリン（８５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、２：１混合物の白色粉末として収率３９．０％で標題化合物１２７（５６．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝３２．０Ｈｚ，３Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５２（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．１９（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，６．９，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｔｔ，Ｊ＝１０．４，５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１４】

化合物１２８

Ｎ１－（ｐ－トリル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１６９】



128

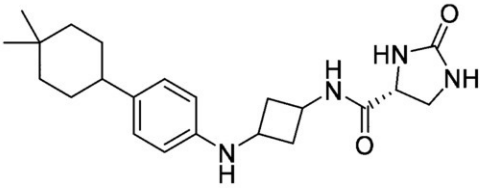
２０の手順に従って、ｐ－トルイジン（６３ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１８８ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、３：２混合の白色粉末として収率２３．０％で標題化合物（１２８（２７．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３１－８．２１（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５６－６．４３（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，３Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，４．１Ｈｚ，３Ｈ），１．７５（ｔｔ，Ｊ＝１２．３，１０．０，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５４－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．１５（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１５】

化合物１２９

（Ｒ）－Ｎ－（３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロブチル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１７０】



129

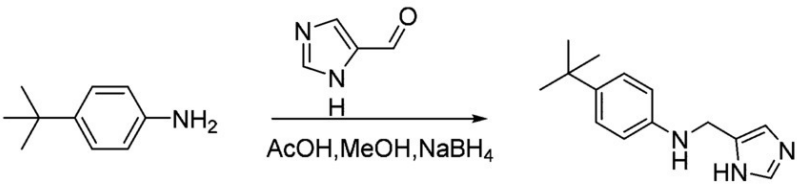
１０の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（１９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、収率１６．７７％で１：０．３混合の白色粉末として標題化合物１２９（７．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．４３－６．３７（ｍ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），２．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．３，１１．４，５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｐ，Ｊ＝６．９，６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．１３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１６】

化合物１３０

Ｎ－（（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化１７１】



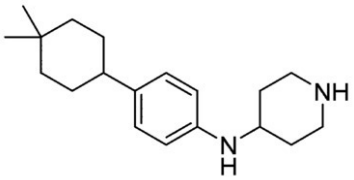
130

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液及び１滴のＡｃＯＨに、１Ｈ－イミダゾール－５－カルバルデヒド（２０１．９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１時間撹拌した。次いで、２５℃に冷却した後、混合物にＮａＢＨ$_{4}$（７６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、１３０を黄色固体として得た（０．１２ｇ、収率５２．０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，２Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），１．１６（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１７】

化合物１３１

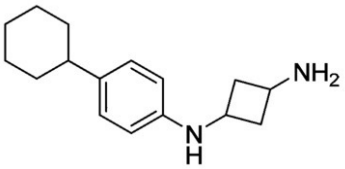
Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）ピペリジン－４－アミン
【化１７２】



131

２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（７４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）から、収率１５．４％で白色粉末として標題化合物１３１（１４．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｐ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｑ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔｔ，Ｊ＝１０．５，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，３．４Ｈｚ，５Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１８】
化合物１３２
Ｎ１－（４－シクロヘキシルフェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン
【化１７３】

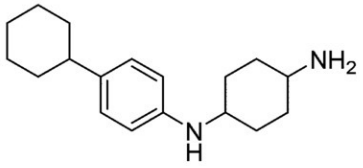


132

２０の手順に従って、４－シクロヘキシルアニリン（１００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（１５８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、９：１混合の白色粉末として収率１４．５％で標題化合物１３２（２０．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３８（ｓ，２Ｈ），６．９７－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．４１－６．３６（ｍ，２Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，８．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｔｔ，Ｊ＝７．７，５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，１Ｈ），２．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，８．０，４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．６３（ｍ，５Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，４Ｈ），１．２６－１．１０（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１９】
化合物１３３
Ｎ１－（４－シクロヘキシルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１７４】



133

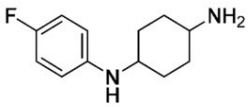
２０の手順に従って、４－シクロヘキシルアニリン５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（９１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率６．１％で標題化合物（１３３（５．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７８（ｓ，３Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），３．１５（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），２．０７－１．８６（ｍ，６Ｈ），１．８３－１．６２（ｍ，６Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２０】

化合物１３４

Ｎ１－（４－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１７５】



134

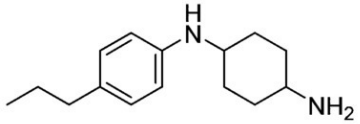
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－フルオロフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２０７ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の紫色固体として、総収率４０．１％で標題化合物１３４（５６．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｓ，３Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｄｐ，Ｊ＝１１．５，６．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．５５（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２１】

化合物１３５

Ｎ１－（４－プロピルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１７６】



135A
135B

２４の文献に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－シクロペンチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１７０ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、白色固体としての標題化合物１３５Ａ（３５．５ｍｇ）及び白色固体としての１３５Ｂ（４２．８ｍｇ）を調製した。１３５Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．４１－７．１０（ｍ，４Ｈ），３．４７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，４Ｈ），１．７０－１．４５（ｍ，６Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ

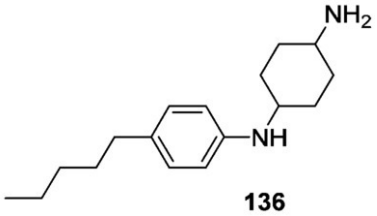
＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：２３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．３８４分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ　２．１＊５０ｍｍ、移動相：$Ｈ_{2}Ｏ$（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．１３５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_{3}ＯＤ$）δ　７．４４－７．３０（ｍ，４　Ｈ），３．６６（ｂｒ，１Ｈ），３．４６（ｂｒ，１Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，８．２Ｈｚ，３Ｈ），２．１４－１．８１（ｍ，６Ｈ），１．７６－１．５５（ｍ，３Ｈ），０．９４（ｔｄ，Ｊ＝７．３，５．２Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：２３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．５８０分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ　２．１＊５０ｍｍ、移動相：$Ｈ_{2}Ｏ$（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０３２２】

化合物１３６

Ｎ１－（４－ペンチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１７７】



136

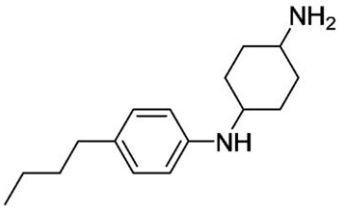
２４の手順に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－ペンチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（７９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、白色固体として標題化合物１３６を調製した（５５ｍｇ、９５．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_{3}ＯＤ$）δ　７．４４－７．１２（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｂｒ，２Ｈ），１．９１（ｂｒｓ，４Ｈ），１．５７（ｂｒ，４Ｈ），１．４１－１．２４（ｂｒ，４Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２３】

化合物１３７

Ｎ１－（４－ブチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１７８】

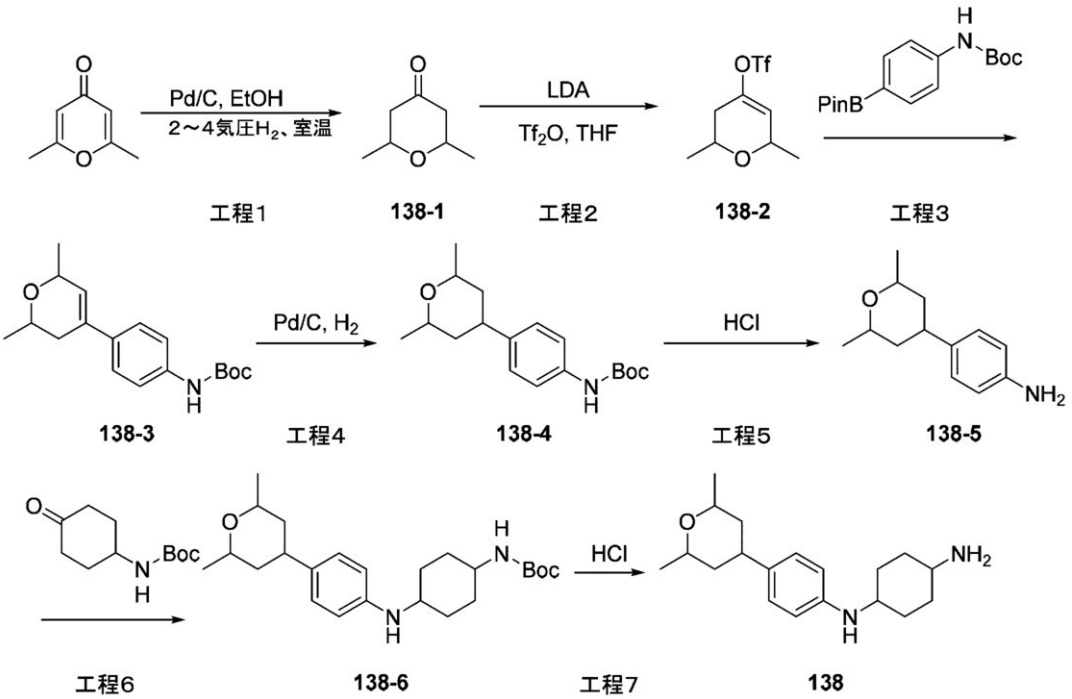


137

３７の手順に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－ブチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（９０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、白色固体として標題化合物１３７を調製した（７８ｍｇ、７９．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ　６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｂｒ，１Ｈ），３．０８（ｂｒ，１Ｈ），２．５５－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．０８（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ　＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２４】

化合物１３８
Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化１７９】



工程１．２，６－ジメチルテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（１３８－１）の調製
ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の２，６－ジメチル－４Ｈ－ピラン－４－オン（５ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム（１ｇ）を加えた。次いで、混合物を３バールのH_2下、２５℃で８時間撹拌した。パラジウムを濾過した後、有機相を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１．４ｇ、６３．７％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　３．７６－３．６４（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１８（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，６Ｈ）。
【０３２５】
工程２．２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート（１３８－２）の調製
２，６－ジメチルテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（０．７ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＬＤＡ（１０ｍＬ、６．５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2下、－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、無水トリフルオロ酢酸（５．２ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、２５℃で一晩撹拌した。反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機相をＮａＯＨ水溶液（１０ｍＬ）で３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で除去して、粗生成物（０．６ｇ、４２．１％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．８１－６．７６（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ）。
【０３２６】
工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）カルバメート（１３８－２）の調製
２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート（０．６ｇ、２．３ｍｍｏｌ）のジオキサン：H_2O＝４：１（２０ｍＬ）溶液に、４－（Ｎ－Ｂｏｃ－アミノ）フェニルボロン酸ピナコールエステル（７３３ｍｇ、

２．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９５２ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２６５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を９０℃で１２時間撹拌した。反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．３５ｇ、５０．２％）を黄色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２７】

工程４．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）カルバメート（１３８－３）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）カルバメート（０．３５ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム（８０ｍｇ）を加えた。次いで、混合物をN_2下、２５℃で３時間撹拌した。パラジウムを濾過した後、有機相を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を黄色油状物（０．３３ｇ、９８．３％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：２５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２８】

工程５．４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アニリン（１３８－４）の調製

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）カルバメート（０．３３ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、混合物を２時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機相を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．１６ｇ、７２．３％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．００（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｍ，３Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，６Ｈ）．質量　ｍ／ｚ）：２２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

工程６．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１３８－５）の調製

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アニリン（６０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（６２．３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び酢酸（１．７４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応物を室温まで冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５４．８ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機相を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（７０ｍｇ、５８．６％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：４０２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２９】

工程７．Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１３８）の調製

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アニリン（７０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｎ；５ｍＬ）を加え、混合物を２時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、有機相を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：$ACN-H_2O$（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精

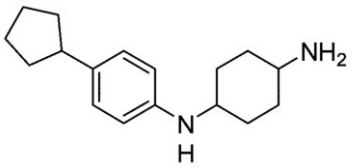
製して、所望の生成物（３２ｍｇ、６２．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｍ，３Ｈ），３．１９（ｓ，１Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．５８（ｍ，１０Ｈ），１．３７－１．１３（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３０】

化合物１３９

Ｎ１－（４－シクロペンチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１８０】



139A
139B

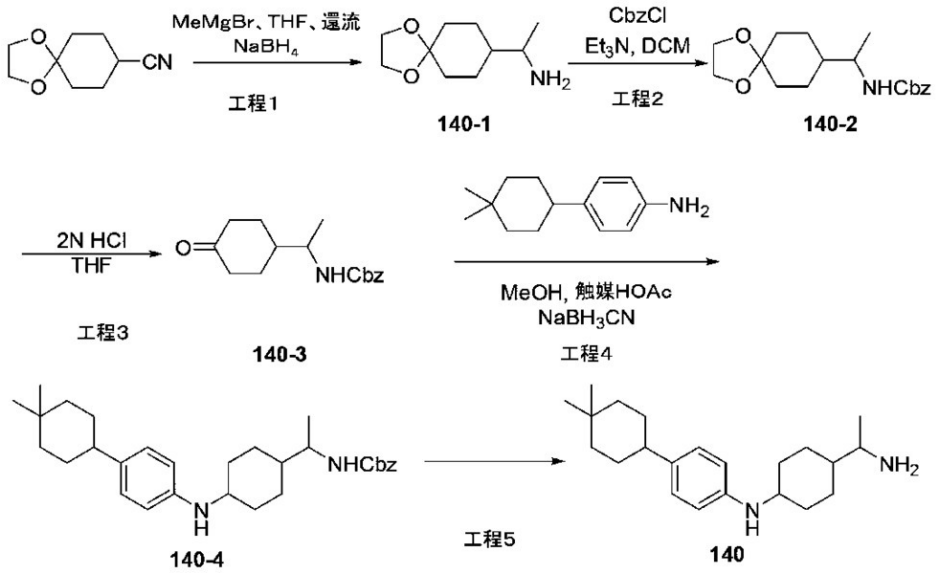
２４の手順に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－シクロペンチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、白色固体としての標題化合物１３９Ａ（４６．５ｍｇ）及び白色固体としての１３９Ｂ（３２．９ｍｇ）を調製した。１３９Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．３７（ｂｒ，２Ｈ），７．２０（ｂｒ，２Ｈ），３．５８（ｂｒ，１Ｈ），３．３９（ｂｒ，１Ｈ），３．１９－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｂｒ，２Ｈ），２．００－１．３４（ｍ，１４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．７８７分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ　２．１＊５０ｍｍ、移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．１３９Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．３７（ｂｒ，２Ｈ），７．２０（ｂｒ，２Ｈ），３．５８（ｂｒ，１Ｈ），３．３９（ｂｒ，１Ｈ），３．１９－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｂｒ，２Ｈ），２．００－１．３４（ｍ，１４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．９９１分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ　２．１＊５０ｍｍ、移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０３３１】

化合物１４０

Ｎ－（４－（１－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン

【化１８１】



工程１．１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）エタン－１－アミン（１４０－１）の調製

１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－カルボニトリル（１ｇ、６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（２ｍＬ、６ｍｍｏｌ）をN_2下０℃で加えた。次に、混合物を７０℃で２時間撹拌した。次に、２５℃に冷却した後、混合物に$NaBH_4$（０．６８ｇ、１８ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：０）でコンビフラッシュによって精製して、化合物１４０－１（０．２ｇ、収率１８．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）１８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３２】

工程２．ベンジル（１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）エチル）カルバメート（１４０－２）の調製

化合物１４０－１（０．２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（２１８．５ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）及びＣｂｚＣｌ（２０２．６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物をH_2Oに加え、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、化合物１４０－２（０．２ｇ、収率５８％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３４２．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３３３】

工程３．ベンジル（１－（４－オキソシクロヘキシル）エチル）カルバメート（１４０－３）の調製

１４０－２（０．２ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、２ＮのＨＣｌ（２ｍＬ）を２５℃で加えた。次いで、混合物を２５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：２）でコンビフラッシュにより精製して、黄色油状物として化合物４（０．１０５ｇ，収率６１％）を得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）２７５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３４】

工程４．ベンジル（１－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）エチル）カルバメート（１４０－４）の調製

１４０－３（１０５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び１滴のＡｃＯＨ溶液に、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（７４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で１時間撹拌した。次いで、２５℃に冷却した後、混合物に$NaBH_3CN$（６８．５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュにより精製して、化合物５（０．１ｇ，収率５９．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）４６２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３５】

工程５．Ｎ－（４－（１－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１４０）の調製

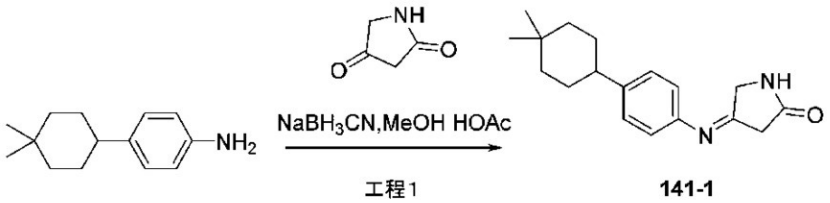
化合物１４０－４（０．１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、N_2下、２５℃で、Et_3SiH（７５．４ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４４ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及び$Pd(OAc)_2$（５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（２０ｍＬ）によってゆっくりクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）でコンビフラッシュによって精製して、黄色固体として化合物１４０を得た（１０ｍｇ、収率１３％）。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．５４（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．２９－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．３９（ｍ，１６Ｈ），１．２０（ｍ，３Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３６】

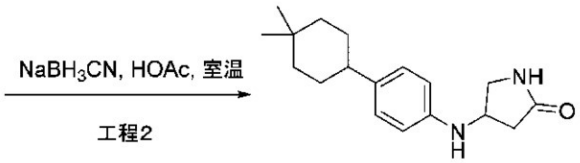
化合物１４１

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピロリジン－２－オン（１４１）

【化１８２】



工程1　141-1



工程2　141

工程１．（Ｚ）－４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）イミノ）ピロリジン－２－オン（１４１－１）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１滴）中の４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ピロリジン－２，４－ジオン（６３．４ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（６１．８ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。冷却後、過剰のＭｅＯＨを真空下で除去し、残渣油状物を酢酸エチル（２０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）で

精製して、油状物としてイミン中間体（９８ｍｇ、５５．７％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：２８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３７】

工程２．４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピロリジン－２－オン（１４１）の調製

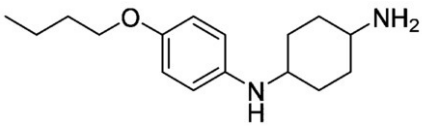
$NaBH_3CN$（１５．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を、（Ｚ）－４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）イミノ）ピロリジン－２－オン（７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（１０ｍＬ）溶液に加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応溶液を水で洗浄し、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、４０％～７０％）により精製して、所望の生成物１４１（８ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１９（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｔ，４Ｈ），７．０３（ｔ，４Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｄ，２Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｄ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３８】

化合物１４２

Ｎ１－（４－ブトキシフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１８３】



142A
142B

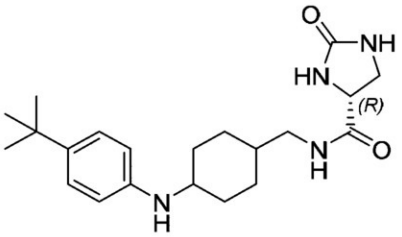
２４の手順に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－ブトキシフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、白色固体としての標題化合物１４２Ａ（１７．１ｍｇ）及び白色固体としての１４２Ｂ（２０．７ｍｇ）を調製した。１４２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄｄ，Ｊ＝２３．９，１１．９Ｈｚ，４Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．７８９分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．１４２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6））δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），１．７４－１．５３（ｍ，１１Ｈ），１．４０（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．８８７分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０３３９】

化合物１４３

（Ｒ）－Ｎ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１８４】



143A
143B

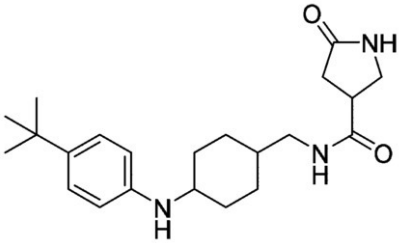
化合物１の手順に従って、標題化合物１４３Ａ、１４３Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ジクロロメタン＝１：１０）で精製し、１０．４ｍｇの化合物１４３Ａを収率１８．６％で淡黄色固体として、５．１ｍｇの１４３Ｂを収率５．０％で淡黄色固体として得た。１４３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－６．９４（ｍ，５Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），４．０８－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．０３（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．３９（ｍ，８Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝０．３３４分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．１４３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－６．９４（ｍ，５Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ），０．９５（ｑ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝０．２３８分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０３４０】

化合物１４４

Ｎ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

【化１８５】



144A
144B

化合物１の手順に従って、標題化合物１４４Ａ及び１４４Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ジクロロメタン＝１：１０）で精製し、３．７ｍｇの化合物１４４Ａ

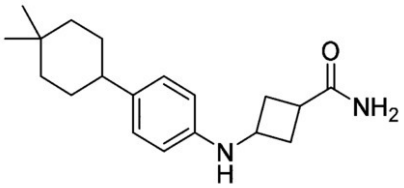
を収率６．６％で淡黄色固体として、４．６ｍｇの１４４Ｂを収率８．３％で淡黄色固体として得た。１４４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），７．１４－６．８６（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２３－３．０３（ｍ，４Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝０．３７２分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．１４４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１２－６．８３（ｍ，３Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．０８（ｍ，４Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．１５（ｍ，１１Ｈ），１．００－０．９０（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝０．１７３分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０３４１】

化合物１４５

３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボキサミド

【化１８６】



145

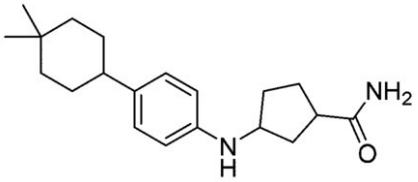
１１８－５の手順に従って、３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボン酸（５５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（５９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、７：３混合の白色固体として総収率１５．８％で標題化合物１４５（８．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．７２（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．８　Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．２Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，０．６　Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，０．４Ｈ），３．８９－３．８２（ｍ，０．６Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，０．４Ｈ），２．９７－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．５６－１．３７（ｍ，６Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４２】

化合物１４６

３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロペンタン－１－カルボキサミド

【化１８７】



146A
146B

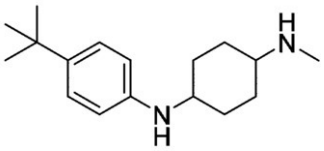
化合物１１８－５の手順に従って、標題化合物１４６Ａ及び１４６Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ジクロロメタン＝１：１０）で精製し、化合物１４６Ａを収率６１．４％で淡黄色固体として、１４６Ｂを収率４７．３％で淡黄色固体として得た。１４６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３５（ｍ，８Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝１．１９８分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．１４６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，７Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝１．８０７分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０３４３】

化合物１４７

Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１８８】



147A
147B

化合物１１８の手順に従って、標題化合物１４７Ａ及び１４７Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ジクロロメタン＝１：５）で精製し、化合物１４７Ａを収率２７．５％で淡黄色固体として、１４７Ｂを収率７．７％で淡黄色固体として得た。１４７Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７０（ｓ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９３（ｍ

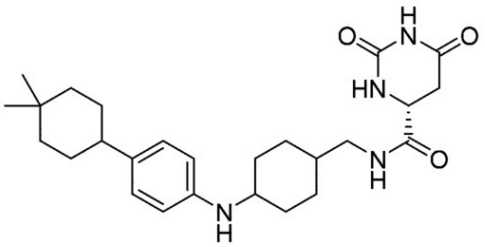
，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝０．４２３分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．１４７Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１１－７．００（ｍ，２Ｈ），６．５０－６．４１（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１２－　３．０３（ｍ，２Ｈ），６．５０－６．４１（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１８（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ），１．１３－０．９８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝０．３１８分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０３４４】

化合物１４８

（Ｒ）－Ｎ－（（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－２，６－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－４－カルボキサミド

【化１８９】



148 A/B

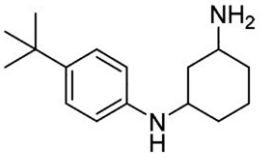
化合物１の手順に従って、Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１８．６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）から標題化合物１４８を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝２０％－４５％－９５％－９５％－１０％、０分－１２分－１２．５分－１３．５分－１５分）により精製して、化合物１４８Ａ（Ｒｔ＝９．７９分）を砂茶色固体として、化合物１４８Ｂ（Ｒｔ＝１０．４２分）を砂茶色固体として得た。１４８Ａ（７．０ｍｇ，２６％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．９８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．０３（ｍ，４Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．２２（ｍ，１２Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ），０．８９（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１４８Ｂ（１４．１ｍｇ，５３％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．９７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．２９－６．８４（ｍ，５Ｈ），３．９３（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４６（ｍ，８Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，６Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ），０．８９（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４５】

化合物１４９

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン

【化１９０】



149 A
149 B

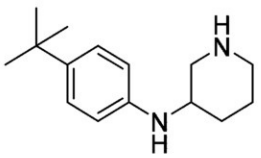
化合物８８の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５２０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）から標題化合物１４９を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－３２％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物１４９Ａ（Ｒｔ＝６．８８分）を白色固体として、化合物１４９Ｂ（Ｒｔ＝９．２５分）を白色固体として得た。１４９Ａ（７９．８ｍｇ，２１％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２５－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１４９Ｂ（１８８．５ｍｇ，５１％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．３２（ｍ，８Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４６】

化合物１５０

Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジン－３－アミン

【化１９１】



150

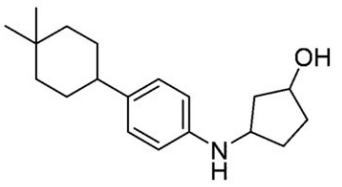
化合物８８の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４９８ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）から、標題化合物１５０（１５１．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），３．２９－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４７】

化合物１５１

３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロペンタン－１－オール

【化１９２】



151

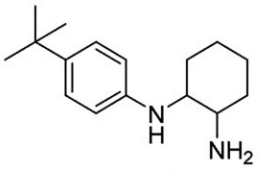
化合物４の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（３１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び３－ヒドロキシシクロペンタン－１－オン（２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）から、チョコレート状固体として総収率７６％で標題化合物１５１（３２．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４０（ｓ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．２７（ｍ，１１Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４８】

化合物１５２

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，２－ジアミン

【化１９３】



152

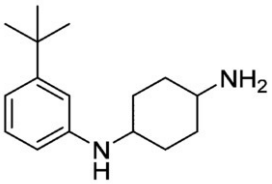
化合物２４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２２３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソシクロヘキシル）カルバメート（４２６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率６７％で標題化合物１５２（２７１．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），２．２６－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ），１．１８－１．０７（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４９】

化合物１５３

Ｎ１－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化１９４】



153A

153B

標題化合物１５３Ａ（Ｒｔ＝３．６５分；４５．３ｍｇ）を白色粉末として収率２７．４％で、化合物１５３Ｂ（Ｒｔ＝４．２８分；３６．７ｍｇ）を白色粉末として収率２２

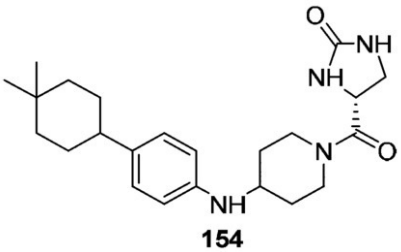
．２％で、２０の手順に従って、３－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２１４ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）で調製した。１５３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８５（ｓ，３Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，２Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｓ，１Ｈ），３．０６－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，１１．３，６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２４－１．２０（ｍ，９Ｈ）．１５３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３（ｓ，２Ｈ），７．１３－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８４．７Ｈｚ，３Ｈ），３．４７（ｓ，１Ｈ），３．１４（ｓ，１Ｈ），１．８８－１．５６（ｍ，８Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５０】

化合物１５４

（Ｒ）－４－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボニル）イミダゾリジン－２－オン

【化１９５】



154

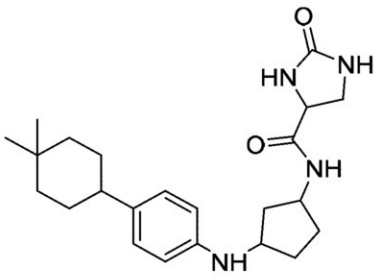
１の手順に従って、Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）ピペリジン－４－アミン（２１．４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（１１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率７１．２％で標題化合物１５４（２１．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｓ，１Ｈ），２．４０－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｓ，４Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．０８－１．１３（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５１】

化合物１５５

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロペンタン－１，３－ジアミン

【化１９６】



155

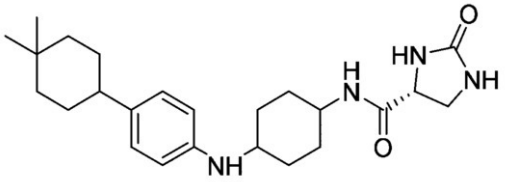
１の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロペンタン－１，３－ジアミン（１６６ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（８３ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、２：１混合物の白色粉末として収率３３．０％で標題化合物１５５（７６．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝６３．２Ｈｚ，４Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝６１．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｔｄ，Ｊ＝９．０，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，１Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，５Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５２】

化合物１５６

（Ｒ）－Ｎ－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１９７】



156A
156B

標題化合物１５６Ａ（Ｒｔ＝６．１９分；４．５ｍｇ）を白色粉末として収率５．７％で、化合物１５６Ｂ（Ｒｔ＝７．１９分；１０ｍｇ）を白色粉末として収率１２．６％で、１の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（５７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（２７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝２５％－４３％－９５％－９５％－１０％、０分－１０．０分－１０．５分－１１．５分－１３．０分）で調製した。１５６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，２Ｈ），７．１４－６．９１（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｑ，Ｊ＝６．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ

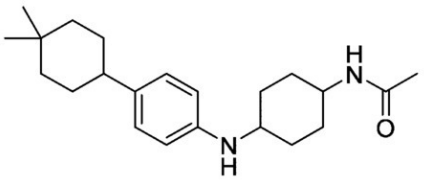
＝１２．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，４Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１５６Ｂ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｓ，２Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，１Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｐ，Ｊ＝７．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｓ，２Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，６Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５３】

化合物１５７

Ｎ－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセトアミド

【化１９８】



157A
157B

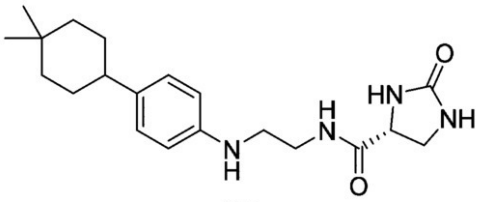
標題化合物１５７Ａ（Ｒｔ＝６．０２分；１８．７ｍｇ）を白色粉末として収率１６．４％で、化合物１５７Ｂ（Ｒｔ＝６．３４分；２５．４ｍｇ）を白色粉末として収率２２．８％で、１の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、酢酸（３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）で調製した。１７５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，２Ｈ），７．１３（ｓ，２Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，１Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝６．９，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．７５（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，４Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１７５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，２Ｈ），７．１４（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｑ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｓ，１Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｑ，Ｊ＝７．３，５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６７（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，４Ｈ），１．６３－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，２Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５４】

化合物１５８

（Ｒ）－Ｎ－（２－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）エチル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化１９９】



158

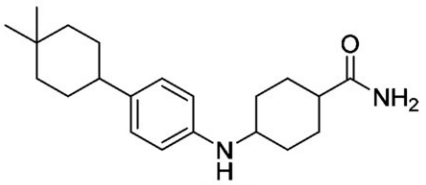
１の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）エタン－１，２－ジアミン（４１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（３２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１２．７％で標題化合物１５８（７．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．５５－６．４８（ｍ，３Ｈ），６．３７－６．３０（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，６．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝９．９，８．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，６．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔｔ，Ｊ＝１０．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，１１．１，３．３Ｈｚ，４Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５５】

化合物１５９

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化２００】



159A
159B

１－１の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキサミド（１０４ｍｇ、０．７３９ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（２０９ｍｇ、０．９８６ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、標題化合物１５９を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝２５％－５０％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、所望の生成物１５９Ａ（Ｒｔ＝７．１分）を白色固体（２０．５ｍｇ、１２．７％）として、１５９Ｂ（Ｒｔ＝８．８分）を白色固体（３２．４ｍｇ、２０．０％）として得た。１５９Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．３３（ｍ，１０Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１５９Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６

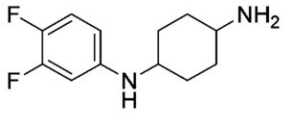
．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．２８（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．３４（ｍ，９Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５６】

化合物１６０

Ｎ１－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０１】



160

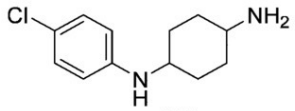
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３，４－ジフルオロフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（７３ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、１Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として総収率４７．２％で標題化合物１６０（２２．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１９－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．５６（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，１０．０，６．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４５－６．２６（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－２．８９（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｔｔ，Ｊ＝８．４，４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．６０（ｄｑ，Ｊ＝１５．２，６．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｑｄ，Ｊ＝１３．６，１２．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２５－１．１１（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５７】

化合物１６１

Ｎ１－（４－クロロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０２】



161

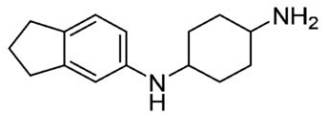
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－クロロフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（８５ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、１Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として総収率４８．５％で標題化合物１６１（２８．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１９－７．００（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．５，３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），３．１７－３．００（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｑ，Ｊ＝９．９，９．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｑ，Ｊ＝５．２，３．９Ｈｚ，３Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５８】

化合物１６２

Ｎ１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０３】



162

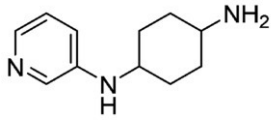
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（８９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率５３．２％で標題化合物１６２（３２．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２５（ｄ，Ｊ＝３４．０Ｈｚ，３Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），３．１５－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，７．２Ｈｚ，４Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｔｔ，Ｊ＝１４．０，８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５９（ｔｄ，Ｊ＝１０．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５９】

化合物１６３

Ｎ１－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０４】



163

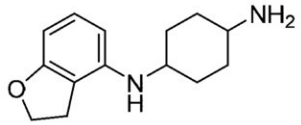
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピリジン－３－イルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５５ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として総収率３７．８％で標題化合物１６３（１３．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９６（ｄｄ，Ｊ＝２４．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，４．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｔ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝８．４，６．０，２．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．２，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．０９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：１９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６０】

化合物１６４

Ｎ１－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０５】



164

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１０５ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）、

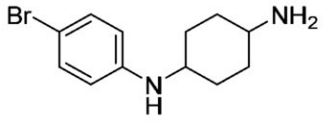
ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として総収率８９％で標題化合物１６４（６４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．３７（ｍ，３Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｄｔ，Ｊ＝４１．２，８．８Ｈｚ，３Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，１１．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６１】

化合物１６５

Ｎ１－（４－ブロモフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０６】



165

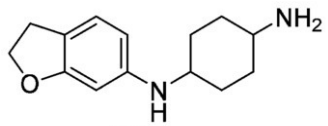
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－ブロモフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１７６ｍｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率８３．１％で標題化合物１６５（１０６．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５６－６．４６（ｍ，２Ｈ），５．７６－５．６４（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．１３（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６２】

化合物１６６

Ｎ１－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０７】



166

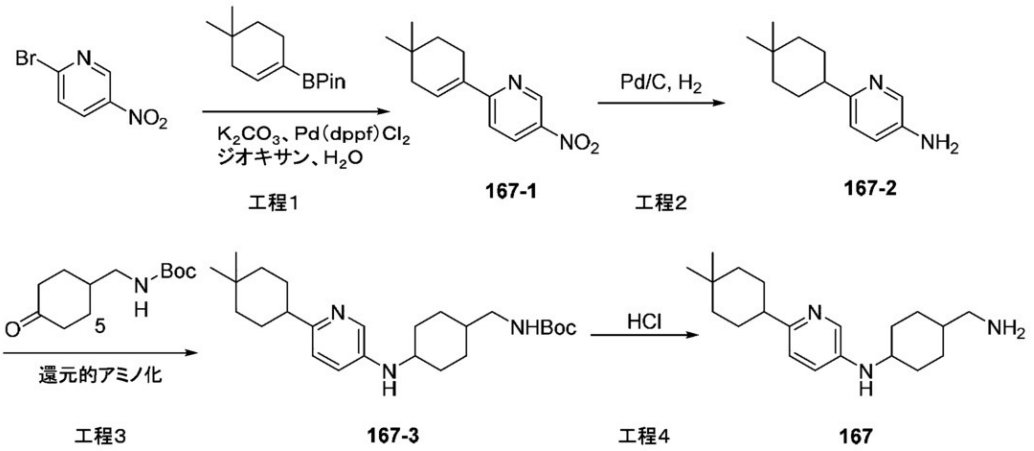
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１６０ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の黄色固体として総収率６９．８％で標題化合物１６６（７８．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１２－５．９１（ｍ，２Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｔｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．８５（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０３（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６３】

化合物１６７

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－６－（４，４－ジメチルシクロヘキシ

ル）ピリジン－３－アミン
【化２０８】



工程１．２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－５－ニトロピリジン（１６７－１）の調製
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の２－ブロモ－５－ニトロピリジン（５００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４５９ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１０１９ｍｇ、７．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で一晩還流しながら撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、化合物１６７－１（５００ｍｇ、収率８７．３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）２３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３６４】
工程２．６－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）ピリジン－３－アミン（１６７－２）の調製
Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０％）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－５－ニトロピリジン（５００ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物をH_2下で１６時間反応させた。次に、濾過し、溶媒を真空下で除去して、化合物１６７－２（３９０ｍｇ、収率８８．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）２０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３６５】
工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（６－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）ピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１６７－３）の調製
化合物４（２００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び１滴のＡｃＯＨ中の溶液に、化合物１６７－２（２２３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２３ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、黄色固体として化合物１６７－３を得た（０．４ｇ、収率９８．３％）。ＭＳ（ｍ／ｚ）４１５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３６６】
工程４．Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－６－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）ピリジン－３－アミン（１６７）の調製
化合物１６７－３（２００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１６時間撹拌した。過剰の１，４－ジオキサンを真空下で蒸留し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１

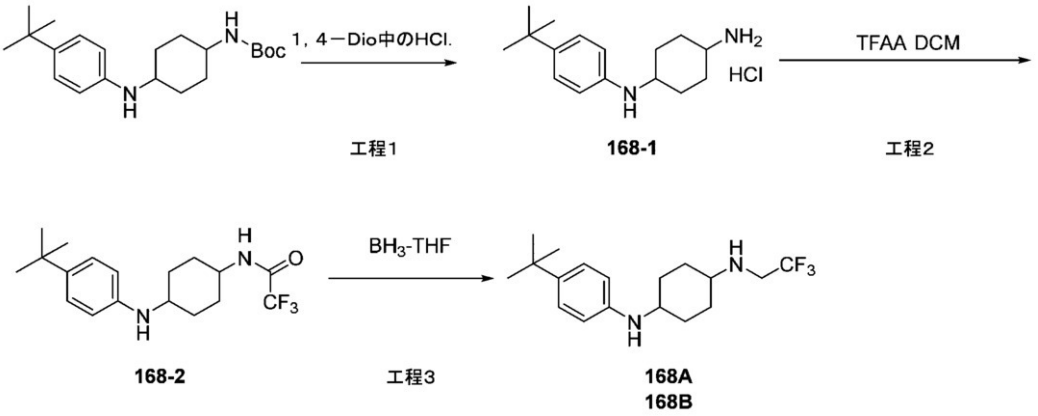
５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２％～２０％）により精製して、１６７（４５ｍｇ、２９．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．８６－７．６０（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．６５（ｍ，７Ｈ），１．５９－１．２０（ｍ，８Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）３１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６７】

化合物１６８

Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２０９】



工程１．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン塩酸塩（１６８－１）の調製

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１．２ｇ、３．５ｍｍｏｌ）及びＨＣｌをフラスコに入れ、２５℃で１８時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮して、１ｇのＮ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン塩酸塩を得た（収率：９０％）。質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６８】

工程２．Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（１６８－２）の調製

１００ｍＬの丸底フラスコに、１６８－１（４００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡＡ（６８０ｍｇ、３．２ｍｇ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）を入れた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２００ｍｇの１６８－２をオフホワイト色固体として得た（収率：３６．１％）。質量（ｍ／ｚ）：３４２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６９】

工程２．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１６８）の調製

１６８－２（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を７０℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、１６８Ａ（１５．４ｍｇ）を白色固体として、１６８Ｂ（８．３ｍｇ）を白色固体として得た。１６８Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１５－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５８（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｑ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔｄ，Ｊ＝７．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７６

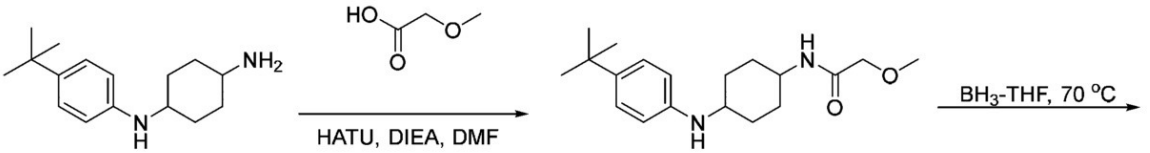
－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．６９９分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ　２．１＊５０ｍｍ、移動相：$Ｈ_{2}Ｏ$（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．１６８Ｂ：$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_{3}ＯＤ$）δ　７．１３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｄｔ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），１．２１－１．１０（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．０９６分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ　２．１＊５０ｍｍ、移動相：$Ｈ_{2}Ｏ$（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０３７０】

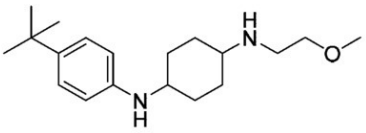
化合物１６９

１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ４－（２－メトキシエチル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１６９）

【化２１０】



工程1　　169-1　　工程2



169

【０３７１】

工程１．１－Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－２－メトキシアセトアミド（１６９－１）の調製

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、２－メトキシ酢酸（１１４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６０５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６８５ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。$Ｈ_{2}Ｏ$（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（４ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（５：１）で溶離して、黄色固体として生成物（１００ｍｇ、収率：９０％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：３１８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７１】

工程２．１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ４－（２－メトキシエチル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１６９）の調製

１６９－１（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、$ＢＨ_{3}$－ＴＨＦ（１５ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（１０．８ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＤＭＳＯ－ｄ_{6}$）δ　７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８，４Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．９３－２．８６（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．４５（ｍ，８Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝

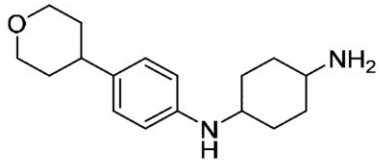
６．８Ｈｚ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３７２】

化合物１７０

１－Ｎ－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２１１】



170

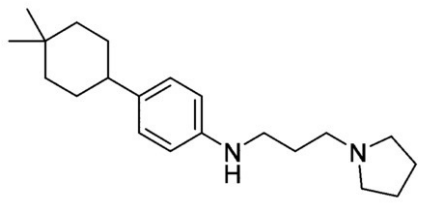
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５ｍＬ；４Ｎ）から、３７の手順に従い、白色固体として所望の生成物（５２．８ｍｇ）を調製した^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３２（ｂｒ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｂｒ，１Ｈ），２．５２（ｂｒ，１Ｈ），１．７６－１．５２（ｍ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３７３】

化合物１７１

４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）アニリン

【化２１２】



171

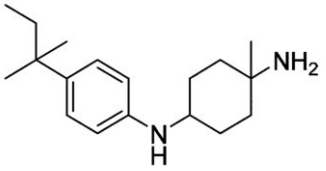
１６９の手順に従って、Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）－３－（ピロリジン－１－イル）プロパンアミド（８０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びＢＨ$_{3}$－ＴＨＦ（３０ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物１７１（４５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０３（ｄ，２Ｈ），６．６１（ｄ，２Ｈ），３．５２（ｂｒ，２Ｈ），３．１９（ｔ，２Ｈ），３．１０（ｔ，２Ｈ），３．００（ｂｒ，２Ｈ），２．２９－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８５（ｍ，６Ｈ），１．５５－１．２３（ｍ，８Ｈ），０．９５（ｄ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３７４】

化合物１７２

１－メチル－Ｎ４－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２１３】



172

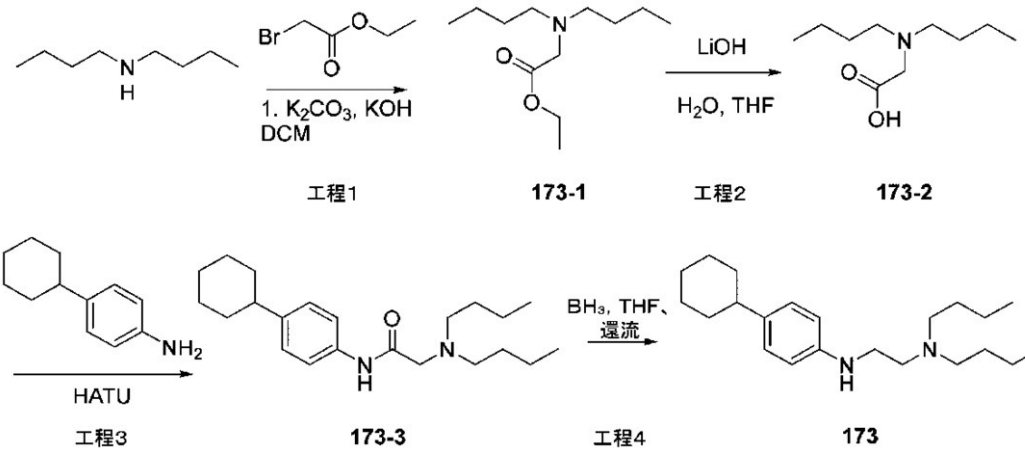
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１４４ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率９１．８％で標題化合物１７２（９６．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝３６．０Ｈｚ，３Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｓ，１Ｈ），３．１４（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．５２（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，６Ｈ），０．６１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７５】

化合物１７３

Ｎ１，Ｎ１－ジブチル－Ｎ２－（４－シクロヘキシルフェニル）エタン－１，２－ジアミン

【化２１４】



工程１．エチルジブチルグリシネート（１７３－１）の調製

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のジブチルアミン（１ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、エチル２－ブロモアセテート（１．５５ｇ、９．２８ｍｍｏｌ）、ＫＯＨ（４３４ｍｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．０７ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）の混合物を４０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、４０ｍＬの水を加えた。固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物（１．５８ｇ、９５％）を無色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７６】

工程２．ジブチルグリシン（１７３－２）の調製

Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）中のエチルジブチルグリシネート（ethyl dibutylglycinate）（１ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ（３３４ｍｇ、１４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。固体（８４０ｍｇ、９７％）を次の工程で直接使用した。質量（ｍ／ｚ）：１８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７７】

工程３．Ｎ－（４－シクロヘキシルフェニル）－２－（ジブチルアミノ）アセトアミド（１７３－３）の調製

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のジブチルグリシン（８４０ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）、４－シクロヘキシルアニリン（９４３ｍｇ、５．３８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．０５ｇ、５．３８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８７０ｍｇ、６．３７ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。その後、４０ｍＬの水を加えた。固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物（１．６ｇ、７５％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７８】

工程４．Ｎ１，Ｎ１－ジブチル－Ｎ２－（４－シクロヘキシルフェニル）エタン－１，２－ジアミン（１７３）の調製

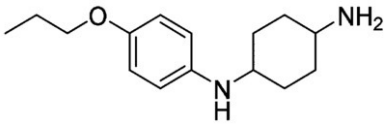
Ｎ－（４－シクロヘキシルフェニル）－２－（ジブチルアミノ）アセトアミド（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）をBH_3－ＴＨＦ（２０ｍＬ）に加え、混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。（２０ｍｇ、１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．０３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．１３（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３３（ｍ，８Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７９】

化合物１７４

Ｎ１－（４－プロポキシフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２１５】



174

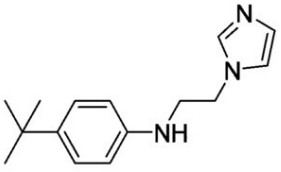
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－プロポキシフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（６００ｍｇ、１１．７３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物１７４（８２．２ｍｇ、１８．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４９（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｄ，２Ｈ），６．５７（ｄ，２Ｈ），３．７７（ｔ，２Ｈ），３．３７（ｂｒ，１Ｈ），３．０２（ｂｒ，１Ｈ），１．８３－１．５４（ｍ，８Ｈ），０．９４（ｔ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８０】

化合物１７５

Ｎ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化２１６】



175

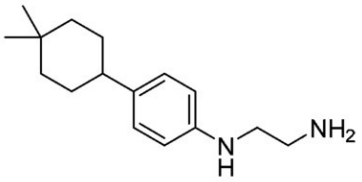
１６９の手順に従って、Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）アセトアミド（３１２ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びBH_3－ＴＨＦ（３０ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物１７５（３４．８ｍｇ、１１．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，２Ｈ），６．５４（ｄ，２Ｈ），４．３３（ｂｒ，２Ｈ），３．４８（ｂｒ，２Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８１】

化合物１７６

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）エタン－１，２－ジアミン

【化２１７】



176

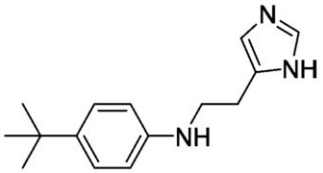
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）エチル）カルバメート（５５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物１７６を調製した（３７．４ｍｇ、９５．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．９６（ｄ，２Ｈ），６．５１（ｄ，２Ｈ），３．１９（ｂｒ，２Ｈ），２．８８（ｂｒ，２Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．２４（ｍ，８Ｈ），０．９３（ｄ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８２】

化合物１７７

Ｎ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化２１８】



177

１６９の手順に従って、Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）アセトアミド（３００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びBH_3－ＴＨＦ（３０ｍＬ）から、褐色油状物としての所望の生成物（６５．１ｍｇ、２２．９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８３】

化合物１７８

４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキサミ

ド

【化２１９】



178

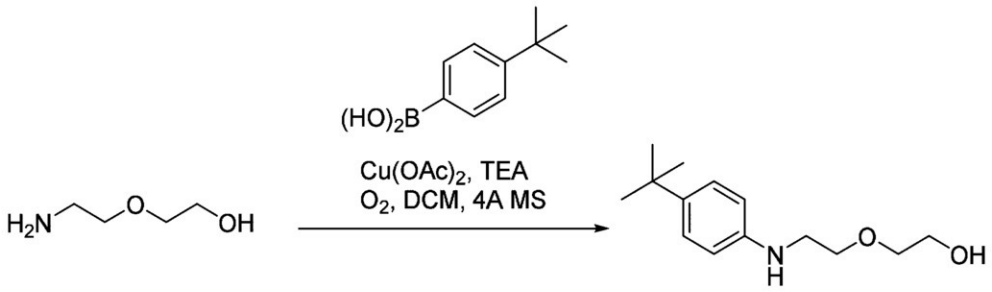
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＮ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＮＣＯ（５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（８７ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１１ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の混合溶液を、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、１７８（３８．２ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１９－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．６８－６．６１（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｔｔ，Ｊ＝１０．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８４】

化合物１７９

２－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）エトキシ）エタン－１－オール

【化２２０】



工程1　　179

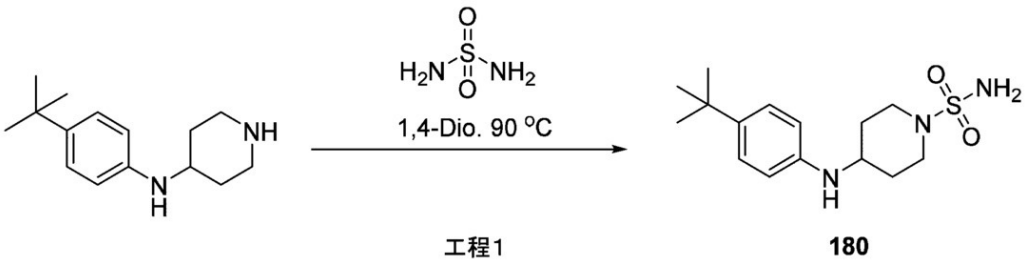
１００ｍＬの丸底フラスコに、２－（２－アミノエトキシ）エタン－１－オール（４００ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．００当量）、（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（６７７ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（１３８２ｍｇ、７．６ｍｍｏｌ、２．００当量）及びＴＥＡ（１９２４ｍｇ、１９ｍｍｏｌ、５．００当量）及び４Å　ＭＳ（１ｇ）を入れた。反応物をO_2雰囲気下、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、１７９（４０．１ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｄｄ，３．９Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｄ，２Ｈ），１．３４（ｄ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８５】

化合物１８０

４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－スルホンアミド

【化２２１】



工程1　　180

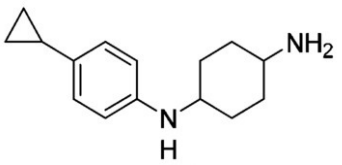
１０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び硫酸ジアミド（５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を入れた。反応物を９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－$Ｈ_2Ｏ$（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、１８０（２１．５ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_3ＯＤ$）δ　７．１９－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，２Ｈ），３．６０（ｄ，２Ｈ），３．３７－３．３２（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｔｄ，２Ｈ），２．０８（ｄ，２Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８６】

化合物１８１

Ｎ１－（４－シクロプロピルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２２２】



181

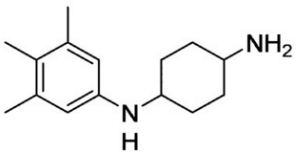
３７の手順に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－シクロプロピルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１３０ｍｇ）及びＨＣｌから、白色固体としての標題化合物１８１（４７ｍｇ、５５．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_3ＯＤ$）δ　７．２４－６．９８（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．０２－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．７１－０．５６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：２３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８７】

化合物１８２

Ｎ１－（３，４，５－トリメチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２２３】



182

工程２．Ｎ１－（３，４，５－トリメチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１８２）の調製

３７の手順に従って、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル（

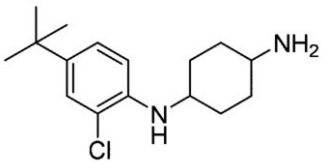
４－（（３，４，５－トリメチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１１０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、標題化合物１８２Ａ（４７．４ｍｇ）を白色固体として、１８２Ｂ（４０．３ｍｇ）を白色固体として調製した。１８２Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．８７（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｂｒ，１Ｈ），３．３５（ｂｒ，１Ｈ）２．２９（ｓ，６Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｂｒ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．２０６分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．１８２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９３（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），２．２０（ｓ，６Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｂｒ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．６８５分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０３８８】

化合物１８３

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－クロロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２２４】



183A
183B

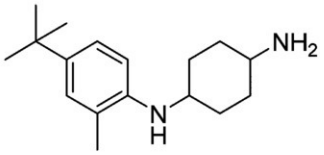
化合物２４の手順に従って、市販の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－クロロアニリン（１８．３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から標題化合物１８３を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－３０５％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物１８３Ａ（Ｒｔ＝７．４９分）を黄色固体として、化合物１８４Ｂ（Ｒｔ＝７．２６分）を黄色固体として得た。１８３Ａ（５．４ｍｇ，１９％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）８．０５（ｓ，２Ｈ），７．２６－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），３．２５（ｓ，１Ｈ），１．８２－１．６２（ｍ，８Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１８３Ｂ（１８．４ｍｇ，６６％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）８．０６（ｓ，２Ｈ），７．２８－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｓ，１Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．０５－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８９】

化合物１８４

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２２５】



184

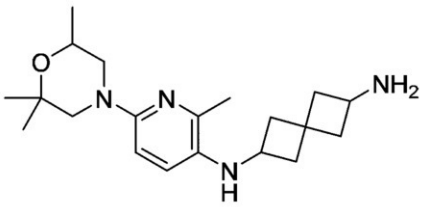
化合物２４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルアニリン１６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の黄色固体として、総収率４３％で標題化合物（１８４（１５．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２０（ｓ，３Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．５２－６．４５（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１　Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，０．６　Ｈ），３．０２－２．８４（ｍ，０．３Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，１Ｈ），２．００（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．４１（ｍ，６Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９０】

化合物１８５

Ｎ２－（２－メチル－６－（２，２，６－トリメチルモルホリノ）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化２２６】



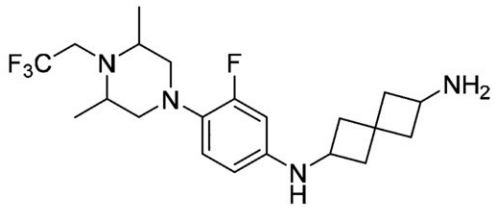
185

化合物２４の手順に従って、標題化合物１８５（２３．３ｍｇ）を黄色固体として総収率６７．５％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭ　Ｒ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１４（ｍ，５Ｈ），２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ），１．１６（ｓ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物１８６

Ｎ２－（４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－３－フルオロフェニル）スピロ－［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化２２７】



186A

186B

２４の手順に従って、白色固体としての標題化合物１８６Ａ（５．４ｍｇ）及び白色固体としての１８６Ｂ（５．８ｍｇ）を調製した。１８６Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，

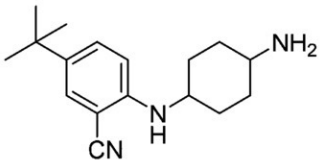
ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．８１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３１－６．２６（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．３４（ｑ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５４　－２．３０（ｍ，６Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．９１９分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．１８６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．８２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３２－６．２１（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝３２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０９　－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．６１－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，４Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），１．９６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．９２１分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０３９１】

化合物１８７

２－（（４－アミノシクロヘキシル）アミノ）－５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾニトリル

【化２２８】



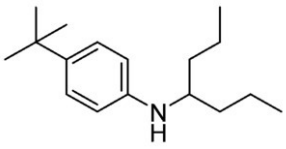
187

化合物８８の手順に従って、２－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾニトリル１７．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として、総収率７８％で標題化合物（１８７（２１．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．１６（ｓ，３Ｈ），７．２８－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｓ，１Ｈ），３．２１－３．０４（ｍ，０．６　Ｈ），３．００－２．８８（ｍ，０．３Ｈ），２．９８（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．３３（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物１８８

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（ヘプタン－４－イル）アニリン

【化２２９】



188

化合物４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン１４．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、黄色油状物として総収率６８％で標題化合物（１８８（１６．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３１（ｍ，８Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ），０．８８

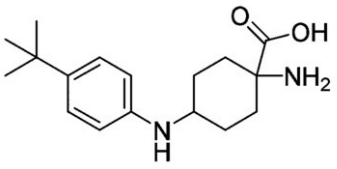
（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９２】

化合物１８９

１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸

【化２３０】



189

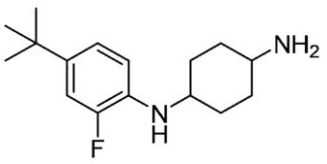
化合物２４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン１４．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の白色固体として、総収率３１％で標題化合物（１８９（９．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５６（ｓ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９３】

化合物１９０

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２３１】



190

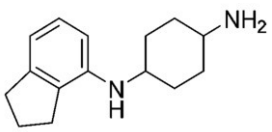
化合物８８の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－フルオロアニリン（２５．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率６７％で標題化合物１９０（２６．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２８（ｓ，２Ｈ），７．０６－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６８（ｍ，１Ｈ），４．８１（ｓ，０．６Ｈ），４．５３（ｓ，０．３Ｈ），３．１３（ｍ，１．３Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，０．７Ｈ），１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９４】

化合物１９１

Ｎ１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２３２】



191A
191B

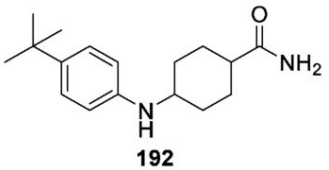
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２１７ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、標題化合物１９１を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（溶媒系（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２５％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、所望の生成物１９１Ａ（Ｒｔ＝８．０分）を白色固体（４７．４ｍｇ、３１．４％）として、１９１Ｂ（Ｒｔ＝９．２分）を白色固体（３８．２ｍｇ、２５．３％）として得た。１９１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９６（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝４４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｓ，２Ｈ），１．９５（ｔｄ，Ｊ＝１５．２，１３．２，５．６Ｈｚ，６Ｈ），１．４５－１．１８（ｍ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．１９１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝５７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），２．８８－２．６２（ｍ，４Ｈ），１．９６（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｑ，Ｊ＝１４．４，１１．６Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９５】

化合物１９２

４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化２３３】



192

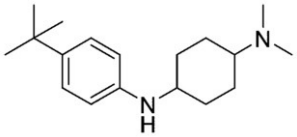
１－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１００ｍｇ、０．６７１ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキサミド（１４２ｍｇ、１．００６ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（２８６ｍｇ、１．３４４ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の白色固体として総収率５４．５％で標題化合物１９２（１００．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｓ，１Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．８，１１．６，５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５６－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），１．１６（ｓ，９Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９６】

化合物１９３

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ４，Ｎ４－ジメチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２３４】



193A
193B

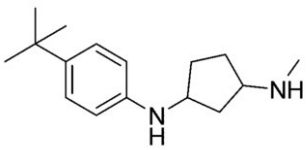
１－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（５０ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）シクロヘキサン－１－オン（７１ｍｇ、０．５０３ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１４３ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、標題化合物１９３を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２５％－７５％－８５％－１１％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、所望の生成物１９３Ａ（Ｒｔ＝７．５分）を白色固体（２８．７ｍｇ、３１．５％）として、１９３Ｂ（Ｒｔ＝８．８分）を白色固体（２０．２ｍｇ、２１．７％）として得た。１９３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｓ，２Ｈ），３．３３－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ），２．０４（ｑ，Ｊ＝１０．８，８．８Ｈｚ，４Ｈ），１．５１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．１９３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝２２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，４Ｈ），１．６１－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９７】

化合物１９４

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ３－メチルシクロペンタン－１，３－ジアミン

【化２３５】



194

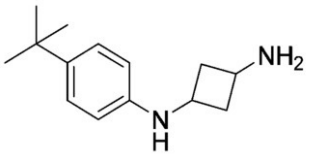
２３の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロペンチル）カルバメート（８３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＬｉＡｌＨ$_4$（３７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（５ｍＬ）から、褐色固体として総収率１３．０％で標題化合物１９４（８．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．０７－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．５１－６．４６（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．４６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９８】

化合物１９５

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化２３６】



195

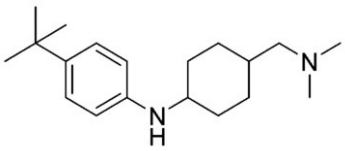
２３の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（１１０ｍｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）、ＬｉＡｌＨ$_4$（５１ｍｇ、１．３８４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）から、黄色油状物として総収率１５．３％で標題化合物１９５（１２．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），５．６０－５．５０（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６７（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｔｄ，Ｊ＝９．６，７．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄｑ，Ｊ＝６．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３３－１．１２（ｍ，２Ｈ），０．３１（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９９】

化合物１９６

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロヘキシル）アニリン

【化２３７】



196

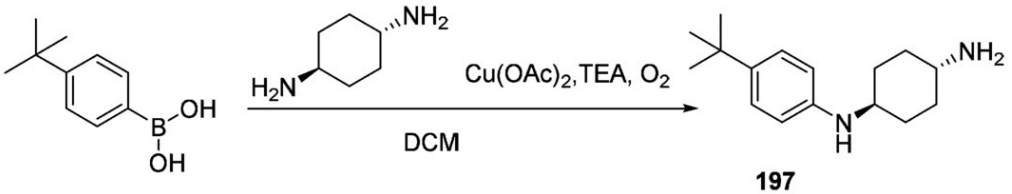
２３の手順に従って、４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）、ＬｉＡｌＨ$_4$（７４ｍｇ、１．９８７ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）から、褐色油状物として総収率４３．５％で標題化合物１９６（６２．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．０７－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．５５－６．４４（ｍ，２Ｈ），５．１９（ｓ，１Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，１Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝２７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，６Ｈ），１．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４００】

化合物１９７

（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２３８】



197

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０．０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１７８．１ｍ

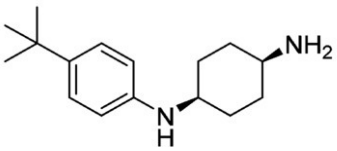
ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（１８５．４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．２８ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）及び粉末化４Å　ＭＳ（０．７５ｇ）の懸濁液を室温で５分間撹拌した。この混合物に、（１ｒ，４ｒ）－シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２２．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温でＯ$_2$下で２４時間撹拌した。次いで、この反応混合物をセライトのプラグを通して濾過し、得られた溶液を３×１０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：５）によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。（７０．４ｍｇ、２８．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．２７（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０１】

化合物１９８

（１ｓ，４ｓ）－Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２３９】



198

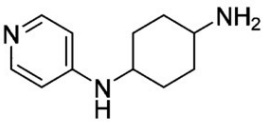
化合物１９７の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１７８．１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、（１ｓ，４ｓ）－シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１７１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）から、白色固体として総収率３０．８％で標題化合物１９８（７６．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０２】

化合物１９９

Ｎ１－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２４０】

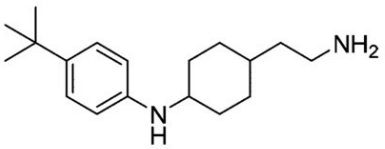


199

２０の手順に従って、ピリジン－４－アミン（１００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（３３９ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の白色粉末として収率１．９７％で標題化合物１９９（６．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．１５－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｓ，３Ｈ），６．８３－６．７１（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，１Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．２６（ｑ，Ｊ＝２．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄｈ，Ｊ＝１２．９，３．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，１１．０，４．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．３７（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：１９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０３】

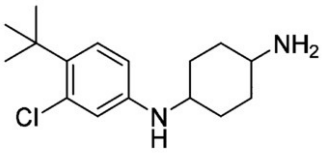
化合物２００
Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン
【化２４１】



200A

200B

標題化合物２００Ａ（Ｒｔ＝７．３１分；５３．２ｍｇ）を３工程の全収量９．８％で白色粉末として、化合物２００Ｂ（Ｒｔ＝８．４７分；５０．２ｍｇ）を３工程の全収量９．１％で白色粉末として、８４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、エチル２－（４－オキソシクロヘキシル）アセテート（５５５ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－３３％－９５％－９５％－５％、０分－１０．０分－１０．５分－１１．５分－１３．０分）で調製した。２００Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６３（ｓ，３Ｈ），７．０１－７．３２（ｂｒ，２Ｈ），６．４１－６．８２（ｂｒ，２Ｈ），３．４６（ｓ，１Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），１．６１（ｓ，４Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，７Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２００Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５９（ｓ，３Ｈ），６．９４－７．３８（ｂｒ，２Ｈ），６．４３－６．７２（ｂｒ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），１．８８－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２３（ｂｒ，２Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４０４】
化合物２０１
Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－クロロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化２４２】



201

２０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－クロロアニリン（１００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１７４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）から、１Ｈ　ＮＭＲによる５：４混合の白色粉末として収率４４．５４％で標題化合物２０１（６８．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｓ，２Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝２０．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，８．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５４－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，９Ｈ），１．２１－１．１０（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８１．５［

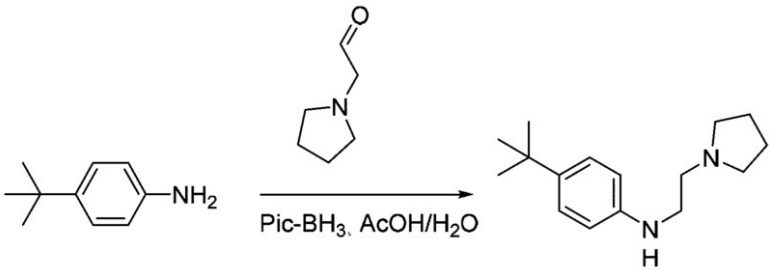
Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０５】

化合物２０２

２－（ピロリジン－１－イル）アセトアルデヒド－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）アニリン－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン。

【化２４３】



202

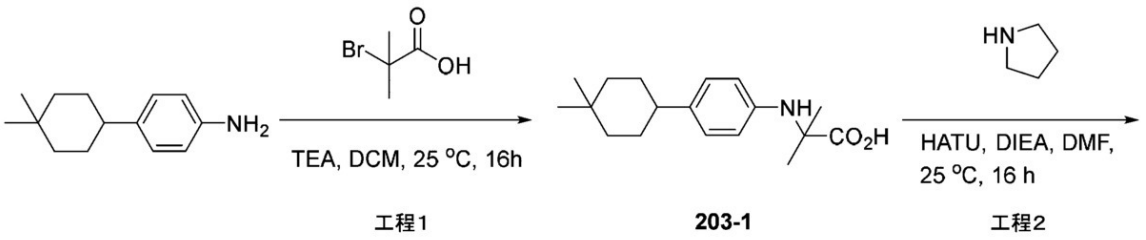
化合物２０２（３２ｍｇ、１９％）を黄色固体として、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ／$Ｈ_{2}$Ｏ（１０：１；１１ｍＬ）、２－（ピロリジン－１－イル）アセトアルデヒド（７６ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びＰｉｃ－$ＢＨ_{3}$（１０８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）から、９０の手順に従って調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_{3}$ＯＤ）δ　７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｄｔ，Ｊ＝３．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｂｒ，４Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１０Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０６】

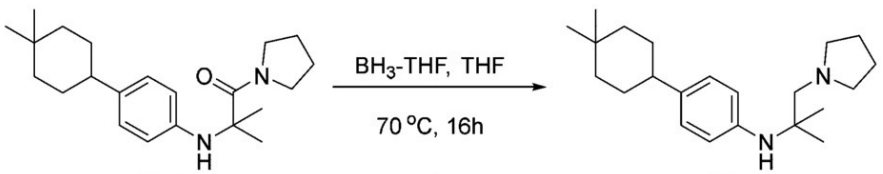
化合物２０３

１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ４－（２－メトキシエチル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２４４】



工程1　　203-1　　工程2



203-2　　工程3　　203

工程１．２－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸（２０３－１）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、２－メトキシ酢酸（１２３ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。$Ｈ_{2}$Ｏ（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的生成

物を黄色油状物として得た。（２００ｍｇ、収率：８０％）。質量（ｍ／ｚ）：２８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０７】

工程２．２－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－２－メチル－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－１－オン（２０３－２）。

２０３－１（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ピロリジン（２９．４９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（１９７ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１３４ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で一晩撹拌した。H_2O（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（４ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（１０：１）で溶離して、生成物（４０ｍｇ、収率：２７％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：３４２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０８】

工程３．４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（２－メチル－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アニリン（２０３）の調製

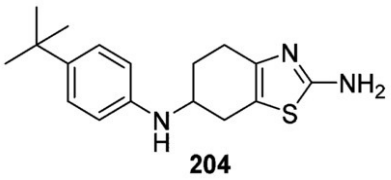
２０３－２（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）酢酸（６６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（１５．５ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｂｒ，２Ｈ），３．４９（ｂｒ，２Ｈ），３．３０（ｂｒ，２Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｂｒ，４Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．３１（ｍ，８Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０９】

化合物２０４

４－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２，６－ジアミン

【化２４５】



204

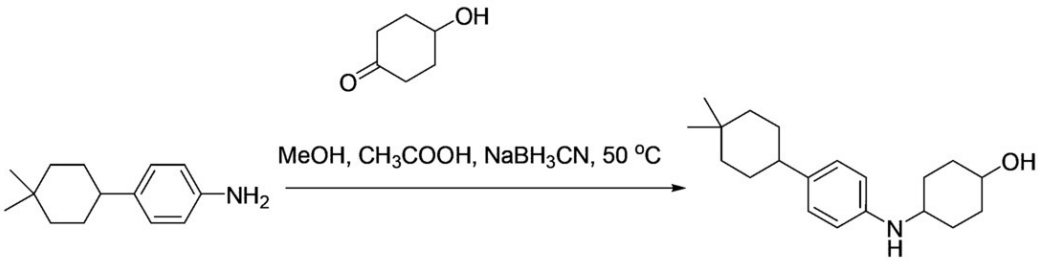
９０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（９０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４，７－ジヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－６（５Ｈ）－オン（１０１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、Ｐｉｃ－BH_3（９８ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、H_2O（９ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物２０４（３１．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．２０－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．６９－６．６４（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．０，５．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１０】

化合物２０５

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン

－１－オール
【化２４６】



205A
205B

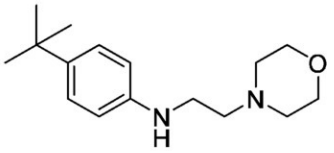
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＣＨ$_3$ＣＯＯＨ（１滴）中の４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－オン（５３．９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（４９．５ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。冷却後、過剰のＭｅＯＨを真空下で蒸留し、残渣油状物を真空下で蒸留した。次いで、反応溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で３回抽出した。次いで、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、３２％～３７％）により精製して、所望の生成物２０５Ａ：（３０．３ｍｇ、２４．６％）を白色固体として、２０５Ｂ（３８．１ｍｇ、３０．９％）を白色固体として得た。２０５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９３（ｄ，２Ｈ），６．５０（ｄ，２Ｈ），４．５４（ｂｒ，１Ｈ），３．３９（ｂｒ，１Ｈ），３．０８（ｂｒ，１Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｄｄ，４Ｈ），１．５６－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｄ，２Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，４Ｈ），１．１８－１．０７（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：５．６７４分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）。

【０４１１】

２０５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９０（ｄ，２Ｈ），６．４９（ｄ，２Ｈ），５．１６（ｂｒ，１Ｈ），４．３７（ｂｒ，１Ｈ），３．６８（ｂｒ，１Ｈ），３．１８（ｂｒ，１Ｈ），２．２０（ｂｒ，１Ｈ），１．５８－１．１０（ｍ，１４Ｈ），０．９３（ｄ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：５．９１９分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０４１２】

化合物２０６
Ｕ４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）アニリン
【化２４７】



206

９０の手順に従って、４－ｔｅｒｔ－ブチルアニリン（８０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、２－モルホリノアセトアルデヒド（８３．１ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ボラン－２－

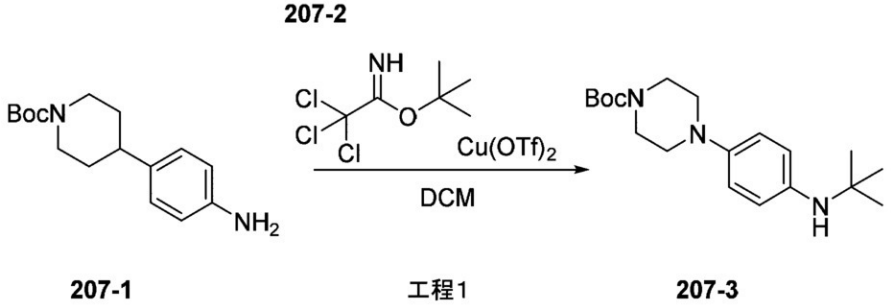
ピコリン錯体（８６．０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、ＣＨ$_3$ＣＯＯＨ（１ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（９ｍＬ）から、白色油状物としての所望の生成物２０６（１０．１ｍｇ、７．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．１９－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．６４－６．５７（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１３】

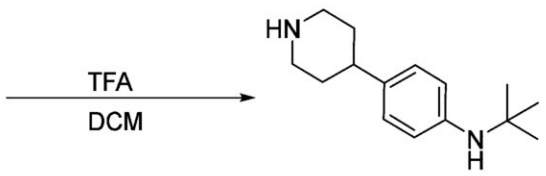
化合物２０７

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（ピペリジン－４－イル）アニリン

【化２４８】



207-1　　工程1　　207-3



工程2　　207

工程１．４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０７－３）の調製

１１の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリクロロアセトイミデート（５４５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＴｆ）$_2$（１８．１ｍｇ、５０ｕｍｏｌ）から、白色固体として総収率１０．０％で標題化合物２０７－３（３３．０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１４】

工程２．Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（ピペリジン－４－イル）アニリン（２０７）の調製

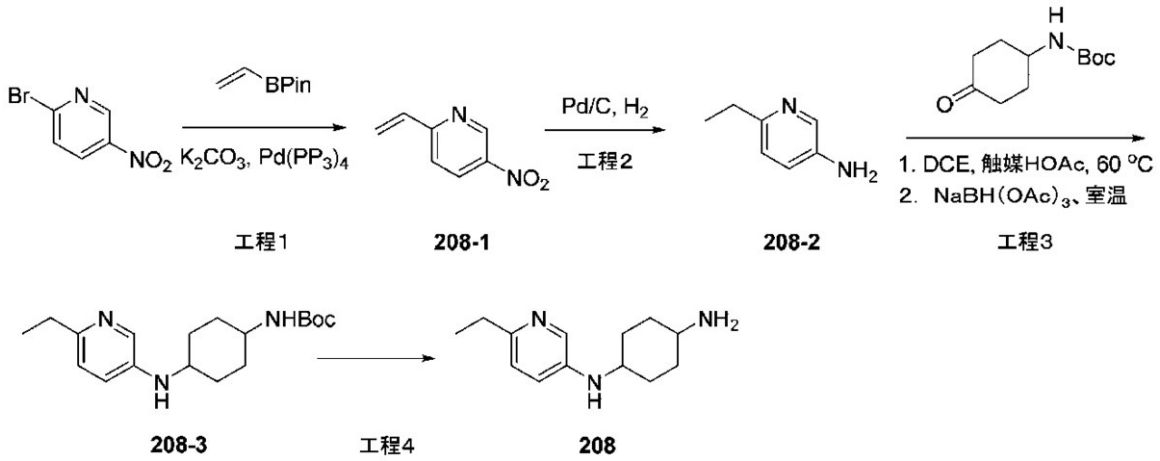
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１．０ｍＬ）から、黄色固体として総収率３０．６％で標題化合物２０７（６．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．５４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝８３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，４Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．７９（ｍ，３Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｑｄ，Ｊ＝１３．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１５】

化合物２０８

Ｎ１－（６－エチルピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２４９】



工程１．５－ニトロ－２－ビニルピリジン（２０８－１）の調製

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の２－ブロモ－５－ニトロピリジン（５００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（５６９ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１０１９ｍｇ、７．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２８５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で一晩還流しながら撹拌した。周囲温度に冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、化合物２０８－１（３７０ｍｇ、収率１００％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：１５０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１６】

工程２．６－エチルピリジン－３－アミン（２０８－２）の調製

Ｐｄ／Ｃ（３５ｍｇ、１０％）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－５－ニトロピリジン（３５０ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物をH_2下で１６時間反応させた。次に、反応物を濾過し、溶媒を真空下で除去して、化合物２０８－２（２６０ｍｇ、収率９１．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：１２３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１７】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－エチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２０８－３）の調製

化合物２０８－２（２６０ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び１滴のＡｃＯＨ溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（５０１ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物に$NaBH_4$（１６０ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、化合物２０８－３（０．４ｇ、収率５８．８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：３１９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１８】

工程４．Ｎ１－（６－エチルピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２０８）の調製

化合物２０８－３（２００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１６時間撹拌した。過剰の１，４－ジオキサンを真空下で蒸留し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２０％～４０％）で精製し、２０８（７．７ｍｇ、５．６１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４

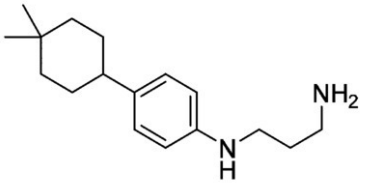
００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，２Ｈ），７．５３（ｓ，２Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１９】

化合物２０９

１－Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）プロパン－１，３－ジアミン

【化２５０】



209

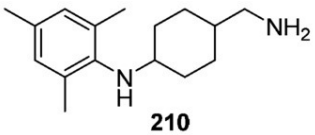
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）プロピル）カルバメート（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物２０９（１９．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．３５（ｍ，１０Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２０】

化合物２１０

Ｎ－［４－（アミノメチル）シクロヘキシル］－２，４，６－トリメチルアニリン

【化２５１】



210

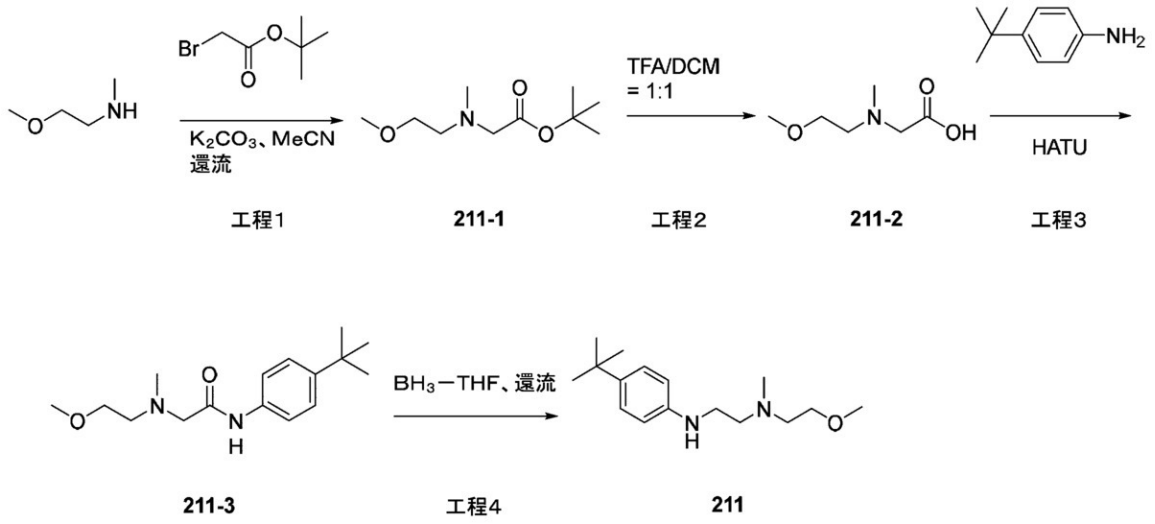
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（｛４－［（２，４，６－トリメチルフェニル）アミノ］シクロヘキシル｝メチル）カルバメート（１６０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ、４Ｎ）中のＨＣｌから、黄色油状物として標題化合物２１０（１６．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　６．７２（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｂｒ，１Ｈ），２．６４（ｂｒ，２Ｈ），２．１３（ｓ，６Ｈ），２．１２（ｂｒ，３Ｈ），１．５５（ｂｒ，９Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２４７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２１】

化合物２１１

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ２－（２－メトキシエチル）－Ｎ２－メチルエタン－１，２－ジアミン

【化２５２】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチルグリシネート（２１１－１）の調製

ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミン（８００ｍｇ、９．００ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（２．４５ｍｇ、１２．６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．４８ｇ、１８ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、４０ｍＬの水を加えた。固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を無色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２０４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２２】

工程２．Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチルグリシン（２１１－２）の調製

ＴＦＡ（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチルグリシネート（５７２ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。この固体を次の工程で直接使用した。質量（ｍ／ｚ）：１４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２３】

工程３．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）アセトアミド（２１１－３）の調製

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のＮ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチルグリシン（４０２ｍｇ、２７３ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（４８９ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．２５ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５３０ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、４０ｍＬの水を加えた。固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物（５４３ｍｇ、７１％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２４】

工程４．Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ２－（２－メトキシエチル）－Ｎ２－メチルエタン－１，２－ジアミン（（２１１）の調製

Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）アセトアミド（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）をBH_3－ＴＨＦ（２０ｍＬ）に加え、混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（１１ｍｇ、６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６５．２［Ｍ＋Ｈ

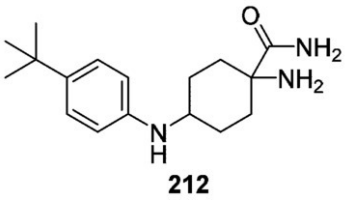
]$^{+}$。

【０４２５】

化合物２１２

１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化２５３】



212

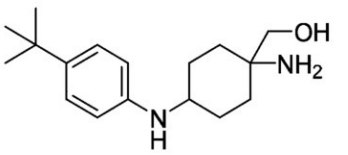
化合物２４の手順に従って、１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１４．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の白色固体として、総収率５７％で標題化合物２１２（８．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２０（ｓ，３Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｍ，０．５Ｈ），２．６７（ｍ，０．５Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２６】

化合物２１３

（１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メタノール

【化２５４】

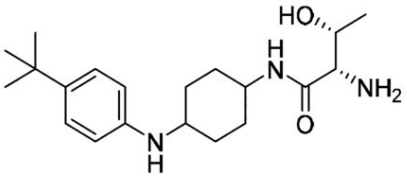


213A
213B

化合物８６の手順に従って、１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１４．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から標題化合物２１３を得た。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－３０％－９５％－９５％－５％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物２１３Ａ（Ｒｔ＝３．１６分）を白色固体として、化合物２１３Ｂ（Ｒｔ＝３．５７分）を白色固体として得た。２１３Ａ（４．６ｍｇ，１７％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８５（ｓ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２１３Ｂ（６．８ｍｇ，２５％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３（ｓ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

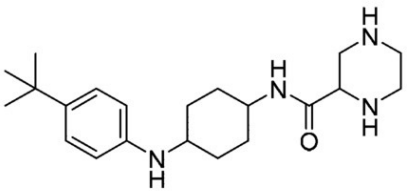
【０４２７】

化合物２１４
（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－３－ヒドロキシブタンアミド
【化２５５】



214

化合物１の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ，３Ｒ）－１－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）－３－ヒドロキシ－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（２２．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の白色固体として総収率６８％で標題化合物２１４（１１．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｓ，３Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），４．０６－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），１．９４（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｓ，９Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１．５Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１．５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４２８】
化合物２１５
Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ピペラジン－２－カルボキサミド
【化２５６】

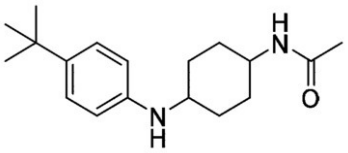


215

化合物１の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチルジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバモイル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（２７．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の白色固体として、総収率４３％で標題化合物２１５（７．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５５（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｍ，０．５Ｈ），３．５０（ｍ，０．５Ｈ），３．３１（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４２９】
化合物２１６
Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセト

アミド

【化２５７】



216A

216B

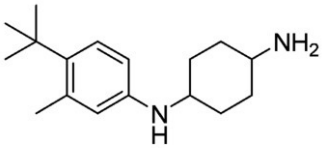
標題化合物２１６Ａ（Ｒｔ＝４．５７分；３ｍｇ）を収率７．０％で白色粉末として、化合物２１６Ｂ（Ｒｔ＝４．７２分；１８．２ｍｇ）を収率１８．２％で白色粉末として、１の手順に従って、Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、酢酸（４９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）で調製した。２１６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，１Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．４０－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ），１．２２－１．１６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２１６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，２Ｈ），７．０７（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．７３（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（ｑ，Ｊ＝６．４，５．５Ｈｚ，４Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３０】

化合物２１７

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２５８】



217

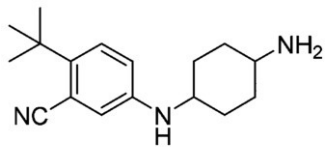
２０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチルアニリン（１１０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２１５ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、収率３０．０％で１：１混合の白色粉末として標題化合物２１７（４７．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７９（ｓ，３Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｓ，１Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３１】

化合物２１８

５－（（４－アミノシクロヘキシル）アミノ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾニトリル

【化２５９】



218

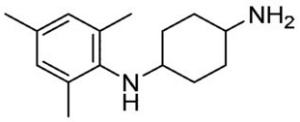
２０の手順に従って、５－アミノ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾニトリル（１００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１８３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、収率６１．７％で１：０．７混合の白色粉末として標題化合物２１８（９６．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２３（ｓ，５Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｓ，１Ｈ），３．２０－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．７，７．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．７４（ｄｑ，Ｊ＝８．８，５．７Ｈｚ，５Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１６Ｈ），１．２７－１．０８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３２】

化合物２１９

Ｎ１－メシチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２６０】



219

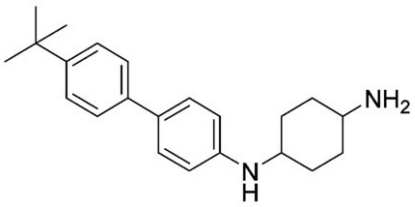
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（メシチルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（９５ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率３５．７％で標題化合物２１９（２３．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．６９（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝３９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，９Ｈ），１．９５－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１０．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｔｄ，Ｊ＝９．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｄｔ，Ｊ＝２３．２，１１．２Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３３】

化合物２２０

Ｎ１－（４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２６１】



220

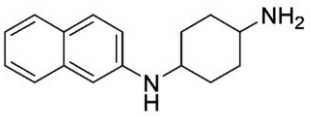
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（メシチルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１４９ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率３５．７％で標題化合物２２０（７２．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４０（ｄｑ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．６８－６．５７（ｍ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．４６－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．６８（ｍ，５Ｈ），１．６４－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３４】

化合物２２１

Ｎ１－（ナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２６２】



221

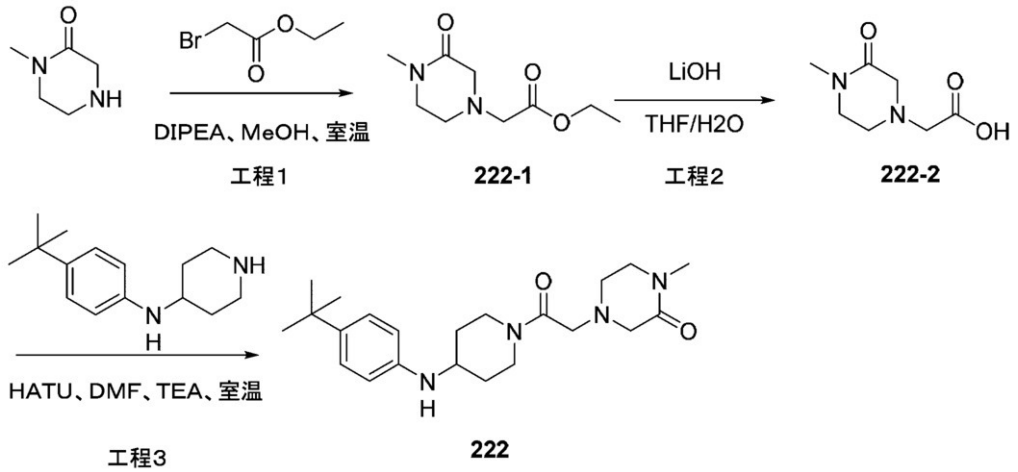
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ナフタレン－２－イルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１７４ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率７０．７％で標題化合物２２１（８７．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６１－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝８．０，６．８，３．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８０－５．７４（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．１２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４３（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３５】

化合物２２２

４－（２－｛４－［（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルピペラジン－２－オン

【化２６３】



工程１．エチル２－（４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル）アセテート（２２２－１）の調製

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の１－メチルピペラジン－２－オン（４００ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）、エチル２－ブロモアセテート（８７８ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９０６ｍｇ、７．００ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、化合物２２２－１（５５０ｍｇ、収率７６．８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：２００．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３６】

工程２．（４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル）酢酸（２２２－２）の調製

ＴＨＦ／$Ｈ_{2}Ｏ$（１：１）（３０ｍＬ）中の生成物２２２－１（２００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（１０１ｍｇ、１９．９ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を濃縮し、凍結乾燥させて、黄色油状物として化合物２２２－２（５０ｍｇ、収率８５．４７％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：１７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３７】

工程３．４－（２－｛４－［（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルピペラジン－２－オン（２２２）の調製

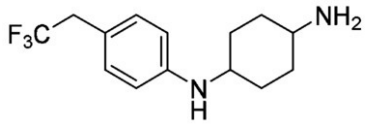
化合物２２２－２（１００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）ピペリジン－４－アミン（１３５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１１７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液を２５℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（２：３）でコンビフラッシュにより精製して、化合物２２２（５０ｍｇ、２１．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤ_{3}Ｏ$Ｄ）δ　７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｂｒ，１ｈ），４．１２（ｂｒ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．７８－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３８】

化合物２２３

Ｎ１－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４

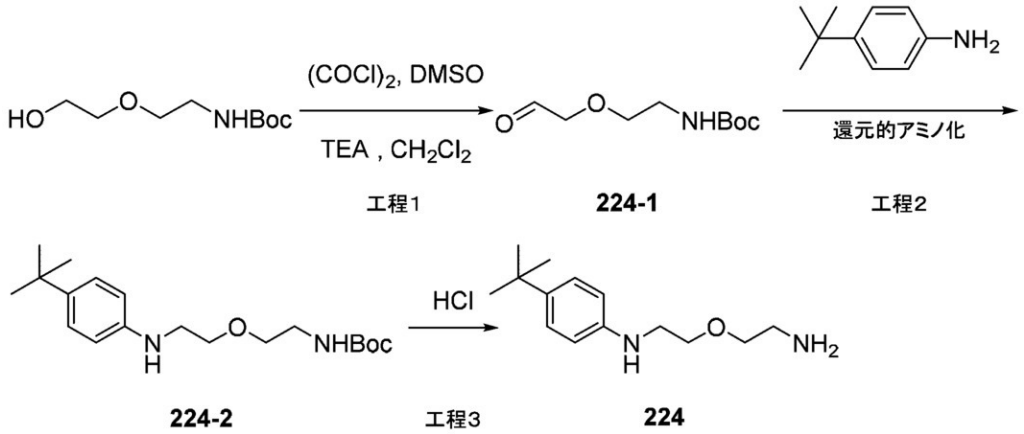
－ジアミン
【化２６４】



223

３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２７８ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物２２３（５０．８ｍｇ、２４．５％）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９２（ｓ，３Ｈ），７．０５（ｄ，２Ｈ），６．６２（ｄ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．１３（ｂｒ，１Ｈ），１．８９－１．３９（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３９】
化合物２２４
Ｎ－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン
【化２６５】



工程1　224-1　工程2
224-2　工程3　224

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－オキソエトキシ）エチル）カルバメート（２２４－１）の調製
CH_2Cl_2（１５ｍＬ）中の$(COCl)_2$（２．１３ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）の混合物に、CH_2Cl_2（１５ｍＬ）中のＤＭＳＯ（２．８５ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）を窒素下－７８℃で滴下して加えた。添加後、溶液を３０分間撹拌し、次いでCH_2Cl_2（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）カルバメート（１．５ｇ、７．３１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。ＴＥＡ（６．６６ｇ、６５．８ｍｍｏｌ）の添加後、反応物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで、室温で一晩撹拌した。１００ｍＬの水を加えた。有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得た。目的生成物（１．３ｇ、８８％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２２５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４０】
工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）エトキシ）エチル）カルバメート（２２４－２）の調製
H_2O（９ｍＬ）及びCH_3COOH（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－オキソエトキシ）エチル）カルバメート（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（７３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、Ｐｉｃ－BH_3（６３ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で５時間撹拌した。次いで、反応物を$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより目的生成物（１２２ｍｇ、７４％）を得た。質量（ｍ／

ｚ）：３３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４１】

工程３．Ｎ－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２２４）の調製

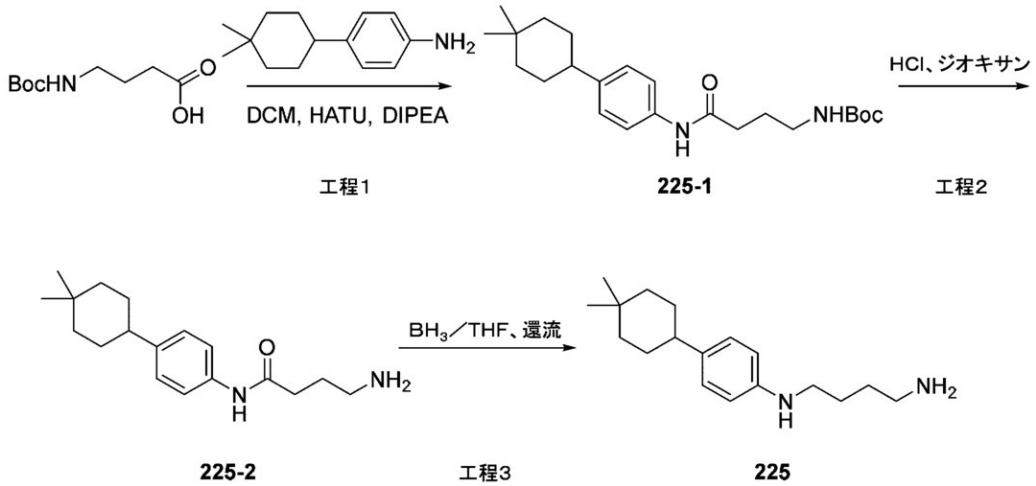
ジオキサン（３ｍＬ）中のＨＣｌ及びCH_2Cl_2（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）エトキシ）エチル）カルバメート（１２２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（２３ｍｇ、２７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．１９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．３０－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４２】

化合物２２５

Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）プロパン－１，３－ジアミン

【化２６６】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバメート（２２５－１）の調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（６００ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．１２ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（９５５ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、生成物を淡黄色固体（５００ｍｇ、４４．７％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：２８８．７［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４３】

工程２．３－アミノ－Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）プロパンアミド（２２５－２）の調製

ジオキサン／ＨＣｌ（２０ｍＬ、４Ｍ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロピル）カルバメート（３００ｍｇ、０．７７２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を水性Na_2CO_3（飽和）でｐＨ８に調整し、ＥＡ（２０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、分取ＴＬＣによって精製して、生成物を黄色固体として得た（８０ｍｇ、３４．１％）。質量（ｍ／ｚ）：２８８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４４】

工程３．Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）ブタン－１，４－ジアミン（２２５）の調製

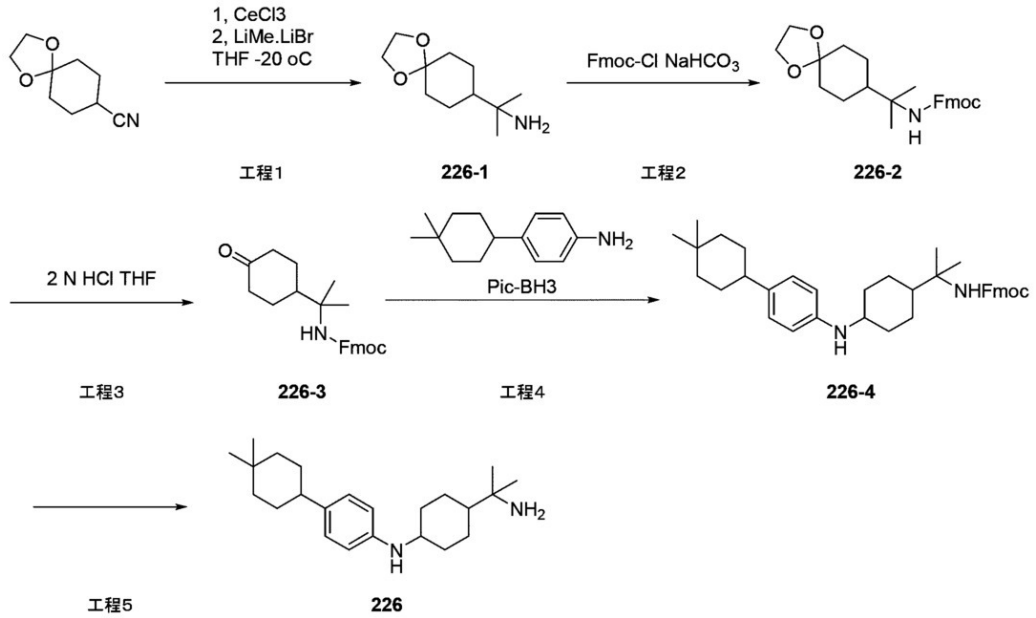
BH_3－ＴＨＦ（２０ｍＬ、１Ｍ）中の３－アミノ－Ｎ－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）プロパンアミド（８０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で１６時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、水で洗浄し、ＥＡで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させた。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。（１７．８ｍｇ、２３．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．４６（ｍ，１１Ｈ），１．３８－１．１９（ｍ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４５】

化合物２２６

Ｎ－（４－（２－アミノプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン

【化２６７】



工程１．２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）プロパン－２－アミン（２２６－１）の調製

１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－カルボニトリル（５００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、$CeCl_3$（１４７４ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ）及びＬｉＭｅ－ＬｉＢｒ（３ｍＬ、ＴＨＦ中３Ｎ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に。反応物をN_2雰囲気下、－２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライト濾過し、濾液を水、飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、黄色油状物として２１５ｍｇ（収率：３７．５％）の化合物２２６－１を得た。質量（ｍ／ｚ）：２００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４６】

工程２．（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２２６－２）の調製

２２６－１（１００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（８４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のH_2O溶液（１０ｍＬ）に、Ｆｍｏｃ－Ｃｌ（１４３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライト濾過し

た。濾液を水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２３０ｍｇの２２６－３を黄色固体として得た（収率：９０％）。質量（ｍ／ｚ）：４４４．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０４４７】

工程３．（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（４－オキソシクロヘキシル）プロパン－２－イル）カルバメート（２２６－３）の調製

２２６－２（７００ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ中のＨＣｌ（１０ｍＬ、２Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１８時間撹拌した。過剰のＴＨＦを真空下で蒸留し、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、４００ｍｇの２２６－４を黄色固体として得た（収率：６３．４％）。質量（ｍ／ｚ）：３７８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４８】

工程４．（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）プロパン－２－イル）カルバメート（２２６－４）の調製

２２６－３（２１２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１１３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＰｉｃ－ＢＨ$_{3}$（９８ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）のＨ$_{2}$Ｏ（９ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１ｍＬ）溶液に。反応物を室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２５０ｍｇの２２６（収率：７４．０％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：５６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４９】

工程５．Ｎ－（４－（２－アミノプロパン－２－イル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（２２６）の調製

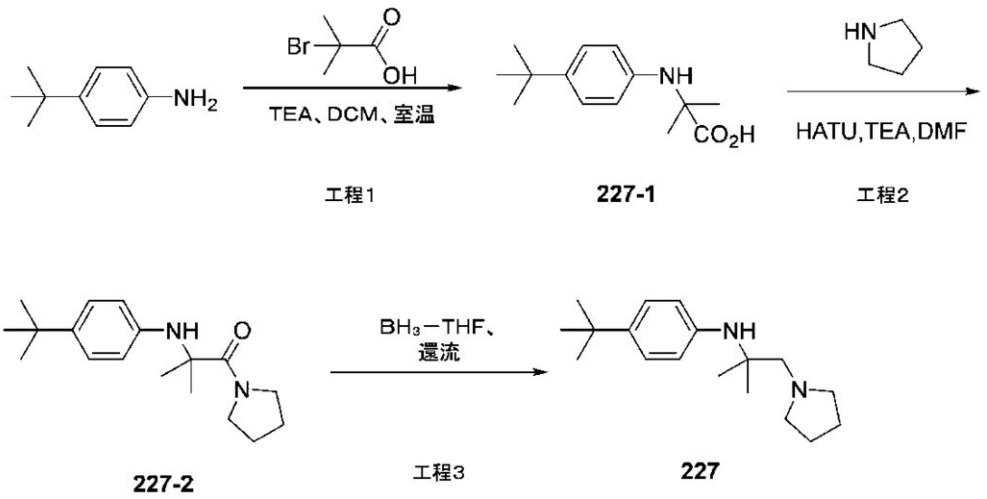
２２６－４（１９０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びピペリジン（１ｍＬ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に。反応物を室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、２２６（１５．４ｍｇ）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．４２（ｍ，１３Ｈ），１．３９－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４５０】

化合物２２７

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－メチル－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アニリン

【化２６８】



工程１．２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸（２２７－１）の調製

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（５００ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－２－メチルプロパン酸（６７１ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（６７７ｍｇ、６．７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：１）でコンビフラッシュにより精製して、化合物３（７００ｍｇ、収率７９．９％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２３５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５１】

工程２．２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－２－メチル－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－１－オン（２２７－２）の調製

２２７－１（７００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、ピロリジン（２１１ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２６２ｍｇ、５．９５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（６００ｍｇ、５．９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液を、２５℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（４：１）でコンビフラッシュにより精製して、化合物５（８００ｍｇ、収率８１．６％）を黄色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５２】

工程３．４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－メチル－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アニリン（２２７）の調製

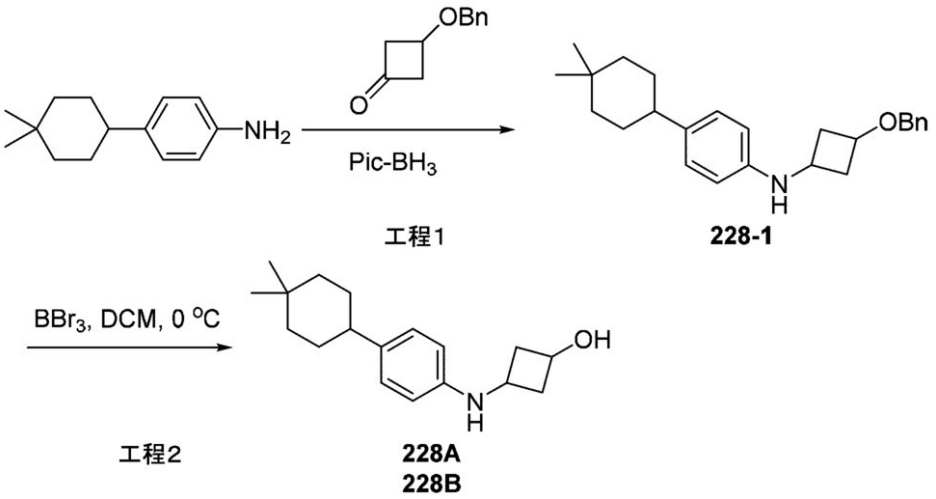
BH_3－ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２２７－２（１００ｍｇ）の溶液を還流で２時間撹拌し、ＭｅＯＨでクエンチし、真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２０％～４０％）により精製して、２２７－２（４２ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．３０（ｂｒ，２Ｈ），６．８３（ｂｒ，２Ｈ），３．９４－３．４４（ｍ，４Ｈ），３．３０（ｂｒ，２Ｈ），２．０８（ｂｒ，４Ｈ），１．４０（ｂｒ，６Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５３】

化合物２２８

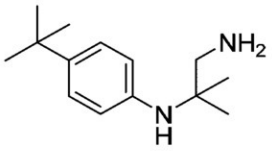
３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロブタン－

１－オール
【化２６９】



工程１．Ｎ－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（２２８－１）の調製
４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（２００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オン（１７６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、Ｐｉｃ－ＢＨ$_3$（８７ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ（９ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１ｍＬ）溶液に。反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液をシリカゲルカラムによって精製して、３００ｍｇの２２８－１を黄色固体として得た（収率：８２．４％）。質量（ｍ／ｚ）：３６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４５４】
工程２．３－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－オール（２２８）の調製
２２８－１（３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＢＢｒ$_3$（１ｍＬ）を－１０℃で添加し、－１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、２２８Ａ（３２．８ｍｇ）を白色固体として、２２８Ｂ（３１．７ｍｇ）を白色固体として得た。２２８Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，２Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．５５５分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．２２８Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．１３（ｍ，５Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，２Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，６Ｈ）．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．５７０分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．
【０４５５】

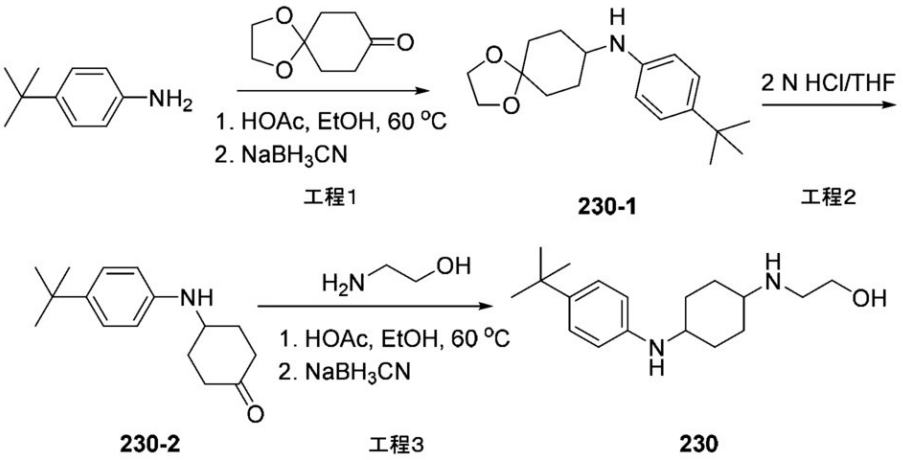
化合物２２９
Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルプロパン－１，２－ジアミン
【化２７０】



229

１０５の手順に従って、２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－２－メチルプロパンアミド（１５０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物２２９（３４．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．２３（ｄ，２Ｈ），６．８０（ｄ，２Ｈ），３．０７（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｄ，１５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２２１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５６】
化合物２３０
２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エタン－１－オール
【化２７１】



工程１．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－アミン（２３０－１）の調製
４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（１．０４ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．２７ｇ、２０．１３ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。水（５０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１．６ｇ、８２．６％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５７】
工程２．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（２３０－２）の調製
ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－アミン（１．６ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中のＨＣｌ（２Ｎ、５ｍＬ）を添加し、混合物を２時間撹拌した。$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナ

トリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、生成物（０．９ｇ、６６．２％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５８】

工程３．２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エタン－１－オール（２３０）の調製

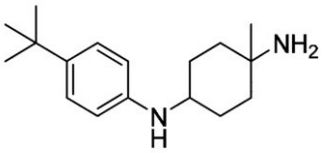
５の手順に従って、４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、２－アミノエタン－１－オール（２５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、酢酸（２．４６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（７７．４９ｍｇ、１２．３ｍｍｏｌ）から、黄色固体としての所望の生成物２３０（１１３ｍｇ、９５％）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５９】

化合物２３１

Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２７２】



231A
231B

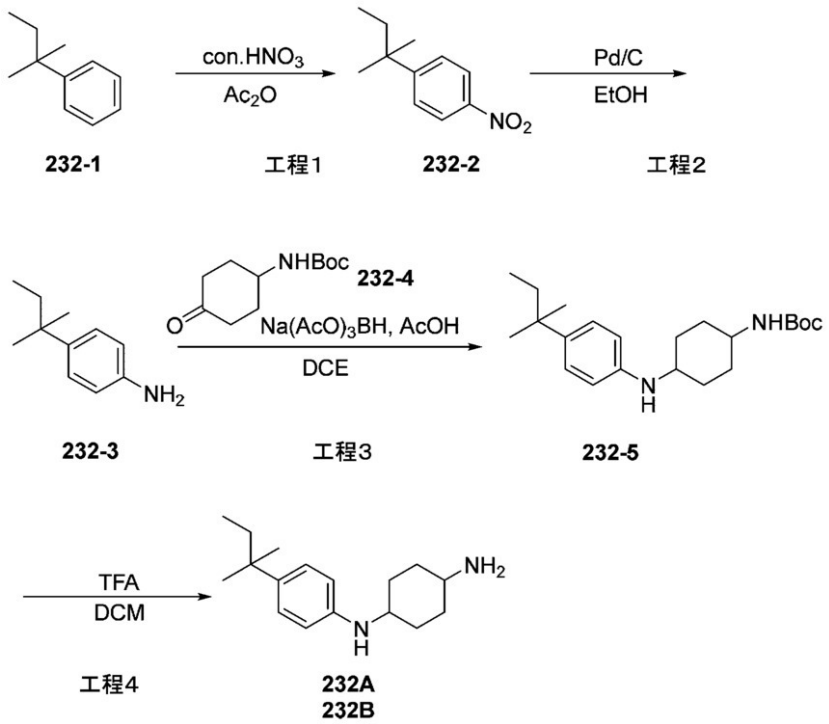
化合物２４の手順に従って、標題化合物２３１Ａ及び２３１Ｂを調製した。粗残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ ５μｍ ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－３０％－９５％－９５％－０、０分－７分－７．５分－８．５分－１０分）により精製して、化合物２３１Ａ（Ｒｔ＝６．４９分）を収率５．７％で白色固体として、２３１Ｂ（Ｒｔ＝５．６０分）を収率８．７％で白色固体として得た。２３１Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９０（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１－６．３６（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），１．１７（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２３１Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９５－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．２８－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９０－６．６１（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１１（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６０】

化合物２３２

Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２７３】



232-1　工程1　232-2　工程2

232-3　工程3　232-5

工程4　232A　232B

工程１．１－ニトロ－４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）ベンゼン（２３２－２）の調製

無水酢酸（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ペンチルベンゼン（３８８ｍｇ、２．０ｍｏｌ）の撹拌溶液に、－５℃で濃ＨＮＯ$_3$（０．３ｍＬ）をゆっくりと加えた。反応物を０℃で１時間、次いで室温にて１８時間維持した。水（１０ｍＬ）を加えた。反応物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＰＥ＝１／１０）によって精製して、標題化合物（２３０ｍｇ、６０％）を得た。

【０４６１】

工程２．４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン（２３２－３）の調製

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の１－ニトロ－４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）ベンゼン（２３０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１２．６ｍｇ、１２ｕｍｏｌ）を加えた。次いで、反応物を水素雰囲気下、室温（ＲＴ）で一晩撹拌した。Ｐｄ／Ｃを濾別した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ／ＰＥ＝１／３）によって精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１．８ｇ、８１．８％）。質量（ｍ／ｚ）：１６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６２】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２３２－５）の調製

２４－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン（１１０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２８５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＡｃＯ）$_3$ＢＨ（２８３ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）から、粗製の黄色固体として総収率５０．０％で標題化合物２３２－５（１２０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６３】

工程４．Ｎ^1－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２３２）

化合物２８の手順に従って、標題化合物２３２Ａ、２３２Ｂを調製した。粗残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－３３％－９５％－９５％－１０％、０

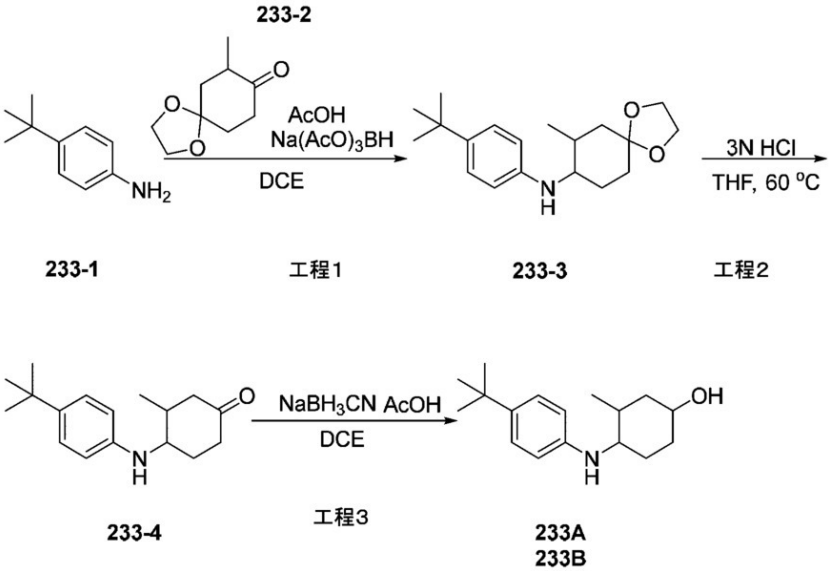
分－７分－７．５分－８．５分－１０分）により精製して、化合物２３２Ａ（Ｒｔ＝６．２３分）を収率１４．９％で白色固体として、２３２Ｂ（Ｒｔ＝５．０５分）を収率３４．７％で白色固体として得た。２３１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７４（ｓ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｓ，２Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．５７（ｍ，８Ｈ），１．５０（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１３（ｓ，６Ｈ），０．５７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２３１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７９（ｓ，３Ｈ），７．３２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．５０（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，４Ｈ），１．５２（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．１２（ｍ，１０Ｈ），０．５７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６４】

化合物２３３

４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－３－メチルシクロヘキサン－１－オール

【化２７４】



工程１．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－７－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－アミン（２３３－３）の調製

１－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン１．８６ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、７－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（３１９ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＡｃＯ）$_{3}$ＢＨ（３９９ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率９２．３％で標題化合物２３３－３（３５０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

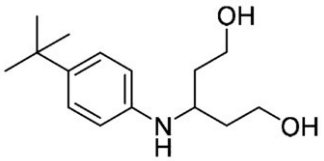
【０４６５】

工程２．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－３－メチルシクロヘキサン－１－オン（２３３－４）の調製

Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－７－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－アミン（３５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）及び１Ｍ塩酸（１０ｍＬ）溶液を６０℃で３０分間加熱し、０℃に冷却した後、炭酸ナトリウム溶液で溶液のｐＨを８～９に調整した。その後、混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を黄色固体として得た（２８０ｍｇ、９３．６％）。質量（ｍ／ｚ）：２６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６６】
工程３．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－３－メチルシクロヘキサン－１－オール（２３３）の調製
ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－３－メチルシクロヘキサン－１－オン（１３０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_3CN$（６２ｇ、１ｍｍｏｌ）及び５滴のＡｃＯＨを加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、反応物を水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０）により精製して、化合物２３３Ａを収率１５．９％で淡黄色固体として、２３３Ｂを収率１１．４％で淡黄色固体として得た。２３３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．２３－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．６１（ｍ，２Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．２８（ｍ，５Ｈ），１．１９（ｓ，１０Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝６．４８５分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．２３３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８７－６．３０（ｍ，５Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｑｄ，Ｊ＝１３．４，１２．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．４３（ｍ，５Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ），１．１５－０．９３（ｍ，７Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝５．２２９分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

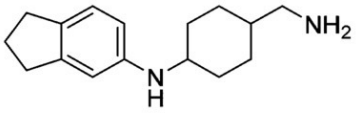
【０４６７】
化合物２３４
３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）ペンタン－１，５－ジオール
【化２７５】



234

化合物４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（７５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）から、白色固体として総収率５８％で標題化合物２３４（７２．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝６８．４Ｈｚ，４Ｈ），３．３５（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６８】
化合物２３５
Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン
【化２７６】



235

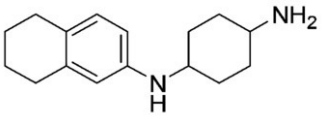
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２０５ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の白色固体として総収率９０．３％で標題化合物２３５（１３１．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４７－６．２５（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｄ，Ｊ＝２４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝２７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．５３（ｍ，６Ｈ），１．９８－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．３５（ｍ，６Ｈ），１．０１（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６９】

化合物２３６

Ｎ１－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２７７】



236

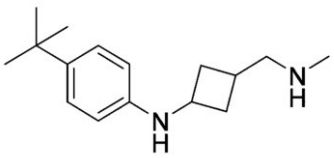
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１８０ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の白色固体として総収率７３．４％で標題化合物２３６（９３．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．２０（ｍ，２Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，４Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６６（ｐ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７０】

化合物２３７

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－（（メチルアミノ）メチル）シクロブチル）アニリン

【化２７８】



237

２３の手順に従って、３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－Ｎ－メチルシクロブタン－１－カルボキサミド（７５ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（４３ｍｇ、１．１５２ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）から、橙色固体として総収率２５．３％で標題化合物２３７（１７．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７３（ｓ，１Ｈ），７．０９－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．４６－６．３０（ｍ，２Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄｑ，Ｊ＝８４．４，８．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ

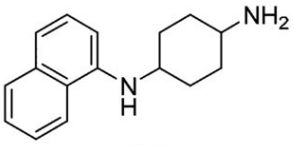
）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７１】

化合物２３８

Ｎ１－（ナフタレン－１－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２７９】



238

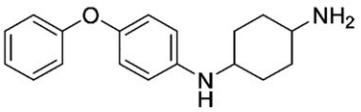
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ナフタレン－１－イルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１９８ｍｇ、０．５８２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合のピンク色固体として、総収率８５％で標題化合物２３８（１１９．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝２０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｔｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｔｄ，Ｊ＝８．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８９－５．３９（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄｑ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８４（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３１（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７２】

化合物２３９

Ｎ１－（４－フェノキシフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２８０】



239

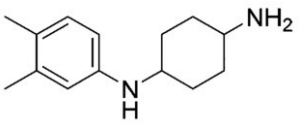
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－フェノキシフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１７９ｍｇ、０．４６９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として総収率７０．６％で標題化合物２３９（９３．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２９（ｔｔ，Ｊ＝７．２，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．７１－６．５５（ｍ，２Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７８（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，１０．８，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５４－１．４０（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７３】

化合物２４０

Ｎ１－（３，４－ジメチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２８１】



240

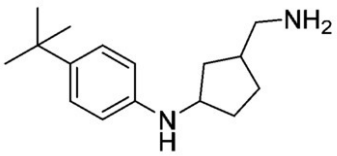
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３，４－ジメチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１７８ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の白色固体として総収率６５．６％で標題化合物２４０（８０．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｑｄ，Ｊ＝１３．６，１２．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．０２（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７４】

化合物２４１

Ｎ－（３－（アミノメチル）シクロペンチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化２８２】



241

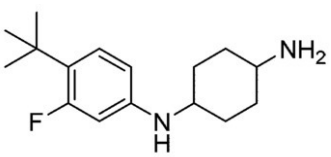
２３の手順に従って、３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロペンタン－１－カルボキサミド（８３ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（４７ｍｇ、１．２７６ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）から、ピンク色固体として総収率５．４％で標題化合物２４１（４．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０　９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７５】

化合物２４２

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン２，２，２－トリフルオロアセテート

【化２８３】



242A
242B

化合物２０の手順に従って、標題化合物２４２Ａ及び２４２Ｂを調製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５

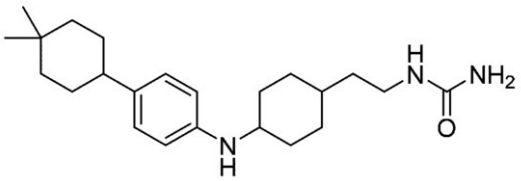
０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝２５％－３０％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物２４２Ａ（Ｒｔ＝８．１３分）を収率１９．０％で白色固体として、２４２Ｂ（Ｒｔ＝８．６３分）を収率１８．１％で白色固体として得た。２４２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８０（ｓ，３Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３７－６．２１（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，９Ｈ），１．１５（ｑ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２４２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８０（ｓ，３Ｈ），７．０９（ｄｔ，Ｊ＝８．７，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄｔ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ），１．１３（ｑ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７６】

化合物２４３

１－（２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）エチル）尿素

【化２８４】



243

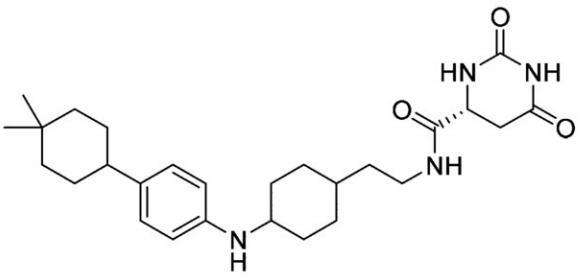
１１６の手順に従って、Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（３６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）、フェニルカルバメート（１８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）から、収率２４．８％で、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の白色粉末としての所望の生成物２４３（１０．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝１９．６，７．９Ｈｚ，２Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝２７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｔ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．４９（ｍ，６Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，６Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，８．１Ｈｚ，５Ｈ），１．０３（ｄｔ，Ｊ＝２１．９，１１．７Ｈｚ，２Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７７】

化合物２４４

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）エチル）－２，６－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－４－カルボキサミド

【化２８５】



244A
244B

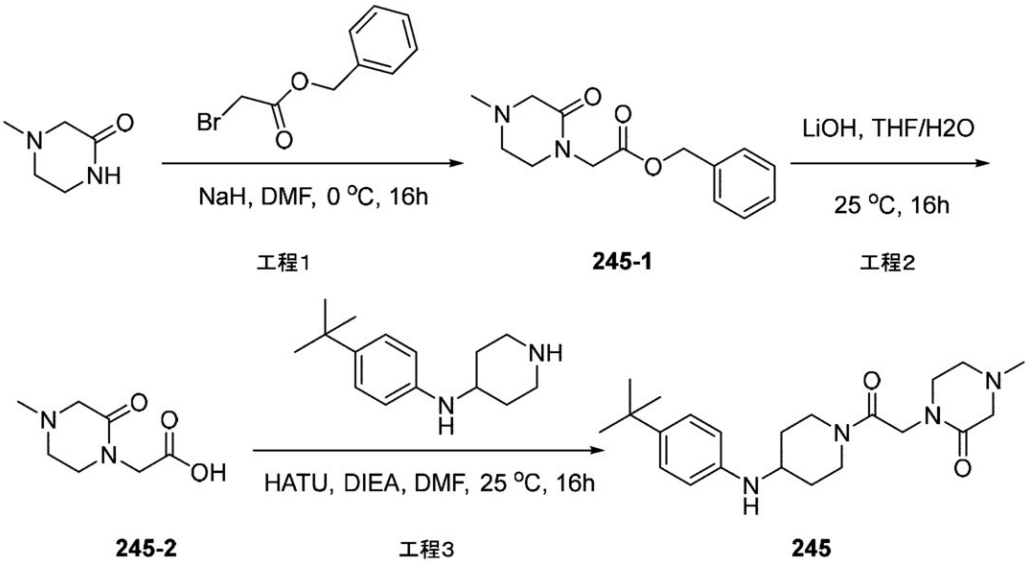
１の手順に従って、Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２，６－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－４－カルボン酸（２９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１８．６％で標題化合物２４４（２４４Ａ及び２４４Ｂ）を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－５％、０分－１分－１０分－１１分－１５．０分）により精製し、化合物２４４Ａ（Ｒｔ＝６．１１分）を白色固体として、化合物２４４Ｂ（Ｒｔ＝５．９０分）を白色固体として得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．０２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５１（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝７．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），３．１５－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｑ，Ｊ＝１０．５，５．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｄｔ，Ｊ＝８．０，３．３Ｈｚ，７Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．３４（ｍ，５Ｈ），１．２９（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４６９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７８】

化合物２４５

１－（２－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－４－メチルピペラジン－２－オン

【化２８６】



工程１．ベンジル２－（４－メチル－２－オキソピペラジン－１－イル）アセテート（２４５－１）

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－メチルピペラジン－２－オン（５００ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（２１０．２６ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ベンジル２－ブロモアセテート（１．１ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を加えた。H_2O（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物（８００ｍｇ、収率：５５．７％）を黄色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２６２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７９】

工程２．２－（４－メチル－２－オキソピペラジン－１－イル）酢酸（２４５－２）

２４５－１（３００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ（２７３．８９ｍｇ、１１．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O＝１：１（５ｍＬ）溶液に。その後、混合物を２５℃で一晩撹拌した。H_2O（３００ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的生成物（１００ｍｇ、収率：４０．６％）を黄色油状物として得た。

【０４８０】

工程３．１－（２－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－４－メチルピペラジン－２－オン（２４５）の調製

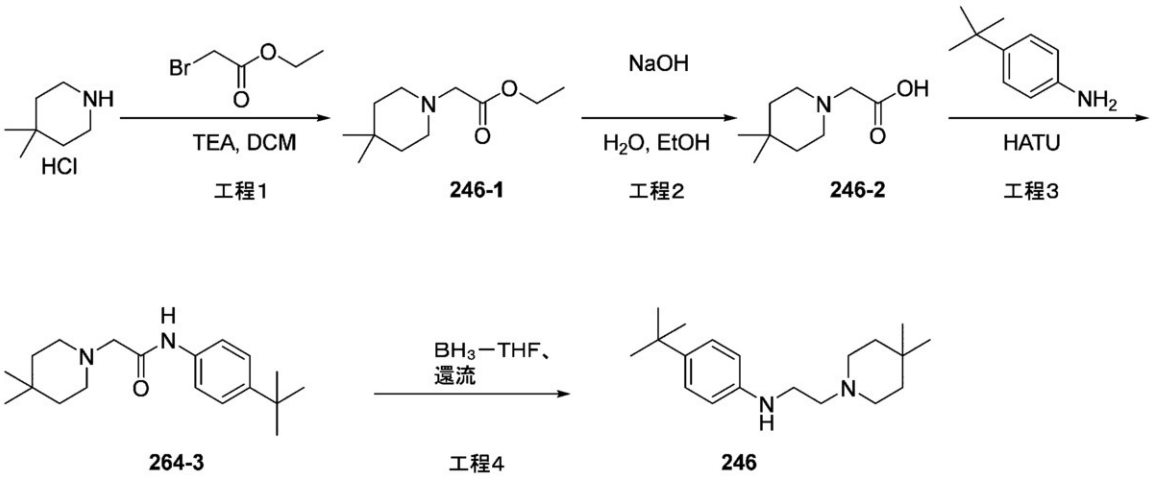
２４５－２（８０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジン－４－アミン（１０７．９６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（８８．３３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６００．４５ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物２４５（１９．８ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０３（ｄｄ，Ｊ＝１９．４，１４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８１】

化合物２４６

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）エチル）アニリン

【化２８７】



工程１．エチル２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）アセテート（２４６－１）

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４，４－ジメチルピペリジン（５００ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．７８ｇ、１７．６６ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。次いで、エチル２－ブロモアセテート（８１１．３９ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）を加えた。H_2O（３００ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、目的生成物（６００ｍｇ、６１．３％）を黄色油状物として得た。

【０４８２】

工程２．２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）酢酸（２４６－２）

２４６－１（６００ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ（３６１．２６ｍｇ、９．０３ｍｍｏｌ）のH_2O／ＥｔＯＨ＝２：１（１５ｍＬ）溶液に。その後、混合物を５０℃で一晩撹拌した。H_2O（３００ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的生成物（３００ｍｇ、５２．３％）を黄色油状物として得た。

【０４８３】

工程３．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）アセトアミド（２４６－３）

２４６－２（１５０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及び４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１３０．７３ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（４９９．６２ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４３３．２１ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。H_2O（１００ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（１２ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（５：１）で溶離して、生成物（３００ｍｇ、９０．５％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３０２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８４】

工程４．４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）エチル）アニリン（２４６）の調製

２４６－３（１６０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、BH_3－ＴＨＦ（５ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物２４６（３９．５ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），

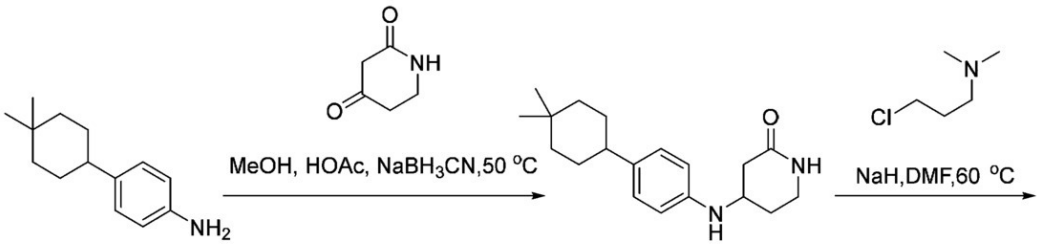
３．４９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝４．８，３．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｓ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），１．２７－１．１８（ｍ，９Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

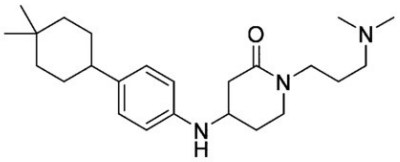
【０４８５】

化合物２４７

１－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２－オン

【化２８８】





247

工程１．４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２－オン（２４７－１）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＡｃＯＨ（１滴）中の４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（２００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、１λ２－ピペリジン－２，４－ジオン（１３３．５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（１２３．６ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。冷却後、反応溶液を水で洗浄し、過剰のＭｅＯＨを真空下で蒸留し、残渣油状物を真空下で蒸留した。次いで、反応溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により精製して、所望の生成物を油状物（２２０ｍｇ、４４．７％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：３００．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８６】

工程２．１－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２－オン（２４７）の調製

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２－オン（１３２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン（８０．２ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（２１．１ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、溶液を水でクエンチし、真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、所望の生成物２４７（２２．２ｍｇ、１２．７％）を褐色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３９（ｂｒ，１Ｈ），３．６５（ｂｒ，１Ｈ），３．３４－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．２０（ｓ，６Ｈ），２．１５

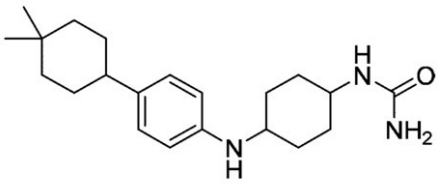
－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．６７　－１．２３（ｍ，１１Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８７】

化合物２４８

１－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）尿素

【化２８９】



248

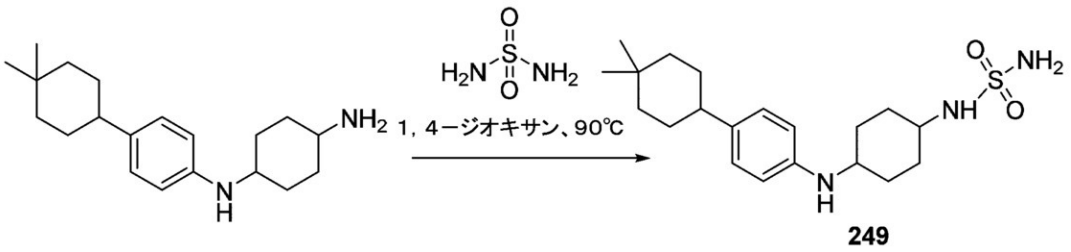
１７８の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１０５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＮＣＯ（４０．２５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７０．７ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（８．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物２４８（１５．７ｍｇ、１２．０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．９６（ｂｒ，１Ｈ），５．３７（ｂｒ，２Ｈ），５．１６（ｂｒ，１Ｈ），３．２５（ｂｒ，１Ｈ），２．２０（ｂｒ，１Ｈ），１．６４－１．２３（ｍ，１７Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８８】

化合物２４９

Ｎ－（４－｛［４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル］アミノ｝シクロヘキシル）アミノスルホンアミド

【化２９０】

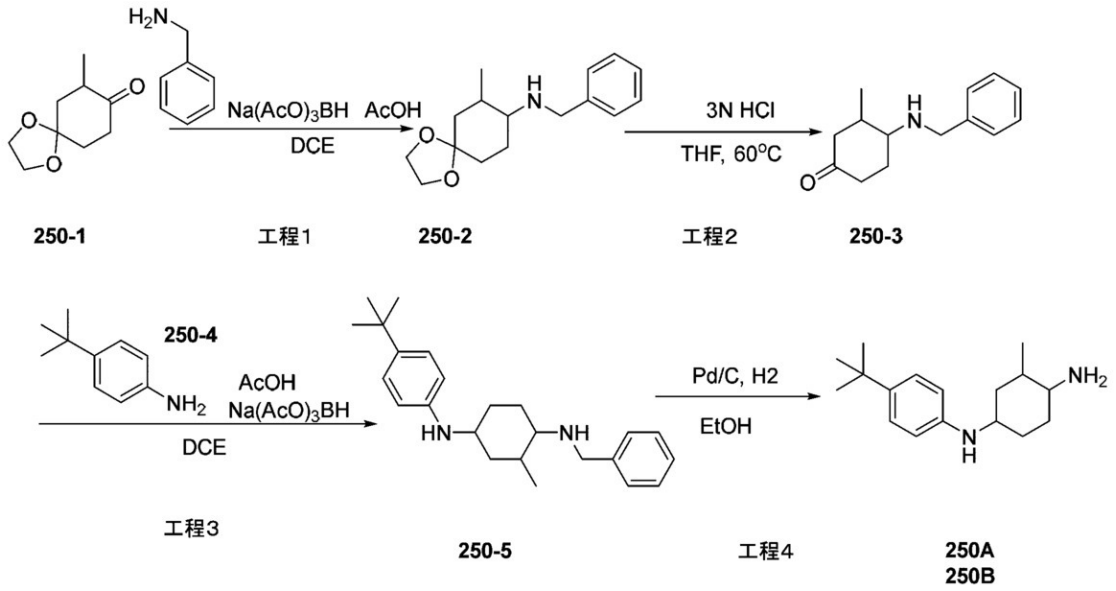


249

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の１－Ｎ－［４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル］シクロヘキサン－１，４－ジアミン（９５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びスルファモイルアミン（３６．５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_{2}$下、９０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＦＡ）、３０％～５０％）により精製して、所望の生成物２４９を白色固体として得た（１３．２ｍｇ、１０．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４５（ｓ，２Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｂｒ，１Ｈ），３．２５（ｂｒ，２Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．６７　－１．２４（ｍ，１６Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８９】

化合物２５０
Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－３－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化２９１】



工程１．Ｎ－ベンジル－７－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－アミン（２５０－２）の調製
２４－１の手順に従って、７－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（５１０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）、フェニルメタンアミン（３２１ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＡｃＯ）$_{3}$ＢＨ（９５４ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）から、淡黄色油状物として総収率５３．６％で標題化合物２５０－２（４２０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：２６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４９０】
工程２．４－（ベンジルアミノ）－３－メチルシクロヘキサン－１－オン（２５０－３）の調製
２５０－４の手順に従って、７－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（３００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及び３ＮのＨＣｌ（１．０ｍＬ）から、淡黄色油状物として総収率７４．０％で標題化合物２３３－３（１８５ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：２１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４９１】
工程３．Ｎ１－ベンジル－Ｎ４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（２５０－５）の調製
２４－１の手順に従って、４－（ベンジルアミノ）－３－メチルシクロヘキサン－１－オン（１５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１０３ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＡｃＯ）$_{3}$ＢＨ（２９３ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）から、淡黄色油状物として総収率５０．０％で標題化合物２５０－５（１２０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４９２】
工程４．Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－３－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（（２５０）の調製
化合物２３２－３の手順に従って、標題化合物２５０Ａ及び２５０Ｂを調製した。粗残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－２７％－９５％－９５％－１０％、０分－１２分－１２．５分－１３．５分－１５分）により精製して、化合物２５０Ａ（Ｒｔ＝１０．１７分）を収率４．０％で白色固体として、２５０Ｂ（Ｒｔ＝５．０５

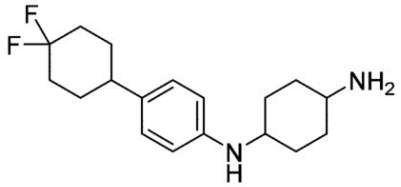
分）を収率１５．３％で白色固体として得た。２５０Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１５－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．５７（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，Ｈ），２．４７（ｔｄ，Ｊ＝１０．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２５０Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１６－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．５７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６２（ｍ，５Ｈ），１．３２－１．２０（ｍ，１１Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９３】

化合物２５１

Ｎ^{1}－（４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２９２】



251A
251B

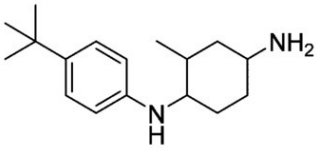
化合物２４の手順に従って、標題化合物２５１Ａ及び２５１Ｂを調製した。粗残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－３０％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物２５１Ａ（Ｒｔ＝８．２９分）を収率１７．７％で白色固体として、２５１Ｂ（Ｒｔ＝６．３６分）を収率８．８％で白色固体として得た。２５１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．７２（ｍ，７Ｈ），１．６２－１．４２（ｍ，１０Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２５１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．６７（ｍ，１１Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．１１－０．９９（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９４】

化合物２５２

Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２９３】



252A
252B
252C
252D

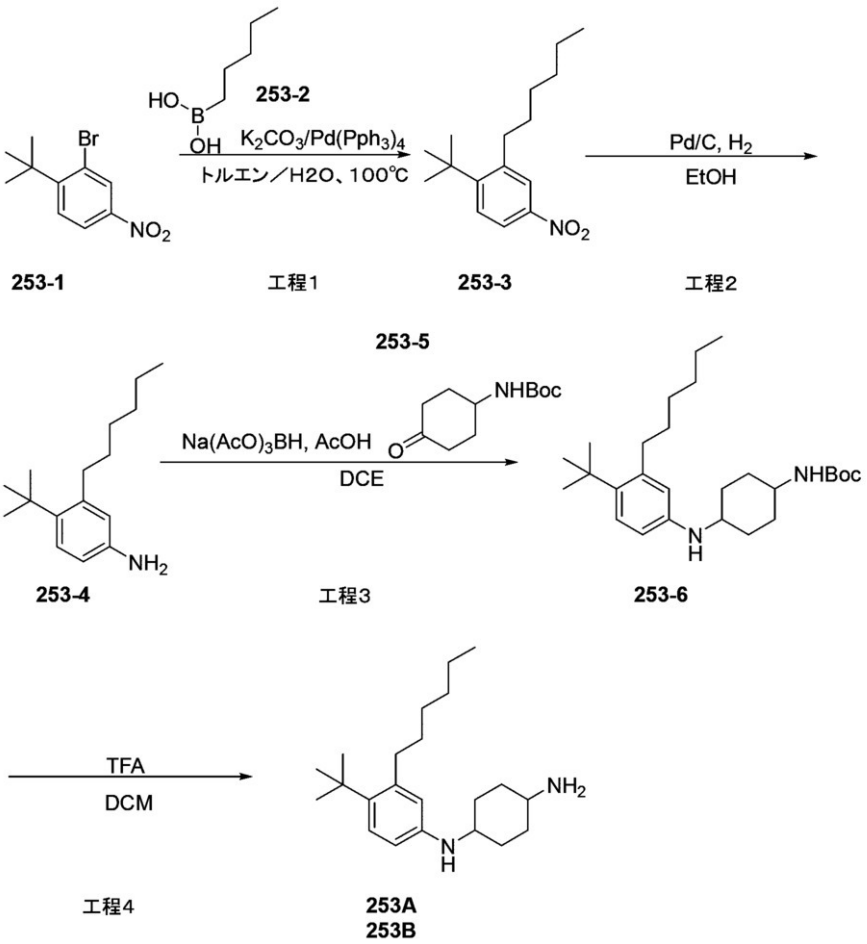
化合物２５０の手順に従って、標題化合物２５２Ａ、２５２Ｂ、２５２Ｃ、２５２Ｄを調製した。粗残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－４３％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物２５２Ａ（Ｒｔ＝９．５５分）を収率１．１％で白色固体として、２５２Ｂ（Ｒｔ＝７．４７分）を収率２．８％で白色固体として、２５２Ｃ（Ｒｔ＝６．４５分）を収率２．７％で白色固体として、２５２Ｄ（Ｒｔ＝５．８８分）を収率７．３％で白色固体として得た。２５２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１２－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．５４（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２５２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１６－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．５７－６．４６（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９２（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２５２Ｃ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１０－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．５３－６．４８（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ），１．１４－１．０２（ｍ，２Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２５２Ｄ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１４－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５５（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，１０Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９５】

化合物２５３

Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－ヘキシルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２９４】



工程１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－ヘキシル－４－ニトロベンゼン（２５３－３）の調製

２０８－１の手順に従って、２－ブロモ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－ニトロベンゼン（１９３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、ペンチルボロン酸（５９３ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１５３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１７７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から、淡黄色油状物として総収率４６．２％で標題化合物２５３－３（１５０ｍｇ）を調製した。

【０４９６】

工程２．４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－ヘキシルアニリン（２５３－４）の調製

２５３－２の手順に従って、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－ヘキシル－４－ニトロベンゼン（１５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（３．６ｍｇ、３．４ｕｍｏｌ）から、黄色固体として総収率６３．１％で標題化合物２０８－４（５０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：２３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９７】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－ヘキシルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２５３－６）の調製

２４－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－ヘキシルアニリン（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（８９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及び$Na(AcO)_3BH$（８９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率３８．８％で標題化合物２５３－６（３５ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：４３１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９８】

工程４．Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－ヘキシルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（（２５３）の調製

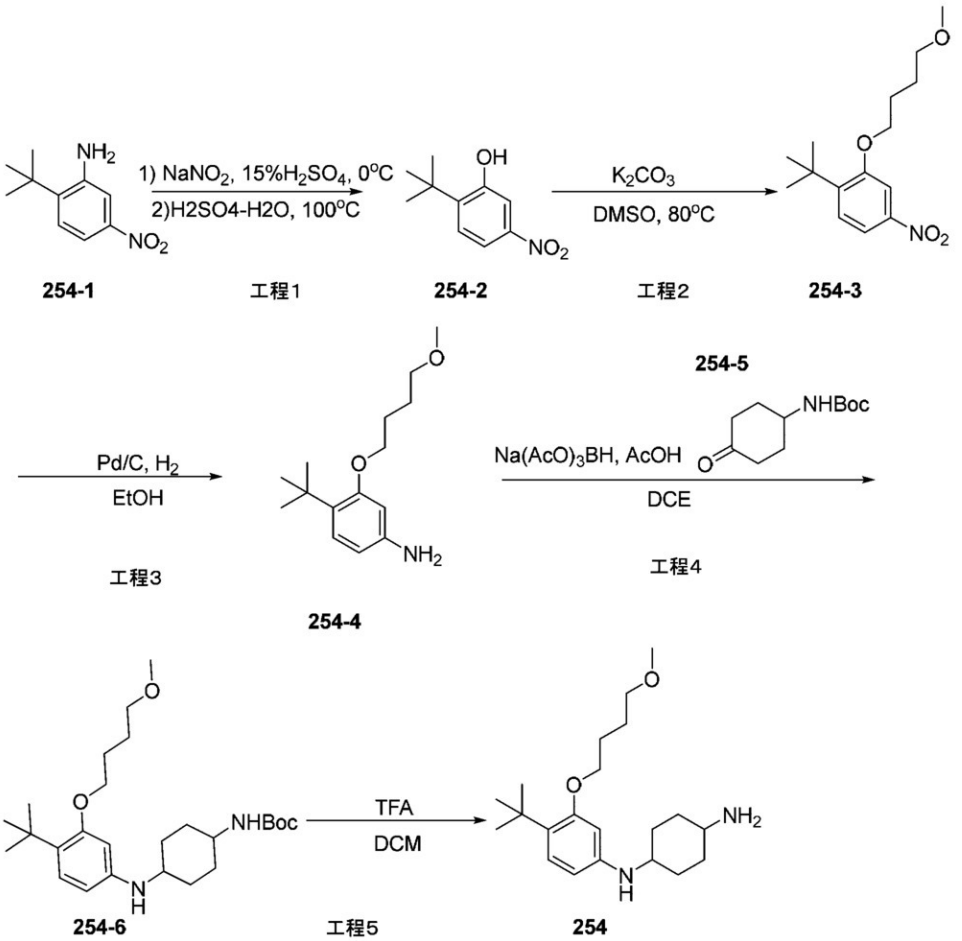
化合物２４の手順に従って、標題化合物２５３Ａ及び２５３Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（H_2O／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０．１／１／５）により精製して、化合物２５３Ａ（Ｒｆ値＝０．４０）を白色固体として収率５７．４％で、２５３Ｂ（Ｒｆ値＝０．３６）を白色固体として収率１５．３％で得た。２５３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７１（ｍ，８Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．３１（ｍ，１３Ｈ），０．９４－０．８６（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．２５３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．２６（ｍ，２１Ｈ），０．９３－０．８５（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９９】

化合物２５４

Ｎ^1－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化２９５】



工程１．２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－ニトロフェノール（２５４－２）の調製

１０ｍＬの１５％H_2SO_4中の２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－ニトロアニリン（５８２ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物に、水（３ｍＬ）中の$NaNO_2$（２１７ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下して加えた。得られた混合物を０～５℃で２０分間撹拌し

た後、この溶液を、１００℃で撹拌した５ｍＬのＨ$_2$ＳＯ$_4$－Ｈ$_2$Ｏ（Ｖ／Ｖ＝１／２）の溶液に滴下して加えた。得られた混合物を１００℃で２０分間撹拌した。室温まで冷却した後、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を水（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＰＥ＝１／３）によって精製して、標題化合物を黄色油状物（３００ｍｇ、５１．５％）として得た。質量（ｍ／ｚ）１９４．０［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０５００】

工程２．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－メトキシブトキシ）－４－ニトロベンゼン（２５４－３）の調製

ＤＭＳＯ（２．０ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－ニトロフェノール（１５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、ＫＩ（１２．８ｍｇ、７７ｕｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（２１２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の混合物に、１－ブロモ－４－メトキシブタン（１９０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を８０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、５ｍＬを添加し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を粗黄色油状物として得た（２１６ｍｇ、１００％）。

【０５０１】

工程３．４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）アニリン（２５４－４）の調製

２０８－２の手順に従って、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－メトキシブトキシ）－４－ニトロベンゼン２１６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（８１．６ｍｇ、７７ｕｍｏｌ）から、黄色固体として総収率１００％で標題化合物（２５４－４（１９３ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：２５２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０２】

工程４．Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２５４－６）の調製

２４－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）アニリン（１９３ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（３２８ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＡｃＯ）$_3$ＢＨ（３２６ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率１８．０％で標題化合物２５４－６（６２ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：４４９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０３】

工程５．Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（（２５４）の調製

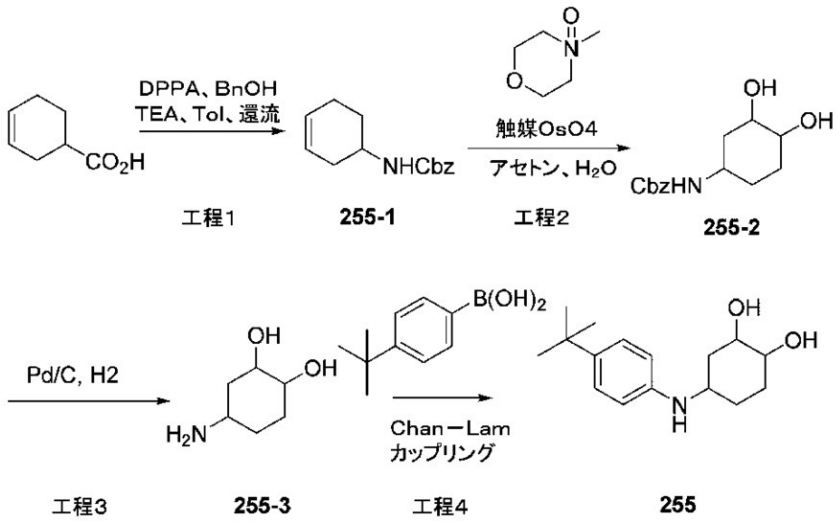
２４の手順に従って、Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（６２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の白色固体として総収率６６．１％で標題化合物２５４（３２．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　６．９９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，０．５Ｈ），６．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，０．５Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，０．５Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０４（ｍ，０．５Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，０．５Ｈ），１．９５－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．５６－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．１２（ｍ，１１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０４】

化合物２５５

４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１，２－ジオール

【化２９６】



工程１．ベンジルシクロヘキサ－３－エン－１－イルカルバメート（２５５－１）の調製

トルエン（４０ｍＬ）中のシクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸（１ｇ、７．９３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（８８２ｍｇ、８．７２ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＡ（２．１８ｇ、７．９３ｍｍｏｌ）の混合物を２時間還流した。ＢｎＯＨ（８５７ｍｇ、７．９３ｍｍｏｌ）の後、混合物を１０時間還流した。混合物を真空中で蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を１Ｎ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和ブラインで順次洗浄した。有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物（１．５６ｇ、８５％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０５】

工程２．ベンジル（３，４－ジヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（２５５－２）の調製

テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）の混合物中のベンジル（３，４－ジヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（１．５６ｇ、６．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルモルホリン４－オキシド（１．１９ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）及びOsO_4（５００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を周囲温度で３０分間撹拌した。得られた混合物を$Na_2S_2O_3$水溶液でクエンチし、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機相を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物（１．１ｇ、６２％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０６】

工程３．４－アミノシクロヘキサン－１，２－ジオール（２５５－３）の調製

エタノール（１０ｍＬ）中のベンジル（３，４－ジヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（７００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（２８１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、水素雰囲気下、周囲温度で一晩撹拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を真空中で蒸発させた。目的生成物（２８８ｍｇ、８３％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：１３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０７】

工程４．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１，２－ジオール（２５５）の調製

４－アミノシクロヘキサン－１，２－ジオール（２８８ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（３９１ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．１１ｇ、１１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２０ｍＬ）溶液に、$Cu(OAc)_2$（８７７ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残渣を分取ＴＬＣにより精製

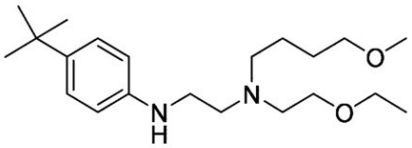
して、所望の生成物２５５（１１．４ｍｇ、４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０８】

化合物２５６

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－Ｎ２－（２－エトキシエチル）－Ｎ２－（４－メトキシブチル）エタン－１，２－ジアミン

【化２９７】



256

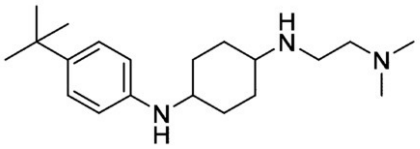
１０５の手順に従って、Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－（（２－エトキシエチル）（４－メトキシブチル）アミノ）アセトアミド（１３９ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＢＨ$_{3}$－ＴＨＦ（２０ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物２５６（４４ｍｇ、３３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．２２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ），３．３９（ｄｔ，Ｊ＝４．３，３．７Ｈｚ，６Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．２５（ｍ，９Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０９】

化合物２５７

Ｎ－（４－シクロヘキシルフェニル）－１－エチルピペリジン－４－アミン

【化２９８】



257

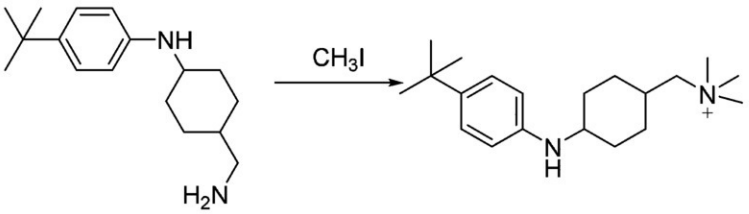
５の手順に従って、４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、Ｎ１，Ｎ１－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（３６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び酢酸（２．４６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）から、黄色固体としての標題化合物２５７（１７．２ｍｇ、１３．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４９（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．５２（ｓ，６Ｈ），２．２２（ｍ，４Ｈ），１．６２（ｓ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ），１．２１－１．０４（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１０】

化合物２５８

１－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルメタンアミニウム

【化２９９】



258

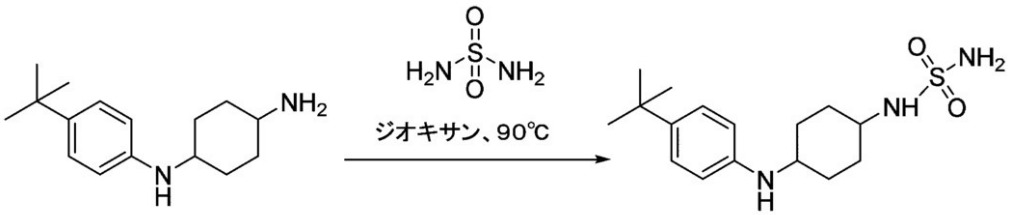
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のＮ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１８０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（３２７ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、所望の生成物２５８を白色固体として得た（１０．１ｍｇ、７．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｓ，９Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｓ，６Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１１】

化合物２５９

Ｎ－（４－｛［４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル］アミノ｝シクロヘキシル）アミノスルホンアミド

【化３００】



259A
259B

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のＮ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（７０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びスルファモイルアミン（３２．８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下９０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２０％～４０％）により精製して、所望の生成物２９５Ａ（１９．３ｍｇ、２０．６％）を白色固体として、２９５Ｂ（１１．０ｍｇ、１１．７％）を白色固体として得た。２５９Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．４５（ｓ，２Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｂｒ，１Ｈ），３．５７（ｂｒ，１Ｈ），２．５４（ｂｒ，１Ｈ），１．７６－１．５６（ｍ，８Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．３８４分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．２５９Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ

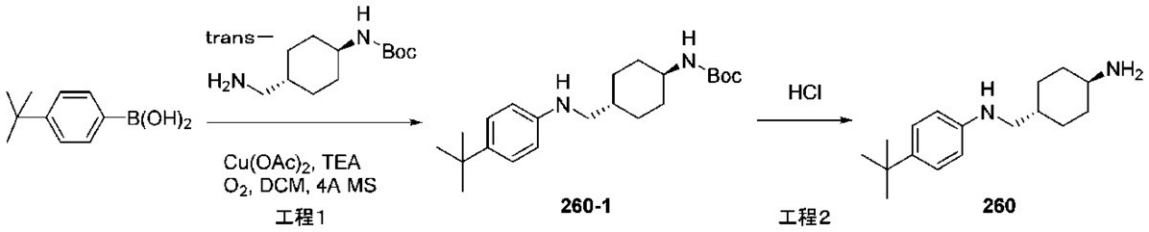
ＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．４０（ｂｒ，２Ｈ），７．１７（ｂｒ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｂｒ，２Ｈ），３．２５（ｂｒ，１Ｈ），３．０３（ｂｒ，１Ｈ），１．９６（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，４Ｈ），１．４２（ｂｒ，２Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ），１．２１－１．１８（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．２７３分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０５１２】

化合物２６０

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３０１】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（２６０－１）の調製

１００ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（アミノメチル）シクロヘキシル）カルバメート（２３２ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１．１当量）、（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（１５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（３０６ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、及び２．００当量）及びＴＥＡ（４２６ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ、５．００当量）及び４Å　ＭＳ（１ｇ）を入れた。反応物をＯ$_2$雰囲気下、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２６０－１（０．２ｇ、収率６５．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１３】

工程２．Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２６０）の調製

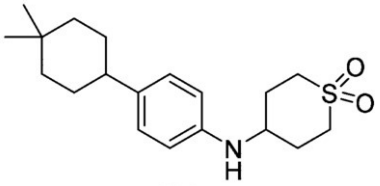
２６０－１（２００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１６時間撹拌した。過剰の１，４－ジオキサンを真空下で蒸留し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して２６０（６８．２ｍｇ４７．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．３６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｓ，４Ｈ），１．４２（ｓ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１４】

化合物２６１

４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド

【化３０２】



261

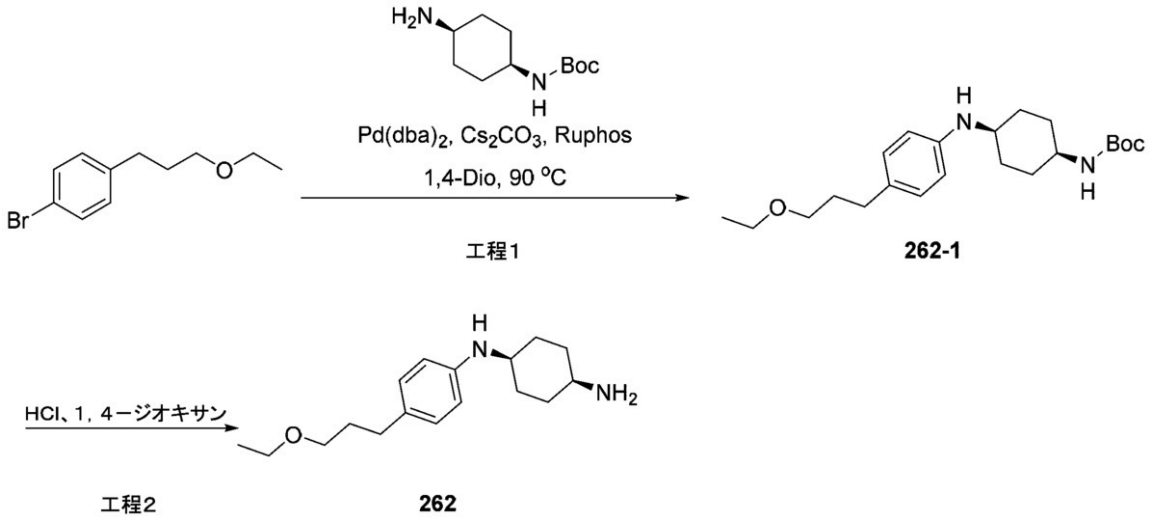
９０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、テトラヒドロ－４Ｈ－チオピラン－４－オン１，１－ジオキシド（６１．２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ボラン－２－ピコリン錯体（５５．２ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、CH_3COOH（１ｍＬ）及びH_2O（９ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物２６１（５．４ｍｇ、４．５％）を調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．３７（ｍ，６Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１５】

化合物２６２

（１ｓ，４ｓ）－Ｎ１－（４－（３－エトキシプロピル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３０３】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（（４－（３－エトキシプロピル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２６２－１）の調製

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（３－エトキシプロピル）ベンゼン（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（３５２．６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７５．３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Ｒｕｐｈｏｓ（７６．８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５３６．０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、反応溶液を水で洗浄し、酢酸エチル（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により精製して、所望の生成物（３００ｍｇ、５８．１％）を油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：３７７．

３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１６】

工程２．１ｓ，４ｓ）－Ｎ１－（４－（３－エトキシプロピル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２６２）の調製

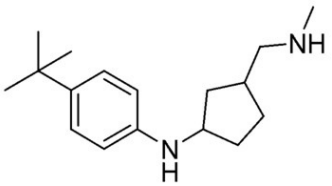
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（（４－（３－エトキシプロピル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、５％～２０％）により精製して、所望の生成物２６２を白色固体として得た。（２３．６ｍｇ、１０．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３６（ｂｒ，１Ｈ），３．４１－　３．３５（ｍ，３Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｂｒ，１Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．５３（ｍ，１０Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１７】

化合物２６３

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－（（メチルアミノ）メチル）シクロペンチル）アニリン

【化３０４】



263

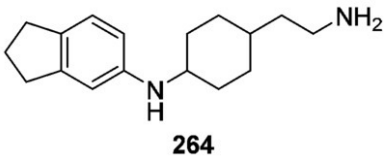
２３の手順に従って、３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－Ｎ－メチルシクロペンタン－１－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）、ＬｉＡｌＨ$_4$（４９ｍｇ、１．３１４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率２２．０％で標題化合物２６３（１８．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．０９－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．６３－５．２２（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１８】

化合物２６４

Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン

【化３０５】



264

２３の手順に従って、２－（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）アセトアミド（１４５ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）、ＬｉＡｌＨ$_4$（７９ｍｇ、２．１３２ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）から、褐色固体として総

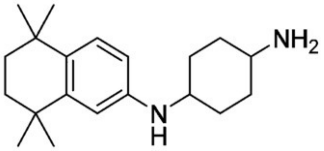
収率３４．２％で標題化合物２６４（４７．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５５－６．３８（ｍ，２Ｈ），５．６５－４．９８（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｑ，Ｊ＝１４．８，８．８，７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．９３（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７６－１．３３（ｍ，１１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１９】

化合物２６５

Ｎ１－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３０６】



265

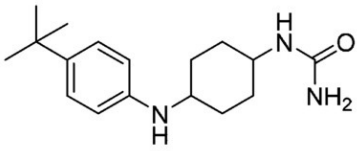
２０の手順に従って、５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－アミン（５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（７８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：０．４１混合の白色粉末として収率２９．５％で標題化合物２６５（２１．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０１（ｓ，４Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，０．４０Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｔｄ，Ｊ＝８．６，８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，０．４１Ｈ），５．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｓ，０．４１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｔｔ，Ｊ＝１１．５，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｔｄ，Ｊ＝１０．４，５．３Ｈｚ，４Ｈ），１．８５－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｑｄ，Ｊ＝１３．５，１２．４，３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２１－１．１３（ｍ，１８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０１．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２０】

化合物２６６

１－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）尿素

【化３０７】



266A

266B

１７８の手順に従って、１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（７ｍＬ）、ＴＭＳＮＣＯ（４６．７６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１０４．９２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（９．９２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）から、白色固体としての標題化合物２６６Ａ（２６．９４ｍｇ）及び白色固体としての２６６Ｂ（２５．４６ｍｇ）を調製した。２６６Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．１５－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５９（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．１９

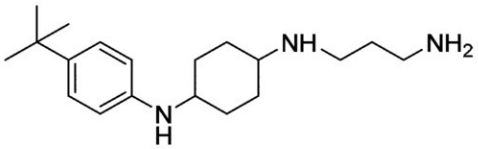
－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，１３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．２６２分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．２６６Ｂ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１５－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５８（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｔｔ，Ｊ＝７．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．４Ｈｚ，４Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．３２８分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０５２１】

化合物２６７

１－Ｎ－（３－アミノプロピル）－４－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３０８】



267

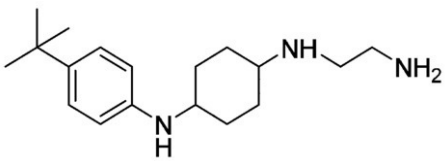
２２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）プロピル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物２６７（２４．８ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．２４－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１９（ｍ，０１Ｈ），３．１７－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．６Ｈｚ，０．５Ｈ），１．９４－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２２】

化合物２６８

１－Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３０９】



268

２２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エチル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物２６８（６ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（

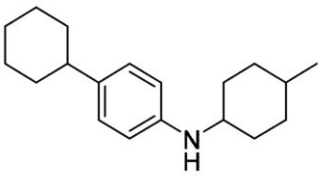
４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝６．２，２．４Ｈｚ，４Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，４Ｈ），１．５６－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．１８（ｍ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２３】

化合物２６９

４－シクロヘキシル－Ｎ－（４－メチルシクロヘキシル）アニリン

【化３１０】



269

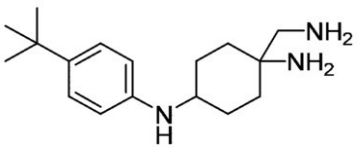
化合物４の手順に従って、４－シクロヘキシルアニリン９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：４混合の白色固体として、総収率７４％で標題化合物（２６９（１０．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．６Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．４Ｈ），５．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１７（ｍ，０．８Ｈ），３．０４（ｍ，０．２Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．１１（ｍ，１９Ｈ），０．８９（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２４】

化合物２７０

１－（アミノメチル）－Ｎ４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３１１】



270

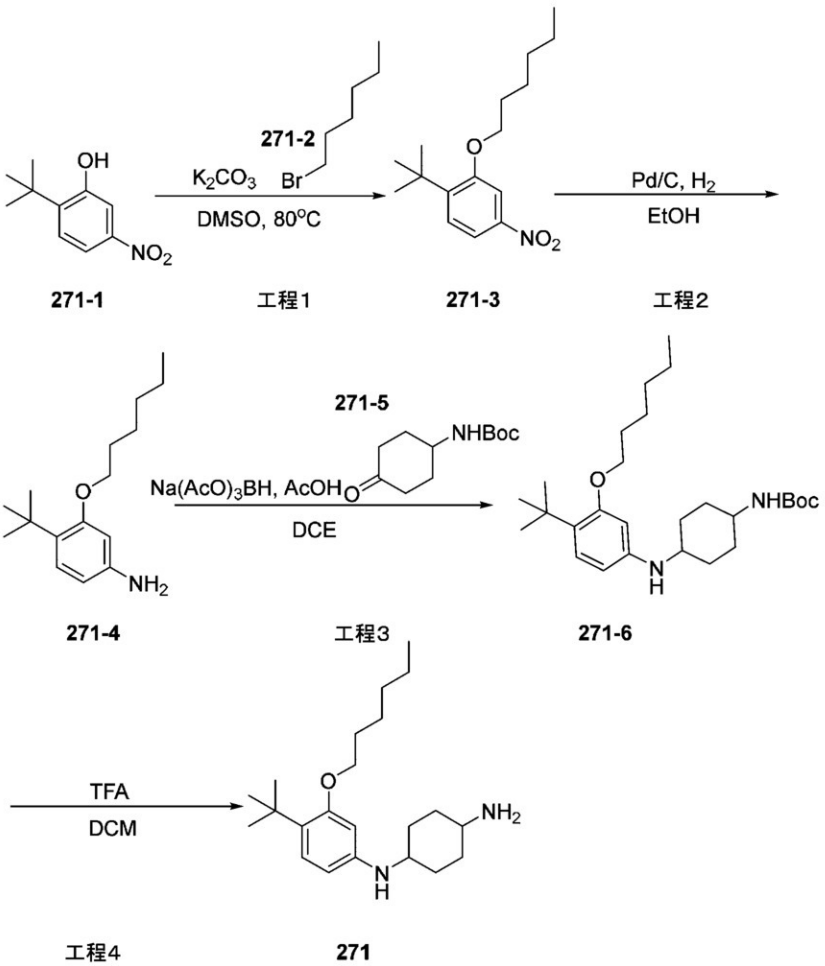
化合物８６の手順に従って、１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド１５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：１混合の淡黄色固体として、総収率４６％で標題化合物（２７０（６．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９１（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），３．２０（ｍ，０．５Ｈ），３．０４（ｍ，０．５Ｈ），２．１１－１．３８（ｍ，８Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２５】

化合物２７１

Ｎ^1－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ヘキシルオキシ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３１２】



工程１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（ヘキシルオキシ）－４－ニトロベンゼン（２７１－３）の調製

２５４－３の手順に従って、２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－５－ニトロフェノール（１５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、１－ブロモヘキサン（１６５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２１２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率１００％で標題化合物２７１－３（２１５ｍｇ）を調製した。

【０５２６】

工程２．４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ヘキシルオキシ）アニリン（２７１－４）の調製

２７１－２の手順に従って、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（ヘキシルオキシ）－４－ニトロベンゼン（２１５ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（８１．６ｍｇ、７７ｕｍｏｌ）から、黄色固体として総収率３１．３％で標題化合物２０８－４（６０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：２５０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２７】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ヘキシルオキシ）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２７１－６）

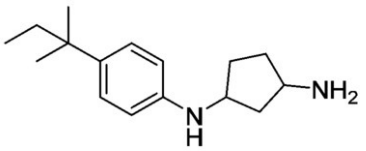
２４－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ヘキシルオキシ）アニリン（６０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１０２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び$Na(AcO)_3BH$（１０２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率４０．２％で標題化合物２７１－６（４３ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）４４７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２８】

工程４．Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ヘキシルオキシ）フェニル）シク

ロヘキサン－１，４－ジアミン（２７１）
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ヘキシルオキシ）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（４３ｍｇ、９６ｕｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより白色固体１：１混合物として総収率５４．２％で標題化合物２７１（１８．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１２－７．０１（ｍ，０．５Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．５Ｈ），６．４０－６．１０（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．５０（ｍ，０．５Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，０．５Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．５８－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，９Ｈ），０．９６－０．８５（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

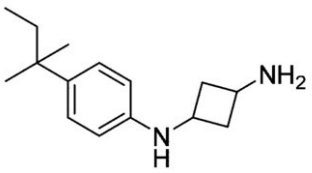
【０５２９】
化合物２７２
Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）シクロペンタン－１，３－ジアミン
【化３１３】



272

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロペンチル）カルバメート（２５ｍｇ、７０ｕｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより白色固体１：１混合物として総収率５７．８％で標題化合物２７２（１０．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．５３－８．３９（ｍ，２Ｈ），８．０６－７．９５（ｍ，２Ｈ），５．３８（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，０．５Ｈ），５．２４（ｐ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，０．５Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．５Ｈ），５．０５－４．９６（ｍ，０．５Ｈ），３．９８－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．２６－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．５８（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３０】
化合物２７３
Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン
【化３１４】



273

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（２５ｍｇ、８０ｕｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、３：２混合の白色固体として総収率２８．４％で標題化合物２７３（５．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１３－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．５７－６．４８（ｍ，２Ｈ），４．１

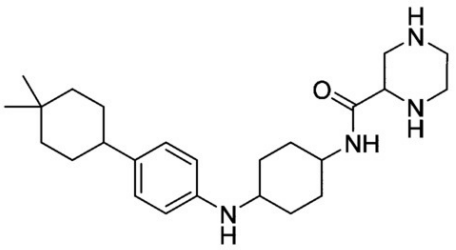
６－４．０４（ｍ，０．６Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，０．６Ｈ），３．７８－３．６７（ｍ，０．４Ｈ），３．６０－３．４９（ｍ，０．４　Ｈ），２．９５－２．７８（ｍ，０．４Ｈ），２．５７－２．３９（ｍ，１．６Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１．６Ｈ），２．０３－１．８５（ｍ，０．４Ｈ），１．６７－１．４５（ｍ，２Ｈ），０．６２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３１】

化合物２７４

Ｎ－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ピペラジン－２－カルボキサミド

【化３１５】



274

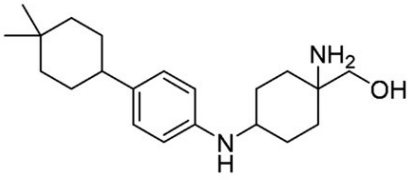
１の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１，４－ビス（ｔｅｒｔ　－ブトキシカルボニル）ピペラジン－２－カルボン酸（８２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：１混合の白色粉末として収率４０．９３％で標題化合物２７４（２８．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．４７（ｄｄ，Ｊ＝２４．８，７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，３．７Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，８．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝２５．０，７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝３７．１Ｈｚ，８Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｑ，Ｊ＝１２．８，１１．７Ｈｚ，４Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３２】

化合物２７５

１－アミノ－４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メタノール

【化３１６】



275A

275B

化合物２０の手順に従って、標題化合物２７５Ａ及び２７５Ｂを調製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－４０％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３．０分）により精製して、化合物２７５Ａ（Ｒ

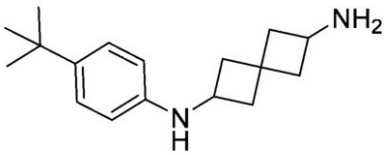
ｔ＝５．２５分）を収率３．３４％で白色固体として、２７５Ｂ（Ｒｔ＝５．５３分）を収率１３．５％で白色固体として得た。２７５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，１Ｈ），３．１９（ｓ，１Ｈ），２．２１（ｄｔ，Ｊ＝１１．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｑ，Ｊ＝７．０，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｓ，２Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，９．３Ｈｚ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，５Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２７５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｓ，１Ｈ），２．２０（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｓ，２Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ），０．８５（ｓ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３３】

化合物２７６

Ｎ２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化３１７】



276

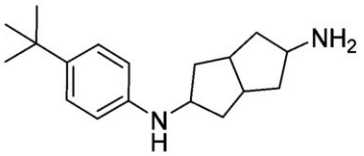
２０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（７５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１７０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、収率３４．８％で１：１混合物の白色粉末として標題化合物２７６（４５．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１１（ｓ，２Ｈ），７．１１－７．００（ｍ，２Ｈ），６．４５－６．３５（ｍ，２Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），２．４３－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．８２（ｔｄ，Ｊ＝１１．１，７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３４】

化合物２７７

Ｎ２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン

【化３１８】



277

２０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１００ｍｇ、０．６７ｍｍ

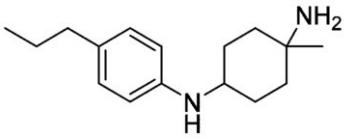
ｏｌ）、（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２７８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２８４ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の白色固体として、４工程の総収率１３．１％で標題化合物２７７（２４．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０６（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｓ，２Ｈ），５．４２（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），２．３６（ｑ，Ｊ＝８．２，７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４６－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３５】

化合物２７８

１－メチル－Ｎ４－（４－プロピルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３１９】



278

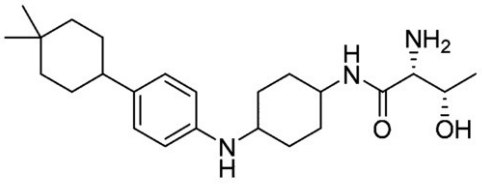
２０の手順に従って、４－プロピルアニリン（５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の白色粉末として収率６６．５％で標題化合物（２７８（６０．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０６（ｄ，Ｊ＝２６．１Ｈｚ，３Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝５０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｓ，１Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｔｄ，Ｊ＝１１．０，９．５，５．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３６】

化合物２７９

（２Ｒ，３Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－３－ヒドロキシブタンアミド

【化３２０】



279

１の手順に従って、Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－スレオニン（１０９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：１混合の白色粉末として収率３６．３７％で標題化合物２７９（９．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２６（ｓ，３Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．６０（ｓ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｓ

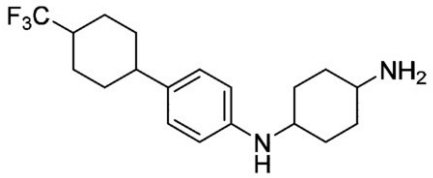
，１Ｈ），２．６１（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．８３（ｓ，２Ｈ），１．７７－１．３５（ｍ，８Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝２６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），０．８８（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３７】

化合物２８０

Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３２１】



280

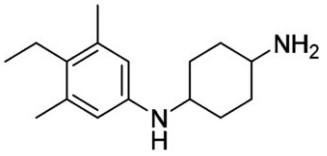
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（７５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率９１．４％で標題化合物２８０（５３．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．００－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６３－６．４３（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝２６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝５５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｓ，１Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｄｑ，Ｊ＝２３．２，１３．６，９．６Ｈｚ，１０Ｈ），１．５１－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３８】

化合物２８１

Ｎ１－（４－エチル－３，５－ジメチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３２２】



281

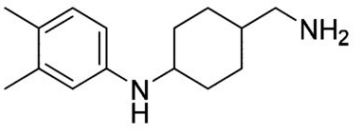
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－エチル－３，５－ジメチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１０３ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として、総収率９１．２％で標題化合物２８１（６６．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．２４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｓ，６Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３９】

化合物２８２

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－３，４－ジメチルアニリン

【化３２３】



282

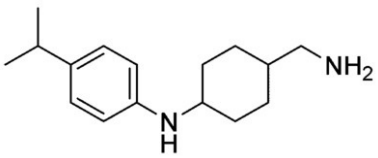
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（３，４－ジメチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（９８ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として総収率９３．４％で標題化合物２８２（６４．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０－６．２４（ｍ，２Ｈ），５．０５（ｄｄ，Ｊ＝３０．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝２３．６，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６４－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｐｄ，Ｊ＝１４．０，１０．８，４．０Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４０】

化合物２８３

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－イソプロピルアニリン

【化３２４】



283

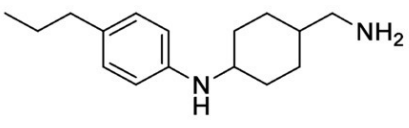
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－イソプロピルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１０５ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：２混合の黄色固体として総収率７０．２％で標題化合物２８３（５２．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０２－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．４２（ｍ，８Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４１】

化合物２８４

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－イソプロピルアニリン

【化３２５】



284

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－プロピルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（８５ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として、総収率４０．９％で標題化合物２８４（２０．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，２Ｈ），

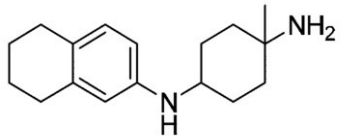
６．５０（ｄｄ，Ｊ＝２７．６，８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１９（ｄｄ，Ｊ＝２６．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｓ，１Ｈ），３．０７（ｓ，１Ｈ），２．６６（ｄｄ，Ｊ＝２２．０，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｔｄｔ，Ｊ＝２５．２，１５．６，８．８Ｈｚ，８Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５４２】

化合物２８５

１－メチル－Ｎ４－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３２６】



285

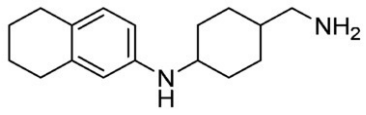
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１０１ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の白色固体として、総収率９１％で標題化合物２８５（６６．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４７－６．２２（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．００－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．４６（ｍ，１０Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４３】

化合物２８６

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－アミン

【化３２７】



286

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（９３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として総収率５０％で標題化合物２８６（３３．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４５－６．１４（ｍ，２Ｈ），５．０３（ｄｄ，Ｊ＝２７．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６１－２．５１（ｍ，５Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｐ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，５Ｈ），１．５６－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．０４（ｑ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

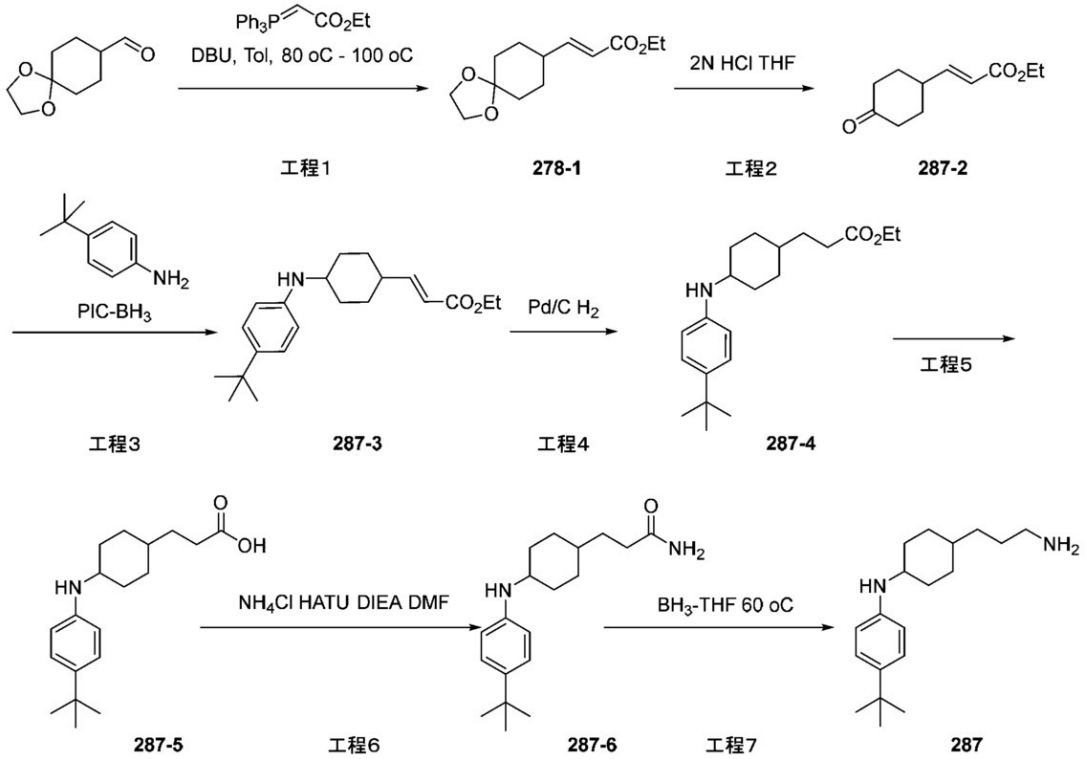
【０５４４】

化合物２８７

Ｎ－（４－（３－アミノプロピル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニ

リン

【化３２８】



工程１．エチル（Ｅ）－３－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アクリレート（２８７－１）の調製

１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－カルバルデヒド（１ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、ＤＢＵ（１．０７ｇ、７．１ｍｍｏｌ）及びエチル２－（トリフェニル－ｌ５－ホスファニリデン）アセテート（３ｇ、８．８ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）溶液を、Ｎ２雰囲気下、１００℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、１ｇの２８７－１を黄色固体として得た（収率：７１．５％）。質量（ｍ／ｚ）：２４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４５】

工程２．エチル（Ｅ）－３－（４－オキソシクロヘキシル）アクリレート（２８７－２）の調製

２８７－１（１ｇ、４．１ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ中のＨＣｌ（２０ｍＬ、２Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１８時間撹拌した。過剰なＴＨＦを真空下で除去し、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、５００ｍｇの２８７－２を黄色油状物として得た（収率：６１．９％）。質量（ｍ／ｚ）：１９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４６】

工程３．エチル（Ｅ）－３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アクリレート（２８７－３）の調製

２８７－２（２００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１５０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（１２０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に。反応物を室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２２０ｍｇの２８７－３を黄色固体として得た（収率：６６．７％）。質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４７】

工程４．エチル３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）プロパノエート（２８７－４）の調製

２８７－３（２２０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）のＭｅＯＨ（１

０ｍＬ）溶液を、Ｈ２雰囲気下、２５℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、１５０ｍｇの２８７－４を黄色固体として得た（収率：６７．４％）。質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４８】

工程５．３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）プロパン酸（２８７－５）の調製

２８７－４（１５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）のH_2O（５ｍＬ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（９０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライト濾過した。濾液を水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、１００ｍｇの２８７－５を黄色油状物として得た（収率：７３．１％）。質量（ｍ／ｚ）：３０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４９】

工程６．３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）プロペンアミド（２８７－６）の調製

２８７－５（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（８０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１９１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２００ｍｇの２８７－６を黄色固体として得た（収率：９０．１％）。質量（ｍ／ｚ）：３０２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５０】

工程７．Ｎ－（４－（３－アミノプロピル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２８７）の調製

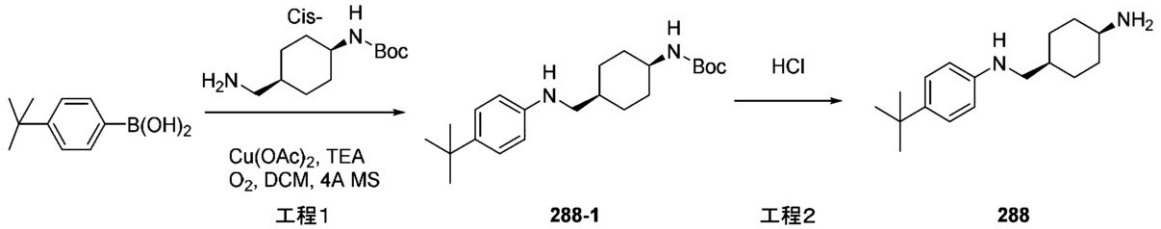
２８７－６（６０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を７０℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、２８７（７．０ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５１】

化合物２８８

Ｎ－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３２９】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（２８８－１）の調製

１００ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（アミノメチル）シクロヘキシル）カルバメート（１５５ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１．１当量）、（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（１００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（２０４ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、及び２．００当量）及びＴ

ＥＡ（２８４ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、５．００当量）及び４Å　ＭＳ（１ｇ）を入れた。反応物をO_2雰囲気下、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２８８－１（０．１ｇ、収率４９．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５２】

工程２．Ｎ－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２８８）の調製

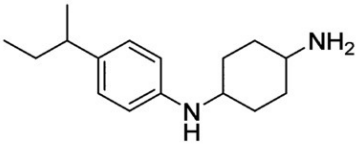
２８８－１（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１６時間撹拌した。過剰の１，４－ジオキサンを真空下で蒸留し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２８８（５９．１ｍｇ、８２．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．５５－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，３Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝７．１，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５３】

化合物２８９

１－Ｎ－（４－（ｓｅｃ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３３０】



289A
289B

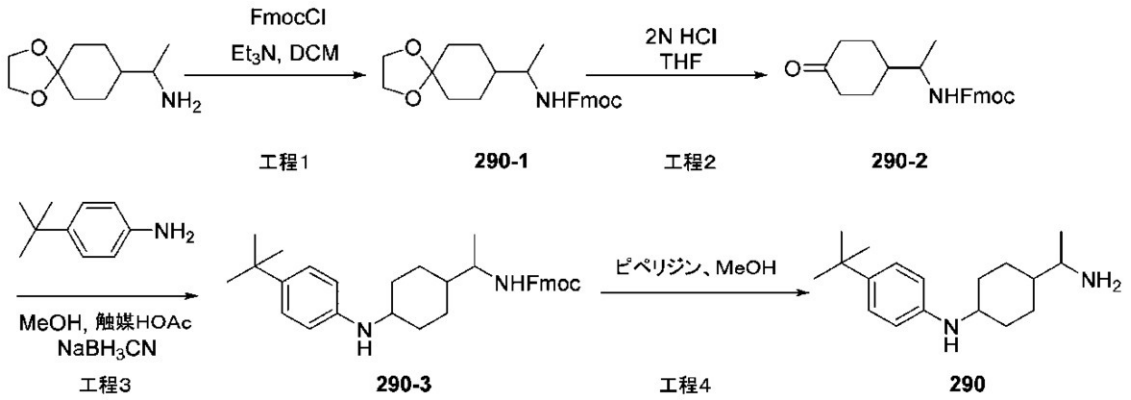
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｓｅｃ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）から、標題化合物２８９Ａ（６４．１ｍｇ）を白色固体として、２８９Ｂ（５１．４ｍｇ）を白色固体として調製した。２８９Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ），０．７８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．７７０分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．２８９Ｂ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４４（ｓ，１Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．４９（ｍ，１０Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．９６２分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０５５４】

化合物２９０

Ｎ－（４－（１－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３３１】



工程１．（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）エチル）カルバメート（２９０－１）の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）エタン－１－アミン（０．５ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（６９７ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）及びＦｍｏｃＣｌ（６００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物をH_2Oに加え、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：１）でコンビフラッシュによって精製して、２９０－１（０．５ｇ、収率４５．４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）４０７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５５】

工程２．（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（４－オキソシクロヘキシル）エチル）カルバメート（２９０－２）の調製

２９０－１（０．２５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に、２ＮのＨＣｌ（４ｍＬ）を２５℃で加えた。次いで、混合物を２５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：２）でコンビフラッシュによって精製して、２９０－２（０．１７ｇ、収率７６．２％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５６】

工程３．（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）エチル）カルバメート（２９０－３）の調製

２９０－２（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液及び１滴のＡｃＯＨに、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（４１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃に冷却した後、$NaBH_3CN$（５１ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：２）でコンビフラッシュによって精製して、２９０－３（０．１ｇ、収率７３．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）４９６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５７】

工程４．Ｎ－（４－（１－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２９０）の調製

２９０－３（０．１ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液に、ピペリジン（２ｍＬ）を２５℃で加えた。次いで、混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、２

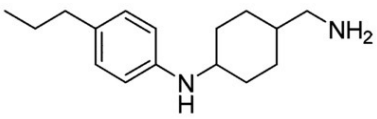
９０（１０ｍｇ、収率１３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．４２（ｍ，８Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．２７－１．２２（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５８】

化合物２９１

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－プロピルアニリン

【化３３２】



291

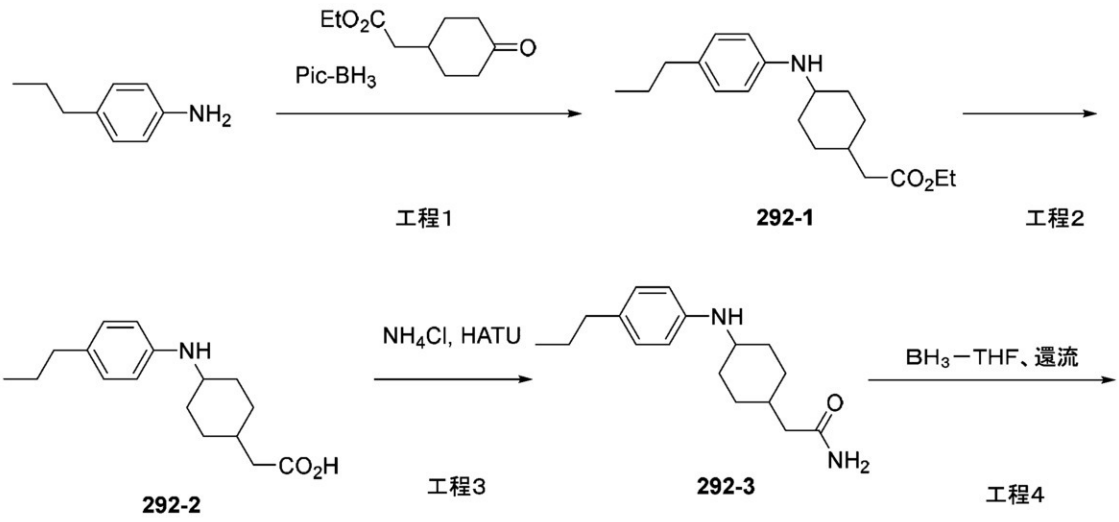
２２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（４－プロピルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物２９１（３０．６ｍｇ、２８．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），５．１３（ｂｒ，１Ｈ），３．０７（ｂｒ，１Ｈ），２．６３（ｂｒ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９７（ｂｒ，２Ｈ），１．８１（ｂｒ，２Ｈ），１．５０－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．１０－０．９５（ｍ，４Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

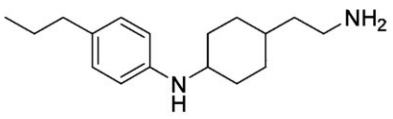
【０５５９】

化合物２９２

Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－プロピルアニリン

【化３３３】





292

工程１．エチル２－（４－（（４－プロピルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセテート（２９２－１）の調製

４－プロピルアニリン（５００ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、エチル２－（４－オキソシクロヘキシル）アセテート（６８１ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）及びＰｉｃ－ＢＨ$_3$（４７４ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ（９ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１ｍＬ）溶液を、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、６００ｍｇの２９２－１を黄色固体として得た（収率：５３．３％）。質量（ｍ／ｚ）：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６０】

工程２．２－（４－（（４－プロピルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）酢酸（２９２－２）の調製

２９２－１（６００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ（７８０ｍｇ、２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライト濾過した。濾液を水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２００ｍｇの２９２－２を黄色油状物として得た（収率：３６．２％）。質量（ｍ／ｚ）：２７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６１】

工程３．２－（４－（（４－プロピルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）アセトアミド（２９２－３）の調製

２９２－２（３００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_4$Ｃｌ（７０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６２１ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２８１ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２００ｍｇの２９２－３を黄色固体として得た（収率：６６．１％）。質量（ｍ／ｚ）：２７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６２】

工程４．Ｎ－（４－（２－アミノエチル）シクロヘキシル）－４－プロピルアニリン（２９２）の調製

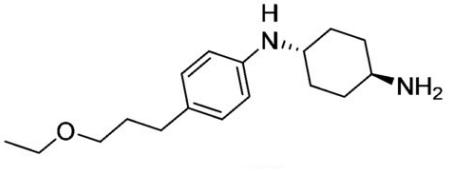
２９２－３（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＢＨ$_3$－ＴＨＦ（１０ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を７０℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、２９２（１３．４ｍｇ）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１１－０．８９（ｍ，４Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５６３】

化合物２９３

（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（４－（３－エトキシプロピル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３３４】



293

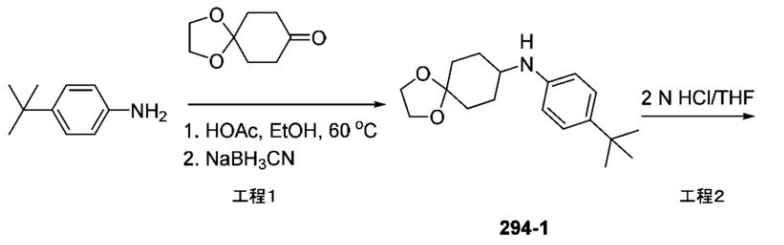
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（３－エトキシプロピル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２％～１０％）により精製して、所望の生成物を白色固体として得た。（３０．５ｍｇ、１３．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｂｒ，１Ｈ），２．９０（ｂｒ，１Ｈ），２．４５－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

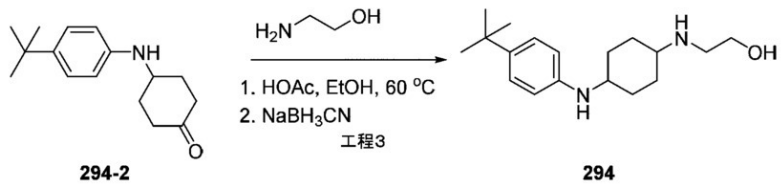
【０５６４】

化合物２９４

２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エタン－１－オール

【化３３５】





工程１．Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－アミン（２９４－１）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（１．０４ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．２７ｇ、２０．１３ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。水（５０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物（１．６ｇ、８２．６％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

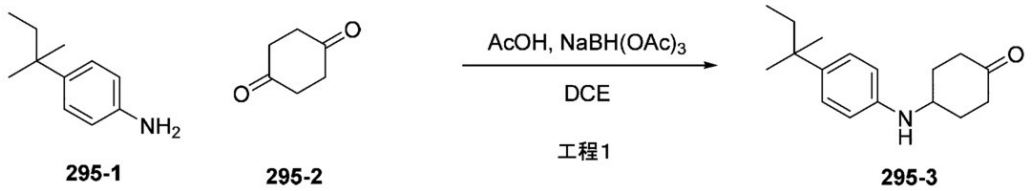
【０５６５】

工程２．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（２９４－２）の調製

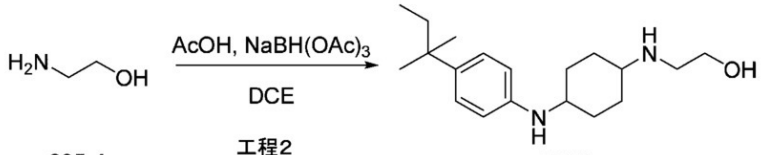
ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－アミン（１．６ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中のＨＣｌ（２Ｎ、５ｍＬ）を添加し、混合物を２時間撹拌した。$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で除去し、生成物（０．９ｇ、６６．２％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６６】
工程３．２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エタン－１－オール（２９４）の調製
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、２－アミノエタン－１－オール（２５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び酢酸（２．４６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応物を室温まで冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７７．４９ｍｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。水（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、所望の生成物（混合物；１１３ｍｇ、９５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．５０５分、３．８４９分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０５６７】
化合物２９５
２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エタン－１－オール
【化３３６】



295-1　295-2　295-3



295-4　295A　295B

工程１．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（２９５－３）の調製
化合物４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン（２６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びシクロヘキサン－１，４－ジオン（６６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）から、白色固体として総収率７７％で化合物２９５－３（９９ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：２６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６８】
工程２．２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エタン－１－オール（２９５）の調製
ＤＣＥ（５ｍＬ）中の４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロ

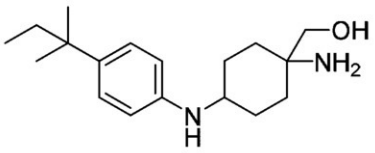
ヘキサン－１－オン（２６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、２－アミノエタン－１－オール（４．４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．０６ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌した。その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を一晩撹拌した。混合物に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させた。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝５％－４０％－９５％－９５％－５％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物２９５Ａ（Ｒｔ＝６．５８分）を白色固体として、化合物２９５Ｂ（Ｒｔ＝７．８３分）を白色固体として得た。２９５Ａ（７．１ｍｇ，２４％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．７９（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．６３－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ），０．６０（ｔ，Ｊ　＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．２９５Ｂ（１０．２ｍｇ，３４％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９６（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２８（ｓ，１Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｍ，２Ｈ），２．１７－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｓ，６Ｈ），０．５９（ｔ，Ｊ　＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６９】

化合物２９６

（１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メタノール

【化３３７】



296A
296B

化合物４の手順に従って、１－アミノ－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）から、標題化合物２９６を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水（５‰ＴＦＡ＝５－３０－９５－９５－５、０－１０－１０．５－１１．５－１３．０分）によって精製して、化合物２９６Ａ（Ｒｔ＝４．３３分）をロージーブラウン色固体として、化合物２９６Ｂ（Ｒｔ＝３．９５分）をロージーブラウン色固体として得た。２９６Ａ（１５．６ｍｇ，５４％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９３（ｓ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．４０（ｍ，６Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ），０．６１（ｔ，Ｊ　＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．２９６Ｂ（１０．２ｍｇ，３５％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９４（ｓ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｓ，１Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１５（ｓ，６Ｈ），０．６０（

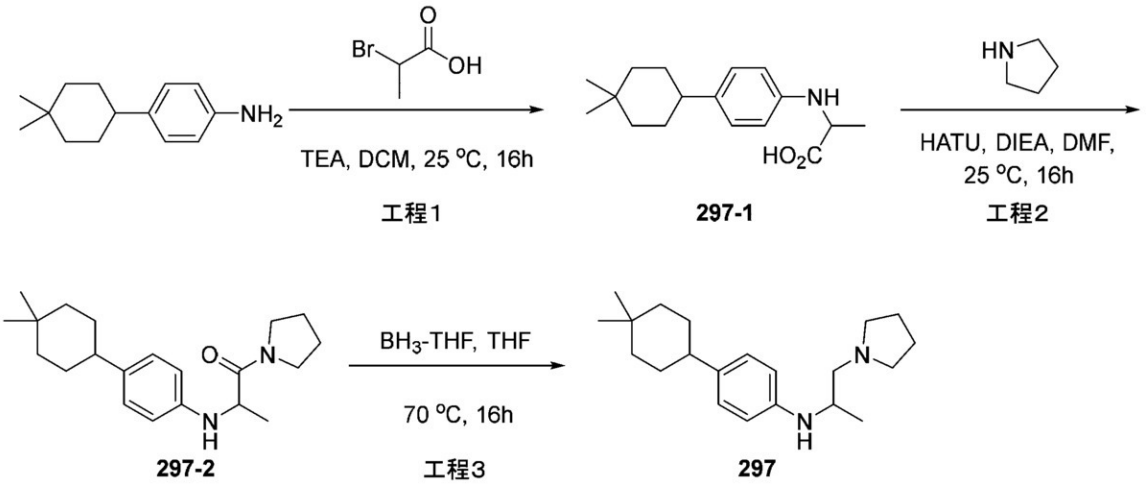
ｔ，Ｊ　＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７０】

化合物２９７

４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アニリン

【化３３８】



工程１．４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アラニン（２９７－１）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）アニリン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、２－ブロモプロパン酸（１１２．８５ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（９９．５３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。H_2O（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的生成物（１００ｍｇ、５９％）を黄色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７１】

工程２．２－（（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）フェニル）アミノ）－１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－１－オン（２９７－２）

２９７－１（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ピロリジン（５１．６５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（２０７．１ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９３．８６ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で一晩撹拌した。H_2O（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（４ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（１０：１）で溶離して、生成物（５０ｍｇ、１３．４％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７２】

工程３．４－（４，４－ジメチルシクロヘキシル）－Ｎ－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アニリン（２９７）の調製

２９７－２（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）酢酸（６６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物２９７（１９．８ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．０６－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７２－６．５９（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６７－１．３０（ｍ，９Ｈ）

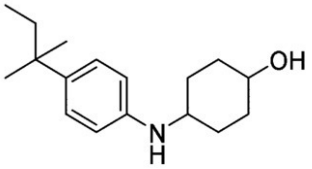
，１．１５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７３】

化合物２９８

４－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オール

【化３３９】



298

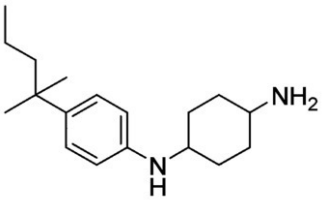
４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン（４９．２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－オン（６８．４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＡｃＯ）$_{3}$ＢＨ（１２７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）から、淡黄色固体として総収率６１．０％で標題化合物２９８（４７．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０６－６．８０（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．２７（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，０．５Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝８．．０Ｈｚ，０．５Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，０．５Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，０．５Ｈ），３．７１－３．５９（ｍ，０．５Ｈ），３．３６（ｓ，０．５Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，０．５Ｈ），３．０２（ｓ，０．５Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，０．５Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，０．５Ｈ），１．６２－１．４１（ｍ，１０Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ），０．５７（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７４】

化合物２９９

Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３４０】



299A
299B

化合物２３２の手順に従って、標題化合物２９９Ａ及び２９９Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（Ｈ$_{2}$Ｏ／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０．１／１／５）により精製して、化合物２９９Ａを白色固体として収率３０．９％で、２９９Ｂを白色固体として収率２５．３％で得た。２９９Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６１（ｓ，２Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．５６－６．４８（ｍ，２Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｓ，６Ｈ），１．０７－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝１．８１６分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．２９９Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０４－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６７－６．４５（ｍ

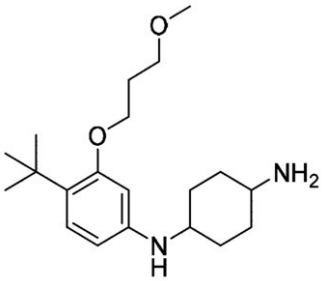
，４Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，７Ｈ），１．０２－０．９６（ｍ，１Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝１．５６１分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０５７５】

化合物３００

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３－メトキシプロポキシ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３４１】



300A
300B

化合物２５４の手順に従って、標題化合物３００Ａ及び３００Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（H_2O／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０．１／１／５）により精製して、化合物３００Ａを白色固体として収率３３．４％で、３００Ｂを白色固体として収率２５．３％で得た。３００Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，８Ｈ），１．３０－１．２９（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．８００分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０５７６】

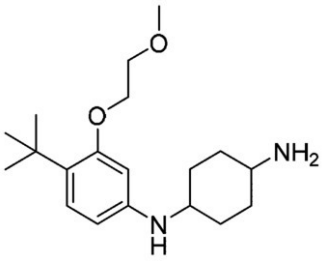
３００Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．１６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，３．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．２８４分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０５７７】

化合物３０１

Ｎ^{1}－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（２－メトキシエトキシ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３４２】



301A
301B

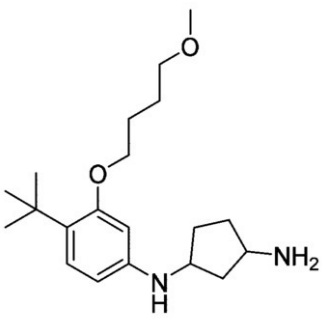
化合物２５４の手順に従って、標題化合物３０１Ａ及び３０１Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（Ｈ$_{2}$Ｏ／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０．１／１／５）により精製して、化合物３０１Ａを白色固体として収率３１．２％で、３０１Ｂを白色固体として収率２１．３％で得た。３０１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．０８（ｍ，２Ｈ），４．８８－４．８１（ｍ，２Ｈ），４．７０－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，３Ｈ），４．３４－４．２５（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．７７（ｍ，８Ｈ），２．３８（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．６７８分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．３０１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．２３１分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０５７８】

化合物３０２

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）フェニル）シクロペンタン－１，３－ジアミン

【化３４３】



302

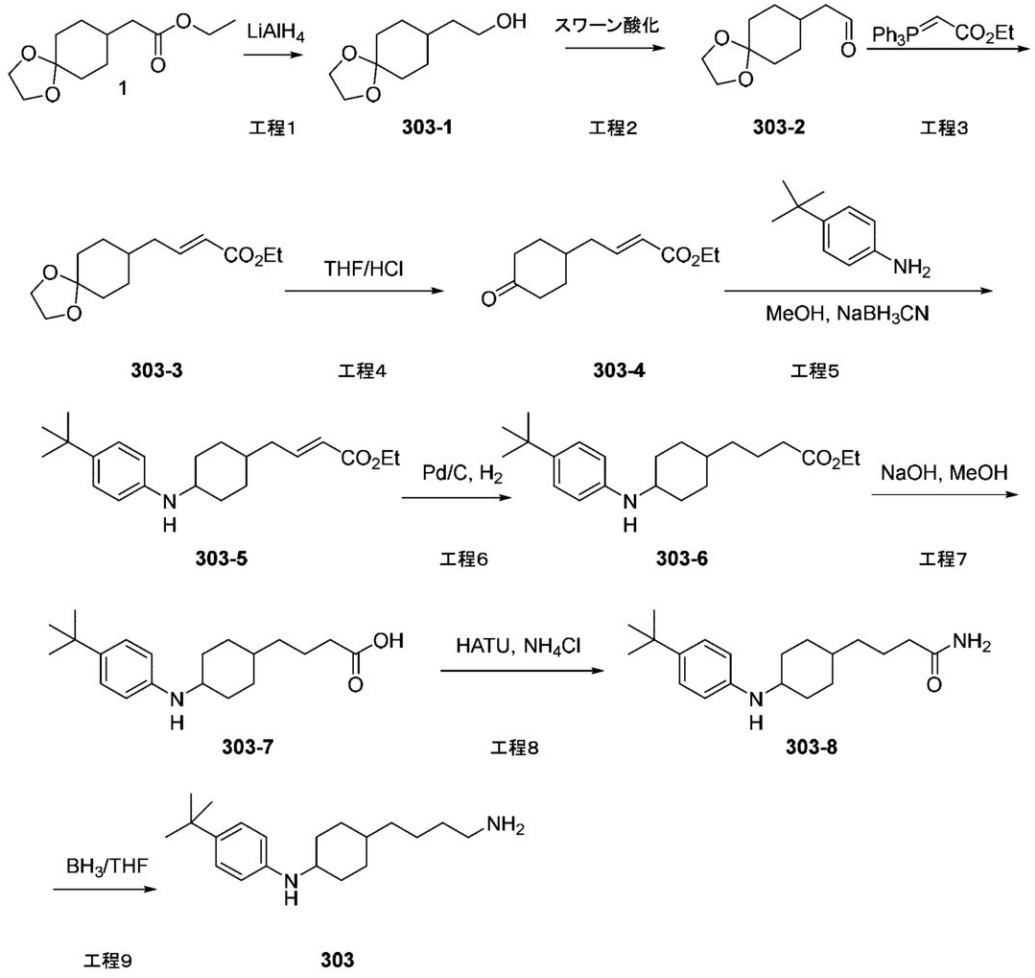
２５４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－メトキシブトキシ）フェニル）アミノ）シクロペンチル）カルバメート（５８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２．０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、７：３混合の黄色固体として総収率２８．２％で標題化合物３０２（１２．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，０．７Ｈ），３．９７－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６８（ｍ，０．７Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，０．３Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．５５－１．７７（ｍ，１０Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７９】

化合物３０３

Ｎ－（４－（４－アミノブチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３４４】



工程１．２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）エタン－１－オール（３０３－１）の調製

０℃で撹拌したＴＨＦ（３０ｍＬ）中のエチル２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテート（２ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（９９８ｍｇ、２６．２８ｍｍｏｌ）を３分で加えた。１ｍＬのＨ$_{2}$Ｏを混合物に加え、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、Ｈ$_{2}$Ｏで希釈し、ＥＡで抽出し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、生成物（１．５ｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３．９４（ｓ，４Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈ

ｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，４Ｈ），１．６２－１．４０（ｍ，７Ｈ），１．２７（ｄｄ，Ｊ＝２２．２，１１．３Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５８０】

工程２．２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセトアルデヒド（３０３－２）の調製

二塩化オキサリル（１．２３ｇ、９．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、ＤＭＳＯ（１．０５ｇ、１３．４２ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で３０分間撹拌した後、混合物に２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）エタン－１－オール（１．５ｇ、８．０５ｍｍｏｌ）溶液を滴下した。１．５時間撹拌した後、トリエチルアミン（６．５２ｇ、６４．４３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。次いで、反応物を室温まで放置して温め、１２時間撹拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、残渣をＥＡ／ＰＥ（０：１～１：５）でシリカゲルカラム上に適用して、生成物（９３０ｍｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．７７（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，４Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９４（ｓ，１Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，４Ｈ），１．５８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．１８（ｍ，２Ｈ）。

【０５８１】

工程３．エチル（Ｅ）－４－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ブタ－２－エノエート（３０３－３）の調製

８０℃で撹拌したＴｏｌ（２０ｍＬ）中の２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセトアルデヒド（８００ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＢＵ（４．５４ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ）及びエチル２－（トリフェニル－ｌ５－ホスファニリデン）アセテート（１．９８ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。残渣をシリカゲルカラムにＥＡ：ＰＥ（０：１～１：５）で適用し、生成物を黄色油状物（８００ｍｇ、７２．４％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：２５４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８２】

工程４．エチル（Ｅ）－４－（４－オキソシクロヘキシル）ブタ－２－エノエート（３０３－４）の調製

（Ｅ）－４－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ブタ－２－エノエート（８００ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、２ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにＥＡ：ＰＥ（０：１～１：５）で適用し、所望の生成物を無色油状物として得た。（６１５ｍｇ、９２．９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０３－６．８７（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｑ，Ｊ＝２１．０，６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，２Ｈ），２．００－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５８３】

工程５．エチル（Ｅ）－４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタ－２－エノエート（３０３－５）の調製

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－４－（４－オキソシクロヘキシル）ブタ－２－エノエート（６１５ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）及び４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（５２４ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（５５１ｍｇ、８．７７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにＥＡ：ＰＥ（０：１～１：５）で適用し、所望の生成物を無色油状物（５３０ｍｇ、５２．７％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：３４３．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８４】

工程６．エチル４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタノエート（３０３－６）の調製

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタ－２－エノエート（５３０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を加えた。次いで、混合物をH_2雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。粗混合物を濾過し、真空下で濃縮して、所望の生成物を無色油状物として得た。（５２０ｍｇ、９７．５％）。質量（ｍ／ｚ）：３４５．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８５】

工程７．４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタン酸（３０３－７）の調製

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のエチル４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタノエート（５２０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、４ＮのＮａＯＨ（１．１ｍＬ）を加えた。その後、混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応物を２ＮのＨＣｌでｐＨ４に調整し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を無色油状物として直接使用した（４５５ｍｇ、９５．２％）。

【０５８６】

工程８．４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタンアミド（３０３－８）の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタン酸（１２０ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（６１ｍｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８７ｍｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１１５ｍｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。反応物を水で洗浄し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにＥＡ：ＰＥ（０：１～２：１）で適用し、所望の生成物（１００ｍｇ、８３．５％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３１６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８７】

工程９．エチルＮ－（４－（４－アミノブチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３０３）の調製

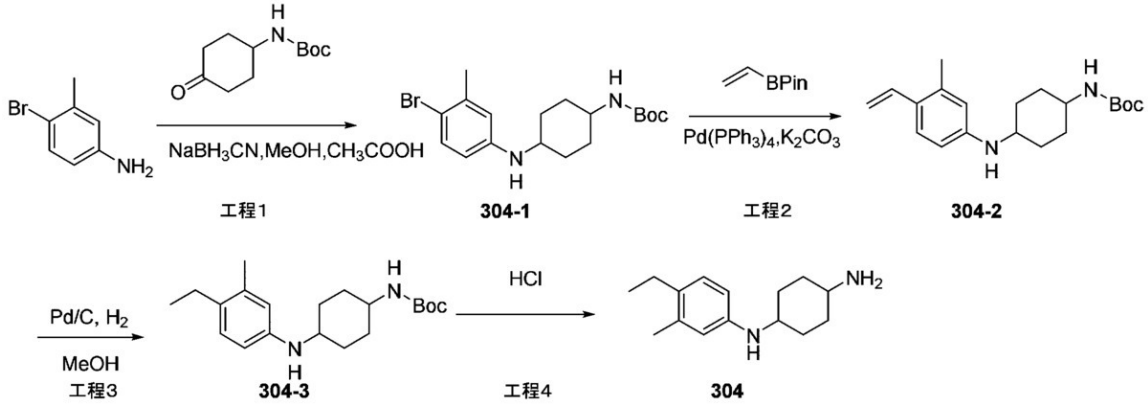
BH_3－ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ブタンアミド（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を５０℃で１６時間撹拌した。混合物をメタノールでクエンチし、蒸発させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、生成物（２９．２ｍｇ、３０．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　７．１６－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．６３－６．５８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８８】

化合物３０４

Ｎ１－（４－エチル－３－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３４５】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－エチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３０４－１）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び１滴のＡｃＯＨ中の４－ブロモ－３－メチルアニリン（１ｇ、５．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１．４ｇ、６．５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物にＮａＢＨ３ＣＮ（６８０ｍｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、３０４－１（１．５ｇ、収率７２．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８９】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－メチル－４－ビニルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３０４－２）の調製

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の３０４－１（４００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（２４０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４３０ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で一晩還流しながら撹拌した。周囲温度に冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、３０４－２（２４０ｍｇ、収率６９．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３３０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９０】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－エチル－３－メチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３０４－３）の調製

Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ、１０％）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－５－ニトロピリジン（２４０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物をH_2下で１６時間反応させ、次いで濾過し、溶媒を真空下で除去して、３０４－３（１４０ｍｇ、５７．９％収率）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３３２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９１】

工程４．Ｎ１－（４－エチル－３－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３０４）の調製

３０４－３（１４０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１６時間撹拌した。過剰の１，４－ジオキサンを真空下で蒸留し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２０％～４０％）によって精製して、３０４（３６ｍｇ、３６．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４

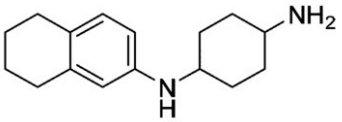
００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．２８（ｄｄ，Ｊ＝２３．３，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，３Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．５８－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｔｄ，Ｊ＝７．６，３．７Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）２３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９２】

化合物３０５

Ｎ１－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３４６】



305A
305B

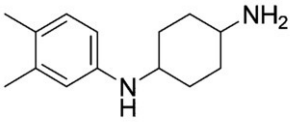
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（８８ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、標題化合物３０５を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－２５％－８５％－９５％－１５％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、所望の生成物３０５Ａ（Ｒｔ＝５．９分）を白色固体（２．７ｍｇ、４．３％）として、３０５Ｂ（Ｒｔ＝７．０分）を黄色油状物（８．９ｍｇ、１４．２％）として得た。３０５Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．２０（ｍ，２Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，４Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６６（ｐ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝２０．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．３０５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．２０（ｍ，２Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，４Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６６（ｐ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝２０．０Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９３】

化合物３０６

Ｎ１－（３，４－ジメチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３４７】



306A
306B

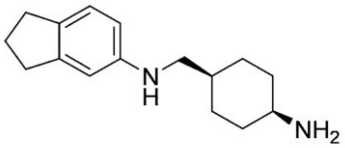
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３，４－ジメチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１２８ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、標題化合物３０６を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（溶媒系（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－２５％－９５％－９５％－１５％、０分－９分－９．５分－１０．５分－１３分）により精製して、所望の生成物３０６Ａ（Ｒｔ＝６．６分）を白色固体（４．８ｍｇ、５．４％）として、３０６Ｂ（Ｒｔ＝７．５分）を白色固体（５．５ｍｇ、６．３％）として得た。３０６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝１８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｑｄ，Ｊ＝１３．６，１２．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．０２（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．３０６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝１８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｑｄ，Ｊ＝１３．６，１２．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．０２（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９４】

化合物３０７

Ｎ－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン

【化３４８】



307

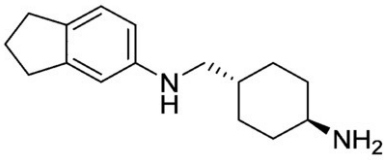
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（（Ｅ）－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）イミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（９１ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から黄色固体として総収率７４．７％で標題化合物３０７（４８．２ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４９－６．２９（ｍ，２Ｈ），５．４３（ｄｔ，Ｊ＝２１．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｔｔ，Ｊ＝７．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｔ，Ｊ＝４６．０，５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｄｔ，Ｊ＝１４．８，７．２Ｈｚ，４Ｈ），２．０３－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．４４（ｍ，７Ｈ），１．４１－１．２６（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９５】

化合物３０８

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン（３０８）

【化３４９】



308

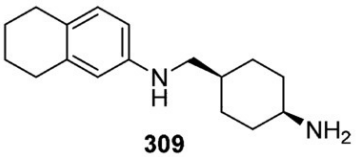
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）イミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメートｔｅｒｔ－ブチル（１１３ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率５４．９％で標題化合物３０８（４３．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，１０．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｄｔ，Ｊ＝１４．８，７．４Ｈｚ，４Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，３．１Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９６】

化合物３０９

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－アミン

【化３５０】



309

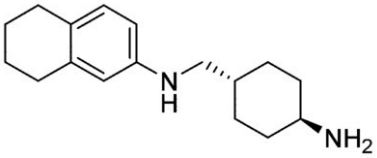
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（（Ｅ）－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）イミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（７５ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率２７．８％で標題化合物３０９（１５．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３８－６．２７（ｍ，１Ｈ），６．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄｔ，Ｊ＝１７．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｔｔ，Ｊ＝７．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｄｔ，Ｊ＝４４．０，６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），１．９６（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，１１．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．５４（ｍ，９Ｈ），１．５１（ｑ，Ｊ＝４．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔｔ，Ｊ＝１２．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－０．８９（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９７】

化合物３１０

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－アミン

【化３５１】



310

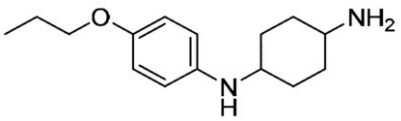
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（（Ｅ）－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）イミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（８２ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率２７．８％で標題化合物３１０（３７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．８Ｈｚ，４Ｈ），１．９８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｈ，Ｊ＝４．０，３．６Ｈｚ，４Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，３．２Ｈｚ，２Ｈ），０．９６（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，３．１Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９８】

化合物３１１

Ｎ１－（４－プロポキシフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３５２】



311

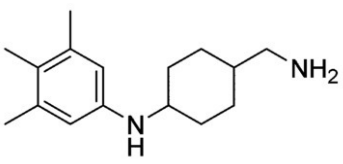
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－プロポキシフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１９３ｍｇ、０．５５４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色油状物として、総収率６５．２％で標題化合物３１１（８９．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝４８．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．３Ｈｚ，４Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９９】

化合物３１２

Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－３，４，５－トリメチルアニリン

【化３５３】



312

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（３，４，５－トリメチルフェニル

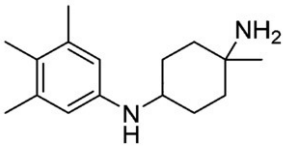
）アミノ）シクロヘキシル）メチル）カルバメート（１３７ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲによる１：２混合の黄色固体として、総収率６１．２％で標題化合物３１２（５９．６ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．２１（ｄ，Ｊ＝２８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝３０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄｄ，Ｊ＝２６．４，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．８３－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｄｑ，Ｊ＝９．２，４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．３１（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６００】

化合物３１３

１－メチル－Ｎ４－（３，４，５－トリメチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３５４】



313

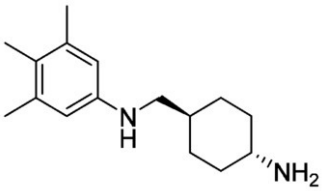
２０の手順に従って、３，４，５－トリメチルアニリン（５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより標題化合物３１３Ａ（１３．６ｍｇ）を褐色固体として収率１４．９％で調製し、化合物３１３Ｂ（１４．９ｍｇ）を褐色固体として収率１６．３５％で調製した。３１３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０５（ｄ，Ｊ＝３１．５Ｈｚ，２Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝６９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝４２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｓ，６Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｓ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．３１３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０８（ｓ，２Ｈ），６．２５（ｓ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝４５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｓ，６Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，３Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｓ，２Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０１】

化合物３１４

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－３，４，５－トリメチルアニリン

【化３５５】



314

２０の手順に従って、３，４，５－トリメチルアニリン４０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）

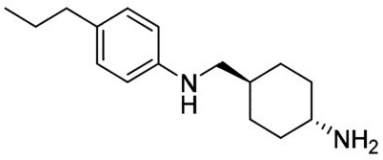
及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４７．３％で標題化合物３１４（３４．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２３－７．９５（ｍ，２Ｈ），６．２２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８３－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．１０（ｓ，６Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５７－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９１（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０２】

化合物３１５

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－プロピルアニリン

【化３５６】



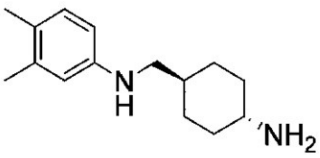
２０の手順に従って、４－プロピルアニリン（４０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１７．０２％で標題化合物３１５（１２．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０１（ｄ，Ｊ＝１９．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．４３（ｓ，１Ｈ），２．９３（ｑ，Ｊ＝７．８，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．６６（ｓ，１Ｈ），１．６１－１．３７（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｄｄ，Ｊ＝２６．４，１３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．０９－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０３】

化合物３１６

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－３，４－ジメチルアニリン

【化３５７】



316

２０の手順に従って、３，４－ジメチルアニリン３５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５２．０％で標題化合物３１６（３４．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１（ｓ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．

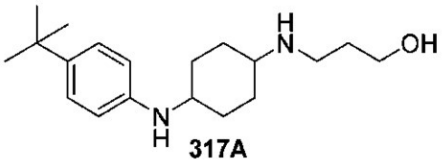
９３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０４】

化合物３１７

３－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）プロパン－１－オール

【化３５８】



317A
317B

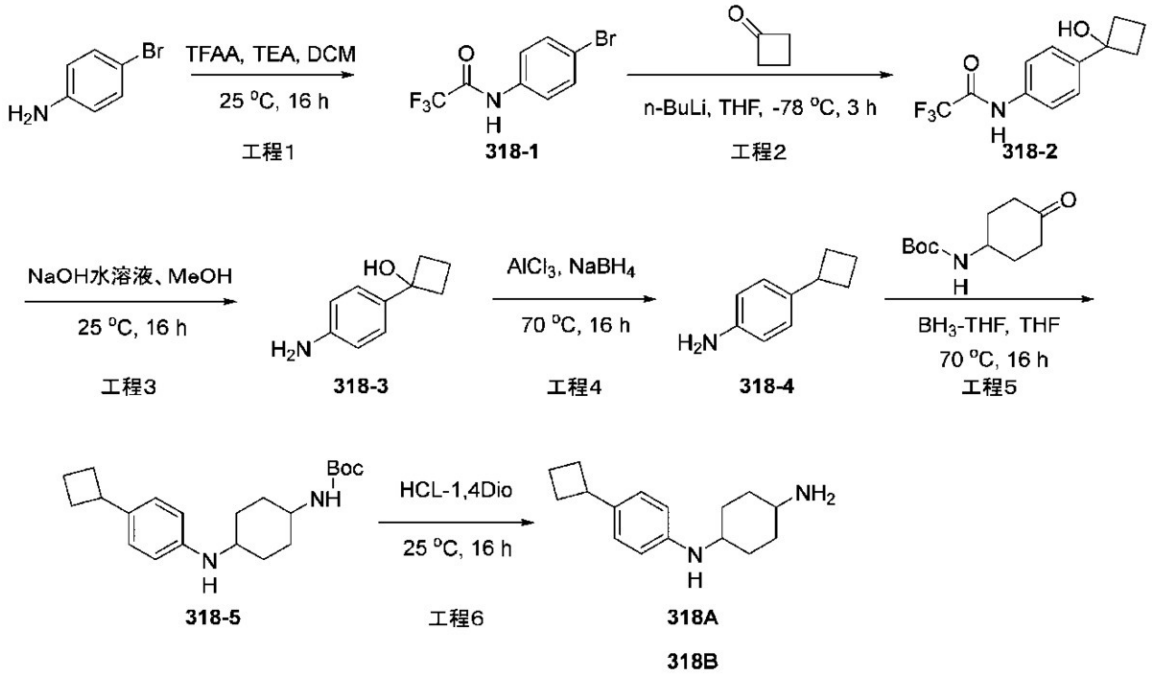
２０の手順に従って、４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（５０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、メチル３－アミノプロパン－１－オール（４６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）から、標題化合物３１７Ａ（２１．１ｍｇ）を白色粉末として収率３４．０％で調製し、化合物３１７Ｂ（２２．３ｍｇ）を白色粉末として収率３５．９％で調製した。３１７Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６１（ｓ，１Ｈ），７．１３－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．４６（ｍ，２Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４６－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｓ，２Ｈ），１．８８－１．６７（ｍ，８Ｈ），１．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．５，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝２．０７０分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．３１７Ｂ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１２－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．５５－６．４６（ｍ，２Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．８５－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｑ，Ｊ＝１２．２，１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ），１．１９－１．１２（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝１．９４４分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０６０５】

化合物３１８

１－Ｎ－（４－シクロブチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３５９】



工程１．Ｎ－（４－ブロモフェニル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（３１８－１）

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－ブロモアニリン（１ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡＡ（２．３５ｍＬ）、ＴＥＡ（１．２３ｍＬ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。水相のｐＨを１ＮのＮａＯＨで８に調整した。H_2O（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×３００ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、目的生成物（６００ｍｇ、収率：３０．７％）を黄色固体として得た。

【０６０６】

工程２．２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（４－（１－ヒドロキシシクロブチル）フェニル）アセトアミド（３１８－２）

３１８－１（６００ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（１５６．３ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（５．３ｍＬ）を－７８℃で加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を、NH_4Cl水溶液を加えることによってクエンチした。H_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（１２ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（５：１）で溶離して、黄色固体として生成物（４００ｍｇ、収率：９０％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：２４１．９／２６２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０７】

工程３．１－（４－アミノフェニル）シクロブタン－１－オール（３１８－３）

３１８－２（４００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）を２５℃で加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。H_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色固体として目的生成物（２００ｍｇ、収率：６３．８％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：１６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０８】

工程４．４－シクロブチルアニリン（３１８－４）

３１８－３（２００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、$NaBH_4$（２５４．９６ｍｇ、６．７４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、$AlCl_3$（４９０．１８ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌し

た。反応物を真空下で濃縮した。H_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。粗生成物をシリカゲルカラム（１２ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（５：１）で溶離して、黄色固体として生成物（２００ｍｇ、収率：６３．８％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：１４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０９】

工程５．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－シクロブチルフェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３１８－５）

３１８－４（８０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、Ｐｉｃ－BH_3（８７．２２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ／H_2O＝１：１０（５．５ｍＬ）溶液を、２５℃で一晩撹拌した。水相のｐＨを、$NaHCO_3$水溶液で８に調整した。H_2O（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的生成物（１００ｍｇ、収率：１７．２％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１０】

工程６．Ｎ１－（４－シクロブチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３１８）の調製

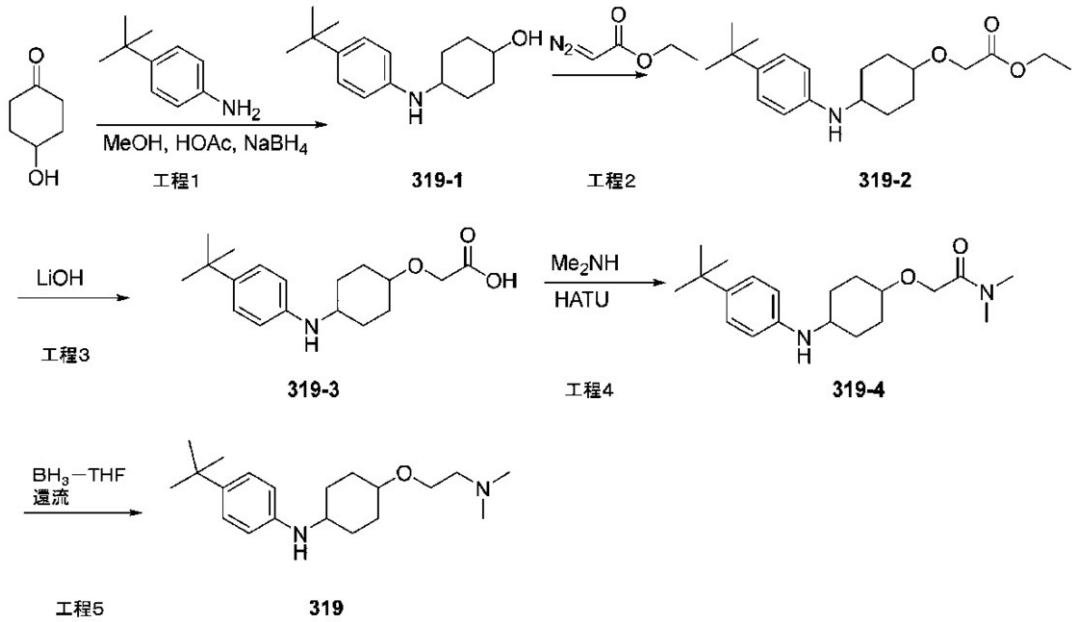
３１８－５（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物３１８Ａ（５．４ｍｇ）を白色固体として、３１８Ｂ（１７．８ｍｇ）を白色固体として得た。３１８Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．０１－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．６４－６．５２（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，０．５Ｈ），３．１０－３．０２（ｍ，０．５Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９６（ｍ，５Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｑｄ，Ｊ＝１３．０，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３４－１．１７（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．５８２分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ ３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．３１８Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．０６－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．６７－６．５２（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ），３．４４－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．５８（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．７５７分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ ３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０６１１】

化合物３１９

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）シクロヘキシル）アニリン

【化３６０】



工程１．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オール（３１９－１）の調製

４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－オン（２０００ｍｇ、１７．５２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）及び１滴のＡｃＯＨ溶液に、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３１３８ｍｇ、２１．０３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１時間撹拌した。次いで、２５℃まで冷却した後、混合物に$NaBH_4$（１３２５ｍｇ、３５．０４ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：３）でコンビフラッシュによって精製して、３１９－１（１５００ｍｇ、収率３４．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）２４７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１２】

工程２．エチル２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）アセテート（３１９－２）

エチル２－ジアゾアセテート（２７６．７ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、酢酸ロジウム（ＩＩ）二量体（８９．３４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－［（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）アミノ］シクロヘキサン－１－オール（５００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）の溶液に加え、混合物を真空下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３１９－２（４００ｍｇ、収率５９．３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３３．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１３】

工程３．２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）酢酸（３１９－３）の調製

３１９－２（４００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）及び水（４ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ（１７２．３ｍｇ、７．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。水（２０ｍＬ）に溶解し、１ＮのＨＣｌでｐＨ＝２に調整し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３１９－３（２００ｍｇ、収率５４．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１４】

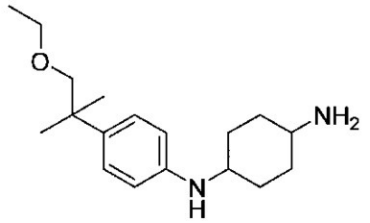
工程４．２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシ

ル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３１９－４）の調製
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）酢酸（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、２ＮのＭｅ$_2$ＮＨ（０．７ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（９１９８．８ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３７３．５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で２時間撹拌した。反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュにより精製して、所望の生成物（１００ｍｇ、４５．９％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３３２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１５】
工程５．４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）シクロヘキシル）アニリン（３１９）の調製
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１６．８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応物を水（１ｍＬ）、１ＮのＮａＯＨ（１ｍＬ）及び水（３ｍＬ）でクエンチした。残渣を濾過し、濾液を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、３１９Ａ（１０．４ｍｇ）を白色固体として、３１９Ｂ（１５．５ｍｇ）を白色固体として得た。３１９Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８３－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｓ，６Ｈ），２．６８（ｓ，４Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｓ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）３１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．８４３分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．３１９Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，１Ｈ），３．４３－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｓ，６Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）３１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．９７７分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０６１６】
化合物３２０
Ｎ１－（４－（１－エトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３６１】



320A
320B

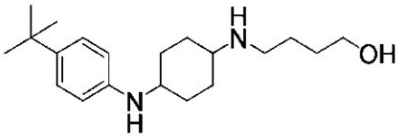
化合物２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（１－エトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）から標題化合物３２０を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－３３％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３．０分）により精製して、化合物３２０Ａ（Ｒｔ＝７．４６分）を白色固体として、化合物３２０Ｂ（Ｒｔ＝９．１４分）を白色固体として得た。３２０Ａ（３３．１ｍｇ，３８％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２０（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２５（ｓ，１Ｈ），３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６８（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｓ，６Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．３２０Ｂ（３４．１ｍｇ，３９％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３４（ｓ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１７】

化合物３２１

４－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）ブタン－１－オール

【化３６２】



321

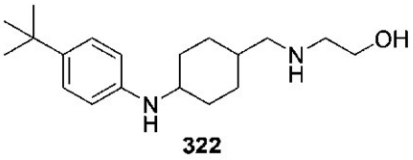
２０の手順に従って、４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オン（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、メチル４－アミノブタン－１－オール（５４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：１混合の白色粉末として収率９３．８％で標題化合物３２１（６０．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．２１（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｑ，Ｊ＝５．２，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｓ，２Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．１５－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｄｑ，Ｊ＝１５．５，７．９，７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５１－１．３９（ｍ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１８】

化合物３２２

２－（（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）アミノ）エタン－１－オール

【化３６３】



322

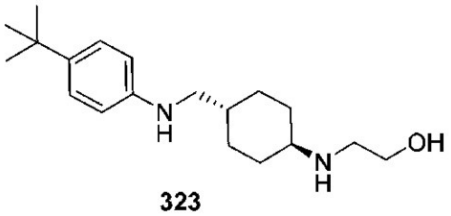
１２の手順に従って、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２－ブロモエタン－１－オール（２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：１混合の白色粉末として収率３０．７９％で標題化合物３２２（１８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，２Ｈ），７．４１（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｓ，１Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），２．９１（ｓ，１Ｈ），２．７７（ｓ，１Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，９Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１９】

化合物３２３

２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）アミノ）エタン－１－オール

【化３６４】



323

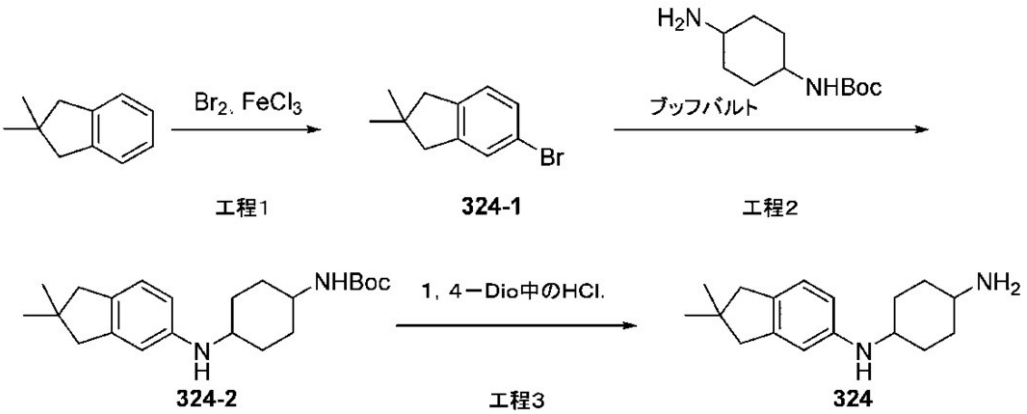
１２の手順に従って、Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２－ブロモエタン－１－オール（２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４４．３１％で標題化合物３２３（２５．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７４（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），５．５２－５．１５（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，１Ｈ），２．９８（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，１Ｈ），１．４０－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ），１．００（ｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２０】

化合物３２４

Ｎ－（２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３６５】



工程１．５－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン（３２４－１）の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン（５００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、$FeCl_3$（３．４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）及びBr_2（４６０ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で１８時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、３００ｍｇ（粗製）の３２４－１（収率：４６．７％）を黄色油状物として得た。

【０６２１】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３２４－２）の調製

３２４－１（３００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（３１４ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８６８ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）及びＲｕｐｈｏｓ（１２４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、$Pd_2(dba)_3$（１２２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で一晩還流しながら撹拌した。周囲温度まで冷却した後、酢酸エチルを反応混合物に加え、混合物をセライトで濾過した。濾液を水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、１００ｍｇの３２４－２を黄色固体として得た（収率：２０．７％）。質量（ｍ／ｚ）：３６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２２】

工程３．Ｎ－（２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３２４）の調製

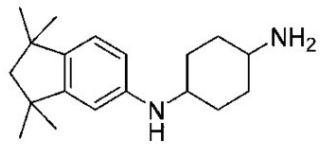
３２４－２（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｎ）中のＨＣｌをフラスコに入れ、２５℃で１８時間撹拌した。過剰の１，４－Ｄｉｏ．を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、３２４（１１．４ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｓ，１Ｈ），２．５３（ｓ，４Ｈ），１．９５（ｄｄ，Ｊ＝２２．８，１２．８Ｈｚ，４Ｈ），１．３６（ｄｄ，Ｊ＝２２．０，１２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２２－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２３】

化合物３２５

Ｎ１－（１，１，３，３－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３６６】



325A
325B

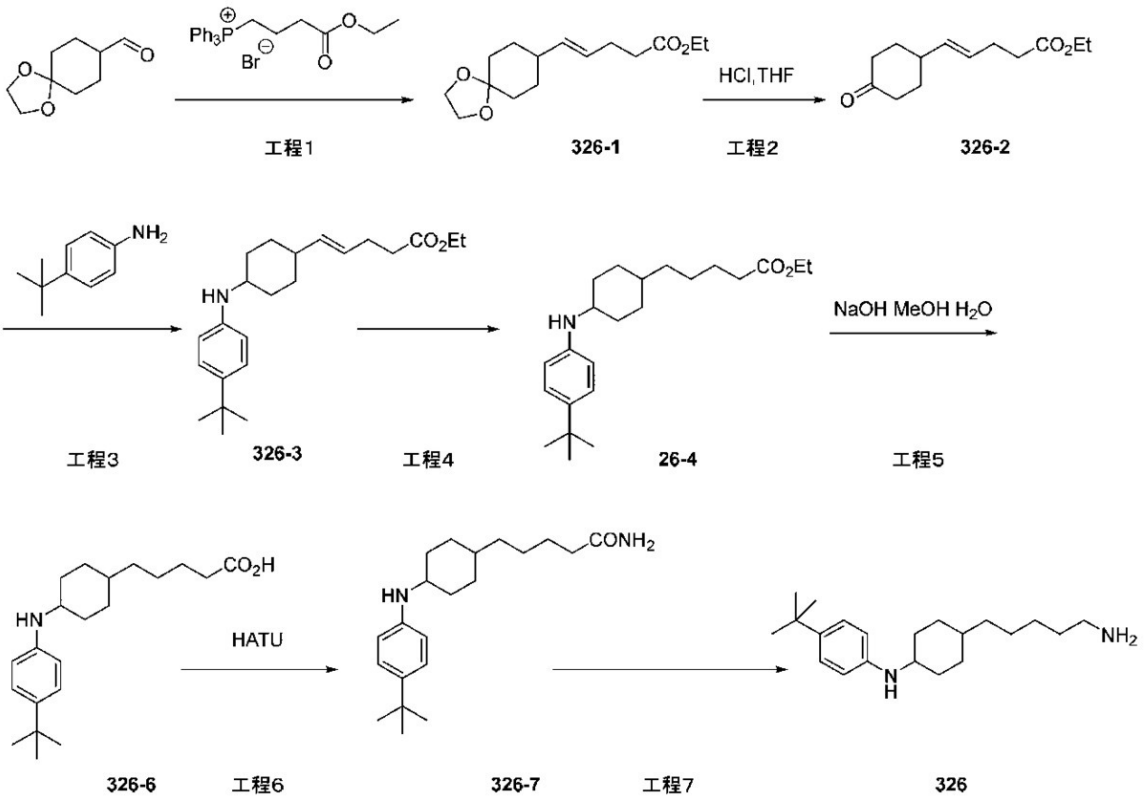
３２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（１，１，３，３－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（４００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物３２５Ａ（４５．７ｍｇ）及び白色固体としての３２５Ｂ（５４．８ｍｇ）を調製した。３２５Ａ：^{1}ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．６６（ｍ，１０Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．１８０分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．３２５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．６６（ｍ，１０Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．４８０分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０６２４】

化合物３２６

Ｎ－（４－（５－アミノペンチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３６７】



工程１．エチル（Ｅ）－５－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ペンター４－エノエート（３２６－１）の調製

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－カルバルデヒド（１０００ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（９４０ｍｇ、２３．６ｍｍｏｌ）及び（４－エトキシ－４－オキソブチル）トリフェニルホスホニウムブロミド（５３８０ｍｇ、１１．８ｍｍｏｌ）の溶液を、$Ｎ_2$雰囲気下、０℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、１ｇの３２６－１を黄色固体として得た（収率：６３．４％）。

【０６２５】

工程２．エチル（Ｅ）－５－（４－オキソシクロヘキシル）ペンター４－エノエート（３２６－２）の調製

３２６－１（３７０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ中のＨＣｌ（２０ｍＬ、２Ｎ）をフラスコに入れ、２５℃で１８時間撹拌した。過剰なＴＨＦを真空下で除去し、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、３２０ｍｇの３２６－２を黄色油状物として得た（収率：８６．４％）。

【０６２６】

工程３．エチル（Ｅ）－５－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ペンター４－エノエート（３２６－３）の調製

３２６－２（３２０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２１４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）及び$ＮａＢＨ_3ＣＮ$（１７９ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液を室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２２５ｍｇの３２６－３を黄色固体として得た（収率：４４．３％）。質量（ｍ／ｚ）：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２７】

工程４．エチル５－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ペンタノエート（３２６－４）の調製

３２６－３（２２５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）のＭｅＯＨ（１

０ｍＬ）溶液を、H_2雰囲気下、２５℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、１２０ｍｇの３２６－４を黄色固体として得た（収率：５２．９％）。質量（ｍ／ｚ）：３６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２８】

工程５．５－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ペンタン酸（３２６－５）の調製

３２６－４（１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のH_2O（５ｍＬ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（６６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライト濾過した。濾液を水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、６０ｍｇの３２６－５を黄色油状物として得た（収率：５６．３％）。質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋１］$^+$。

【０６２９】

工程６．５－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）ペンタンアミド（３２６－６）の調製

３２６－５（８７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（５６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１６９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を、室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、４０ｍｇの３２６－６を黄色固体として得た（収率：４６．４％）。質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３０】

工程７．Ｎ－（４－（５－アミノペンチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３２６）の調製

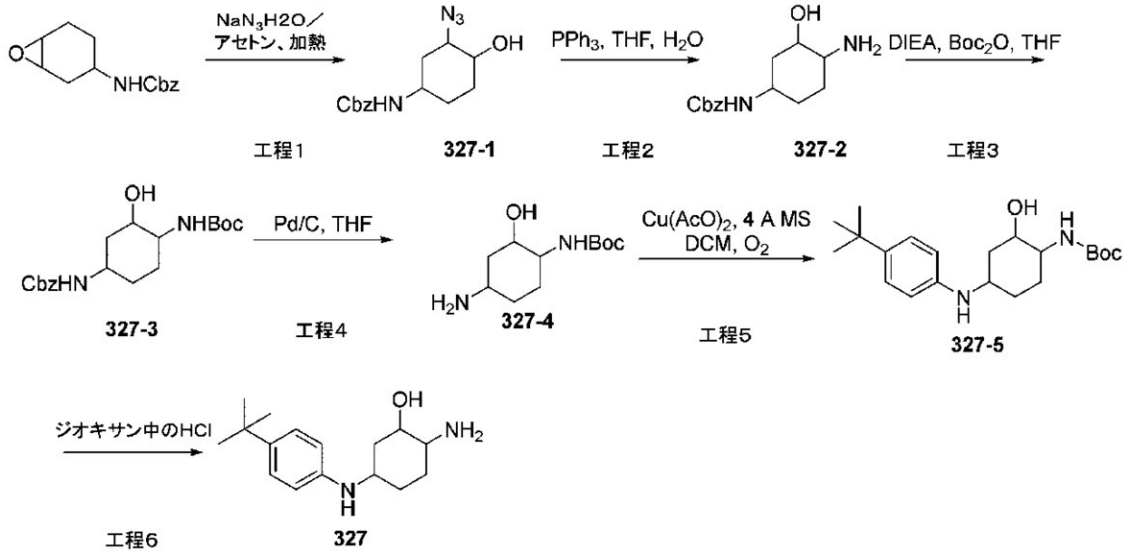
３２６－６（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を７０℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、３２６（５．３ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｓ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，６Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝３０．８Ｈｚ，９Ｈ），１．０１（ｄｄ，Ｊ＝２４．８，１１．９Ｈｚ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３１】

化合物３２７

２－アミノ－５－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オール

【化３６８】



工程１．ベンジル（３－アジド－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（３２７－１）の調製

ベンジル（７－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル）カルバメート（０．９ｇ、３．６ｍｍｏｌ）のアセトン（１０ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）溶液に、NaN_3（０．２６ｇ、４ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。その後、混合物を７０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３２７－１（０．７ｇ、収率６６．３％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：３１３．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０６３２】

工程２．ベンジル（４－アミノ－３－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（３２７－２）の調製

３２７－１（０．７ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）溶液に、PPh_3（５００ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）をN_2下２５℃で加えた。その後、混合物を２５℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をH_2Oに加え、ＥＡで洗浄した。水相を濃縮して、３２７－２（７００ｍｇ、収率１００％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：２６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３３】

工程３．ベンジルｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシシクロヘキサン－１，４－ジイル）ジカルバメート（３２７－３）の調製

３２７－２（０．７ｇ、２．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、Boc_2O（６３０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５１３ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。次いで、混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を水（２０ｍＬ）によってゆっくりクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：２）でコンビフラッシュによって精製して、３２７－３（０．５ｇ、収率６０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８７．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０６３４】

工程４．ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－２－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（３２７－４）の調製

３２７－３（５５０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、湿潤Ｐｄ／Ｃ（８０ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了

したことを示した。反応物を濾過し、濃縮して、３２７－４（１２０ｍｇ、収率３４．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：２３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３５】

工程５．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（３２７－５）の調製

３２７－４（０．１２ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、O_2下、２５℃で、（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（９２．８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、$Cu(AcO)_2$（１０ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）及び４Å　ＭＳ（１００ｍｇ）を加えた。その後、混合物を２５℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（２０ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：１）でコンビフラッシュによって精製して、３２７－５（０．１１ｇ、収率５８．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：３６２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３６】

工程６．２－アミノ－５－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オール（３２７）の調製

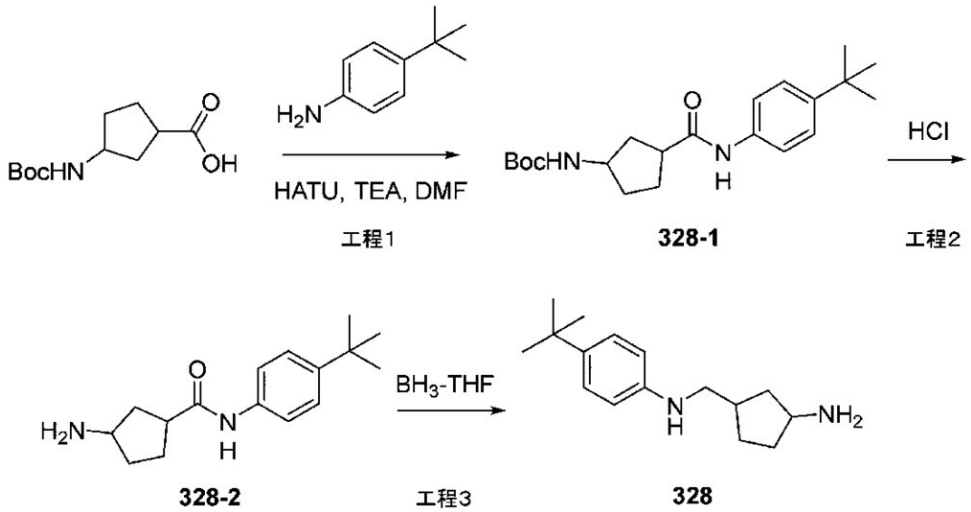
３２７－５（１１０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液に、ジオキサン（４ｍＬ）中のＨＣｌを加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。残渣を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３２７を黄色固体として得た（１５ｍｇ、収率１８．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９７－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．７５（ｍ，５Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：２６３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３７】

化合物３２８

Ｎ－（（３－アミノシクロペンチル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３６９】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）カルバモイル）シクロペンチル）カルバメート（３２８－１）の調製

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンタン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２３４ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５９７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２５４ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。その後、４０ｍＬの水を加えた。固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的生成

物（４３０ｍｇ、９１％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３８】

工程２．３－アミノ－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロペンタン－１－カルボキサミド（３２８－２）の調製

ジオキサン（５ｍＬ）及びCH_2Cl_2（５ｍＬ）中のＨＣｌ中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）カルバモイル）シクロペンチル）カルバメート（４３０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（３０５ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３９】

工程３．Ｎ－（（３－アミノシクロペンチル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３２８）の調製

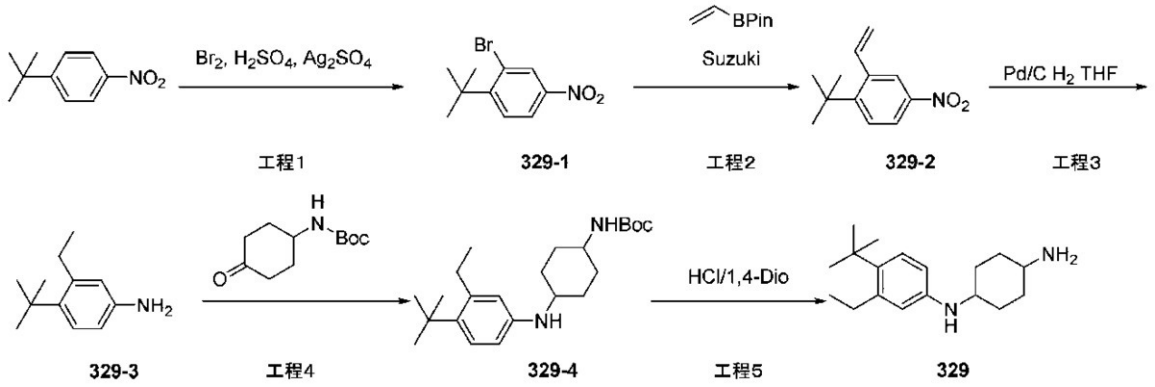
BH_3－ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の３－アミノ－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロペンタン－１－カルボキサミド（３０５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の溶液に。その後、混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（４５．２ｍｇ、１６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４０】

化合物３２９

１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－エチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３７０】



工程１．２－ブロモ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－ニトロベンゼン（３２９－１）の調製

H_2SO_4（１０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－ニトロベンゼン（１ｇ、５．６ｍｍｏｌ）、Ag_2SO_4（２．９７ｇ、９．５ｍｍｏｌ）の混合物に、Br_2（０．８９ｇ、５．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。混合物を希釈$NaHSO_3$溶液に注ぎ、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出する。H_2O（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×３００ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、目的生成物（６００ｍｇ、収率：３３．３％）を黒色固体として得た。

【０６４１】

工程２．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－ニトロ－２－ビニルベンゼン（３２９－２）の調製

３２９－１（６００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液

に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２６８．６２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（９６２．３８ｍｇ、６．９７ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（９９９．７５ｍｇ、５．８１４ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を９０℃で一晩撹拌した。Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。粗生成物をシリカゲルカラム（１２ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（１０：１）で溶離して、黄色固体として生成物（３００ｍｇ、収率：５０．３％）を得た。

【０６４２】

工程３．４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－エチルアニリン（３２９－３）の調製

３２９－２（３００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１５．５５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×１００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的生成物（１５０ｍｇ、収率：４６．３％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：１７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４３】

工程４．４－シクロブチルアニリン（３２９－４）の調製

ＡｃＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ＝１：１０（５．５ｍＬ）中の、１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（１５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソプロピル）カルバメート（１８１．３ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、Ｐｉｃ－ＢＨ$_3$（１３５．７５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で一晩撹拌した。水相のｐＨを、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で８に調整した。Ｈ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、目的生成物（２００ｍｇ、収率：３７．８％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４４】

工程５．１－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－エチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３２９）の調製

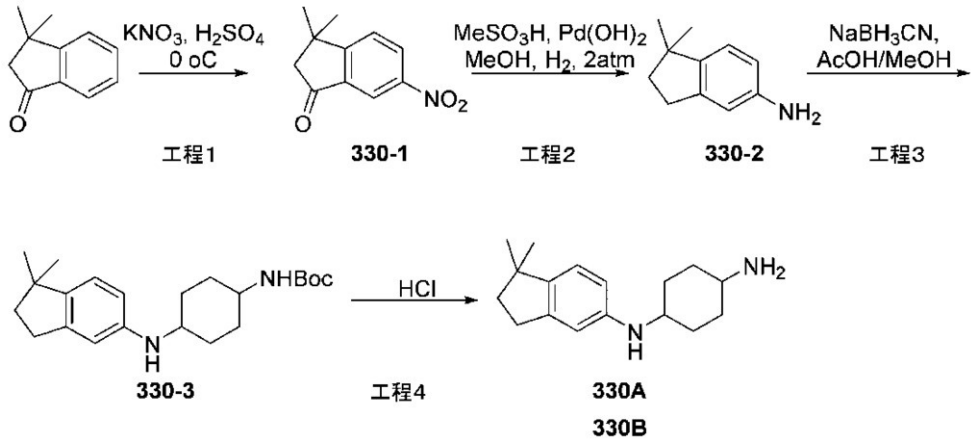
３２９－４（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に、１，４－ジオキサン中４ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物３２９（２２．８ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．０７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ），３．２５－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４５】

化合物３３０

Ｎ１－（１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３７１】



工程１．３，３－ジメチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（３３０－１）の調製

H_2SO_4（１０ｍＬ）中の３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（２ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）の溶液に、KNO_3（１．３９ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。その後、混合物を０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を氷水（２０ｍＬ）でクエンチした。混合物を濾過して、３３０－１を黄色固体として得た（１．６ｇ、収率６２．５％）。ＭＳ（ｍ／ｚ）：２０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４６】

工程２．１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン（３３０－２）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の３，３－ジメチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（０．２ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2下、２５℃で、$MeSO_3H$（９３ｍｇ）、０．９７ｍｍｏｌ）及び$Pd(OH)_2$／Ｃ（５０ｍｇ）を加えた。次いで、混合物を２５℃及び２気圧で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濃縮して、３３０－２（０．１５ｇ、収率９５．５％）を褐色油状物として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）１６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４７】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３３０－３）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）中の１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン（０．１５ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、２５℃でｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（２１８ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を５０℃で２時間撹拌した。次いで、２５℃まで冷却した後、混合物に$NaBH_3CN$（１７５ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応物を氷水（２０ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１：１）でコンビフラッシュによって精製して、３３０－３（０．１４ｇ、収率４２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４８】

工程４．Ｎ１－（１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３３０）の調製

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１４０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、混合物を２５

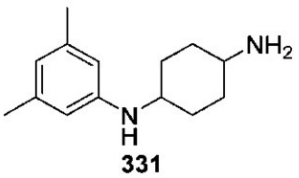
℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。残渣を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３３０Ａ（１６ｍｇ、収率１５．８％）を白色固体として、３３０Ｂ（２１．２ｍｇ、収率２１％）を白色固体として得た。３３０Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．３７（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．８０７分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ ２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．３３０Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．３９－７．２５（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－１．８０（ｍ，１０Ｈ），１．２３（ｓ，６ Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．９１５分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ ２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０６４９】

化合物３３１

Ｎ１－（３，５－ジメチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３７２】



331

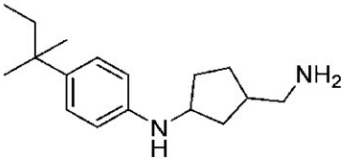
２０の手順に従って、３，５－ジメチルアニリン５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１３２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率９０．０％で標題化合物３３１（８１．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９６（ｄ，Ｊ＝２２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），６．１９－６．１１（ｍ，２Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），３．４０（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２１９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５０】

化合物３３２

３－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロペンタン－１－カルボキサミド

【化３７３】



332

１１８の手順に従って、３－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロペンタン－１－カルボキサミド８２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及び$LiAlH_4$（３４ｍ

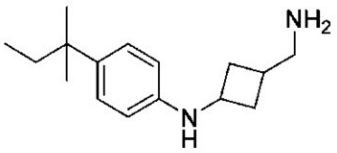
ｇ、０．９ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、３：２混合の白色固体として総収率２０．０％で、標題化合物（３３２（１５．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１０－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５６（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７６（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．３３（ｍ，４Ｈ），１．１９（ｓ，６Ｈ），０．６３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５１】

化合物３３３

Ｎ－（３－（アミノメチル）シクロブチル）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン

【化３７４】



333

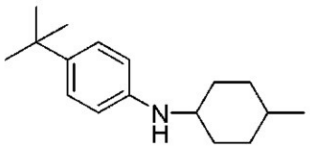
１１８の手順に従って、３－（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボキサミド（８３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＬｉＡｌＨ$_{4}$（３６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、３：２混合の白色固体として総収率３８．８％で標題化合物３３３（３０．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０７－７．００（ｍ，２Ｈ），６．４６－６．５８（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８６（ｍ，０．４Ｈ），３．８４－３．６８（ｍ，０．６Ｈ），９５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．８Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．２Ｈ），２．６０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１３（ｍ，１．２　Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，０．８Ｈ），１．６０－１．４７（ｍ，２Ｈ），０．５９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５２】

化合物３３４

４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（４－メチルシクロヘキシル）アニリン

【化３７５】



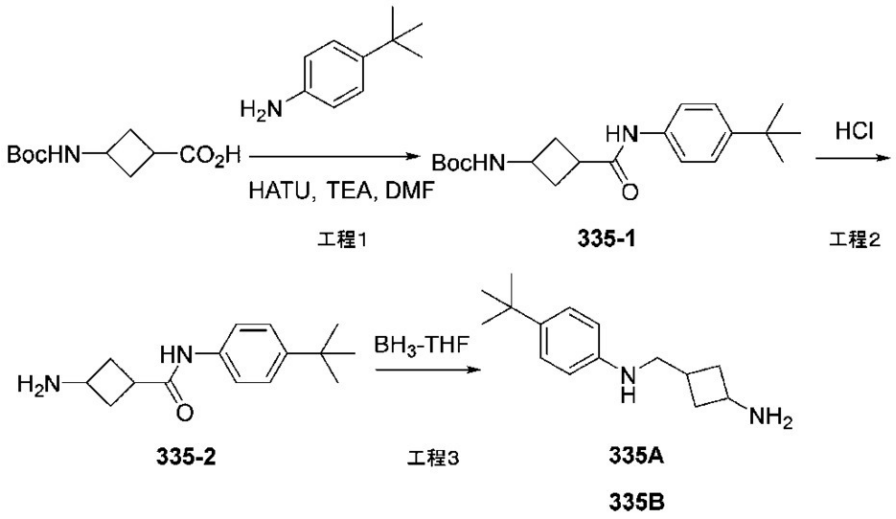
334

１－１の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（４００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）、４－メチルシクロヘキサン－１－オン（３６１ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．１４ｇ、５．３６ｍｍｏｌ）から、黄色油状物としての標題化合物３３４（５６５ｍｇ、８６．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１０－７．００（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．４４（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝３５．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．２８（ｍ，７Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，９Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），０．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，６．５Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物３３５

Ｎ－（（３－アミノシクロブチル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３７６】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）カルバモイル）シクロブチル）カルバメート（３３５－１）の調製

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンタン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２５０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６３６ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２７０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。その後、４０ｍＬの水を加えた。固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物（４５１ｍｇ、９３％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３４６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５３】

工程２．３－アミノ－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロブタン－１－カルボキサミド（３３５－２）の調製

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）カルバモイル）シクロブチル）カルバメート（４５１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｎ；５ｍＬ）を加えた。その後、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（３０３ｍｇ、９２％）を白色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５４】

工程３．Ｎ－（（３－アミノシクロブチル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３３５）の調製

BH_3－ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の３－アミノ－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロブタン－１－カルボキサミド（３０３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液に。その後、混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物３３５Ａ（２７．２ｍｇ、７％）を白色固体として、３３５Ｂ（９．８ｍｇ、４％）を白色固体として得た。３３５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４３－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．６２１分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．３３５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈ

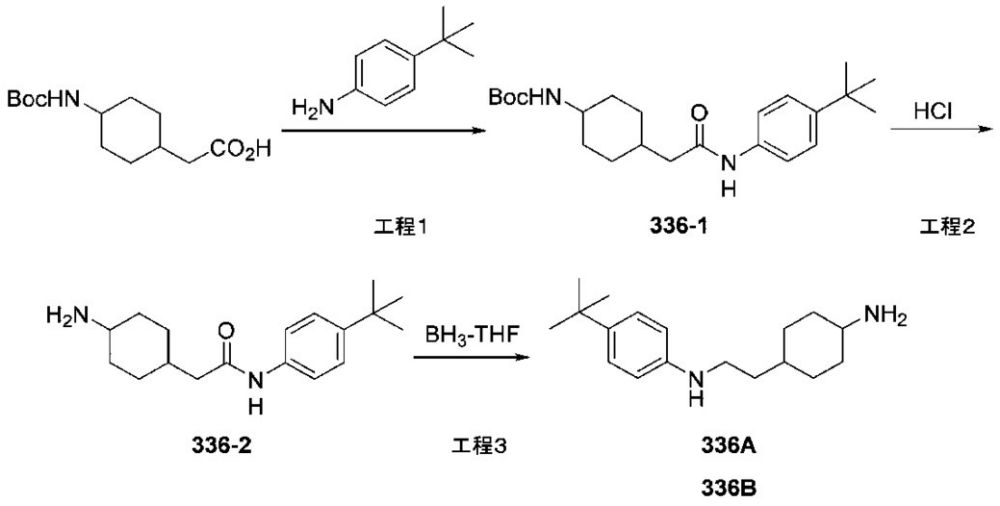
ｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．７１４分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０６５５】

化合物３３６

Ｎ－（２－（４－アミノシクロヘキシル）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３７７】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）カルバメート（３３６－１）の調製

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）酢酸（０．２ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（０．１４ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．４４ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．３ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）で希釈し、反応物をＥＡ（２０ｍＬ）によって３回抽出した。有機相をＮａＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物（０．１５ｇ、４９．５％）を無色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：３３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５６】

工程２．２－（４－アミノシクロヘキシル）－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アセトアミド（３３６－２）の調製

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）カルバメート（０．１５ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、混合物を２時間撹拌した。$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．１ｇ、８８．９％）を無色油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：２８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５７】

工程３．Ｎ－（２－（４－アミノシクロヘキシル）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３３６）の調製

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－（４－アミノシクロヘキシル）－Ｎ－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アセトアミド（０．２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、BH_3－ＴＨＦ

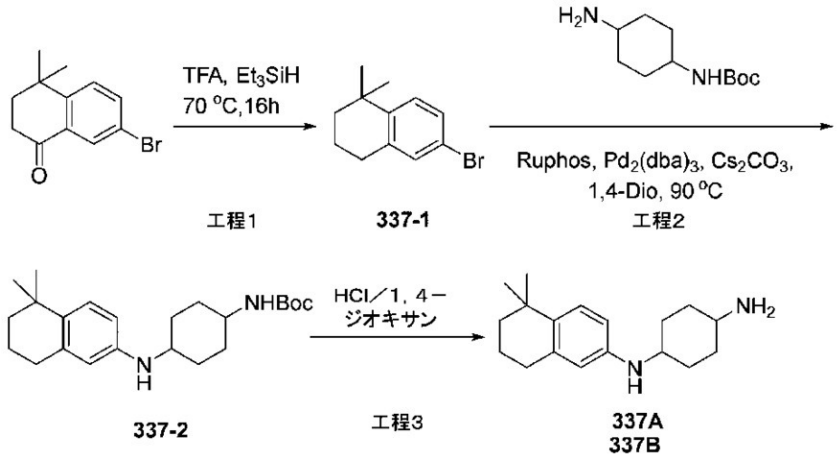
（１５ｍＬ）を添加し、混合物を７０℃で２時間撹拌した。水（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、４０％～６０％）により精製して、所望の生成物３３６Ａ（１１．１ｍｇ）を黒色固体として、３３６Ｂ（３．４ｍｇ）を黒色固体として得た。３３６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝６．８，２Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．０８（ｓ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１１．６，２Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝１２．０，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．８０１分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．３３６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），３．４２（ｓ，１Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，２Ｈ），１．７２（ｓ，４Ｈ），１．６０（ｓ，５Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．１１０分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０６５８】

化合物３３７

１－Ｎ－（５，５－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３７８】



工程１．６－ブロモ－１，１－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン（３３７－１）

ＴＦＡ（７ｍＬ）中の７－ブロモ－４，４－ジメチル－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－オン（５００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｅｔ$_3$ＳｉＨ（２．３ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を加えた。H_2O（３０ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、目的生成物（５００ｍｇ、収率：９５．２％）を黄色油状物として得た。

【０６５９】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５，５－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３３７－２）

３３７－１（３００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液

に、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（２６８．８２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１４４．８７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、Ｒｕｐｈｏｓ（１１７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８１７．４２ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を９０℃で１６時間撹拌した。H_2O（３００ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインＮａＣｌ（２×３００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（２４ｇ）に適用し、ＰＥ：ＥＡ（１０：１）で溶離して、白色固体として生成物（２００ｍｇ、収率：３８．５％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６０】

工程３．１－Ｎ－（５，５－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３３７）の調製

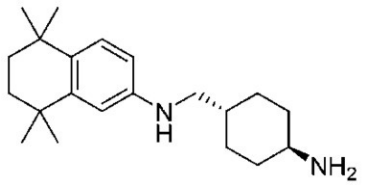
３３７－２（２００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に、４ＮのＨＣｌの１，４－ジオキサン溶液（１０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物３３７Ａ（５６．１ｍｇ）を白色固体として、３３７Ｂ（２４．７ｍｇ）を白色固体として得た。３３７Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，４Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．２４（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．１４１分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．３３７Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－１．７７（ｍ，１０Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．２６６分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ、移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％まで、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０６６１】

化合物３３８

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－アミン

【化３７９】



338

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート、ＤＣＭ（６ｍＬ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）から、黄色油状物としての標題化合物３３８（２５．７ｍｇ、２１．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．７９－７．５９（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．２６（ｍ，２Ｈ），

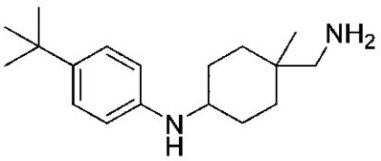
２．９１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，４Ｈ），１．４２（ｓ，１Ｈ），１．３０－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｓ，６Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ），１．０４－０．９０（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６２】

化合物３３９

Ｎ－（４－（アミノメチル）－４－メチルシクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３８０】



339

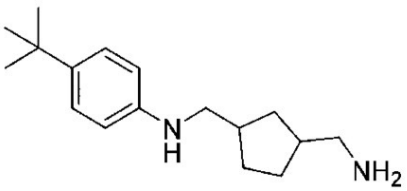
８４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（７０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び１－メチル－４－オキソシクロヘキサン－１－カルボニトリル（７７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として２工程の全収量４４．９％で標題化合物３３９（５７．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８１（ｓ，３Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．５３（ｍ，５Ｈ），１．４３（ｓ，１Ｈ），１．２７（ｓ，２Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６３】

化合物３４０

Ｎ－（（３－（アミノメチル）シクロペンチル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３８１】



340

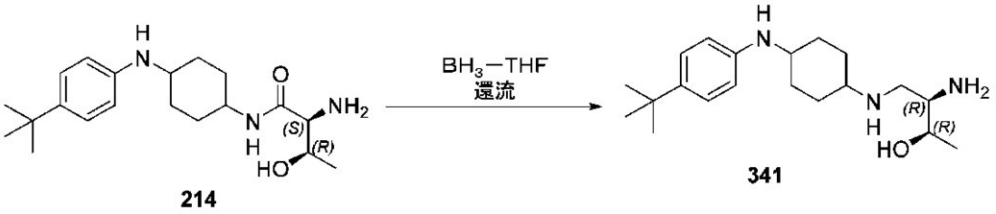
８４の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びシクロペンタン－１，３－ジカルボン酸（３１８ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）から、２工程の全収量４４．９％で白色粉末として標題化合物３４０（５７．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９８（ｓ，２Ｈ），７．１３－７．００（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．４１（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｓ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．００（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ），０．８９（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，９．６Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６４】

化合物３４１

（２Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－４－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）ブタン－２－オール

【化３８２】



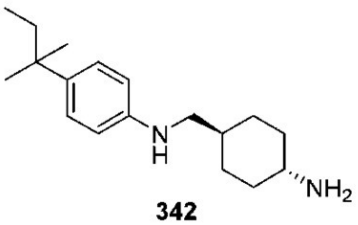
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）－３－ヒドロキシブタンアミド（２３０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えた。反応物を７０℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、３４１（８０．２ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．２９（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｓ，４Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ），１．１４（ｄｄ，Ｊ＝１８．６，６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６５】

化合物３４２

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン

【化３８３】



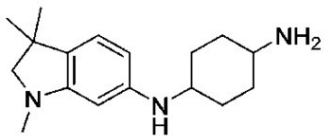
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（７２ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率１４．２％で標題化合物３４２（７．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８４（ｓ，３Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝　８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝　８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４４（ｑ，Ｊ＝　８．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．７４（ｍ，３Ｈ），２．０２－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．５２（ｑ，Ｊ＝　７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｑｄ，Ｊ＝　１２．８，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｓ，５Ｈ），１．０７－０．９１（ｍ，２Ｈ），０．６０（ｔ，Ｊ＝　７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６６】

化合物３４３

Ｎ１－（１，３，３－トリメチルインドリン－６－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３８４】



343

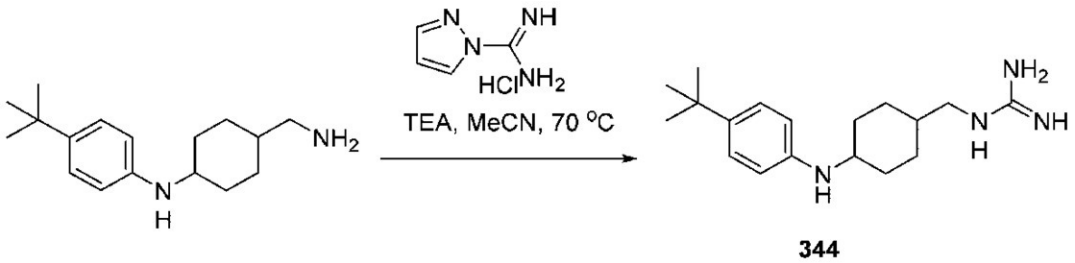
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（１，３，３－トリメチルインドリン－６－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物３４３（２１．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．６８－６．６２（ｍ，１Ｈ），６．０２－５．９３（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｄｔ，Ｊ＝３．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５２（ｍ，３Ｈ），１．５９（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．６，１０．４，４．８Ｈｚ，６Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６７】

化合物３４４

１－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）グアニジン

【化３８５】



344

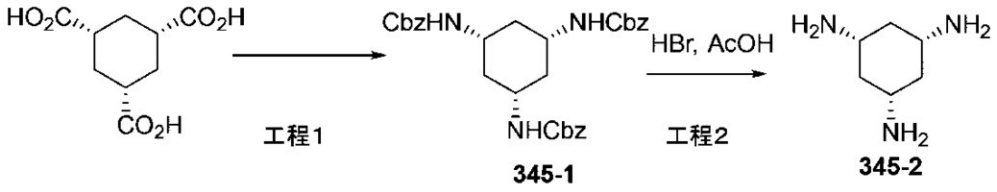
１０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシイミドアミド塩酸塩（７６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（９３ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を入れた。反応物を７０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、３４４（１８．３ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，１Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６８－１．３９（ｍ，９Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

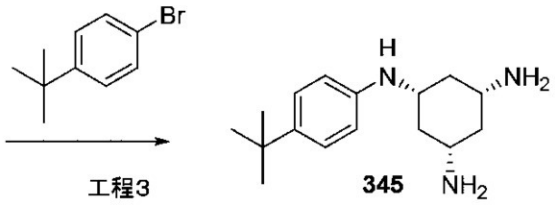
【０６６８】

化合物３４５

（１ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，３，５－トリアミン

【化３８６】





工程１．（１ｓ，３ｓ，５ｓ）－シクロヘキサン－１，３，５－トリアミン（３４５－１）の調製

トルエン（３０ｍＬ）中のシス－１，３，５－シクロヘキサントリカルボン酸（１．０ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．４ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）、及びジフェニルホスホリルアジド（３．８ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）を加え、次いで室温にて３０分間撹拌する。混合物を８０℃で９０分間撹拌し、次いでベンジルアルコール（１．９９ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、溶液を２４時間還流した。溶液を周囲温度に冷却する。白色沈殿物を濾過により回収し、沈殿物を冷トルエンで洗浄して、生成物（１．７ｇ、６９．５％）を得る。質量（ｍ／ｚ）：５３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６９】

工程２．（１ｓ，３ｓ，５ｓ）－シクロヘキサン－１，３，５－トリアミン（３４５－２）の調製

トリス－ベンジルカルバメート（１．４ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を３３％ＨＢｒ／氷酢酸（５ｍＬ）に溶解する。混合物を撹拌しながら９０分間放置する。ジエチルエーテル（１００ｍＬ）を混合物に加え、生成物を濾別し、生成物をジエチルエーテルで洗浄して、生成物（３００ｍｇ、８８．２％）を得る。質量（ｍ／ｚ）：１３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７０】

工程３．（１ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，３，５－トリアミン（３４５）の調製

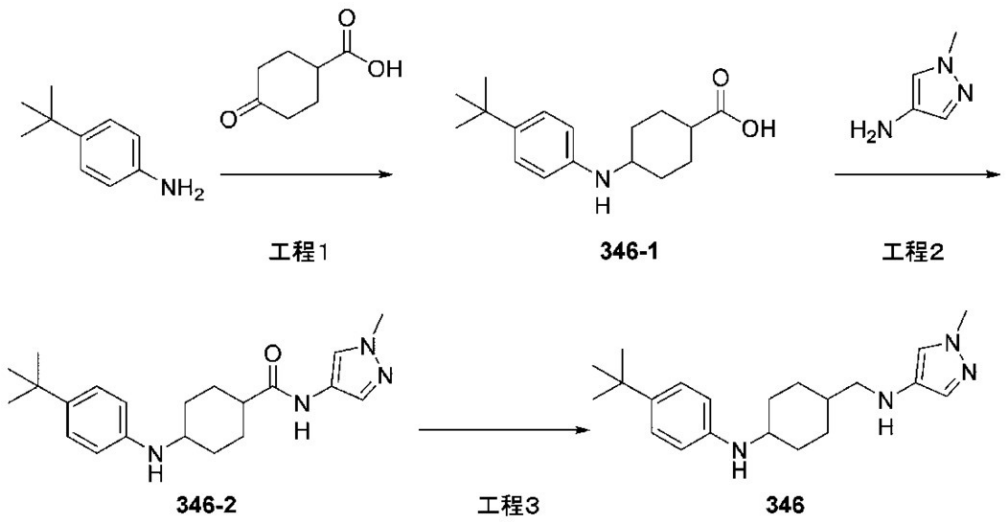
$Pd_2(dba)_3$（４３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６１１ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ（２２ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を、シクロヘキサン－１，３，５－トリアミン三臭化水素酸塩（１７４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に加え、混合物を１１０℃で１６時間加熱し、次いで室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、５％～２０％）により精製して、所望の生成物３４５を黄色固体として得た（１２．２ｍｇ、１９．９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｓ，１Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ），１．１９（ｓ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７１】

化合物３４６

Ｎ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン

【化３８７】



工程１．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３４６－１）の調製

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１滴）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１ｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸（１．１４ｇ、０．００８０ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（０．８４ｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。冷却後、過剰のＭｅＯＨを真空下で除去し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）によって精製して、所望の生成物を油状物（１．５ｇ、４９．２％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：２７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７２】

工程２．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド（３４６－２）の調製

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３６３１ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（４２．３ｍｇ、０．４３５７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２０７．１ｍｇ、０．５４４７ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１４０．８ｍｇ、１．０８９３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応溶液を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２：１）によって精製して、所望の生成物を油状物（２００ｍｇ、７７．７％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：３５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７３】

工程３．Ｎ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（３４６）の調製

ＴＨＦ（１ｍＬ）中のＮ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（２００ｍｇ、０．５６４２ｍｍｏｌ）の溶液に、BH_3－ＴＨＦ（３０ｍＬ）を加えた。その後、混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２％～２０％）により精製して、所望の生成物３４６（６ｍｇ、３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，９．２Ｈｚ，４Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２

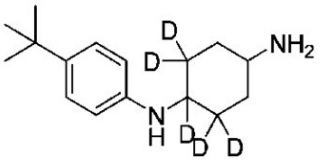
Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．４４（ｍ，９Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７４】

化合物３４７

Ｎ１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，２，２，６，６－ｄ５－１，４－ジアミン

【化３８８】



347

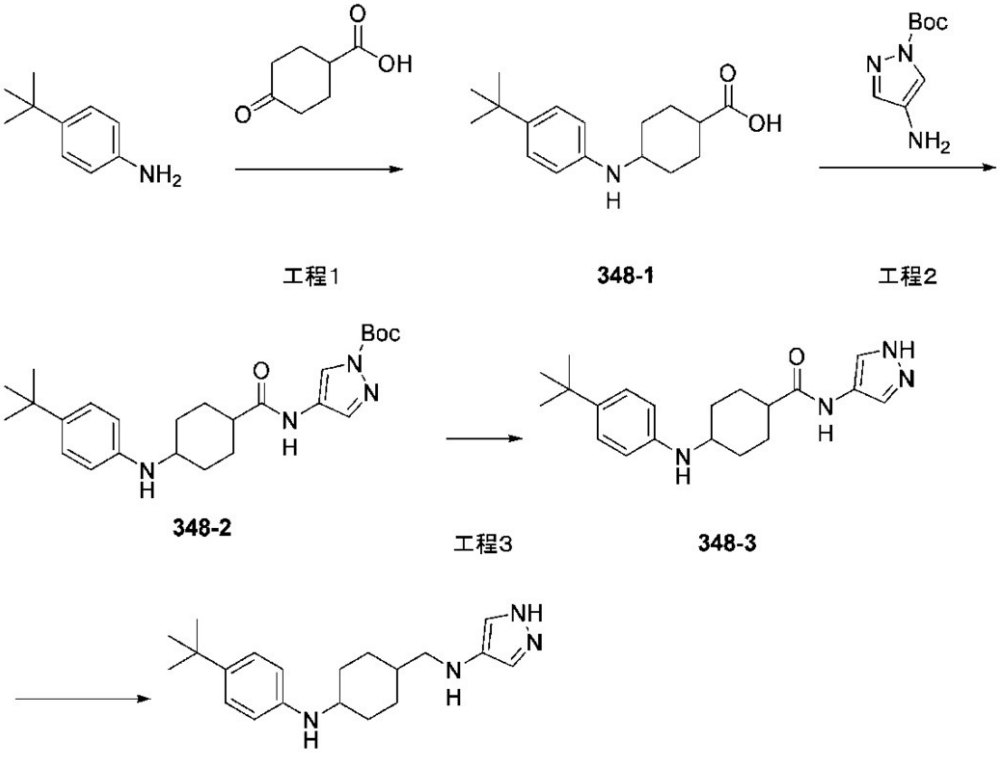
化合物２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル－３，３，４，５，５－ｄ５）カルバメート（１７６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡから、白色固体として総収率８３．９％で標題化合物３４７（１０５．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６７５】

化合物３４８

Ｎ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン

【化３８９】



工程1　348-1　工程2

348-2　工程3　348-3

工程4　348

工程１．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－

カルボン酸（３４８－１）の調製
　ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＨＯＡｃ（１滴）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１ｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸（１．１４ｇ、０．００８０ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（０．８４ｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。冷却後、過剰のＭｅＯＨを真空下で除去し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）によって精製して、所望の生成物を油状物（１．５ｇ、４９．２％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：２７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７６】
　工程２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート（３４８－２）
　ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、１．０８９４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート（３０１．０３ｍｇ、１．６３４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３１３．２６ｍｇ、１．６３４１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２８１．５９ｍｇ、２．１７８８ｍｍｏｌ）及びＨＯＢＴ（２２０．８０ｍｇ、１．６３４１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応溶液を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５：１）によって精製して、所望の生成物を油状物（３７６ｍｇ、４６．４％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：４４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

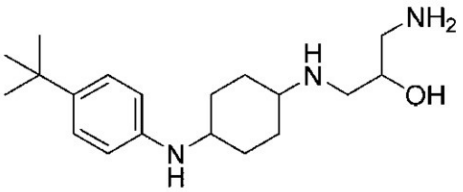
【０６７７】
　工程３．４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド（３４８－３）の調製
　１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）中の４－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート（３７６ｍｇ、０．８５１５ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去して、所望の生成物を油状物（２００ｍｇ、３８．６％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：３４０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７８】
　工程４．Ｎ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（３４８）の調製
　ＴＨＦ（１ｍＬ）中のＮ－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（２００ｍｇ、０．５８７４ｍｍｏｌ）の溶液に、BH_3－ＴＨＦ（３０ｍＬ）を加えた。その後、混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．０５％NH_3）、５５％～６０％）により精製して、所望の生成物３４８（９．７ｍｇ、５．０％）を紫色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．００（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｓ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｂｒｓ，１Ｈ），３．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８４（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｂｒｓ，１Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ），１．０５（ｑ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７９】
　化合物３４９

１－アミノ－３－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）プロパン－２－オール

【化３９０】



349A
349B

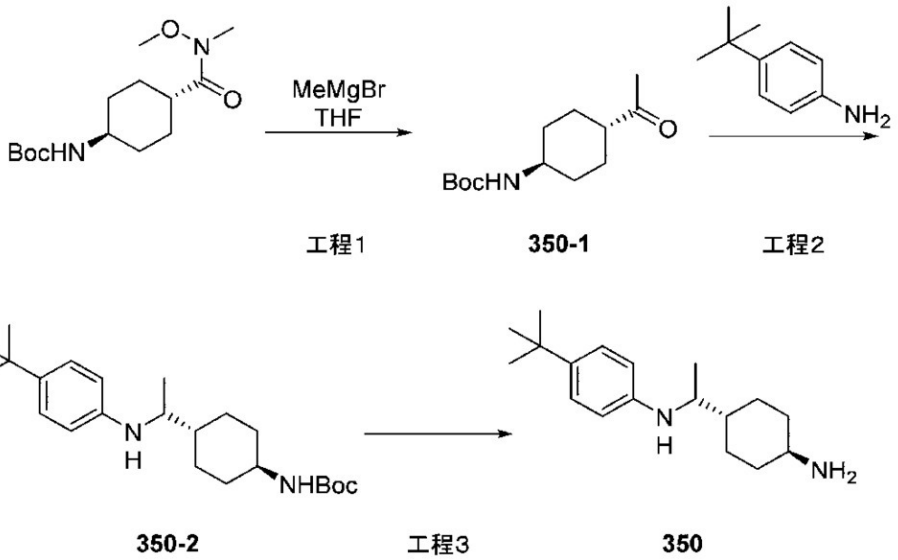
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）－２－ヒドロキシプロピル）カルバメート（３００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及び４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物３４９Ａ（６８．７ｍｇ、２９．８％）及び黄色固体としての化合物３４９Ｂ（６２ｍｇ、２７．４％）を調製した。３４９Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．３７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｔｔ，Ｊ＝９．３，３．３Ｈｚ，０Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，０Ｈ），３．２３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｓ，２Ｈ），１．６５－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｓ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：２．９９６分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ ２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．３４９Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．１４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，０Ｈ），３．２３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．６７（ｍ，８Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．３８０分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ ２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０６８０】

化合物３５０

Ｎ－（（Ｓ）－１－（（１ｒ，４Ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン

【化３９１】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－アセチルシクロヘキシル）カルバメート（３５０－１）の調製

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシ（メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（５００ｍｇ、１．７４６ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_3$ＭｇＢｒ（１．４６ｍＬ、４．３６５ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下０℃で一晩撹拌した。冷却後、希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）によって精製して、所望の生成物を白色固体（３５０ｍｇ、４６．５％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：２４２．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８１】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）アミノ）エチル）シクロヘキシル）カルバメート（３５０－２）の調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（２００ｍｇ、１．３４０２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－アセチルシクロヘキシル）カルバメート（４８５．４ｍｇ、２．０１０３ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８５２．１３ｍｇ、４．０２０６ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。冷却後、過剰のＤＣＭを真空下で除去し、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝７：１）によって精製して、所望の生成物（１５０ｍｇ、１４．９％）を油状物として得た。質量（ｍ／ｚ）：３７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８２】

工程３．Ｎ－（（Ｓ）－１－（（１ｒ，４Ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）エチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（３５０）の調製

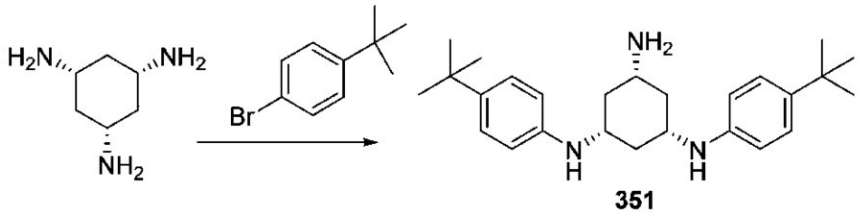
粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、１０％～３０％）により精製して、所望の生成物３５０（３０．１ｍｇ、２６．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），５．１０（ｓ，１Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｓ，１０Ｈ），１．１３－１．０３（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８３】

化合物３５１

（１Ｒ，３Ｓ，５ｒ）－Ｎ１，Ｎ３－ビス（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１，３，５－トリアミン

【化３９２】



351

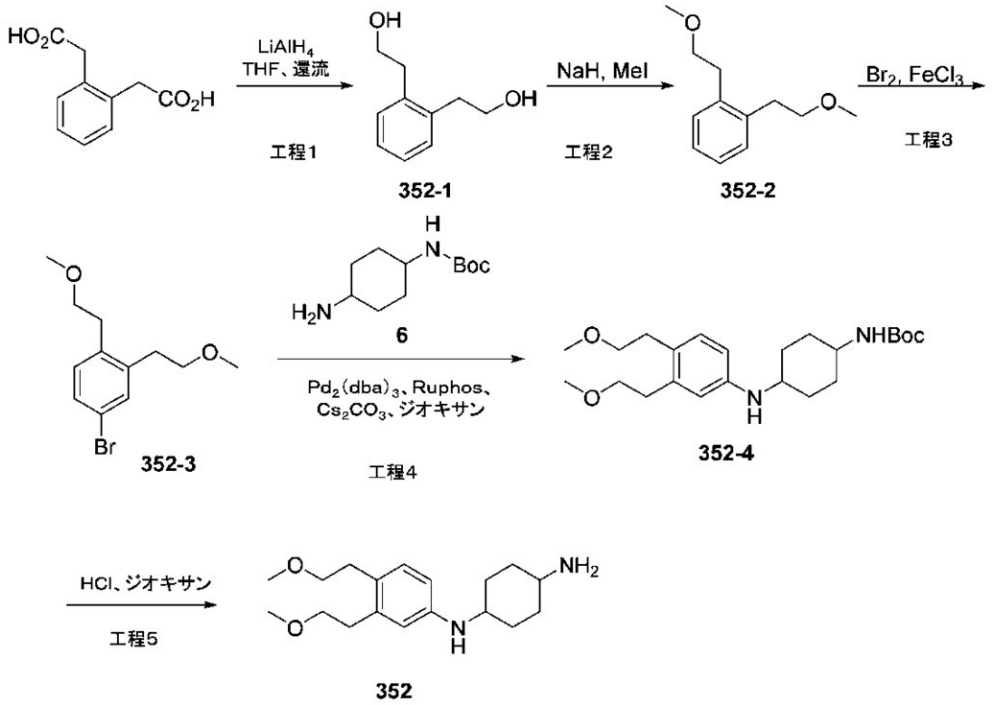
Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４９ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（７０１ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ（２５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を、シクロヘキサン－１，３，５－トリアミン三臭化水素酸塩及び１－ブロモ－４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に加え、混合物を１１０℃に１６時間加熱し、次いで室温まで冷却し、溶媒を真空中で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＦＡ）、５％～２０％）により精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（８ｍｇ、７．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），３．５８（ｂｒｓ，２Ｈ），３．３７（ｂｒｓ，２Ｈ），２．６８（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，４Ｈ），１．２８（ｓ，１６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８４】

化合物３５２

Ｎ－（４－（４－アミノシクロヘキシル）フェニル）－３，４－ビス（２　－メトキシエチル）アニリン

【化３９３】



工程１．２，２’－（１，２－フェニレン）ビス（エタン－１－オール）（３５２－１）の調製

ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の２，２’－（１，２－フェニレン）二酢酸（５ｇ、２５．７ｍ

ｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＡｌＨ$_4$（３．９ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を濃縮して、３５２－１を淡色固体として得た（４ｇ、８４％）。質量（ｍ／ｚ）：１６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８５】

工程２．１，２－ビス（２　－メトキシエチル）ベンゼン（３５２－２）の調製

３５２－１（４ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（１．２１ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、反応物にＭｅＩ（６．８４ｇ、４８．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）によって精製して、３５２－２を淡色固体として得た（３ｇ、５８％）。質量（ｍ／ｚ）：１９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８６】

工程３．４－ブロモ－１，２－ビス（２－メトキシエチル）ベンゼン（３５２－３）の調製

３５３－２（２ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（２０ｍＬ）溶液に、ＦｅＣｌ$_3$（５．０１ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）及びＢｒ$_2$（３．２９ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$Ｓ$_2$ＳＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機相を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）によって精製して、３５３－３を白色固体として得た（０．５ｇ、１５．５％）。質量（ｍ／ｚ）：２７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８７】

工程４．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３，４－ビス（２　－メトキシエチル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３５２－４）の調製

３５３－３（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（８５．６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、Ｒｕｐｈｏｓ（０．０４ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２６０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（３６．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中混合物を、窒素下９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）によって精製して、３５２－４を黄色固体として得た（０．０１ｇ、５．６％）。質量（ｍ／ｚ）：４０６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８８】

工程５．Ｎ１－（３，４－ビス（２　－メトキシエチル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（３５２）の調製

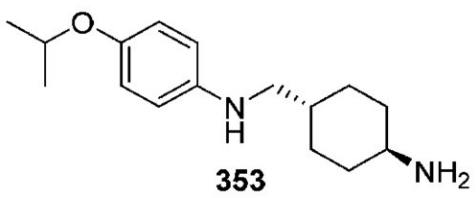
３５２－４（０．０１ｇ、０．０２４５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ジオキサン中ＨＣｌ（１ｍＬ）を加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、３５２（５ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．２５（ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．７６（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．３０（ｍ，８Ｈ），３．２９－２．６６（ｍ，６Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ），１．８５－１．４９（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８９】

化合物３５３

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－イソプロポキシアニリン

【化３９４】



353

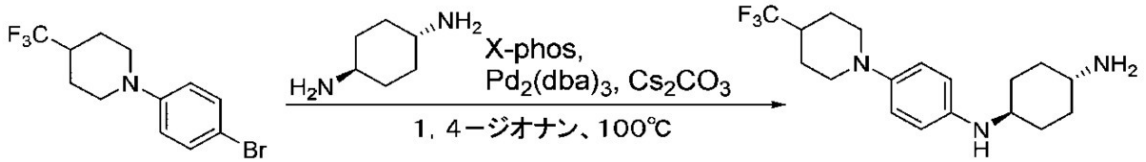
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－イソプロポキシフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（２０１ｍｇ、０．５７７７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物３５３（２６．１ｍｇ、１７．０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．７６－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５６（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｄｔ，Ｊ＝１２．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔｔ，Ｊ＝１０．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，４Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ），１．１５－０．９８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９０】

化合物３５４

（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３９５】



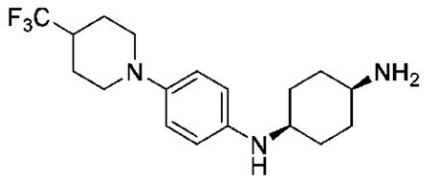
１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（４６．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（１ｒ，４ｒ）－シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２２．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４．６ｍｇ、５ｕｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１２ｍｇ、２５ｕｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６５．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。室温まで冷却後、５ｍＬの水を加えた。得られた溶液を３×１０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：５）によって精製して、所望の生成物（１６．１ｍｇ、３１．４％）をロージーブラウン色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１６－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１１（ｍ，ｓ　２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９１】

化合物３５５

（１ｓ，４ｓ）－Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化３９６】



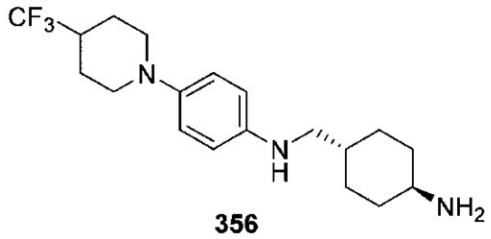
化合物３５４の手順に従って、１－（４－ブロモフェニル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（４６．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（１ｓ，４ｓ）－シクロヘキサン－１，４－ジアミン（２２．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）から、ロージーブラウン色固体として総収率５０．８％で標題化合物３５５（２６．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，６Ｈ），１．６４－１．４８（ｍ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９２】

化合物３５６

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化３９７】



356

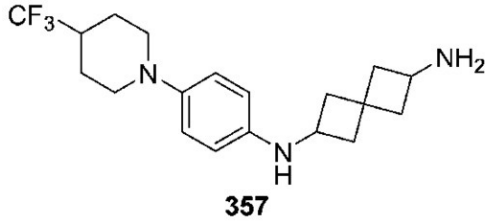
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（７９ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、紫色固体としての所望の生成物（２９．４ｍｇ、４７．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２６（ｓ，３Ｈ），６．７９（ｓ，２Ｈ），６．５３（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝３３．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０５－１．７９（ｍ，７Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝３８．４Ｈｚ，４Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９３】

化合物３５７

Ｎ２－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化３９８】



357

２０の手順に従って、４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニ

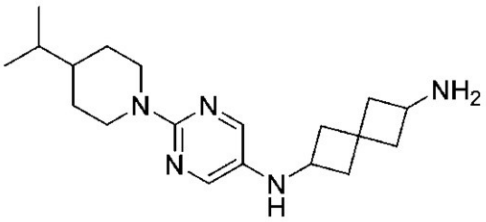
リン（５４．２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（６０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、１ＨＮＭＲにより１：０．２混合の白色粉末として収率５５．９％で標題化合物３５７（４７．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２１（ｓ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．４９－６．３２（ｍ，２Ｈ），５．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，３Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．５６（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．０Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９４】

化合物３５８

Ｎ２－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化３９９】



358

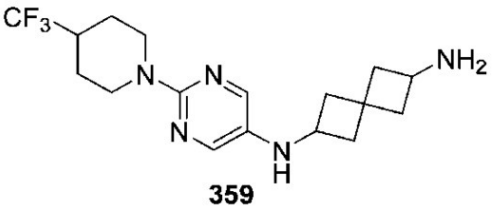
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（４９．３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（６０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：０．２混合の白色粉末として収率７５．４％で標題化合物３５８（５５．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１１（ｓ，３Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｐ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．５，８．４，４．５Ｈｚ，３Ｈ），１．７９（ｄｔ，Ｊ＝１１．３，８．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２６－１．１４（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．２Ｈｚ，２Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９５】

化合物３５９

Ｎ２－（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４００】



359

２０の手順に従って、２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリ

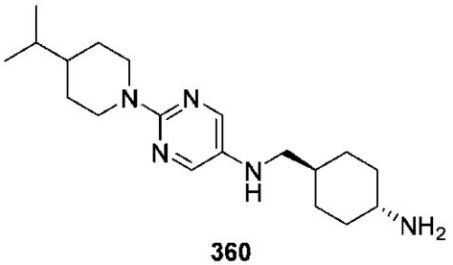
ミジン－５－アミン（５５．１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（６０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより１：０．２混合の白色粉末として収率２１．８％で標題化合物３５９（１７．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２４（ｓ，３Ｈ），７．８２（ｓ，２Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔｄ，Ｊ＝８．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，３Ｈ），１．８１（ｔｄ，Ｊ＝１１．５，９．６，５．９Ｈｚ，４Ｈ），１．３４（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．２Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９６】

化合物３６０

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン

【化４０１】



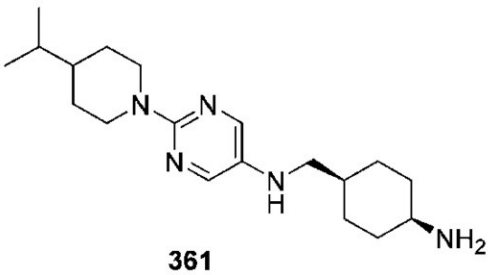
360

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（粗製物）、ＤＣＭ（６ｍＬ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）から、白色固体としての所望の生成物３６０（３８．８ｍｇ、４２．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｓ，２Ｈ），５．０５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．５４（ｍ，４Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，４Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２６－０．９１（ｍ，７Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物３６１

Ｎ－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン

【化４０２】



361

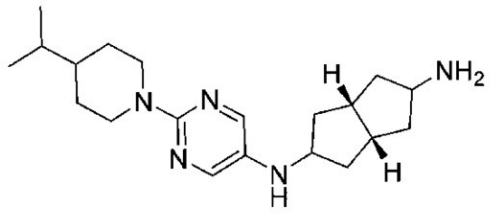
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメートから、黄色固体として所望の生成物３６１（１０．８ｍｇ、１１．９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９９（ｓ，１Ｈ

），７．８７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．４１（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，１０．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝３２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１６－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物３６２

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ２－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン

【化４０３】



362

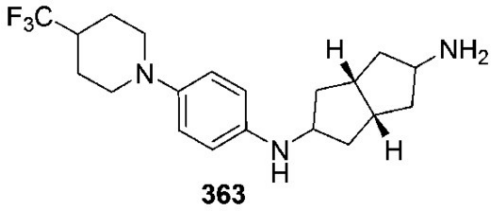
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（１０６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）から、^{1}ＨＮＭＲで１：０．８混合の白色粉末として３工程の全収量２１．８％で標題化合物３６２（１６．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１０（ｓ，３Ｈ），７．９１（ｓ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｓ，４Ｈ），２．２１（ｔｄ，Ｊ＝１５．６，１４．１，６．９Ｈｚ，５Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，８．２，６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．０９（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９７】

化合物３６３

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ２－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン

【化４０４】



363

２０の手順に従って、４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１１８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：０．８混合の白色粉末として、３工程の全収量１７．５％で標題化合物３６３（３０．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０８（ｓ，３Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，６．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝４０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｔｄ，Ｊ＝１３．８，１２．２，６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．８６

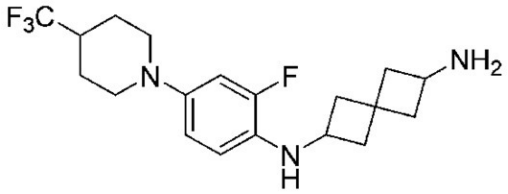
（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｔｔ，Ｊ＝１６．３，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．１４（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９８】

化合物３６４

Ｎ２－（２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４０５】



364

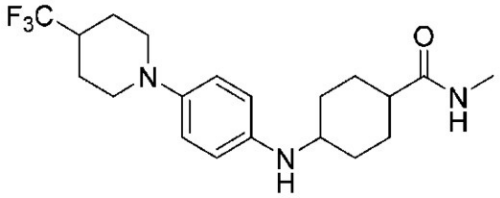
２０の手順に従って、２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（７０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：０．２混合の白色粉末として収率１１．５％で標題化合物３６４（１４．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１５（ｓ，３Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５４－６．４２（ｍ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，３Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，２．５Ｈｚ，３Ｈ），２．４２－２．２６（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９６－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．０Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４７２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９９】

化合物３６５

Ｎ－メチル－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化４０６】



365

１０の手順に従って、４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びメタンアミン塩酸塩（７３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率９．７％で標題化合物３６５（１０．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．５０－６．４４（ｍ，２Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，５Ｈ），２．４２－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｑｄ，

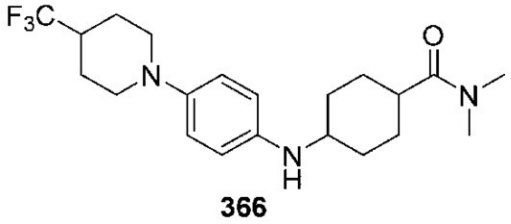
Ｊ＝１３．５，３．７Ｈｚ，３Ｈ），１．１１－０．９７（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８４．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７００】

化合物３６６

Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化４０７】



366

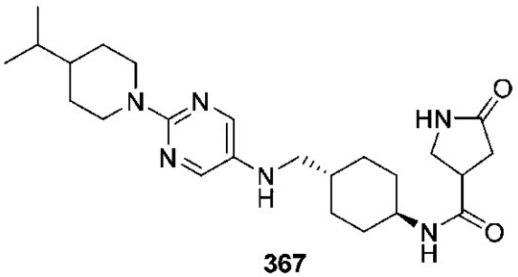
１０の手順に従って、４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（３６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率２９．８％で標題化合物３６６（３１．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｓ，２Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｑ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，３Ｈ），１．１３（ｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９８．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７０１】

化合物３６７

Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

【化４０８】



367

１の手順に従って、Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（５０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（２５ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７５ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５８ｍｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）から、黄色固体としての所望の生成物３６７（３２．７ｍｇ、４９．０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｄｄ，Ｊ＝７１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｄｔ，Ｊ＝３０．０，６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．５５（ｍ，４Ｈ）

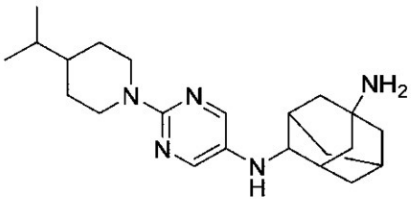
，１．５４－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．１４－０．９６（ｍ，４Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４４３．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７０２】

化合物３６８

Ｎ４－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アダマンタン－１，４－ジアミン

【化４０９】



368

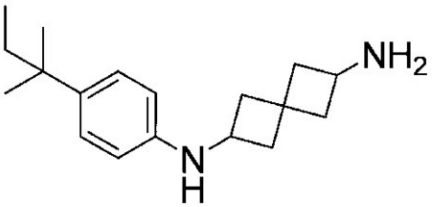
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソアダマンタン－１－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：０．３混合の白色粉末として収率２．１６％で標題化合物３６８（４．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３０１ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，３Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１０（ｍ，５Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝２８．３Ｈｚ，５Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，４Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４７０．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７０３】

化合物３６９

Ｎ２－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

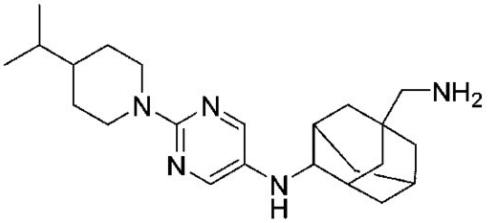
【化４１０】



369

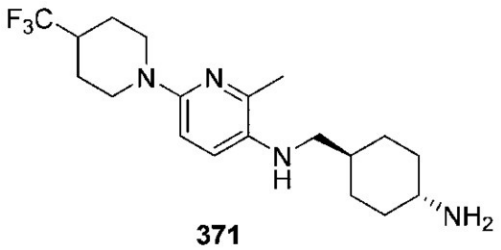
２０の手順に従って、４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）アニリン（１００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１１６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３８．５％で標題化合物３６９（４４．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０３－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．４４－６．３３（ｍ，２Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，７．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，７．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｔｄ，Ｊ＝１１．０，７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．９，１０．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１４（ｓ，６Ｈ），０．５９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２

７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０４】
化合物３７０
Ｎ－（５－（アミノメチル）アダマンタン－２－イル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン
【化４１１】



370

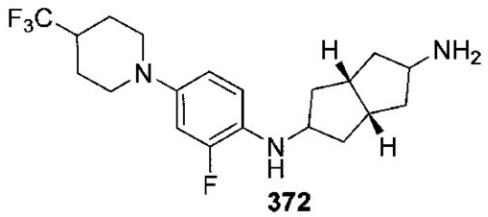
８４の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（２００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボン酸（２６０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）から、白色粉末として２工程の全収量６．８％で標題化合物３７０（８．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝６．８，６．２Ｈｚ，７Ｈ），１．６６（ｓ，５Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，６Ｈ），１．０６－１．０１（ｍ，３Ｈ），０．８４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，３．８Ｈｚ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９９．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０５】
化合物３７１
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン
【化４１２】



371

２０の手順に従って、２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（７０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（１１４ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率２３．６％で標題化合物３７１（２３．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．７７（ｍ，３Ｈ），２．６４（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，４Ｈ），１．４８（ｓ，３Ｈ），１．３６－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９１（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０６】
化合物３７２
（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ２－（２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン

【化４１３】



372

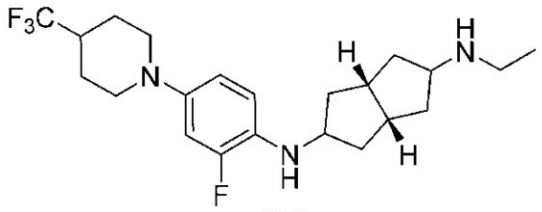
２０の手順に従って、２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及び（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２３７ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、３工程の全収量８．１％で、１：０．８混合の白色粉末として標題化合物３７２（１１．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．８７－６．６３（ｍ，３Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．２，６．６，３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｄｔｔ，Ｊ＝１７．２，８．７，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７０（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．１Ｈｚ，３Ｈ），１．４８（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，７．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０７】

化合物３７３

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ２－エチル－Ｎ５－（２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン

【化４１４】



373

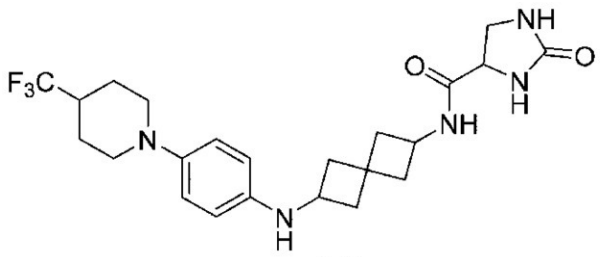
２０の手順に従って、２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及び（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２３７ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、３工程の全収量６．５％で、１：０．８混合の白色粉末として標題化合物３７３（７．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９０（ｓ，１Ｈ），６．８４－６．４９（ｍ，３Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝６．９，６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，４Ｈ），０．９５（ｓ，１Ｈ），０．８７－０．８０（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０８】

化合物３７４

２－オキソ－Ｎ－（６－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）イミダゾリジン－４－カルボキサミド

【化４１５】



374

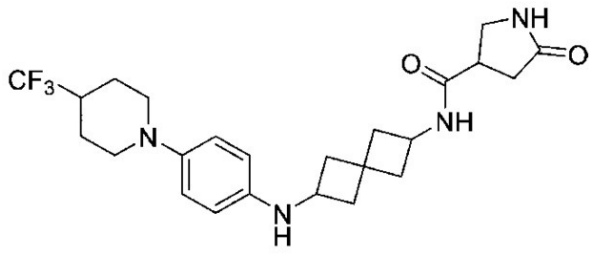
１の手順に従って、Ｎ２－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（２２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５０．７％で標題化合物３７４（３３．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．７Ｈｚ，３Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，６．１，１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ，４Ｈ），２．１６（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．９，１２．８，９．１Ｈｚ，３Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．５５（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．１Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４６６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０９】

化合物３７５

５－オキソ－Ｎ－（６－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ピロリジン－３－カルボキサミド

【化４１６】



375

１の手順に従って、Ｎ２－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（２２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率６８．６％で標題化合物３７５（４５．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），６．８０－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．４６－６．３４（ｍ，２Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，６．５，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｑｄ，Ｊ＝８．６，６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．２

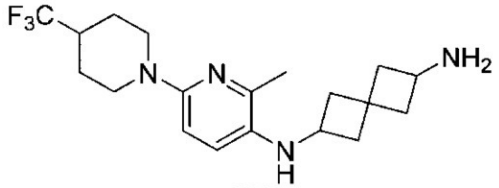
０（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｄｔ，Ｊ＝１１．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．６９（ｍ，７Ｈ），１．５５（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４６５．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１０】

化合物３７６

Ｎ２－（２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４１７】



376

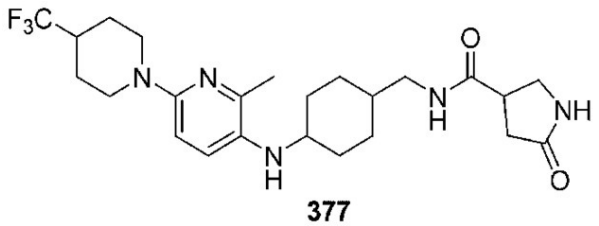
２０の手順に従って、２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（７０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（７９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１９．４％で標題化合物３７６（１９．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４７（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４１－２．１０（ｍ，７Ｈ），２．１０－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．５５（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６９．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１１】

化合物３７７

Ｎ－（（４－（（２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

【化４１８】



377

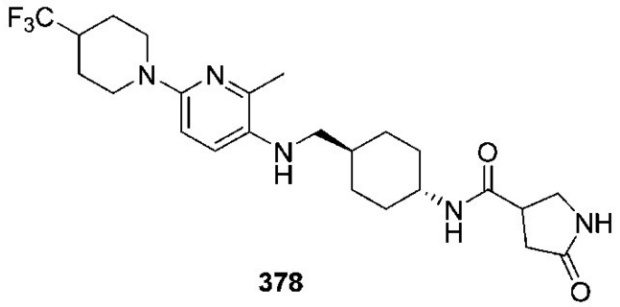
１０の手順に従って、Ｎ－（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）－２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（２１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１６．３％で標題化合物３７７（１０．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０５（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝９．９，６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６０－２．４３（ｍ，４Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０１（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１２】

化合物３７８

Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

【化４１９】



378

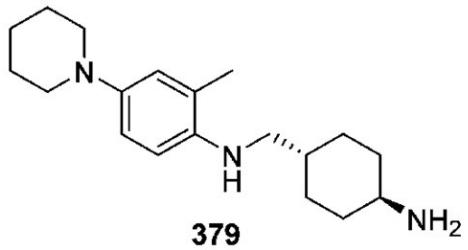
１０の手順に従って、Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（４０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（１７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）から、収率１６．３％で白色粉末として標題化合物３７８（１２．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｔｔ，Ｊ＝７．４，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，２．５Ｈｚ，３Ｈ），２．３８－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．４６（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２０－１．０５（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．９２（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１３】

化合物３７９

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－４－（ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４２０】

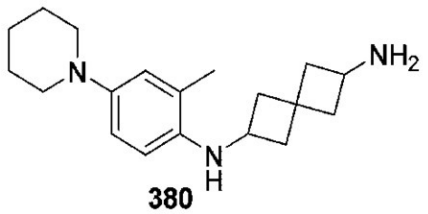


379

２０の手順に従って、２－メチル－４－（ピペリジン－１－イル）アニリン（４０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（５４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４９．５％で標題化合物３７９（２１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０１（ｓ，３Ｈ），６．６７（ｓ，２Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝２５．２Ｈｚ，５Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝５８．９Ｈｚ，７Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，３Ｈ），０．９８（ｑ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

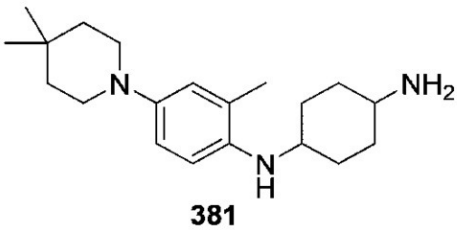
【０７１４】

化合物３８０
Ｎ２－（２－メチル－４－（ピペリジン－１－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化４２１】



380

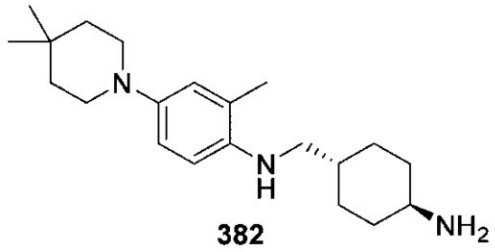
２０の手順に従って、２－メチル－４－（ピペリジン－１－イル）アニリン（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（５１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５９．２％で標題化合物３８０（２６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３０－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．２４－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｑ，Ｊ＝１０．４，９．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝３０．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３２－１．１７（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３００．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７１５】
化合物３８１
Ｎ１－（４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化４２２】



381

２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルアニリン（４０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（４５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４３．２％で標題化合物３８１（２２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９６（ｓ，３Ｈ），６．５５（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝６３．１Ｈｚ，５Ｈ），２．２３－１．８８（ｍ，６Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝４１．８Ｈｚ，４Ｈ），１．４５（ｓ，５Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７１６】
化合物３８２
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルアニリン

【化４２３】



382

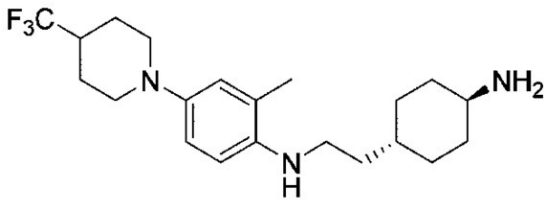
２０の手順に従って、４－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルアニリン（５５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（６４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率６４．２％で標題化合物３８２（３８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９６（ｓ，３Ｈ），７．３８－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝４８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝６３．１Ｈｚ，５Ｈ），２．０４（ｄｄ，Ｊ＝４３．５，１９．９Ｈｚ，６Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝４１．８Ｈｚ，４Ｈ），１．５６－１．３５（ｍ，５Ｈ），１．２８（ｓ，１Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１７】

化合物３８３

Ｎ－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）エチル）－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４２４】



383

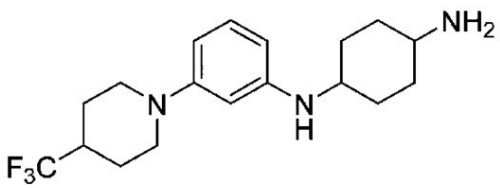
２０の手順に従って、２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（７０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－オキソエチル）シクロヘキシル）カルバメート（９５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率２３．５％で標題化合物３８３（１８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８８（ｓ，３Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｓ，２Ｈ），２．９３（ｓ，１Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，３Ｈ），１．８３（ｔ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，４Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，３Ｈ），１．０７－０．９２（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１８】

化合物３８４

Ｎ１－（３－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４２５】



384

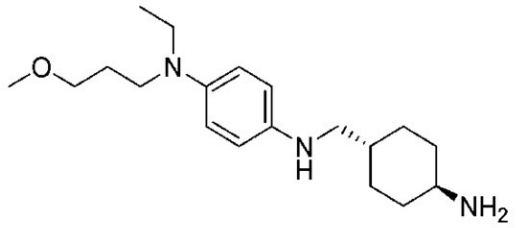
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートから、黄色固体としての標題化合物３８４（６４ｍｇ、５５．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９０（ｄ，Ｊ＝１２．０，１Ｈ），７．１３－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．３２（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｓ，１Ｈ），３．２５（ｓ，１Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝４．０，２Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．８５－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．３３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１９】

化合物３８５

Ｎ１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－Ｎ４－エチル－Ｎ４－（３－メトキシプロピル）ベンゼン－１，４－ジアミン

【化４２６】



385

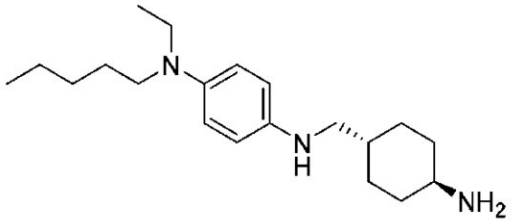
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（エチル（３－メトキシプロピル）アミノ）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（６８ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、紫色固体として総収率４７．９％で標題化合物３８５（２４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８８－６．３９（ｍ，４Ｈ），３．２３－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０８－０．９３（ｍ，７Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２０】

化合物３８６

Ｎ１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－Ｎ４－エチル－Ｎ４－ペンチルベンゼン－１，４－ジアミン

【化４２７】



386

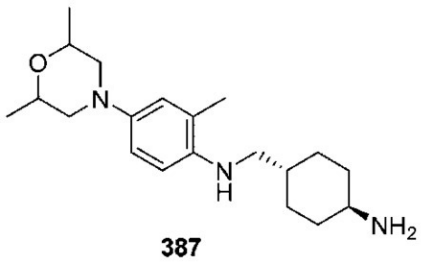
１－２の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（エチル（ペンチル）アミノ）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（７７ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、紫色固体として総収率７１．５％で標題化合物３８６（４１．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７０－６．４７（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．９２－２．７３（ｍ，４Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．２５（ｍ，３Ｈ），０．９７－０．９１（ｍ，４Ｈ），０．８６－０．７５（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２１】

化合物３８７

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルアニリン

【化４２８】



387

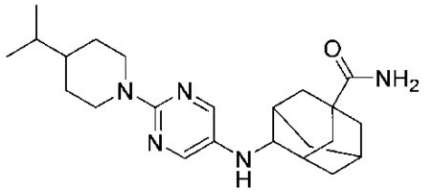
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（８８ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、紫色固体として総収率５７．０％で標題化合物３８７（３８．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２３（ｓ，３Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），３．６２（ｄｑｄ，Ｊ＝１２．４，６．０，２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，１Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２２】

化合物３８８

４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）アダマンタン－１－カルボキサミド

【化４２９】



388

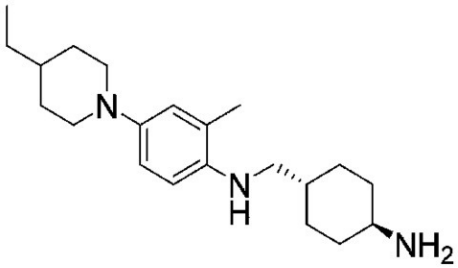
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボキサミド（７３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４７．８％で標題化合物３８８（３４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．７２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，３Ｈ），１．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，６．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．０７（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２３】

化合物３８９

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（４－エチルピペリジン－１－イル）－２－メチルアニリン

【化４３０】



389

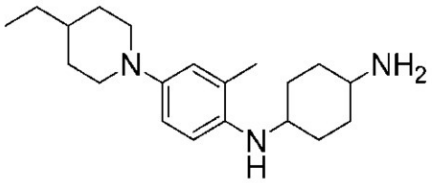
２０の手順に従って、４－（４－エチルピペリジン－１－イル）－２－メチルアニリン（７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（８３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から、収率２８．４％で淡ロージーブラウン色粉末として標題化合物３８９（１８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９８（ｓ，３Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），２．９２（ｓ，４Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝２２．８Ｈｚ，３Ｈ），１．８５（ｓ，４Ｈ），１．５５（ｓ，２Ｈ），１．２９（ｑ，Ｊ＝１４．１，１３．６Ｈｚ，５Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２４】

化合物３９０

Ｎ１－（４－（４－エチルピペリジン－１－イル）－２－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４３１】



390

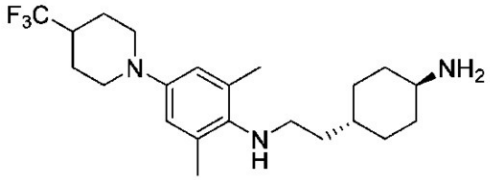
２０の手順に従って、４－（４－エチルピペリジン－１－イル）－２－メチルアニリン（７０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（７５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から、収率５４．６％で淡ロージーブラウン色粉末として標題化合物３９０（２９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０４（ｓ，３Ｈ），６．６５（ｓ，２Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，１Ｈ），３．４８（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝２２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．１１（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝３２．９Ｈｚ，６Ｈ），１．４４（ｑ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．４Ｈｚ，６Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２５】

化合物３９１

Ｎ－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）エチル）－２，６－ジメチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４３２】



391

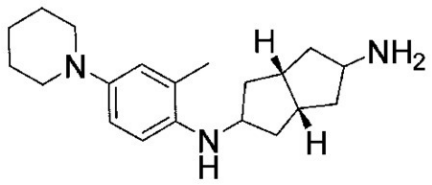
２０の手順に従って、２，６－ジメチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－オキソエチル）シクロヘキシル）カルバメート（８３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から、淡黄色粉末として収率１７．５％で標題化合物３９１（１１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７４（ｓ，３Ｈ），６．５６（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｓ，６Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｓ，２Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２６】

化合物３９２

（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ２－（２－メチル－４－（ピペリジン－１－イル）フェニル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン

【化４３３】



392

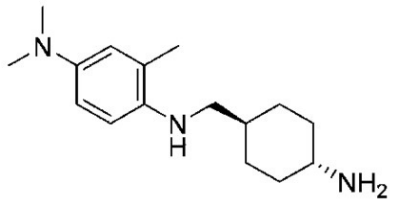
２０の手順に従って、２－メチル－４－（ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及び（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２７８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：１混合の白色固体として、３工程の総収率１５．３％で標題化合物３９２（３２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３９（ｓ，３Ｈ），７．６５－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝６８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，２Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１１（ｓ，４Ｈ），１．７７（ｓ，４Ｈ），１．５８（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝１１．９，１１．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｓ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２７】

化合物３９３

Ｎ^{1}－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－Ｎ４，Ｎ４，２－トリメチルベンゼン－１，４－ジアミン

【化４３４】



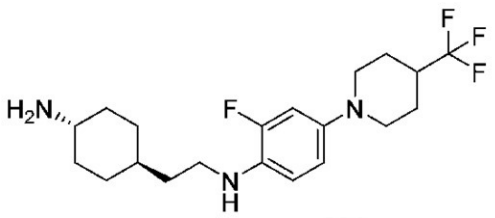
化合物２４の手順に従って、標題化合物３９３（１５．２ｍｇ）を紫色固体として総収率５０．２％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７８（ｓ，３Ｈ），７．２７－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．６４－６．４８（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｓ，６Ｈ），２．９６－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．１９（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２８】

化合物３９４

Ｎ－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）エチル）－２－フルオロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４３５】



394

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（（２－フルオ

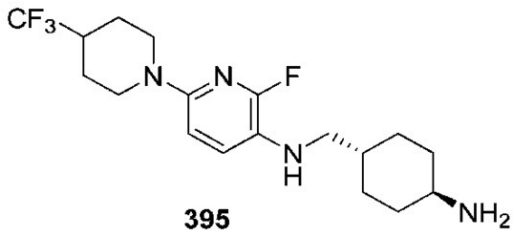
ロ－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）エチル）シクロヘキシル）カルバメートから、白色固体としての所望の生成物３９４（１９．７ｍｇ、２６．６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８１（ｓ，３Ｈ），６．７５－６．６６（ｍ，１Ｈ），６．６１－６．５０（ｍ，２Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），３．５４－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．５１（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｑ，Ｊ＝１３．０，１１．９Ｈｚ，４Ｈ），１．０１－０．８６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２９】

化合物３９５

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－フルオロ－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン

【化４３６】



395

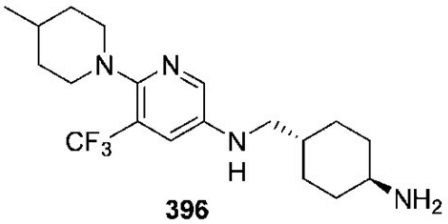
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－フルオロ－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１４０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物３９５（９．５ｍｇ、８．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．１７－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝７．６，１Ｈ），４．０４－４．０１（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．６３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８１（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３０】

化合物３９６

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－アミン

【化４３７】



396

標題化合物３９６（２８．１ｍｇ、１７．８％）。３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５ｍＬ）の溶液に。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．

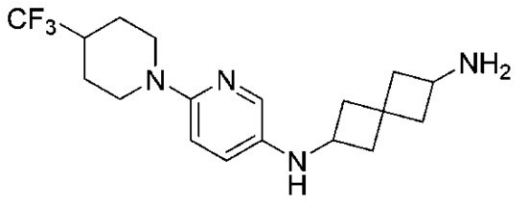
０９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．７５（ｍ，３Ｈ），１．８６（ｂｒ，４Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１６（ｍ，４Ｈ），１．０６－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３１】

化合物３９７

Ｎ２－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４３８】



397

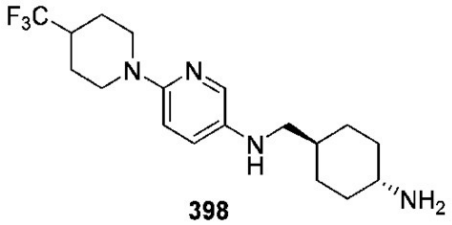
２０の手順に従って、６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（７０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（７７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４７．４％で標題化合物３９７（４２．９ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３０－８．１４（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｐ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．８３（ｑ，Ｊ＝８．２，７．８Ｈｚ，４Ｈ），１．４５（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３２】

化合物３９８

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン

【化４３９】



398

２０の手順に従って、６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン（８０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（８５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５６．８％で標題化合物３９８（５０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９８－７．８４（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．４

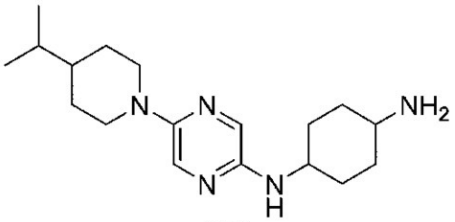
４（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０９－０．９０（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７３３】

化合物３９９

Ｎ１－（５－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４４０】



399

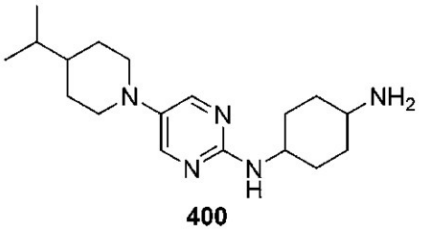
１－２の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１３０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率２９．３％で標題化合物３９９（２９．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７０－７．５４（ｍ，２Ｈ），６．１１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（２，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，４Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５５（ｓ，１Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．１６－１．１１（ｍ，３Ｈ），０．８３（ｓ，３Ｈ），０．８２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７３４】

化合物４００

Ｎ１－（５－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４４１】

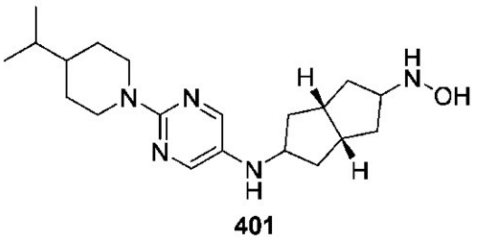


400

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（４８ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率３０．７％で標題化合物４００（１１．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｓ，２Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｓ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．７１－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，３．６Ｈｚ，４Ｈ），１．０３（ｓ，１Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

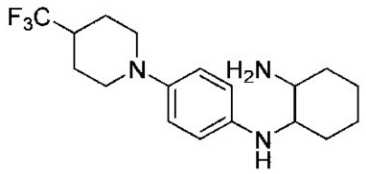
【０７３５】

化合物４０１
Ｎ－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（ヒドロキシアミノ）オクタヒドロペンタレン－２－イル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン
【化４４２】



401

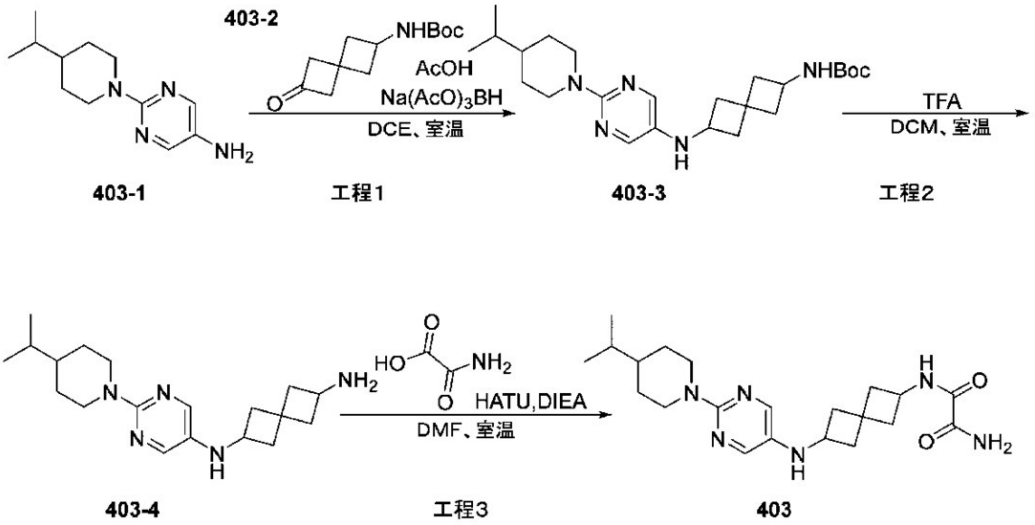
化合物１の手順に従って、標題化合物４０１（６．９ｍｇ）を黄色固体として総収率３８．３％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．９３（ｓ，２Ｈ），４．５５－４．４６（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．１３（ｍ，４Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７３６】
化合物４０２
Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，２－ジアミン
【化４４３】



402

化合物２４の手順に従って、ロージーブラウン色固体として総収率７０．７％で標題化合物４０２（２４．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．２４（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７３７】
化合物４０３
Ｎ１－（６－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）オキサルアミド

【化４４４】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（４０３－３）の調製

ＤＣＥ（１５ｍＬ）中の２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（２２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（２２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、１滴のＡｃＯＨを加えた。次いで、混合物を室温で３０分間撹拌した。Ｎａ（ＡｃＯ）$_3$ＢＨ（４２４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ／ＰＥ＝１／２）によって精製して、所望の生成物（２３５ｍｇ、５４．８％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：４３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３８】

工程２．Ｎ^2－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン（４０３－４）の調製

ＤＣＭ（３．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（２３５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を加えた。次いで、溶液を室温で３０分間撹拌し、濃縮した。５ｍＬの水を加えた。濾過のｐＨを炭酸ナトリウム溶液で８～９に調整した。その後、混合物をＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／５）によって精製して、所望の生成物（１７６ｍｇ、９２．２％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３９】

工程３．Ｎ^1－（６－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）オキサルアミド（４０３）の調製

ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の２－アミノ－２－オキソ酢酸（８．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３８．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（３８．７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。続いて、Ｎ^2－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン（３３．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で１０時間撹拌した。５．０ｍＬの水を加えた。その後、混合物をＤＣＭ（５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５．０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。残

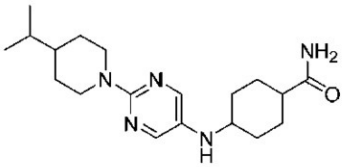
渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／１０）によって精製して、所望の生成物４０３（１０．９ｍｇ、１８．６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１０（ｍ，６Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０１（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４０】

化合物４０４

４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化４４５】



404

【０７４１】

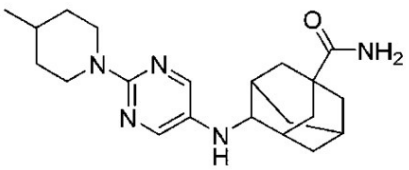
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（７０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキサミド（７３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３４．７％で標題化合物４０４（３２．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４２（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｄｑ，Ｊ＝９．３，５．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，９．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，３Ｈ），１．５９－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２５－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０２（ｍ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４１】

化合物４０５

４－（（２－（４－メチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）アダマンタン－１－カルボキサミド

【化４４６】



405

２０の手順に従って、２－（４－メチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（４０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボキサミド（４６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１３．５％で標題化合物４０５（６．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９

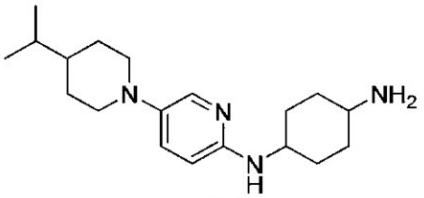
１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．６１（ｍ，３Ｈ），１．９４（ｄｄ，Ｊ＝２６．９，１４．２Ｈｚ，５Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，４Ｈ），１．７１（ｓ，２Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．０４－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４２】

化合物４０６

N^{1}－（５－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４４７】



406

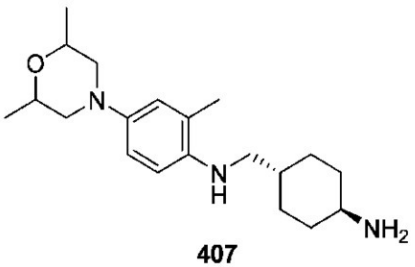
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（５－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、淡褐色固体としての標題化合物４０６（２１．１ｍｇ、１８．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．５９（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｔ，Ｊ＝９．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４４－６．２９（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．３０（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．５６（ｍ，７Ｈ），１．５４－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．１７－０．９７（ｍ，４Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４３】

化合物４０７

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルアニリン

【化４４８】



407

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１２２ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率６５．３％で標題化合物４０７（６１．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３０－８．１５（ｍ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｓ，１Ｈ），２．７２（ｄｄ，Ｊ＝２２．０，８．８Ｈｚ，４Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．９８－

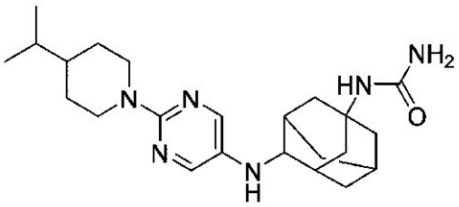
１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，１Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４４】

化合物４０８

１－（４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）アダマンタン－１－イル）尿素

【化４４９】



408

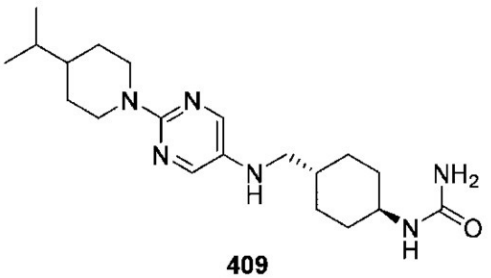
２４３の手順に従って、Ｎ^{4}－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アダマンタン－１，４－ジアミン（４６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びフェニルカルバメート（２４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１３．５％で標題化合物４０８（６．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），５．７２（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，３Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，６Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．１Ｈｚ，２Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４５】

化合物４０９

１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）尿素

【化４５０】



409

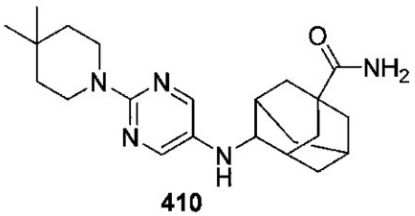
２４３の手順に従って、Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（５１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びフェニルカルバメート（２５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１４．２％で標題化合物４０９（６．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｓ，２Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，１Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｓ，１Ｈ），１．０８（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９９（ｑ，Ｊ＝１１．８，１１．０Ｈｚ，４Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，

６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物４１０

４－（（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）アダマンタン－１－カルボキサミド

【化４５１】



410

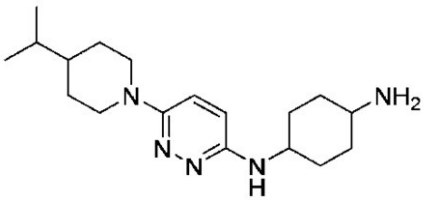
２０の手順に従って、２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（６８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボキサミド（４１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１２．０９％で標題化合物４１０（８．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，４Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｓ，１Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３３－１．２５（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４６】

化合物４１１

Ｎ^{1}－（６－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４５２】



411

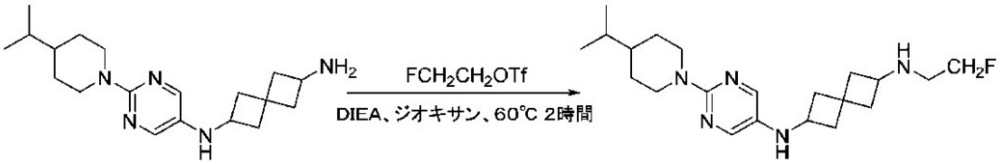
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、オフホワイト色固体としての標題化合物４１１（８．４ｍｇ、１７．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝３９．５，９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．０５（ｍ，６Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４７】

化合物４１２

Ｎ２－（２－フルオロエチル）－Ｎ６－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４５３】

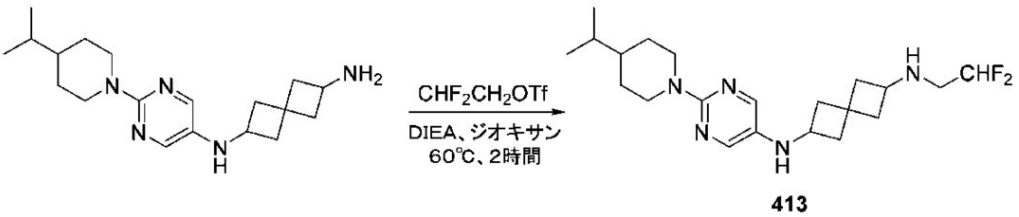


ＴＥＡ（９２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、２－フルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（１１９ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－Ｎ－［２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル］スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン塩酸塩（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を６０℃に２時間加熱し、次いで混合物を真空中で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、５％～２０％）により精製して、所望の生成物４１２（６．７ｍｇ、５．８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．８１（ｓ，２Ｈ），４．７３－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，７．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１１（ｍ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物４１３

Ｎ２－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ６－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４５４】

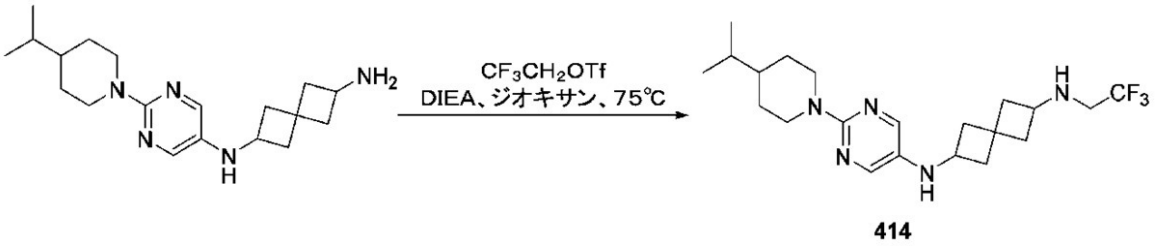


ＤＩＥＡ（１１８ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（１３０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２－Ｎ－［２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル］スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン塩酸塩（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、混合物を真空中で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、５％～２０％）により精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（８．７ｍｇ、７．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．８１（ｓ，２Ｈ），６．１３（ｄｄ，Ｊ＝５５．６，５２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５７－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，８．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｍ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物４１４

Ｎ２－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）－Ｎ６－（２，２，２－トリフルオロエチル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４５５】



414

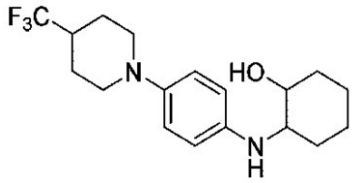
ＤＩＥＡ（１０６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエチルトリフレート（１２７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－Ｎ－［２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル］スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン塩酸塩（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を室温で２時間撹拌し、次いで混合物を真空中で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、５％～２０％）により精製して、所望の生成物（３．３ｍｇ、２．９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，６．３，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｍ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４８】

化合物４１５

２－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－オール

【化４５６】



415

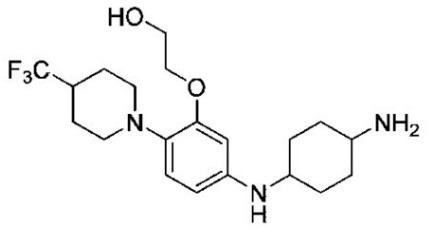
化合物４の手順に従って、白色固体として総収率６０．１％で標題化合物４１５（２０．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７４９】

化合物４１６

（５－（（４－アミノシクロヘキシル）アミノ）－２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール

【化４５７】



416

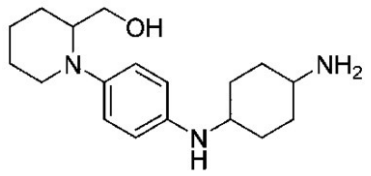
化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率７２．５％で標題化合物４１６（４３．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．６６（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．３４（ｍ，１０Ｈ），１．２６－１．０９（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５０】

化合物４１７

（１－（４－（（４－アミノシクロヘキシル）アミノ）フェニル）ピペリジン－２－イル）メタノール

【化４５８】



417A
417B

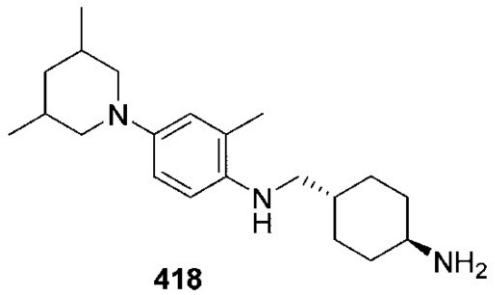
化合物２４の手順に従って、標題化合物４１７を調製した。混合物を分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５ｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１０％－３５％－９５％－９５％－０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）により精製して、化合物４１７Ａ（Ｒｔ＝８．５２分）を収率３７．８％で灰色固体として、４１７Ｂ（Ｒｔ＝９．６４分）を収率１２．２％で灰色固体として得た。４１７Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６１－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．２０（ｍ，６Ｈ），１．１８－１．０３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４１７Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２１－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．２３－１．０５（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５１】

化合物４１８

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－フルオロ－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン

【化４５９】



418

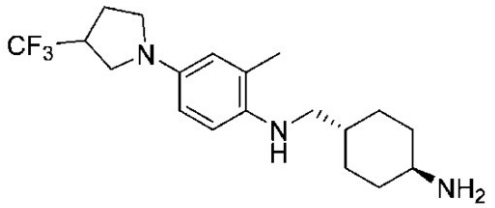
２４の手順に従って、（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４１８（１４．１ｍｇ、２２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝６．６５（ｓ，２Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），３．３０（ｓ，９Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，１Ｈ），１．２４（ｓ，２Ｈ），１．０８（ｓ，１Ｈ），０．８７（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５２】

化合物４１９

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－４－（３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）アニリン

【化４６０】



419

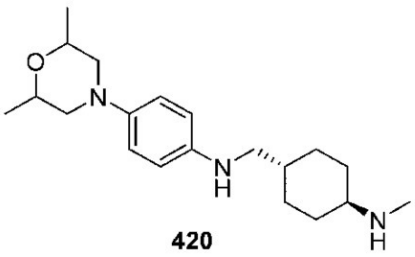
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－メチル－４－（３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１６０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、紫色固体として標題化合物４１９（４５．１ｍｇ、３５．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．４０（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１１（ｍ，３Ｈ），２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．５２（ｓ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．００（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５３】

化合物４２０

４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチルアミノ）シクロヘキシル）メチル）アニリン

【化４６１】



420

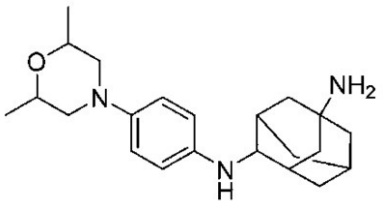
２３の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）及びＬＡＨ（０．３ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）から、白色固体としての標題化合物４２０（４．２ｍｇ、５％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７３－６．６４（ｍ，２Ｈ），６．４８－６．３９（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１８（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），１．０１－０．７８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５４】

化合物４２１

Ｎ^{4}－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アダマンタン－１，４－ジアミン

【化４６２】



421A
421B

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アミノ）アダマンタン－１－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物４２１Ａ（Ｒｔ＝７．５分）（１７ｍｇ、２１．７％）及び白色固体としての化合物４２１Ｂ（Ｒｔ＝８．７６分）（１１．４ｍｇ、１４．６％）を調製し、これを分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－３０％－９５％－９５％－０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３分）で精製した。４２１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７２－６．６４（ｍ，２Ｈ），６．５５－６．４７（ｍ，２Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．７４－１．４５（ｍ，７Ｈ），１．２７－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４２１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７２－６．６４（ｍ，２Ｈ），６．５６－６．４７（ｍ，２Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），１

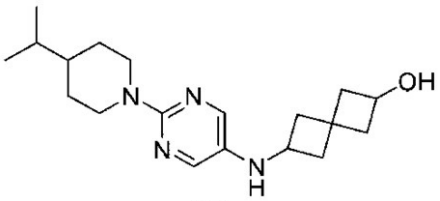
．６８－１．５１（ｍ，５Ｈ），１．４６－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７５５】

化合物４２２

６－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

【化４６３】



422

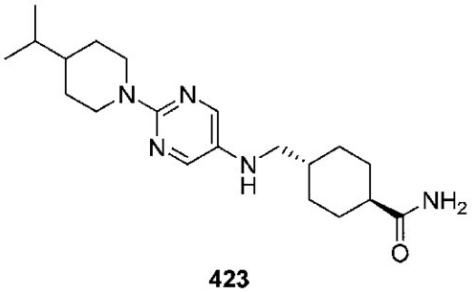
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び６－ヒドロキシスピロ［３．３］ヘプタン－２－オン（３４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４３．０７％で標題化合物４２２（３２．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．７７（ｓ，２Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，７．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，７．９，３．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．７，６．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．０６（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，４．２Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７５６】

化合物４２３

（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）メチル）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化４６４】



423

１０の手順に従って、（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）メチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びアンモニア（０．５００ｍＬ）から、白色粉末として収率１７．０％で標題化合物４２３（８．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８７（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝５３．１，１３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，

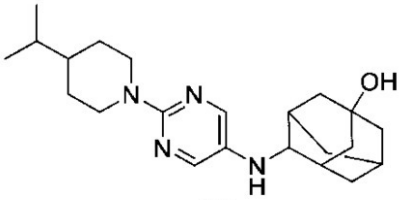
Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝４６．９，３０．３，１２．６Ｈｚ，８Ｈ），１．４１（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｓ，７Ｈ），１．１６－１．００（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．８１（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５７】

化合物４２４

４－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）アダマンタン－１－オール

【化４６５】



424

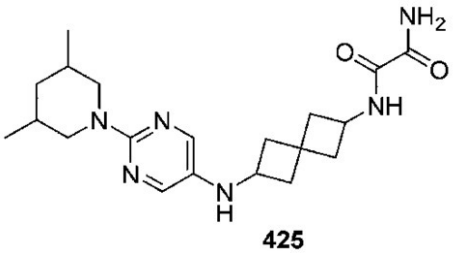
２０の手順に従って、２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び５－ヒドロキシアダマンタン－２－オン（４５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３４．０１％で標題化合物４２４（２８．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９０（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，２．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝３０．４Ｈｚ，３Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６５－１．４９（ｍ，７Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．１Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５８】

化合物４２５

Ｎ１－（６－（（２－（３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）オキサルアミド

【化４６６】



425

１０の手順に従って、Ｎ２－（２－（３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン（１８ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－２－オキソ酢酸（６ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率２１．７％で標題化合物４２５（４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．５４（ｍ，３Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，２Ｈ），１．

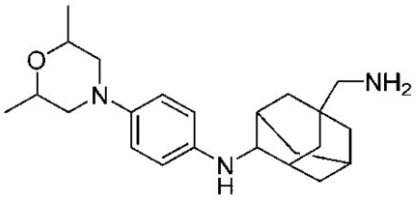
１９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），０．８５（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．５Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８７．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７５９】

化合物４２６

５－（アミノメチル）－Ｎ－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アダマンタン－２－アミン

【化４６７】



426

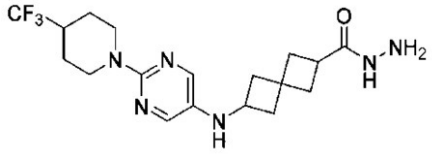
８４の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）アニリン（７０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボン酸（９９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）から、白色粉末として、２工程の全収量２６．７％で標題化合物４２６（２８．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１（ｓ，２Ｈ），６．７５（ｓ，２Ｈ），６．５８（ｓ，２Ｈ），５．０８（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ），１．９８（ｓ，４Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，２Ｈ），１．４９（ｓ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７６０】

化合物４２７

６－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボヒドラジド

【化４６８】

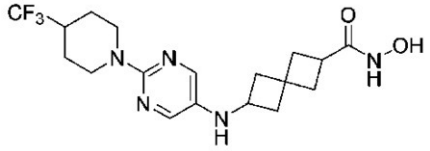


427

１の手順に従って、６－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、水酸化ヒドラジニウム溶液（２３ｍｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４５ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）から、黄色固体として総収率１６．４％で標題化合物４２７（５．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．０１（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，２Ｈ），４．５４－４．１１（ｍ，７Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔｄ，Ｊ＝６．８，３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．８Ｈｚ，３Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ），１．６７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，５．２Ｈｚ，８Ｈ），０．８６－０．７８（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

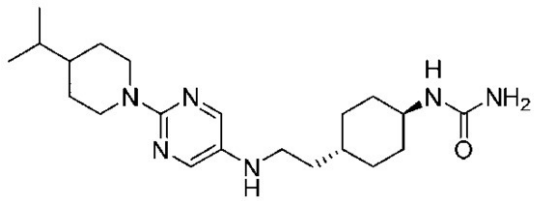
【０７６１】

化合物４２８
Ｎ－ヒドロキシ－６－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド
【化４６９】



428

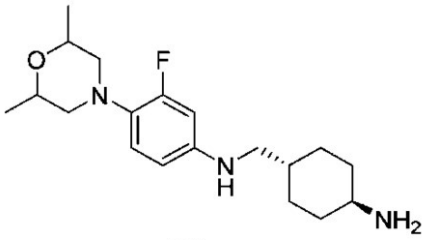
１の手順に従って、６－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１１ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４５ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）から、黄色固体として総収率２２．４％で標題化合物４２８（７．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．３７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，２Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．２６（ｑ，Ｊ＝５．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝２２．０，１１．２，８．４Ｈｚ，３Ｈ），１．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．０，８．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．６７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．０Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４００．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７６２】
化合物４２９
１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）エチル）シクロヘキシル）尿素
【化４７０】



429

１７８の手順に従って、Ｎ－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）エチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン（１００ｍｇ、０．２８９４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、ＴＭＳＮＣＯ（３３．３４ｍｇ、０．２８９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（８７．８５ｍｇ、０．８６８２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（７．０７ｍｇ、０．０５７９ｍｍｏｌ）から、標題化合物４２９（４．４ｍｇ、３．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｓ，２Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６１（ｍ，６Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．１３（ｍ，８Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８９．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７６３】
化合物４３０
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメ

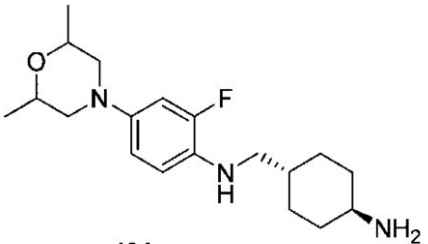
チルモルホリノ）－３－フルオロアニリン
【化４７１】



430

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物４３０（１０ｍｇ、１２．９％）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５３－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．０３－０．８６（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６４】
化合物４３１
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロアニリン
【化４７２】

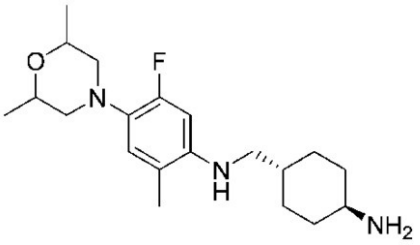


431

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物４３１（２０．９ｍｇ、２７．１％）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ６．７７－６．６８（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．５２（ｍ，２Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），１．０４－０．８４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６５】
化合物４３２
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－５－フルオロ－２－メチルアニリン

【化４７３】



433

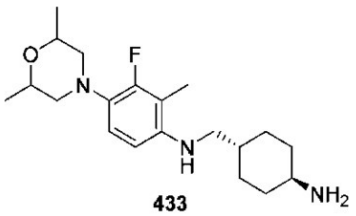
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－５－フルオロ－２－メチルフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（８０ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、ピンク色固体として総収率６６．１％で標題化合物４３２（４１．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４０－８．２２（ｍ，３Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．０３－０．９２（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６６】

化合物４３３

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロ－２－メチルアニリン

【化４７４】



433

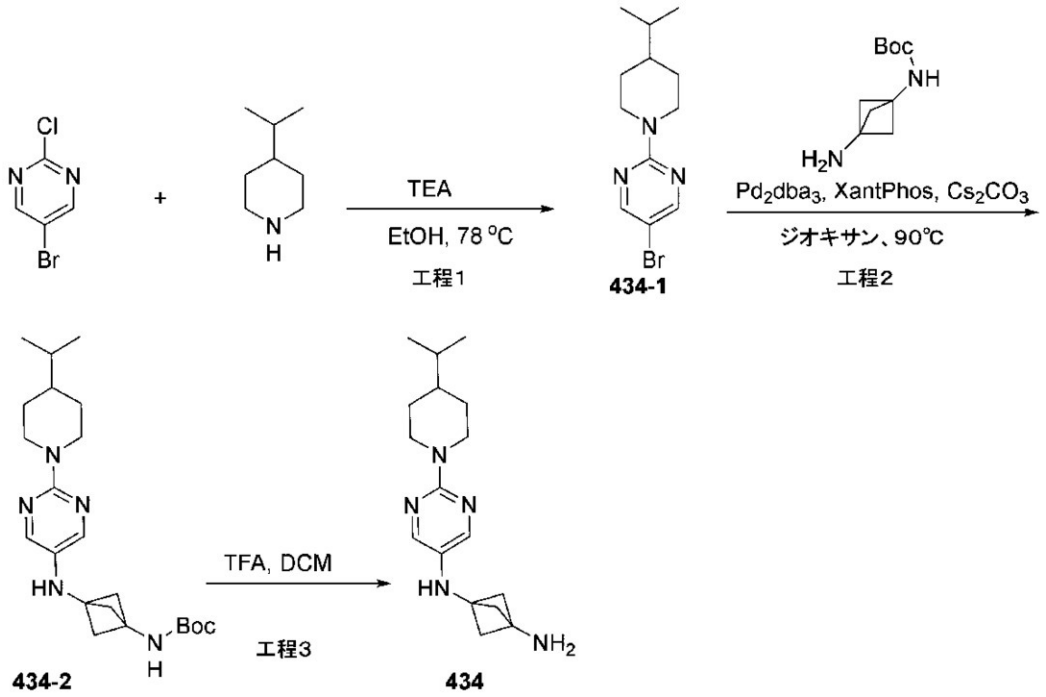
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロ－２－メチルフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（７０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、緑色固体として総収率４３．１％で標題化合物４３３（２３．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３２（ｓ，３Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．０４－０．９１（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６７】

化合物４３４

Ｎ１－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１，３－ジアミン

【化４７５】



工程１．５－ブロモ－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン（４３４－１）の調製

エタノール（２ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロピリミジン（２００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、トリメチルアミン（２０２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）及び４－イソプロピルピペリジン（１２７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下、７８℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、高速シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル５／１）によって精製して、所望の生成物５－ブロモ－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン（１２５ｍｇ、４４．２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：２８４，２８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６８】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（４３４－２）の調製

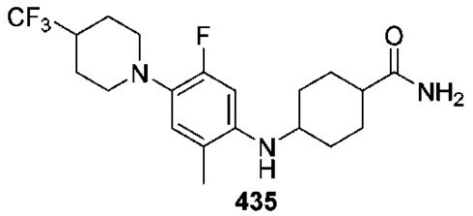
ジオキサン（３ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン（１１０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、Cs_2Co_3（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びキサントホス（４０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物に、窒素ガスを３分間吹き込み、次いで９０℃で一晩撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（３０ｍｇ）、Cs_2CO_3（５０ｍｇ）、Pd_2dba_3（９ｍｇ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ（２０ｍｇ）を加え、混合物を１６時間撹拌した。出発物質はまだ少量残っており、反応物を冷却し、水で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　２０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（４６ｍｇ、２８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６９】

工程３．Ｎ１－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イ

ル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１，３－ジアミン（４３４）の調製
ジクロロメタン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）カルバメート（４５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を添加し、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール１５／１）によって精製して、標題化合物Ｎ１－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１，３－ジアミン４３４（１．５ｍｇ、４．５％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．１２（ｓ，２Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８２－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｓ，２Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），１．７６－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．２９－１．０５（ｍ，９Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

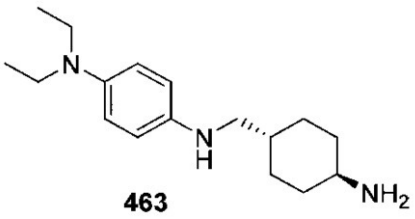
【０７７０】
化合物４３５
４－（（５－フルオロ－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド
【化４７６】



435

４の手順に従って、５－フルオロ－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（７６．３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、標題化合物４３５（３７．９ｍｇ、２６．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１５（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，１０．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｔｔ，Ｊ＝７．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．５４（ｍ，１０Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０１．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７１】
化合物４３６
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－フルオロ－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－アミン
【化４７７】



463

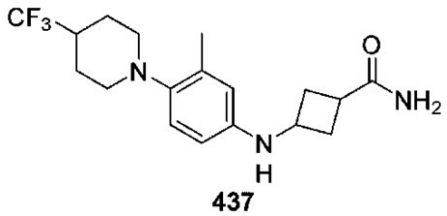
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（ジエチルアミノ）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１９０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４６３（１４．１ｍｇ、２２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝６．５９（ｄ，Ｊ＝８．８，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．８，２Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝７．２，４Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝４．４，２Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７２】

化合物４３７

３－（（３－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボキサミド

【化４７８】



437

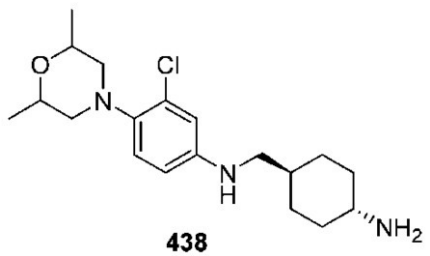
１の手順に従って、３－（｛３－メチル－４－［４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル］フェニル｝アミノ）シクロブタン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（３０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（８５ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１６０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）から、黄色固体として標題化合物４３７（２７．５ｍｇ、２７．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１７（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，３．７Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７３】

化合物４３８

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－３－クロロ－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）アニリン

【化４７９】



438

２０の手順に従って、３－クロロ－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）アニリン（７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（９９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４

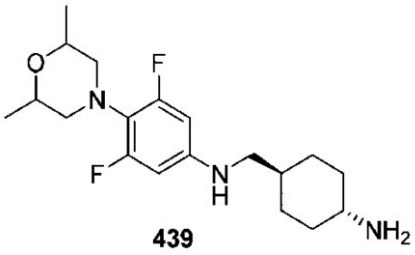
０．０７％で標題化合物４３８（４１．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０４－７．８４（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｄｑｄ，Ｊ＝１２．６，６．２，２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，９．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），１．００（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７４】

化合物４３９

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３，５－ジフルオロアニリン

【化４８０】



439

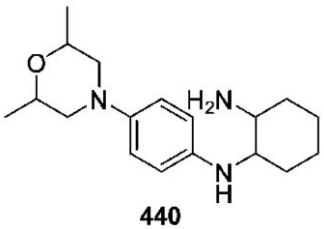
２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３，５－ジフルオロアニリン（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（１７５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３１．６７％で標題化合物４３９（４６．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．３１（ｓ，２Ｈ），６．２２－５．９８（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｄｔｄ，Ｊ＝８．６，６．１，２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３６－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．０１－０．９１（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７５】

化合物４４０

Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）シクロヘキサン－１，２－ジアミン

【化４８１】



440

２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）アニリン（６４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率２０．９％で標題化合物４４０（２０．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９２（ｓ，２Ｈ），６．８２－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．６７－６．５７（ｍ，２Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．２，６．９，３．４Ｈｚ，２Ｈ）

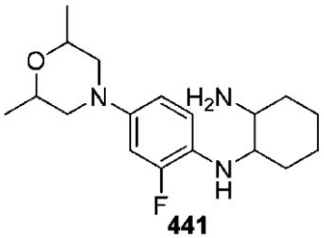
，３．３３－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｓ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，１０．３，１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝３４．１，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝２３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｑ，Ｊ＝１２．３，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｑ，Ｊ＝１１．１，１０．７Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１０－１．００（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７６】

化合物４４１

Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジアミン

【化４８２】



441

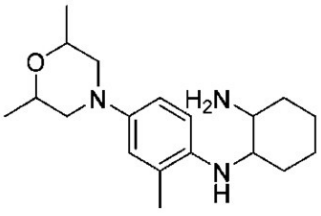
２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロアニリン（７１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１０．６％で標題化合物４４１（１０．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８９（ｓ，２Ｈ），６．８４－６．７１（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｓ，１Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝２９．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７７】

化合物４４２

Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジアミン

【化４８３】



442

２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルアニリン（６９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソシクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３４．５％で標題化合物４４２（３３．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８８（ｓ，２Ｈ），６．７９－６．５０（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝３７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，６Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１

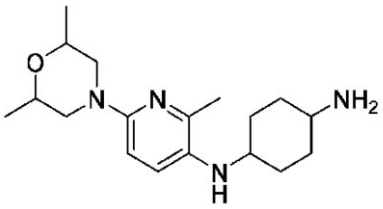
．５９（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７８】

化合物４４３

Ｎ１－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４８４】



443

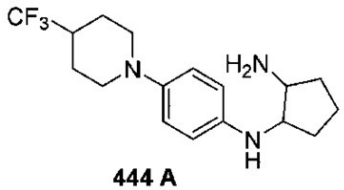
２０の手順に従って、６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（７２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率２４．６％で標題化合物４４３（１７．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１６（ｄ，Ｊ＝２１．０Ｈｚ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｓ，１Ｈ），２．９４（ｓ，１Ｈ），２．３８－２．１２（ｍ，５Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．６０（ｓ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７９】

化合物４４４

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロペンタン－１，２－ジアミン

【化４８５】



444 A

444 B

２０の手順に従って、４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソシクロペンチル）カルバメート（６１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）から、標題化合物４４４Ａ（１２ｍｇ）を白色粉末として収率１７．９％で調製し、化合物４４４Ｂ（２３ｍｇ）を白色粉末として収率３６％で調製した。４４４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｑ，Ｊ＝１１．１，６．３，５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），０．９９－０．８２（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４４４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（

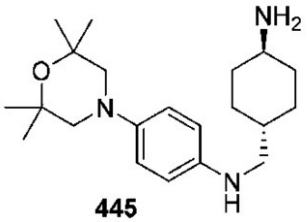
ｔｔ，Ｊ＝１３．９，７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｄｐ，Ｊ＝２１．７，８．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．３Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８０】

化合物４４５

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，２，６，６－テトラメチルモルホリノ）アニリン

【化４８６】



445

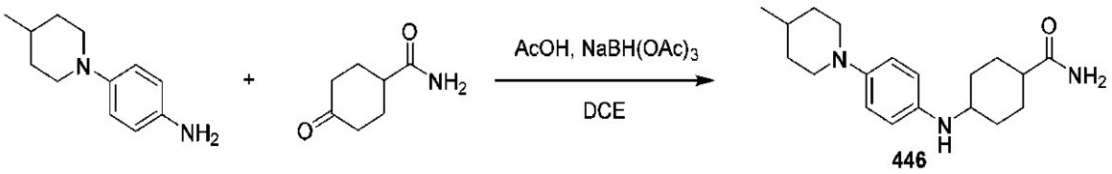
化合物３５４の手順に従って、標題化合物４４５（３１．５ｍｇ）を暗青色固体として総収率６０．９％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_{5}$）δ　７．０４－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．８４（ｍ，２Ｈ），５．１９（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．１５（ｍ，１６Ｈ），１．０７－０．９５（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８１】

化合物４４６

４－（（４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化４８７】



446

ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の４－（４－メチルピペリジン－１－イル）アニリン（５０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキサミド（５１ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）の溶液を室温で３０分間撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１３０ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；ＡＣＮ／水（０．５％ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ）＝５０％－７７％－９５％－９５％－０％、０分－８分－８．５分－９．５分－１１分）により精製して、所望の生成物４４６Ａ（Ｒｔ＝６．１分）を白色固体（２４．６ｍｇ、３１．１％）として、４４６Ｂ（Ｒｔ＝７．１分）を白色固体（２７．１ｍｇ、３３．３％）として得た。４４６Ａ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９－６．６３（ｍ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｔｄｔ，Ｊ＝１１．２，７．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１１

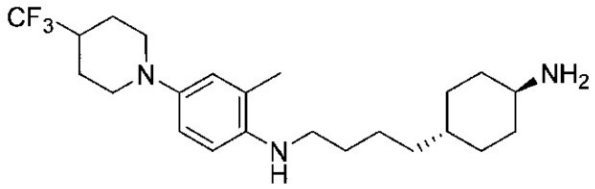
．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｄｄｑ，Ｊ＝２７．２，１２．０，３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｑｄ，Ｊ＝１３．０，３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１３－０．９９（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．４４６Ｂ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１６（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｓ，４Ｈ），１．８３－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．３５（ｍ，５Ｈ），１．２５（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，３．６Ｈｚ，２Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８２】

化合物４４７

Ｎ－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）ブチル）－２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン

【化４８８】



447

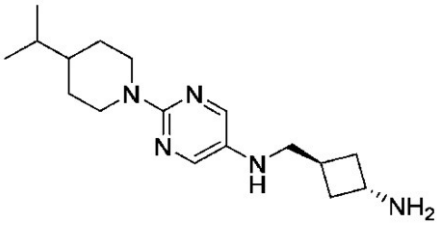
１０５の手順に従って、ＢＨ$_{3}$－ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－（（１ｒ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）－Ｎ－（２－メチル－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）ブタンアミド（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から、白色固体としての標題化合物４４７（１７．４ｍｇ、２３．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８０（ｓ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，７．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，４Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３２－１．１９（ｍ，６Ｈ），１．０７－０．９５（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８３】

化合物４４８

Ｎ－（（（１ｒ，３ｒ）－３－アミノシクロブチル）メチル）－２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－アミン

【化４８９】



448

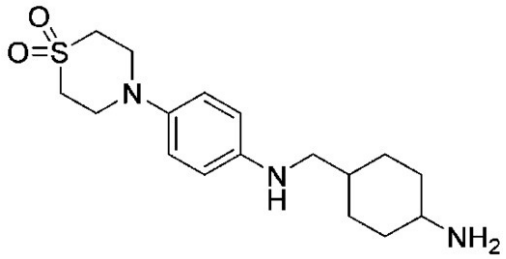
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，３ｒ）－３－（（（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）アミノ）メチル）シクロブチル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４４８（２８．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．８９（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２２－１．１３（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８４】

化合物４４９

４－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）メチル）アミノ）フェニル）チオモルホリン１，１－ジオキシド

【化４９０】



449

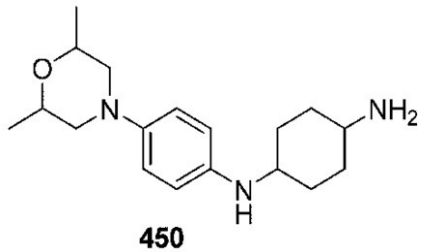
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（（４－（１，１－ジオキシドチオモルホリノフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４４９（１２２ｍｇ、６６．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　６．８３（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），３．５８（ｓ，４Ｈ），３．１１（ｓ，４Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝６．４，２Ｈ），２．６２（ｓ，１Ｈ），１．９０－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｓ，１Ｈ），１．３８（ｓ，１Ｈ），１．２０－０．９４（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８５】

化合物４５０

Ｎ^{1}－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４９１】



450

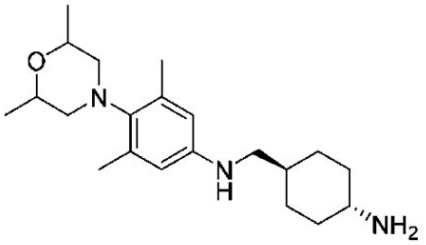
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートから、黄色固体としての所望の生成物４５０を調製した（２１．５ｍｇ、２４．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．９３（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．

９４（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５－３．２（ｍ，６Ｈ），１．６－１．５（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，６Ｈ），０．７１－０．６４（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．２［Ｍ＋Ｈ］＋

化合物４５１

（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３，５－ジメチルアニリン

【化４９２】



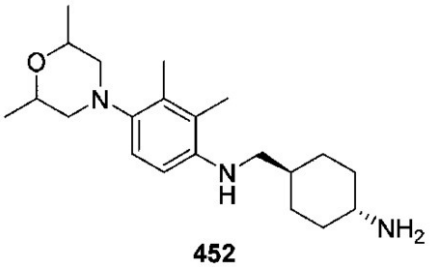
451

化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率４１．０％で標題化合物４５１（１４．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．２０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７２（ｍ，５Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．００－０．８７（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．３［Ｍ＋Ｈ］＋

化合物４５２

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２，３－ジメチルアニリン

【化４９３】



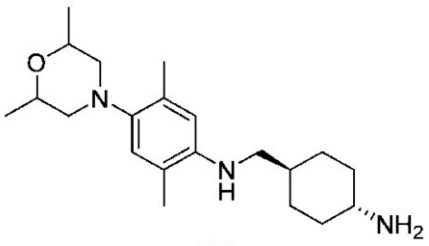
452

化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率６５．２％で標題化合物４５２（２２．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．２１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．７４（ｍ，５Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．０２－０．８８（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．３［Ｍ＋Ｈ］＋

化合物４５３

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２，５－ジメチルアニリン

【化４９４】



453

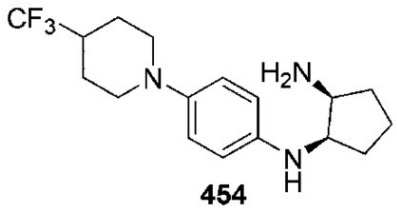
化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率５２．７％で標題化合物４５３（１８．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．６９（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．０１－０．８９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８６】

化合物４５４

（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロペンタン－１，２－ジアミン

【化４９５】



454

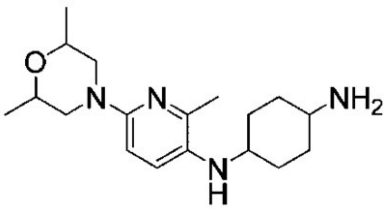
２４の手順に従って、４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソシクロペンチル）カルバメート（６１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３６％で標題化合物４５４（２３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｔｔ，Ｊ＝１３．９，７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｄｐ，Ｊ＝２１．７，８．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．３Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８７】

化合物４５５

（１ｓ，４ｓ）－Ｎ１－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４９６】



455A
455B

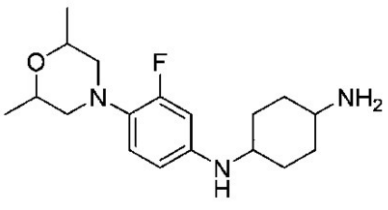
標題化合物４５５Ａ（４．６ｍｇ）を白色粉末として収率６．５％で、化合物４５５Ｂ（１．４ｍｇ）を白色粉末として収率１．７％で、６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（Ｒｔ＝７．６２分；５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（Ｒｔ＝８．０７；７２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）から、２０の手順に従って調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－２０％－９５％－９５％－１０％、０分－１０分－１０．５分－１１．５分－１３．０分）で調製した。４５５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．２，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．１８（ｓ，２Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝４６．２，１１．３Ｈｚ，４Ｈ），１．２５－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４５５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．３，２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｓ，１Ｈ），２．１８（ｓ，２Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝４６．２，１１．３Ｈｚ，４Ｈ），１．２３－１．１１（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８８】

化合物４５６

Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化４９７】



456

２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロアニリン（５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（７１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３３．９％で標題化合物４５６（２４．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．４８－６．２７（ｍ，２Ｈ），５．４３（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，６．４，２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｓ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ

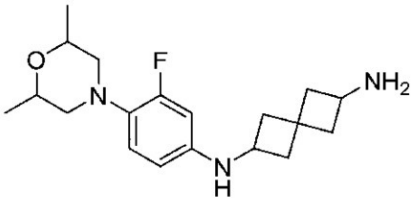
＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，４Ｈ），１．７３（ｓ，１Ｈ），１．５９（ｓ，１Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８９】

化合物４５７

Ｎ２－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化４９８】



457

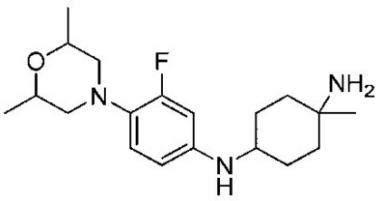
２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロアニリン（５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（６－オキソスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（７５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３０．７％で標題化合物４５７（２２．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１９（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３３－６．１７（ｍ，２Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．７，１１．２，６．１Ｈｚ，３Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４３－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９０】

化合物４５８

Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロフェニル）－４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン

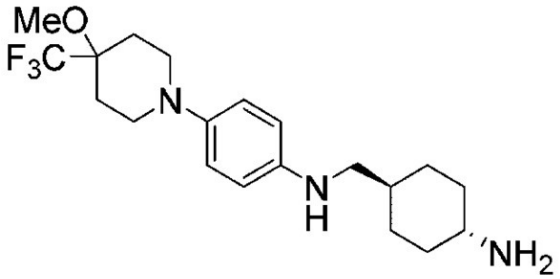
【化４９９】



458

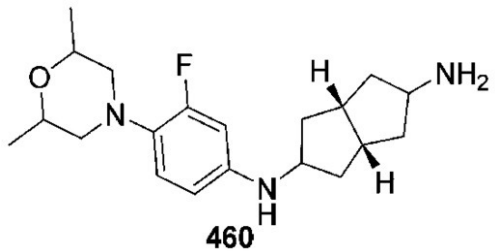
２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロアニリン（５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（１－メチル－４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（６１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率６９．１％で標題化合物４５８（５１．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２５（ｄ，Ｊ＝３２．３Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５０－６．２５（ｍ，２Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝５０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．９，７．５，３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝４２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｐ，Ｊ＝１２．０，１１．１Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９１】
化合物４５９
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン
【化５００】



459

２０の手順に従って、４－（４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（６２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率６０．２％で標題化合物４５９（４２．３ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９９（ｓ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２１（ｓ，１Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｓ，１Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．７１－２．６３（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，４Ｈ），１．８２（ｑ，Ｊ＝１２．０，１０．９Ｈｚ，４Ｈ），１．４４（ｓ，１Ｈ），１．２７（ｑ，Ｊ＝１３．２，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９８（ｑ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７９２】
化合物４６０
（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ２－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロフェニル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン
【化５０１】



460

２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロアニリン（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１９８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）から、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより、１：０．１混合の白色固体として、３工程の総収率２４．５％で標題化合物４６０（１９．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．５３－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｐ，Ｊ＝６．９，５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｄｔ，Ｊ＝１６．０，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｔｔ，Ｊ＝１１．２，６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６１－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．２８（ｍ，５Ｈ），１．９８－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，８．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４７

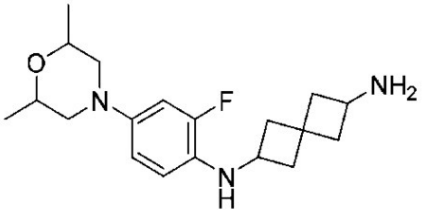
．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７９３】

化合物４６１

Ｎ２－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５０２】



461

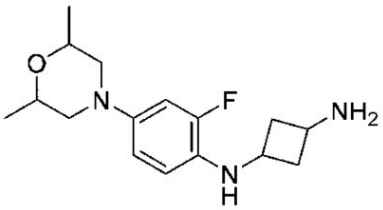
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロフェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（４９ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、紫色固体として総収率１９．１％で標題化合物４６１（７．２ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３８（ｓ，２Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５９－６．４５（ｍ，２Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．５１（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｔｄ，Ｊ＝６．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２２．８，１１．６，７．２，３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３４．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７９４】

化合物４６２

Ｎ１－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロフェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化５０３】

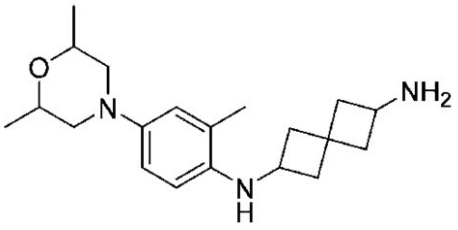


462

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロフェニル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（５０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、緑色固体として総収率２０．９％で標題化合物４６２（７．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），９．３１－９．１５（ｍ，２Ｈ），８．１９－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６０（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９４．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

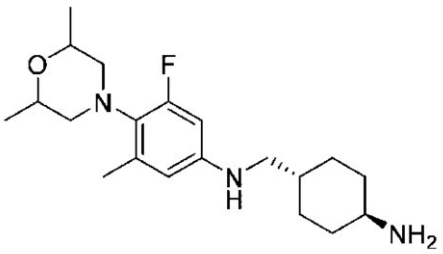
【０７９５】

化合物４６３
Ｎ２－（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５０４】



463

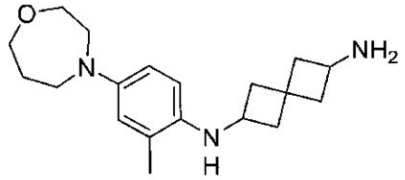
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルフェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（８８ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、紫色固体として総収率５０．０％で標題化合物４６３（３３．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３６（ｓ，３Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｑｄ，Ｊ＝１０．４，６．０，２．４Ｈｚ，３Ｈ），３．５１－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｄｔｄ，Ｊ＝１６．８，７．２，４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，８．０，５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７９６】
化合物４６４
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロ－５－メチルアニリン
【化５０５】



464

化合物３５４の手順に従って、淡黄色固体として総収率７．１％で標題化合物４６４を調製した（１５．２ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ６．２６－６．２１（ｍ，１Ｈ），６．１５－６．０７（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．０２（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７９７】
化合物４６５
Ｎ^{2}－（２－メチル－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）フェニル）スピロ［３

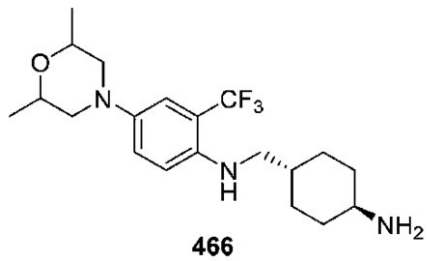
．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５０６】



465

３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）フェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、０．４３２１ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）から、油状物としての所望の生成物４６５（４５ｍｇ、３１．４％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．４９（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｍ，５Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１６．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９８】
化合物４６６
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－（トリフルオロメチル）アニリン
【化５０７】

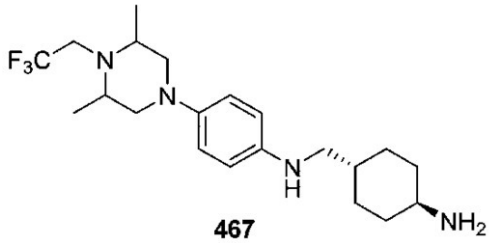


466

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１２０ｍｇ、０．２４６１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４６６（１６．２ｍｇ、１６．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．０９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６２（ｍ，３Ｈ），３．３６（ｂｒｓ，７Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，１Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８６．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９９】
化合物４６７
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）アニリン

【化５０８】



467

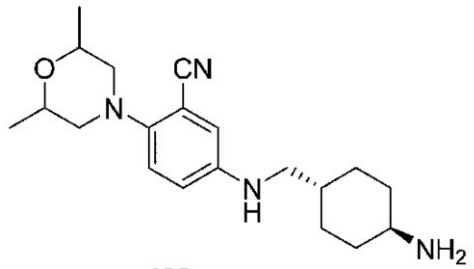
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（０．０６ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４６７（１０ｍｇ、２０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．２８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５４－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．２６（ｓ，２Ｈ），３．１６－２．９１（ｍ，５Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．６９（ｓ，１Ｈ），１．４０－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．０４（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９８．８［Ｍ　＋Ｈ］$^{+}$。

【０８００】

化合物４６８

５－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）アミノ）－２－（２，６－ジメチルモルホリノ）－ベンゾニトリル

【化５０９】



468

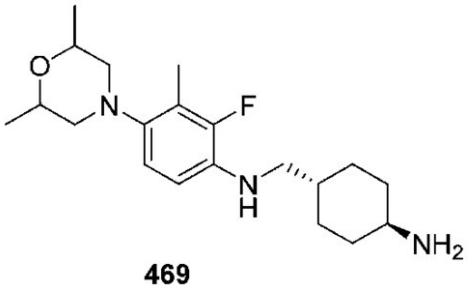
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（３－シアノ－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物４６８（８４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｔｄ，Ｊ＝８．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄｄ，Ｊ＝３１．０，１１．８Ｈｚ，４Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１０（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，８．８Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０１】

化合物４６９

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロ－３－メチルアニリン

【化５１０】



469

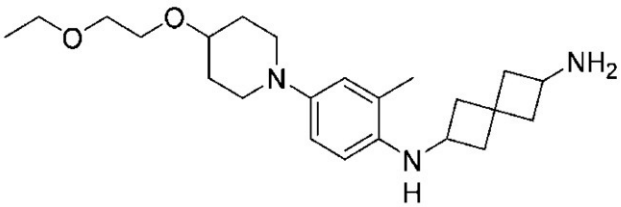
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－フルオロ－３－メチルフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物４６９（１４１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．８，７．８，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ），２．０１（ｄｄ，Ｊ＝３１．０，１１．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０２】

化合物４７０

Ｎ２－（４－（４－（２－エトキシエトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－メチルフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５１１】

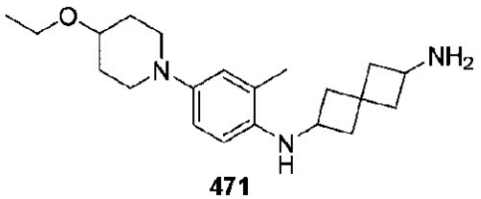


470

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（４－（４－（２－エトキシエトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－メチルフェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４７０（４０ｍｇ）（４０ｍｇ、３３．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．６６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．４，２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，４．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１５－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

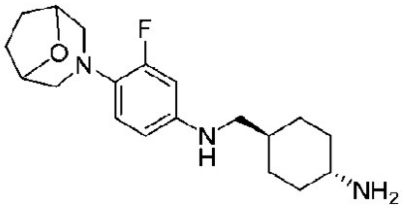
【０８０３】

化合物４７１
Ｎ２－（４－（４－エトキシピペリジン－１－イル）－２－メチルフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５１２】



471

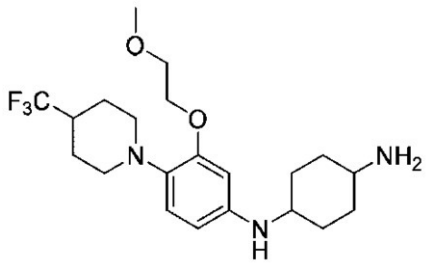
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（４－（４－エトキシピペリジン－１－イル）－２－メチルフェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（３１９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ジオキサン（５ｍＬ）中のＨＣｌ、及びＤＣＭ（５ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物４７１（４７．７ｍｇ、１９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．８３－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８０４】
化合物４７２
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－３－フルオロアニリン
【化５１３】



472

化合物２４の手順に従って、灰色固体として総収率５８．４％で標題化合物４７２（１９．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．７５（ｍ，１Ｈ），６．４５－６．２０（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２６（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７１（ｍ，６Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．２４（ｍ，３Ｈ），１．０５－０．９２（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８０５】
化合物４７３
Ｎ１－（３－（２－メトキシエトキシ）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化５１４】



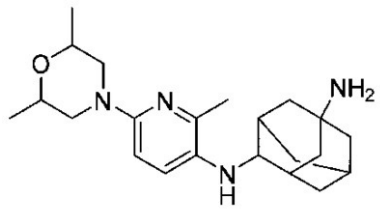
473

化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率４３．５％で標題化合物４７３（１８．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．６６（ｓ，１Ｈ），６．３５－６．０５（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．６２－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．１４（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物４７４

Ｎ^{4}－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アダマンタン－１，４－ジアミン

【化５１５】

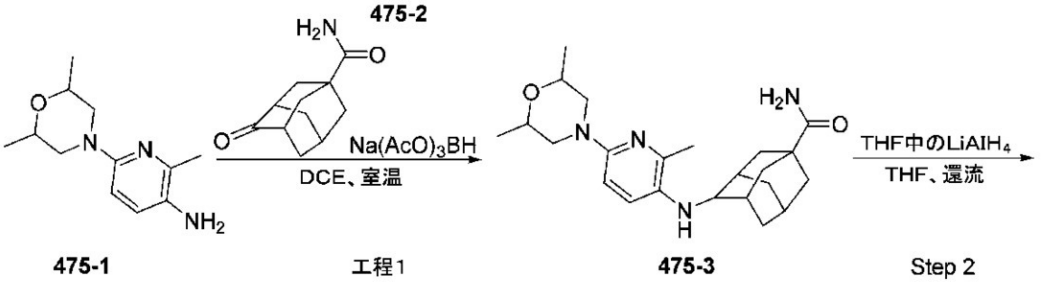


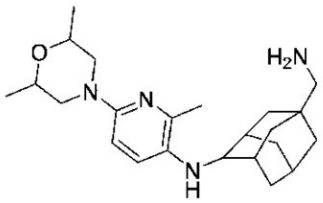
474A

474B

化合物２４の手順に従って、標題化合物４７４Ａ及び４７４Ｂを調製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－０％－３０％－９５％－９５％－０％、０分－２分－９分－９．５分－１０．５分－１２．０分）により精製して、化合物４７４Ａ（Ｒｔ＝７．３５分）を収率２２．６％で白色固体として、４７４Ｂ（Ｒｔ＝７．８６分）を収率１４．０％で白色固体として得た。４７４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６１－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｂｒ，３Ｈ），３．３１－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．３１－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４７４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５１（ｂｒ，３Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６３（ｍ，６Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０６】
化合物４７５
Ｎ－（５－（アミノメチル）アダマンタン－２－イル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン
【化５１６】





475A
475B

工程１．４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）アダマンタン－１－カルボキサミド（４７５－３）の調製
４０３－３の手順に従って、ＤＣＥ（５．０ｍＬ）中の６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（１５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、４－オキソアダマンタン－１－カルボキサミド（１３１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＡｃＯ）$_3$ＢＨ（２８８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率６８．７％で標題化合物４７５－３（１６．０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８０７】
工程２．Ｎ－（５－（アミノメチル）アダマンタン－２－イル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（４７５）の調製
４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）アダマンタン－１－カルボキサミド（１８６ｍｇ、０．４７ｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、０．３９ｍＬのＬｉＡｌＨ$_4$（３５．７ｍｇ、０．６ｍｏｌ）のＴＨＦ溶液を０℃で加え、混合物を２時間還流した。０℃まで冷却した後、水（３５．７ｕＬ）、１０％ＮａＯＨ（７１．４ｕＬ）及び水（１０７．１ｕＬ）を添加し、混合物を室温で３分間撹拌した。固体を濾過し、濾過した灰色ケーキをＴＨＦ（１０ｍＬ×２）で洗浄した。その後、合わせた濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍカラム；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－０％－４０％－９５％－９５％－０％、０分－２分－９分－９．５分－１０．５分－１２分）により精製して、化合物４７５Ａ（Ｒｔ＝７．８９分）を収率１４．５％で白色固体として、４７５Ｂ（Ｒｔ＝８．５６分）を収率６．３％で白色固体として得た。４７５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８４（ｓ，３Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．６７－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，５Ｈ），１．６４－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈ

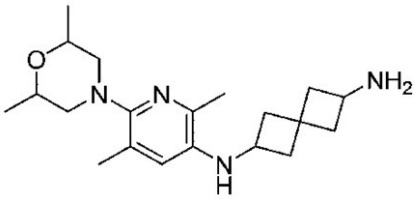
ｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４７５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４３（ｓ，３Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０８】

化合物４７６

Ｎ^{2}－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２，５－ジメチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５１７】



476

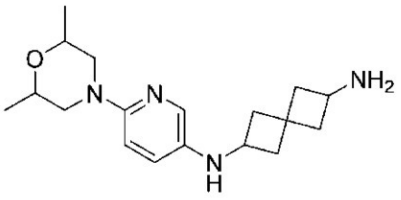
化合物２４の手順に従って、標題化合物４７６（１８．０ｍｇ）を暗青色固体として総収率６０．９％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，重水）δ　６．８７（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５１－２．３９（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，８Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０９】

化合物４７７

Ｎ２－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

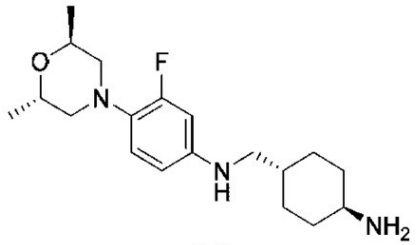
【化５１８】



477

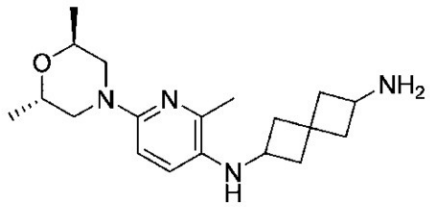
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１２５ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、緑色固体として総収率５３．１％で標題化合物４７７（５５．２ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４３（ｓ，３Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５７（ｍ，３Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｔｄ，Ｊ＝６．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｔｄｔ，Ｊ＝１１．６，６．８，４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，５Ｈ），１．８２（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１０】
化合物４７８
Ｎ－（（（１ｒ，４Ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロアニリン
【化５１９】



478

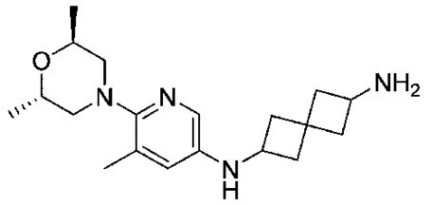
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－３－フルオロフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１３８ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率３９．６％で標題化合物４７８（４１．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３１（ｓ，３Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３９－６．２６（ｍ，２Ｈ），５．６８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｐｄ，Ｊ＝６．４，３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．７５（ｍ，５Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．２７（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），０．９８（ｔｄｄ，Ｊ＝１５．２，１１．２，４．８Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８１１】
化合物４７９
Ｎ２－（６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５２０】



479

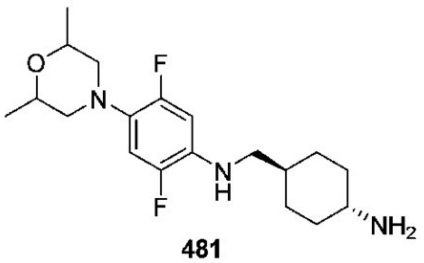
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１０９ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率６１．６％で標題化合物４７９（５１．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４１（ｓ，３Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｔｔ，Ｊ＝１０．０，４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２０．０，１１．６，７．２，４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，６Ｈ），１．９２（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８１２】

化合物４８０
Ｎ２－（６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５２１】



480

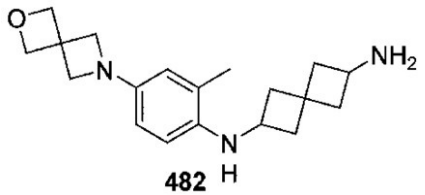
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１１１ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率５５．６％で標題化合物４８０（４７．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３５（ｓ，３Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．００－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，６．４Ｈｚ，４Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８１３】
化合物４８１
Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２，５－ジフルオロアニリン
【化５２２】



481

２４の手順に従って、白色固体としての標題化合物４８１（４ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３５－５．２４（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．７，６．５，３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｐ，Ｊ＝７．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｄ，Ｊ＝２２．６，１０．２Ｈｚ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３１－１．１８（ｍ，４Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８１４】
化合物４８２
Ｎ^{2}－（２－メチル－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５２３】



482

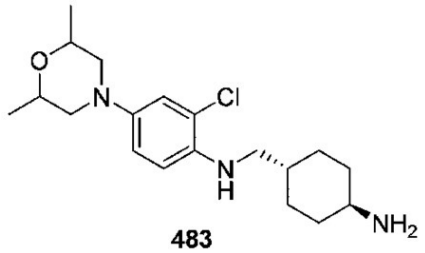
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１６０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、油状物としての標題化合物４８２（２４．１ｍｇ、１６．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．４６（ｍ，１Ｈ），６．３３（ｍ，２Ｈ），４．７９（ｓ，４Ｈ），３．８８（ｂｒｓ，４Ｈ），３．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１４．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１５】

化合物４８３

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－クロロ－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）アニリン

【化５２４】



483

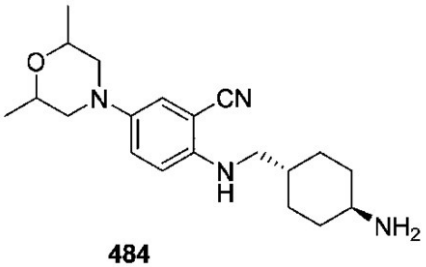
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－クロロ－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（９０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）及びＴＦＡ（４ｍＬ）から、黒色油状物としての標題化合物４８３（２９．８ｍｇ、収率：７５．９％）を調製した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．３，２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｓ，１Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．２４－０．９９（ｍ，１０Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５１．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１６】

化合物４８４

２－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）アミノ）－５－（２，６－ジメチルモルホリノ）ベンゾニトリル

【化５２５】



484

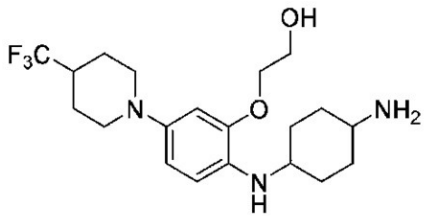
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（２－シアノ－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）及びＴＦＡ（４ｍＬ）から、青色固体としての標題化合物４８４（２９ｍｇ、収率：３７．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．３，２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｔｔ，Ｊ＝１１．２，３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．１，７．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１６（ｄｄ，Ｊ＝３２．３，１７．３Ｈｚ，１０Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１７】

化合物４８５

２－（２－（（４－アミノシクロヘキシル）アミノ）－５－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール

【化５２６】



485

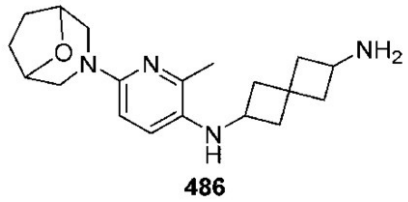
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１ｍＬ）から、黄色固体としての所望の生成物（４．７ｍｇ、５．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５４（ｓ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，６．７Ｈｚ，３Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），２．９７（ｓ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｍ，１０Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１８】

化合物４８６

Ｎ２－（６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５２７】



486

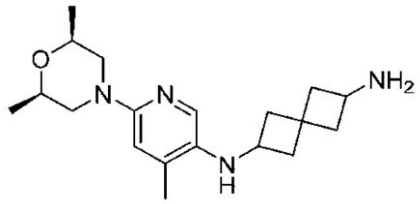
化合物２４の手順に従って、標題化合物４８６（５０．２ｍｇ）を紫色固体として総収率７６．３％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．４６（ｍ，３Ｈ），３．１６（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．０６（ｍ，７Ｈ），１．９６－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１９】

化合物４８７

Ｎ２－（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－４－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５２８】



487

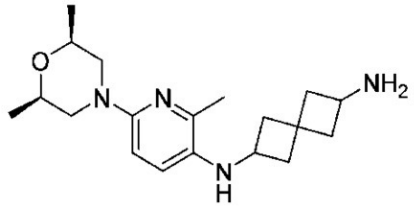
化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率５２．４％で標題化合物４８７（５２．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２６（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．４７（ｍ，５Ｈ），３．１６（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８２０】

化合物４８８

Ｎ２－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５２９】



488A
488B

化合物２４の手順に従って、標題化合物４８８を調製した。混合物を、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ－３、４．６＊５０ｍｍ、３μｍ（溶媒系（ＭＴＢＥ（３‰イソプロピルアミン）：ＥｔＯＨ＝８０：２０）で精製して、化合物４８８Ａ（Ｒｔ＝１．６１４分）を収率１３．６％で淡黄色固体として、４８８Ｂ（Ｒｔ＝２．１７７分）を収率１４．５％で淡黄色固体として得た。４８８Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ

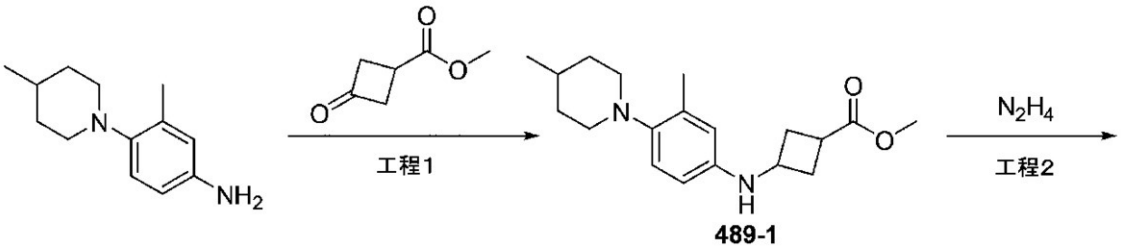
６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．６４（ｍ，５Ｈ），３．２７（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，６Ｈ），１．９６－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４８８Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．６４（ｍ，５Ｈ），３．２７（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

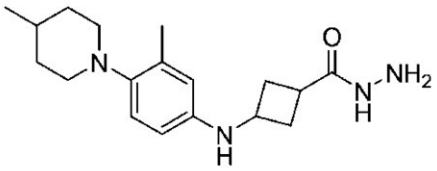
【０８２１】

化合物４８９

３－（（３－メチル－４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボヒドラジド

【化５３０】





工程１．メチル３－（（３－メチル－４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボキシレート（４８９－１）の調製

ＤＣＥ（５ｍＬ）中の３－メチル－４－（４－メチルピペリジン－１－イル）アニリン（０．２ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル３－オキソシクロブタン－１－カルボキシレート（１２５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（６２３ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）。反応物を室温で３時間撹拌した。水（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュにより精製し、ＰＥ／ＥＡ＝１０：１～１：１で溶出して、所望の生成物を黄色油状物（０．２２ｇ、６０％）として得た。質量（ｍ／ｚ）：３１６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８２２】

工程２．３－（（３－メチル－４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボヒドラジド（４８９）の調製

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル３－（（３－メチル－４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_{2}$Ｈ$_{4}$（５０ｍｇ）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＦＡ）、１０％～４０％）によって精製して、黄色固体として化合物４８９（８３ｍｇ、４２．９％）を得た。質量（ｍ／ｚ）：３１６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４０

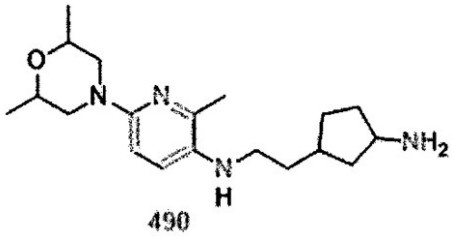
０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，３．６，１Ｈ），６．３５－６．２２（ｍ，２Ｈ），５．５５－５．５０（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），２．８４－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８２３】

化合物４９０

Ｎ－（２－（３－アミノシクロペンチル）エチル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５３１】



490

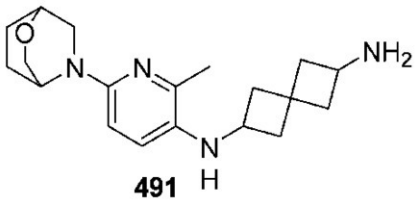
１５０の手順に従って、Ｎ－（４－アミノフェニル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド（０．４５ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、ＢＨ$_3$－ＴＨＦ（１０ｍＬ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物４９０（４０．４ｍｇ、収率９．４％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１１．２，２Ｈ），３．６３－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝７．２，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０９－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．４，７Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８２４】

化合物４９１

Ｎ２－（６－（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－５－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］－ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５３２】



491

４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－５－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（４００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物（３５ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７９－３．７５（ｍ，０．４Ｈ），３．５３（ｂｒ，２Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．

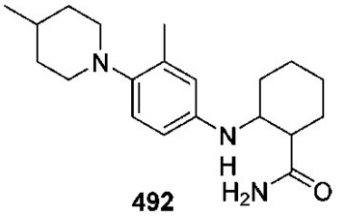
１２－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７０（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８２５】

化合物４９２

２－（（３－メチル－４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化５３３】



492

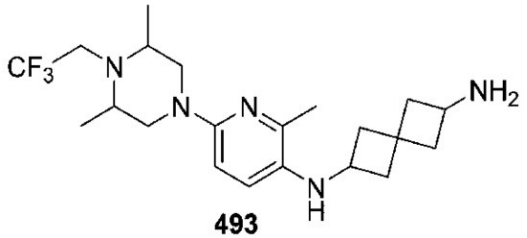
１の手順に従って、２－（（３－メチル－４－（４－メチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１５ｍＬ）、NH_4Cl（１９．４２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１７２．５９ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１１７．３２ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）から、白色固体としての標題化合物（１４１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．１８（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｂｒ，２Ｈ），１．６４　－１．２１（ｍ，１２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８２６】

化合物４９３

Ｎ２－（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５３４】

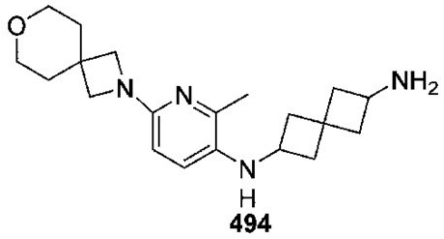


493

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（０．２ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色油状物としての標題化合物４９３（４０ｍｇ、２５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．８４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．３２（ｍ，５Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１１．８［Ｍ＋Ｈ］＋。

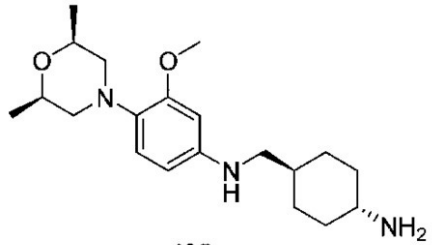
【０８２７】

化合物４９４
Ｎ２－（２－メチル－６－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５３５】



494

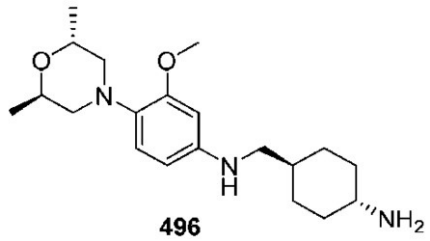
３７の手順に従って、（４－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１７０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１ｍＬ）から、黄色固体として標題化合物４９４（４．１ｍｇ、３．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｍ，５Ｈ），２．６４　２．００（ｍ，７Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８２８】
化合物４９５
Ｎ－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－３－メトキシアニリン
【化５３６】



495

２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－メトキシアニリン（７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（１０１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５５．６％で標題化合物４９５（５７．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１３（ｓ，２Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．２５（ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．３４（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝３９．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．１７（ｓ，２Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｓ，１Ｈ），１．３１（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，１０．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８２９】
化合物４９６
Ｎ－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－３－メトキシアニリン

【化５３７】



496

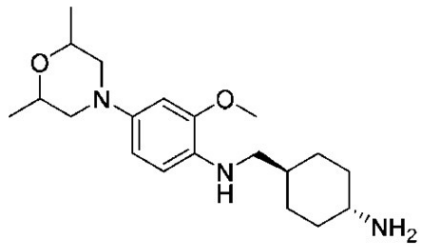
２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－３－メトキシアニリン（７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（１０１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１４．１％で標題化合物４９６（１３．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０５（ｓ，２Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，５Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝３９．１Ｈｚ，３Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，１Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），１．０３－０．９３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３０】

化合物４９７

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メトキシアニリン

【化５３８】



497

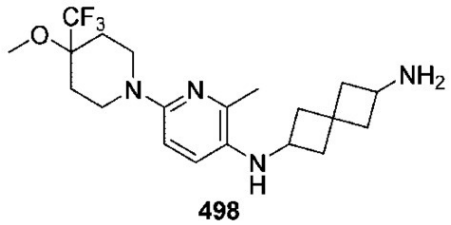
２０の手順に従って、４－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メトキシアニリン（７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（１０１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率４５．４％で標題化合物４９７（４６．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０４（ｓ，３Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝２４．０Ｈｚ，３Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），１．９５（ｓ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｓ，１Ｈ），１．２８（ｑ，Ｊ＝１３．３，１２．７Ｈｚ，３Ｈ），１．１９－１．０８（ｍ，６Ｈ），０．９９（ｓ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３１】

化合物４９８

Ｎ２－（６－（４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５３９】



498

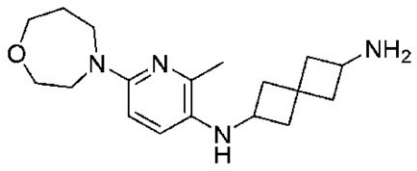
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（６８ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率１１．０％で標題化合物４９８（６．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｔｄ，Ｊ＝１０．４，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．６４（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３２】

化合物４９９

Ｎ２－（２－メチル－６－（１，４－オキサゼパン－４－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５４０】



499

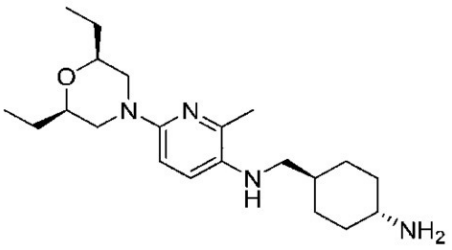
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－（１，４－オキサゼパン－４－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１５８ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率３１．２％で標題化合物４９９（４１．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４４（ｓ，３Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．５８（ｍ，８Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．４９－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１９．６，１１．２，７．２，２．８Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．９６（ｓ，２Ｈ），１．８４（ｐ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３３】

化合物５００

Ｎ－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５４１】



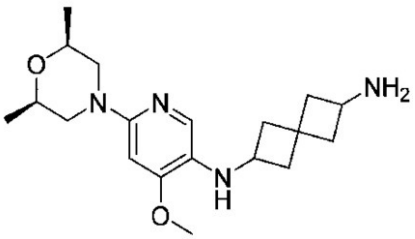
化合物２４の手順に従って、淡黄色固体として総収率５３．１％で標題化合物５００（３０．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７５（ｓ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３０－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９０（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３４】

化合物５０１

Ｎ^{2}－（６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－４－メトキシピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５４２】



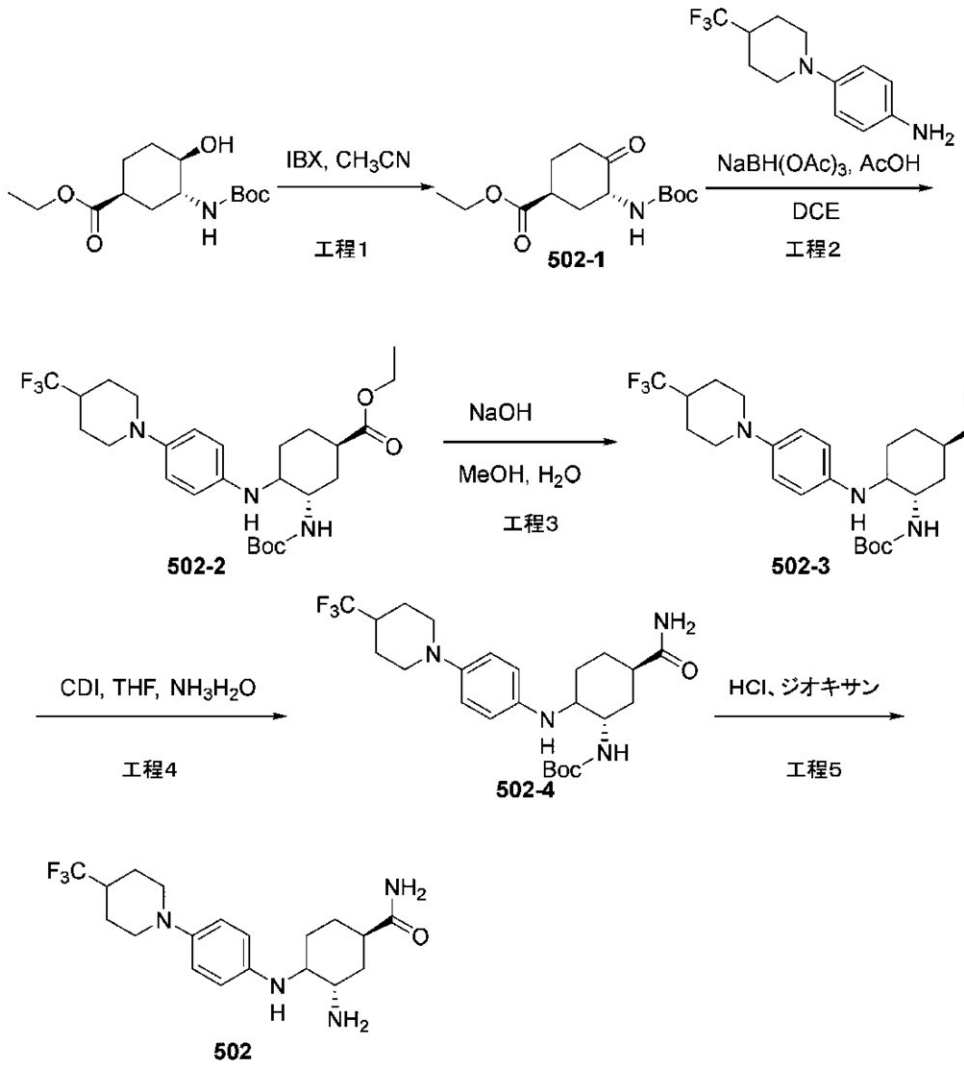
化合物３４の手順に従って、淡黄色固体として総収率１６．６％で標題化合物５０１（２８．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２６（ｓ，３Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．０４－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．５８（ｍ，３Ｈ），３．５６－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３５】

化合物５０２

（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化５４３】



工程１．エチル（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキシレート（５０２－１）の調製

アセトニトリル（８０ｍＬ）中のエチル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボキシレート（３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（６ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）の混合物を一晩還流した。追加のＩＢＸ（３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）を加え、更に５時間撹拌した。反応物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、エチル（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキシレート（３．２ｇ粗製物、定量的）を白色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく直接使用した。

【０８３６】

工程２．エチル（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（５０２－２）の調製

ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）アニリン（５００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、エチル（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、及び１滴のＡｃＯＨの溶液を１０分間撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６００ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応物を炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッ

シュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　９０／１０～７０／３０）によって精製して、５００ｍｇ（４７．５％）の標題化合物を灰色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：５１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３７】

工程３．（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（５０２－３）の調製

ＴＨＦ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のエチル（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－（（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）及び水酸化ナトリウム（３００ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ）の混合物を２時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、２ＮのＨＣｌでｐＨを５～６に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗生成物（２８０ｍｇ、９８．８％）を黒色シロップとして得た。質量（ｍ／ｚ）：４８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３８】

工程４．ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，５Ｒ）－５－カルバモイル－２－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５０２－４）の調製

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（２００ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（１５０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の混合物を一晩還流し、NH_3H_2O（５ｍＬ）にゆっくり加えた。得られた混合物を１０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１８０ｍｇ（９０．２％）の生成物を灰色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：４８５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３９】

工程５．（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド（５０２）の調製

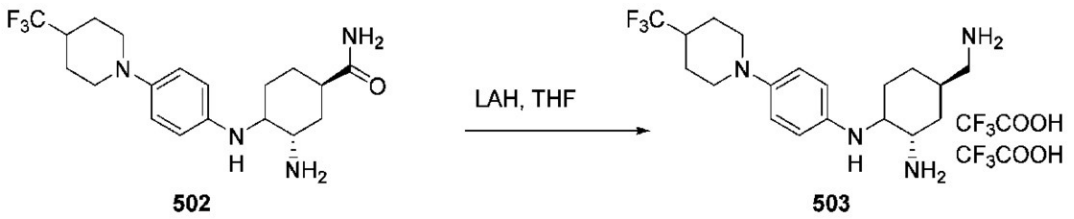
ジオキサン（１．５ｍＬ）中の４ＮのＨＣｌ中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，５Ｒ）－５－カルバモイル－２－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（８９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で０．５時間撹拌した。反応物を濃縮し、炭酸水素ナトリウムで塩基性化し、ＥＡ／ＥｔＯＨ（１０／１）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH　１００／２０／１、R_f＝０．１）によって精製して、標題化合物５０２（５０．７ｍｇ、７３．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．３０－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．６７（ｍ，３Ｈ），６．６６－６．４８（ｍ，２Ｈ），５．０４－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．７６（ｍ，５Ｈ），１．７６－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．４５－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９０（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４０】

化合物５０３

（２Ｓ，４Ｒ）－４－（アミノメチル）－Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，２－ジアミンビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）

【化５４４】



502 503

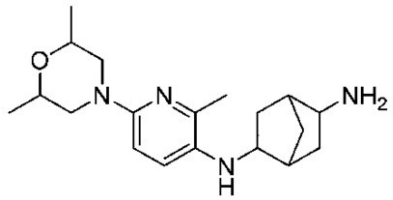
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－（（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＬｉＡｌＨ$_4$（ＴＨＦ中１Ｎ、０．２ｍＬ）の溶液を、２時間還流した。反応物を冷却し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$１０Ｈ$_2$Ｏでクエンチし、濾過し、濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－（アミノメチル）－Ｎ１－（４－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，２－ジアミンビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）５０２（５．２ｍｇ、１０．８％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０３－７．７０（ｍ，６Ｈ），７．１５－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．４７（ｍ，６Ｈ），３．０３－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．８４－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．３０－０．９３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４１】

化合物５０４

Ｎ２－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２，５－ジアミン

【化５４５】



504

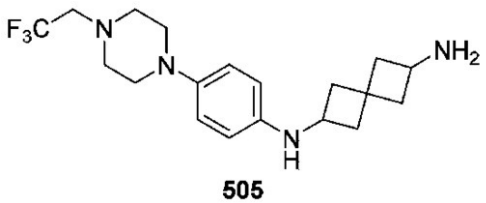
化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率４４．８％で標題化合物５０４（１４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．５０（ｍ，５Ｈ），３．１７（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．１０（ｍ，７Ｈ），２．０２－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４２】

化合物５０５

Ｎ２－（４－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５４６】



505

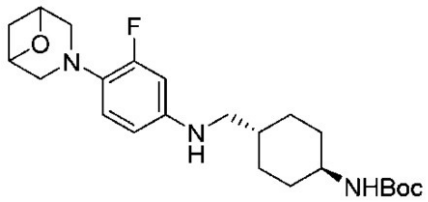
化合物２４の手順に従って、灰色固体として総収率６８．０％で標題化合物５０５（２５．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８５－６．６８（ｍ，２Ｈ），６．５７－６．４４（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，６Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．２４（ｍ，４Ｈ），１．０５－０．９３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４３】

化合物５０６

ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－３－フルオロフェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート

【化５４７】



506

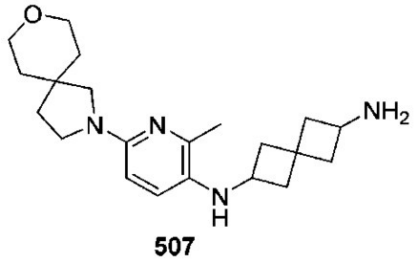
２４－１の手順に従って、４－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－３－フルオロアニリン（５０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（８２ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１０２ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率１４．７％で標題化合物５０６（１４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１－６．２５（ｍ，２Ｈ），５．４６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｔ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，４Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．１６－１．０５（ｍ，２Ｈ），１．０１－０．８９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４４】

化合物５０７

Ｎ２－（２－メチル－６－（８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５４８】



507

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－（８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（５５ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率２９．５％で標題化合物５

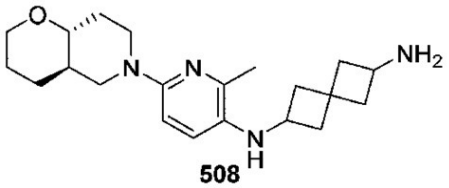
０７（１２．７ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．４３（ｓ，１Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝２０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４５】

化合物５０８

Ｎ２－（６－（（４ａＲ，８ａＲ）－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｃ］ピリジン－６（５Ｈ）－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５４９】



508

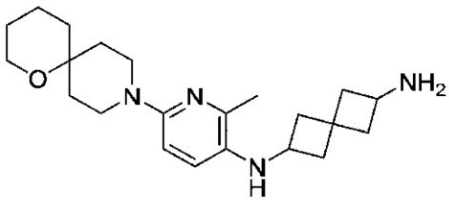
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（（４ａＲ，８ａＲ）－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｃ］ピリジン－６（５Ｈ）－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（７２ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率８６．７％で標題化合物５０８（４８．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４４（ｓ，３Ｈ），６．８２－６．６８（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．４６（ｍ，３Ｈ），３．００（ｔｄ，Ｊ＝１０．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｔｄ，Ｊ＝１５．６，１３．２，８．０Ｈｚ，７Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄｄ，Ｊ＝３２．０，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｑｄ，Ｊ＝７．６，５．２，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１１（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４６】

化合物５０９

Ｎ２－（２－メチル－６－（１－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５５０】



509

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－（１－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（６９ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率８９．０％で標題化合物５０９（４８．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）

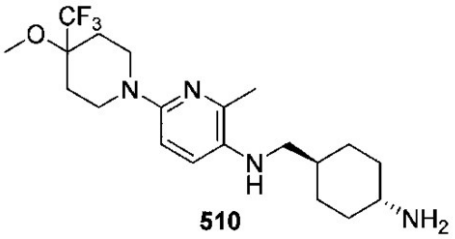
δ　８．４７（ｄ，Ｊ＝３９．６Ｈｚ，６Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５０（ｍ，８Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，５Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｄｄ，Ｊ＝２１．６，８．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．８６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８４７】

化合物５１０

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５５１】



510

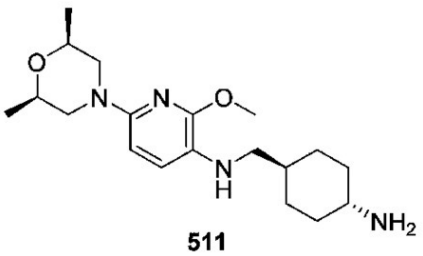
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（６－（４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（８８ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体として総収率３５．２％で標題化合物５１０（２４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４５－８．１８（ｍ，３Ｈ），７．２０－６．７１（ｍ，２Ｈ），４．８３（ｓ，１Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｓ，２Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１０．４Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０１．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８４８】

化合物５１１

Ｎ－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メトキシピリジン－３－アミン

【化５５２】



511

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（６６ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、紫色固体として総収率２８．３％で標題化合物５１１（１４．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１３（ｓ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝８．

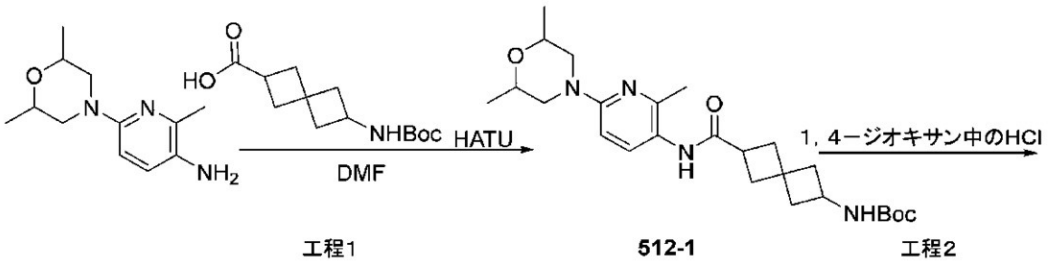
０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｔｄ，Ｊ＝６．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．４，２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，３Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｓ，１Ｈ），１．１７－１．１２（ｍ，６Ｈ），０．９７（ｑ，Ｊ＝１２．８，１２．４Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４９】

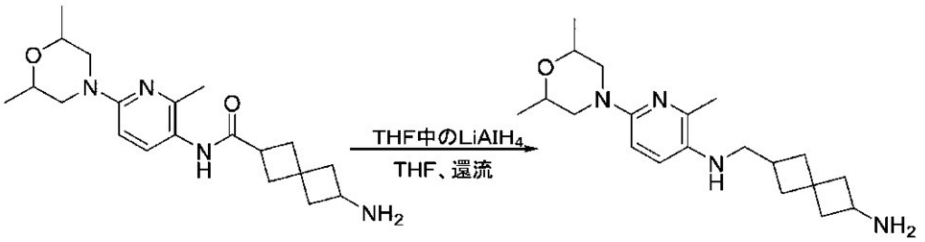
化合物５１２

Ｎ－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５５３】



工程1　512-1　工程2



512-2　工程3　512

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）カルバモイル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（５１２－１）の調製

４０３の手順に従って、６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸（３３８ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（２１９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３８７ｍｇ、ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４５６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）から、黄色固体として総収率７８．６％で標題化合物５１２－１（３６０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５０】

工程２．６－アミノ－Ｎ－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド（５１２－２）の調製

化合物３７の手順に従って、１，４ジオキサン中のｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）カルバモイル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（３６０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及び５．０ｍＬのＨＣｌから、淡黄色固体として総収率９２．５％で標題化合物５１２－２（２６０ｍｇ）を調製した。質量（ｍ／ｚ）：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５１】

工程３．Ｎ－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（５１２）の調製

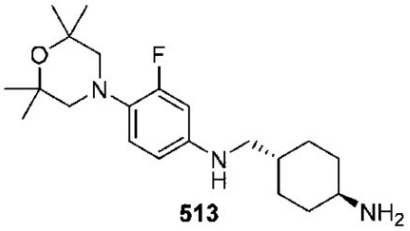
化合物２３の手順に従って、６－アミノ－Ｎ－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２．４ｍ、２．７８ｍｍｏｌ）中の１．１６ｍＬのＬｉＡｌＨ$_4$から、紫色固体として総収率４．９％で標題化合物５１２（９．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．８７（ｓ，３Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．４７（ｍ，４Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，１Ｈ），２．２２－２．０１（ｍ，９Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５２】

化合物５１３

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－３－フルオロ－４－（２，２，６，６－テトラメチルモルホリノ）アニリン

【化５５４】



513

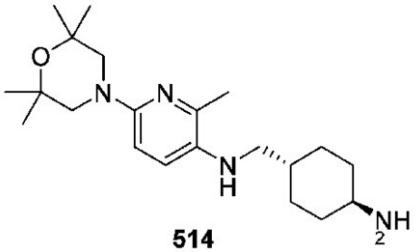
化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率４０．２％で標題化合物５１３（２２．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０４（ｓ，３Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－　１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｓ，１２Ｈ），１．０４－０．９１（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５３】

化合物５１４

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－６－（２，２，６，６－テトラメチルモルホリノ）ピリジン－３－アミン

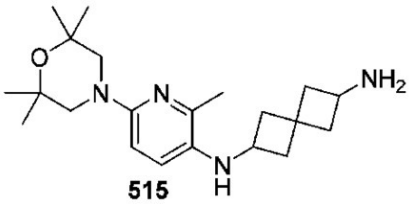
【化５５５】



514

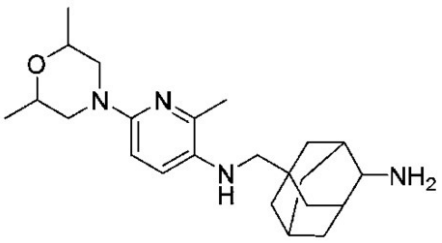
化合物２４の手順に従って、標題化合物５１４（１３．０ｍｇ）を黄色固体として総収率２４．１％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．１５（ｓ，３Ｈ），７．１０－６．７６（ｍ，１Ｈ），６．６９－６．３７（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９７－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｓ，１２Ｈ），１．０６－０．９３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５４】
化合物５１５
Ｎ^{2}－（２－メチル－６－（２，２，６，６－テトラメチルモルホリノ）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５５６】



515

化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率２８．３％で標題化合物５１５（１５．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１３（ｓ，３Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝３５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，４Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．０５（ｍ，７Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，７Ｈ），１．１８（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８５５】
化合物５１６
Ｎ－（（（１ｓ，４ｒ）－４－アミノアダマンタン－１－イル）メチル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン
【化５５７】



516A
516B

標題化合物５１６Ａ（Ｒｔ＝８．５９分；５．４ｍｇ）を白色固体として３工程の総収率７．２％で、化合物５１６Ｂ（Ｒｔ＝９．９６分；１．４ｍｇ）を白色固体を３工程の総収率２．５％で、２０の手順に従って、６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（３００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボン酸（３１６ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）から、１Ｈ　ＮＭＲで調製した。目的生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－２５％－９５％－９５％－１０％、０分－１３分－１３．５分－１４．５分－１６．０分）で精製した。５１６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．３，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｓ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，１０．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ），１．５４（ｄｄ，Ｊ＝２４．３，１１．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．５１６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１

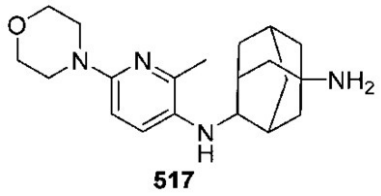
Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．３，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，１０．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｄｄ，Ｊ＝２４．３，１１．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３８－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５６】

化合物５１７

Ｎ４－（２－メチル－６－モルホリノピリジン－３－イル）アダマンタン－１，４－ジアミン

【化５５８】



517

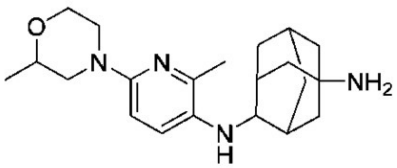
２０の手順に従って、２－メチル－６－モルホリノピリジン－３－アミン（７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソアダマンタン－１－イル）カルバメート（１１４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率３０．５％で標題化合物５１７（３８．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２６（ｓ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，５Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｄｔ，Ｊ＝４．０，２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．００（ｍ，５Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６２（ｄｄ，Ｊ＝４３．０，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５７】

化合物５１８

Ｎ４－（２－メチル－６－（２－メチルモルホリノ）ピリジン－３－イル）アダマンタン－１，４－ジアミン

【化５５９】



518

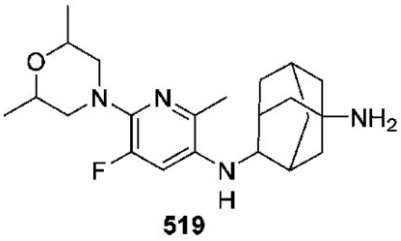
２０の手順に従って、２－メチル－６－（２－メチルモルホリノ）ピリジン－３－アミン（７０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソアダマンタン－１－イル）カルバメート（１０８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率２７．７％で標題化合物５１８（３１．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２７（ｓ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，２Ｈ），２．２２－１．７０（ｍ，１１Ｈ），１．６０（ｄｄ，Ｊ＝４１．７，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５８】

化合物５１９

Ｎ４－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－５－フルオロ－２－メチルピリジン－３－イル）アダマンタン－１，４－ジアミン

【化５６０】



519

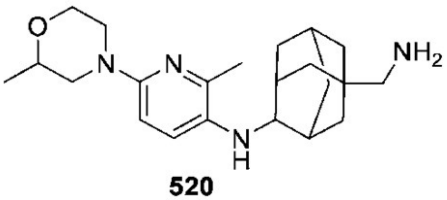
２０の手順に従って、６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－５－フルオロ－２－メチルピリジン－３－アミン（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソアダマンタン－１－イル）カルバメート（６７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率１８．５％で標題化合物５１９（１５．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１３（ｓ，３Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．２，２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ，３Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５９】

化合物５２０

Ｎ－（５－（アミノメチル）アダマンタン－２－イル）－２－メチル－６－（２－メチルモルホリノ）ピリジン－３－アミン

【化５６１】



520

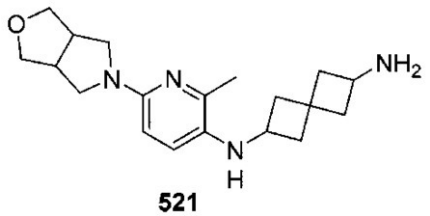
８４の手順に従って、２－メチル－６－（２－メチルモルホリノ）ピリジン－３－アミン（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボン酸（３０１ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として２工程の全収量４３．２％で標題化合物５２０（５０．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０９（ｓ，３Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，３Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．４６（ｍ，３Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，４Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝２９．９Ｈｚ，５Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３４（ｄｄ，Ｊ＝２６．２，１２．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６０】

化合物５２１

ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－（テトラヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール－５（３Ｈ）－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート

【化５６２】



521

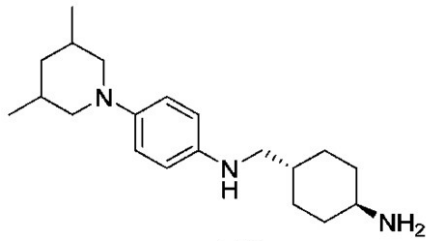
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－（テトラヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール－５（３Ｈ）－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（７０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、淡褐色固体としての標題化合物５２１（６．８ｍｇ、収率１１．６％）を調製し、分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／水中０．０５％ＦＡ）によって精製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．８７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３６（ｍ １Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６１】

化合物５２２

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）アニリン

【化５６３】



522

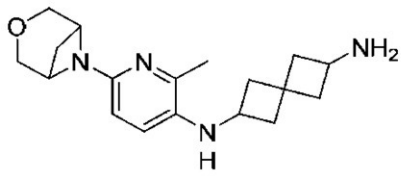
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（３５０ｍｇ、０．８４０１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５２２（２５．３ｍｇ、９．４％）を調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ６．９１－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５８（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．７６（ｍ，７Ｈ），１．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），１．１６－０．９４（ｍ，５Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），０．６７－０．５７（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６２】

化合物５２３

N^2－（６－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５６４】



523

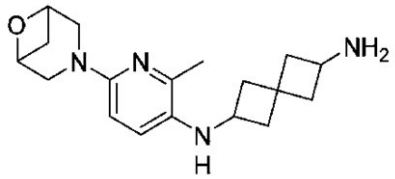
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１７０ｍｇ、０．４０９１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５２３（１．５ｍｇ、収率１．１２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｍ，４Ｈ），３．７０（ｍ，４Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０３　－１．５９（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６３】

化合物５２４

Ｎ２－（６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５６５】



524

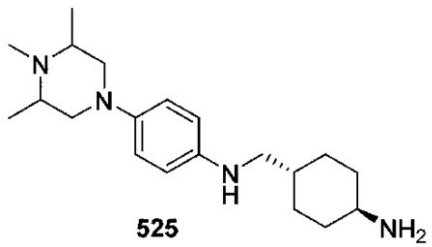
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．３］ヘプタン－３－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）カルバメート（０．１ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色油状物としての標題化合物５２４（６．９ｍｇ、収率９．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．１５（ｍ，７Ｈ），２．０１－１．８１（ｍ，５Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６４】

化合物５２５

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル）アニリン

【化５６６】



525

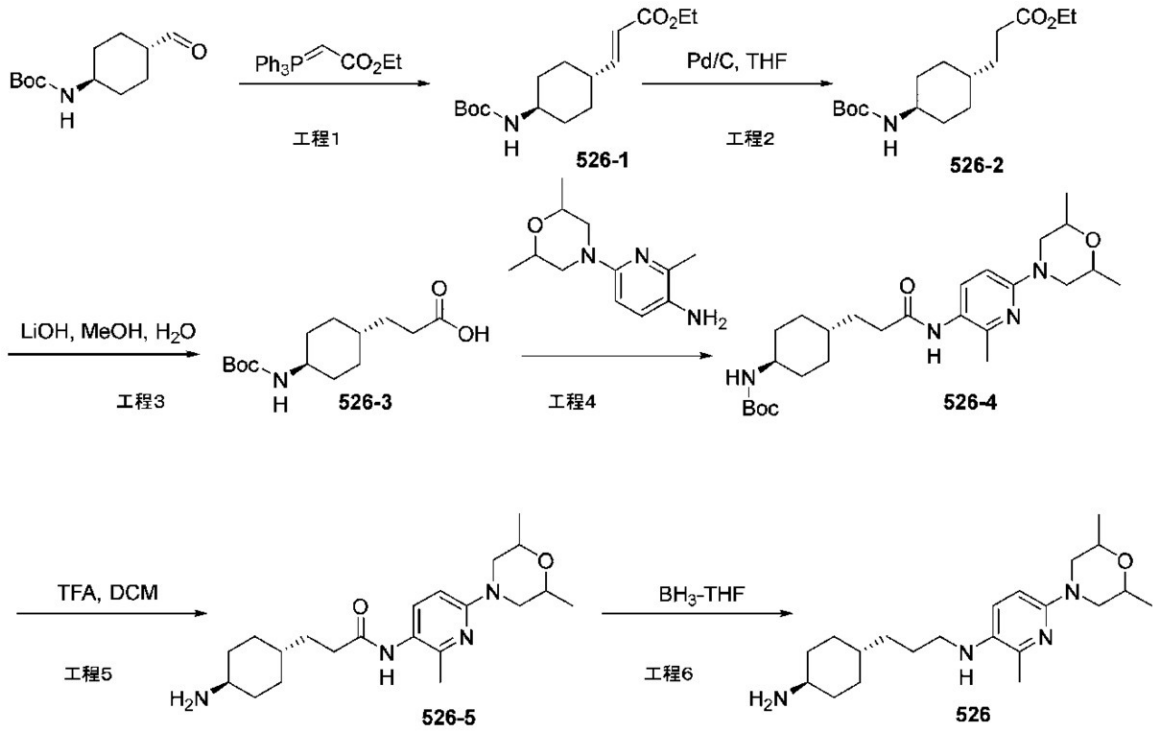
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（０．１２ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５２５（４０．８ｍｇ、収率４４．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８６－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．６２－６．５０（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３７（ｍ，４Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｓ，１Ｈ），１．２０－０．９７（ｍ，１０Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６５】

化合物５２６

Ｎ－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）プロピル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５６７】



工程１．エチル（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アクリレート（５２６－１）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート３ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）、エチル２－（トリフェニル－ｌ５－ホスファニリデン）アセテート（４．５６ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（０．３８ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を濃縮して、５２６－１を黄色固体として得た（４ｇ、７２％）。質量（ｍ／ｚ）：３１９．８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

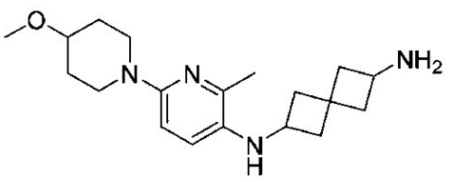
【０８６６】

工程２．エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサニル）プロパノエート（５２６－２）の調製

５２６－１（４ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、湿潤Ｐｄ／Ｃ（１ｇ）をＨ$_{2}$下２５℃で加えた。反応物を２５℃で３時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、５２６－２を淡色油状物として得た（２ｇ、４５％）。質量（ｍ／ｚ）：１９９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６７】

工程３．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）プロパン酸（５２６－３）の調製
５２６－２（２ｇ、６．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ（０．８４ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣは、ＳＭが消費されたことを示した。混合物を水に注ぎ、濾過して、５２６－３を白色固体として得た（２ｇ、１００％）。
【０８６８】
工程４．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）カルバメート（５２６－４）の調製
５２６－３（０．２ｇ、０．７ｍｍｏｌ）、６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（０．１５ｇ、０．７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．２７ｇ、０．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（０．２７ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、濾過して、５２６－４を白色固体として得た（０．３ｇ、８６％）。質量（ｍ／ｚ）：４７４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８６９】
工程５．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）－Ｎ－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）プロパンアミド（５２６－５）の調製
５２６－４（０．３ｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。混合物のｐＨを、Na_2HCO_3水溶液で８に調整し、ＤＣＭで抽出した。有機相を濃縮して、５２６－５を褐色固体として得た（０．２ｇ、８９．３％）。質量（ｍ／ｚ）：３７４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８７０】
工程６．Ｎ－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）プロピル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（５２６
５２６－５（０．２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、BH_3－ＴＨＦ（５ｍＬ）を２５℃で加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物をＥＡ（２００ｍＬ）で希釈し、水（２００ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、５２６（１２．５ｍｇ、６．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，５Ｈ），１．８０－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．３７－０．９１（ｍ，１３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８７１】
化合物５２７
６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－２－メチル－３－ニトロピリジン
【化５６８】



527

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）及びＴＦＡ（

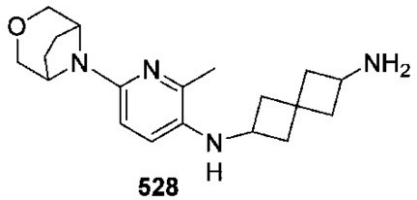
４ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５２７（４３ｍｇ、２７．８）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３４（ｍ，４Ｈ），２．９０（ｔ，２Ｈ），２．５３－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｍ，４Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７２】

化合物５２８

Ｎ２－（６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５６９】



528

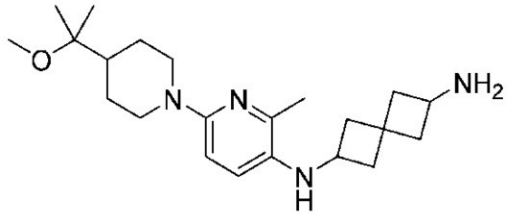
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１ｍＬ）から、黄色固体としての所望の生成物（２３．２ｍｇ、収率１６．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｍ，３Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．６３（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７３】

化合物５２９

Ｎ２－（６－（４－（２－メトキシプロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］－ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５７０】



529

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（４－（２－メトキシプロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色油状物としての標題化合物５２９（２．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．９４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ

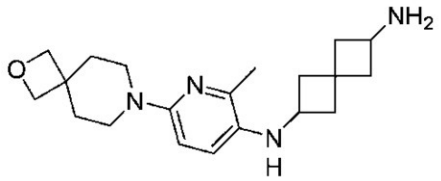
＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．２７（ｍ，３Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７４】

化合物５３０

２－Ｎ－（２－メチル－６－｛２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル｝ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５７１】



530

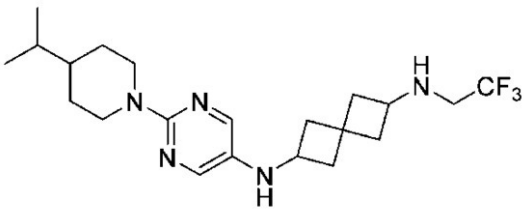
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル｛６－［（２－メチル－６－｛２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル｝ピリジン－３－イル）アミノ］スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル｝アミノホルメート（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、淡黄色固体としての標題化合物５３０（６．５ｍｇ、４．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３０（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝６６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．８７－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．６７（ｓ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，６Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８３（ｓ，１Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８７５】

化合物５３１

Ｎ２－（２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）－Ｎ６－（２，２，２－トリフルオロエチル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５７２】



531

４１４の手順に従って、ＤＩＥＡ（１０６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエチルトリフレート（１２７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、２－Ｎ－［２－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－イル］スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン塩酸塩（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びジオキサン（２０ｍＬ）から、黄色固体としての所望の生成物（３．３ｍｇ、収率２．９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，６．３，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２

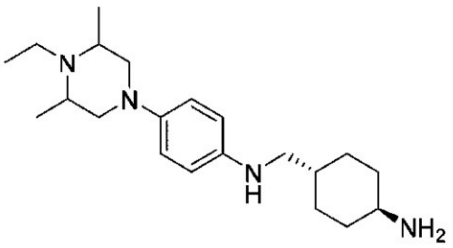
．４１－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｍ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１２．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８７６】

化合物５３２

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（４－エチル－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）アニリン

【化５７３】



532

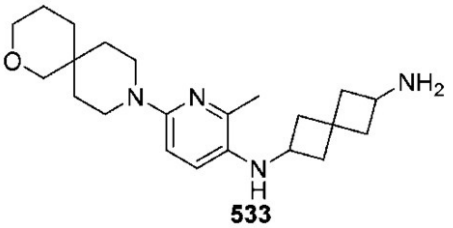
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（４－エチル－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（０．１２ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５３２（２０ｍｇ、２０％）（２１．１ｍｇ、１８．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．８３（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８９－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．２５－０．９１（ｍ，１３Ｈ）。質量（ｍ／ｚ）：３４５．１［Ｍ　＋Ｈ］＋。

【０８７７】

化合物５３３

Ｎ^{2}－（２－メチル－６－（２－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

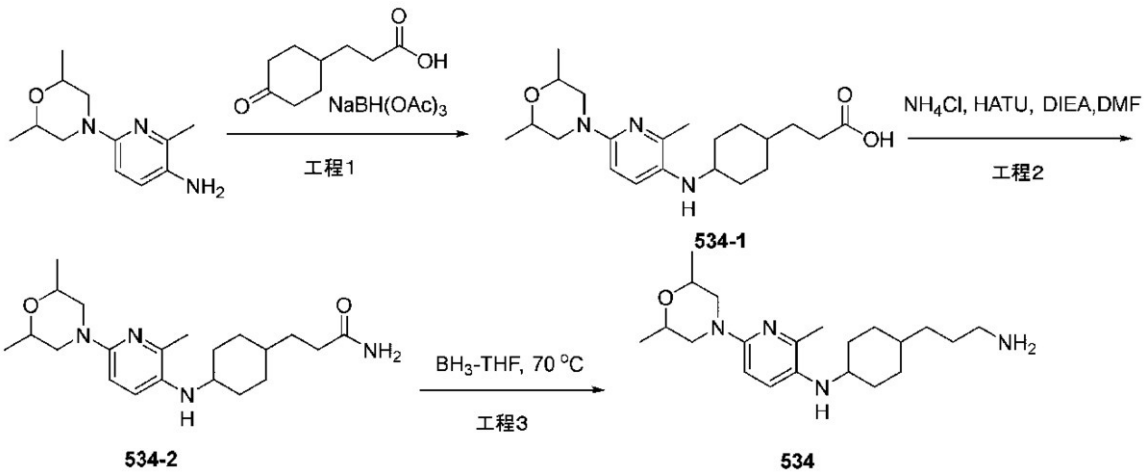
【化５７４】



533

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－（２－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５３３（５１．９ｍｇ、収率５８．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，８Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．２７［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０８７８】
化合物５３４
Ｎ－（４－（３－アミノプロピル）シクロヘキシル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン
【化５７５】



工程１．３－（４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）プロパン酸（５３４－１）の調製
ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（５００ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、３－（４－オキソシクロヘキシル）プロパン酸（３８４ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（４７９ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、３－（４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）プロパン酸３００ｍｇ、３５．３％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８７９】
工程２．３－（４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）プロパンアミド（５３４－２）の調製
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）プロパン酸（３００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（７０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６２１ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２８１ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）の溶液に。反応物を室温で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、２００ｍｇの３－（４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）プロパンアミドを黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８８０】
工程３．Ｎ－（４－（３－アミノプロピル）シクロヘキシル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン（５３４）の調製
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－（４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）シクロヘキシル）プロパンアミド（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、BH_3－ＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に。反応物を７０℃で１８時間撹拌した。固体を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８　１５０×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２５％～４０％）により精製して、５３４（８．０ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０－６．４６（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６１－３．５

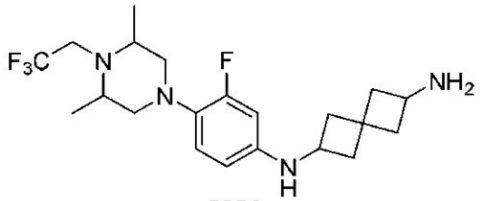
４（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝３．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，０Ｈ），１．５６－１．２８（ｍ，１０Ｈ），１．２５－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８１】

化合物５３５

Ｎ２－（４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－３－フルオロフェニル）スピロ－［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５７６】



535A
535B

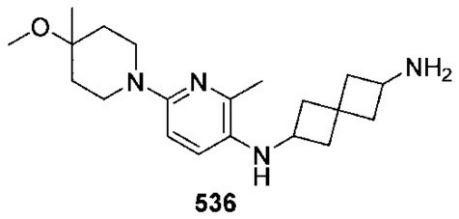
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－３－フルオロ－フェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５３５Ａ（５．４ｍｇ）及び白色固体としての化合物５３５Ｂ（５．８ｍｇ）を調製した。５３５Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３１－６．２６（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．３４（ｑ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５４　－２．３０（ｍ，６Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．９１９分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮは７分かけて０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．５３５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３２－６．２１（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝３２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６１－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，４Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），１．９６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．９２１分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０８８２】

化合物５３６

Ｎ２－（６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５７７】



536

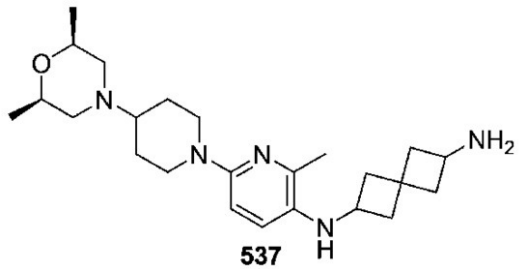
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（６８ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率４７．３％で標題化合物５３６（２５．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４１（ｓ，３Ｈ），７．２０－６．７１（ｍ，２Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．４２（ｍ，５Ｈ），３．１２（ｓ，５Ｈ），２．４３－２．１５（ｍ，８Ｈ），１．９７（ｓ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｓ，２Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８３】

化合物５３７

Ｎ２－（６－（４－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５７８】



537

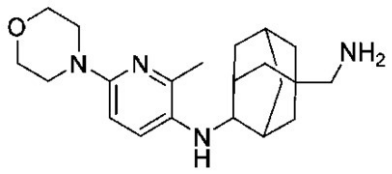
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（４－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（５０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）、及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、黄色固体として総収率４３．７％で標題化合物５３７（１７．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７４－８．３５（ｍ，５Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．２７－３．９４（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．４６（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｄｄｔ，Ｊ＝９．２，５．２，１．６Ｈｚ，４Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１０（ｍ，８Ｈ），１．９１（ｔｄ，Ｊ＝１１．２，１０．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８４】

化合物５３８

Ｎ－（（２ｒ，５ｓ）－５－（アミノメチル）アダマンタン－２－イル）－２－メチル－６－モルホリノピリジン－３－アミン

【化５７９】



538 A
538 B

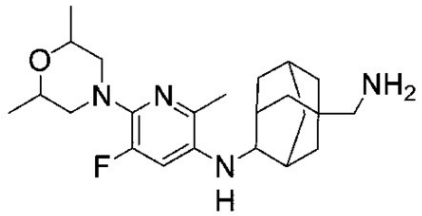
標題化合物５３８Ａ（Ｒｔ＝９．４１分；７．８ｍｇ）を白色粉末として２工程の全収量６．５％で、化合物５３８Ｂ（Ｒｔ＝１０．４８分；３．１ｍｇ）を白色粉末として２工程の全収量２．５％で、８４の手順に従って、２－メチル－６－モルホリノピリジン－３－アミン（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボン酸（３０１ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）から調製し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢＤ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝０％－０％－３０％－９５％－９５％－０％、０分－２分－１２分－１２．５分－１３．５分－１５．０分）で精製した。５３８Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，２Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，４Ｈ），１．８７（ｓ，１Ｈ），１．５１（ｓ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．５３８Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ），２．２０（ｓ，２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝２１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝１４．８，１３．７Ｈｚ，６Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１３（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８５】

化合物５３９

Ｎ－（（２ｒ，５ｓ）－５－（アミノメチル）アダマンタン－２－イル）－６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－５－フルオロ－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５８０】



539A
539B

標題化合物５３９Ａ（Ｒｔ＝６．０４分；２．１ｍｇ）を白色粉末として２工程の全収量２．７％で、化合物５３９Ｂ（Ｒｔ＝６．８２分；１．１ｍｇ）を白色粉末として２工程の全収量１．４％で、８４の手順に従って、６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－５－フルオロ－２－メチルピリジン－３－アミン（７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び４－オキソアダマンタン－１－カルボン酸（８５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から調製した。目的生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ－ＣＳＨ－Ｐｒｅｐ　５μｍ　ＯＢ

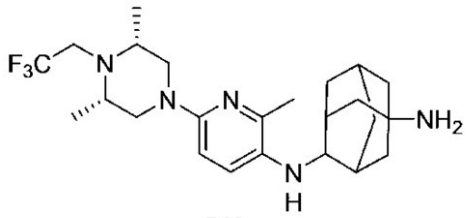
Ｄ、１９＊１５０ｍｍ；ＡＣＮ／水（０．５％ＴＦＡ）＝１５％－４５％－９５％－９５％－１０％、０分－７分－７．５分－８．５分－１０．０分）により精製した。５３９Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７９（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－２．２４（ｍ，５Ｈ），２．０２－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．５５（ｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．５３９Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８２（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．１８（ｓ，１Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，５Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７１－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，２Ｈ），１．１７（ｓ，１Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），０．８６－０．８０（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８６】

化合物５４０

Ｎ４－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アダマンタン－１，４－ジアミン

【化５８１】



540

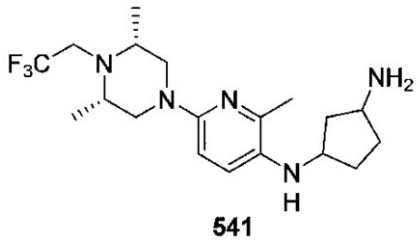
２０の手順に従って、６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（４２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソアダマンタン－１－イル）カルバメート（４４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５２．６％で標題化合物５４０（３３．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０８（ｄ，Ｊ＝３４．９Ｈｚ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，４Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝２２．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝２２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９６－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４５１．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８７】

化合物５４１

Ｎ１－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロペンタン－１，３－ジアミン

【化５８２】



541

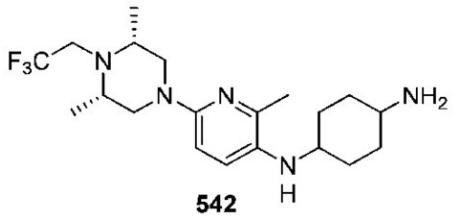
２０の手順に従って、６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（４２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロペンチル）カルバメート（４２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５７．８９％で標題化合物５４１（３１．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝２９．６Ｈｚ，３Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５３．５Ｈｚ，４Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．４３－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８８】

化合物５４２

Ｎ１－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化５８３】



542

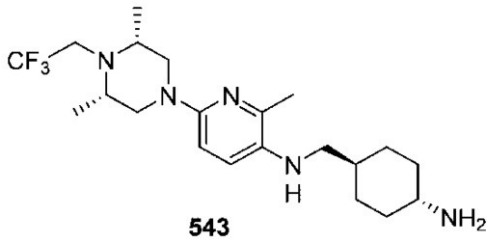
２０の手順に従って、６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（４４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（４２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率６９．１９％で標題化合物５４２（３８．４ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４１－８．２１（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝２４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｓ，１Ｈ），２．９２（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，５Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝２６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６０（ｓ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８９】

化合物５４３

Ｎ－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５８４】



543

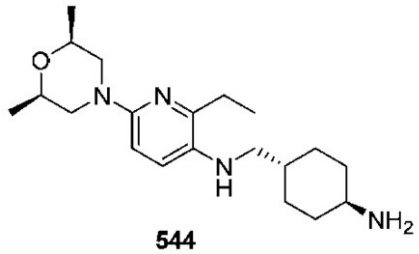
２４の手順に従って、６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン（４４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバメート（４７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から、白色粉末として収率５６．２％で標題化合物５４３（３２．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０３（ｓ，３Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），２．９９－２．６９（ｍ，６Ｈ），２．４２－２．１９（ｍ，５Ｈ），１．８９（ｄｄ，Ｊ＝２７．９，１５．３Ｈｚ，４Ｈ），１．４９（ｓ，１Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８９０】

化合物５４４

Ｎ－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－エチルピリジン－３－アミン

【化５８５】



544

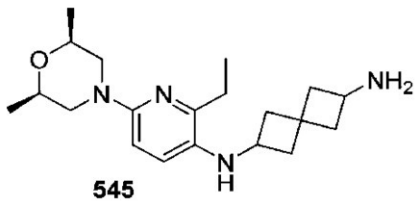
化合物２４の手順に従って、標題化合物５４４（３０．９ｍｇ）を紫色固体として総収率２８．３％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１０（ｓ，３Ｈ），６．８８（ｂｒ，１Ｈ），６．５３（ｂｒ，１Ｈ），４．６６－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８９－　１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１０（ｍ，９Ｈ），１．０５－０．９２（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８９１】

化合物５４５

Ｎ^{2}－（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－エチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５８６】



545

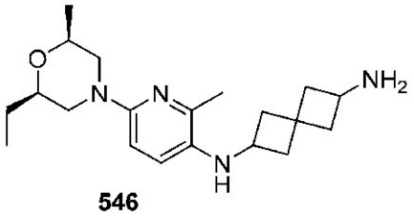
化合物２４の手順に従って、標題化合物５４５（１６．４ｍｇ）を黄色固体として総収率３１．８％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），６．７６（ｂｒ，１Ｈ），６．５１（ｂｒ，１Ｈ），４．７２－４．４３（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．４８（ｍ，５Ｈ），２．６２－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．１７－１．１２（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８９２】

化合物５４６

Ｎ^{2}－（６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２－エチル－６－メチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５８７】



546

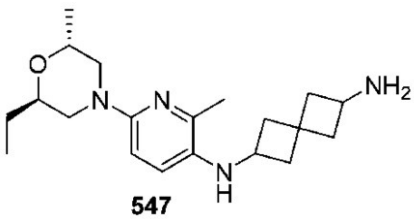
化合物２４の手順に従って、淡黄色固体として総収率５２．８％で標題化合物５４６（１２．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９８（ｓ，３Ｈ），６．８０－６．６６（ｍ，１Ｈ），６．５６－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５２（ｍ，４Ｈ），２．２９－２．０７（ｍ，８Ｈ），２．０１－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８９３】

化合物５４７

Ｎ^{2}－（６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２－エチル－６－メチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５８８】



547

化合物２４の手順に従って、淡黄色固体として総収率６３．５％で標題化合物５４７（１３．９ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８６（ｓ，３Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．

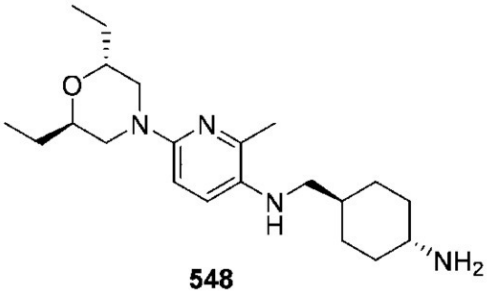
６６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．０４（ｍ，７Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８９４】

化合物５４８

Ｎ－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化５８９】



548

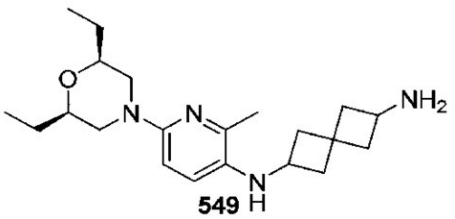
化合物２４の手順に従って、淡黄色固体として総収率３７．８％で標題化合物５４８（１３．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９２（ｓ，３Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４８　－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．０４－　０．９６（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８９５】

化合物５４９

Ｎ^{2}－（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

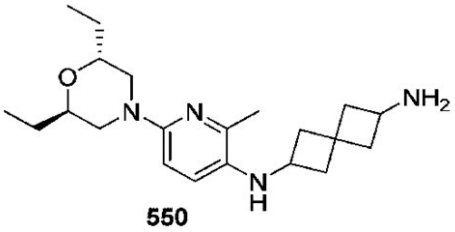
【化５９０】



549

化合物２４の手順に従って、淡黄色固体として総収率６６．３％で標題化合物５４９（１３．６ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．２５（ｍ，７Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

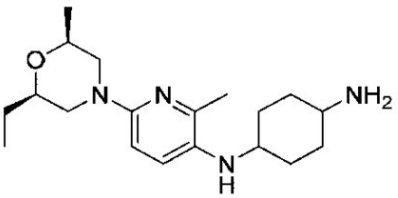
【０８９６】
化合物５５０
Ｎ^{2}－（６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化５９１】



550

化合物２４の手順に従って、淡黄色固体として総収率３８．５％で標題化合物５５０（１３．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．１３（ｍ，９Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８９７】
化合物５５１
Ｎ^{1}－（６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２－エチル－６－メチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化５９２】



551A
551B

化合物２４の手順に従って、標題化合物５５１Ａ及び５５１Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（Ｈ$_{2}$Ｏ：ＭｅＯＨ：ジクロロメタン＝０．１：１：５）で精製して、化合物５５１Ａを淡黄色固体として収率２６．１％で、５５１Ｂを淡黄色固体として収率３７．０％で得た。５５１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．６１－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝２．８４６分（Ａｇｉｌｅｎｔ，ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０，ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ，４．６×５０ｍｍ，ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％，０分－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）５５１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０６（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．３１（ｍ，

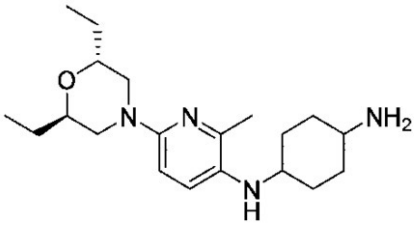
２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０７－０．９５（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝２．６０７分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０分－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０８９８】

化合物５５２

Ｎ^{1}－（６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化５９３】



552A
552B

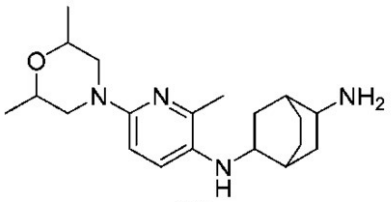
化合物２４の手順に従って、標題化合物５５２Ａ、５５２Ｂを調製した。粗残渣を分取ＴＬＣ（Ｈ$_{2}$Ｏ：ＭｅＯＨ：ジクロロメタン＝０．１：１：５）で精製し、化合物５５２Ａを淡黄色固体として収率１４．４％で、５５２Ｂを淡黄色固体として収率２３．３％で得た。５５２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．５７－　３．５２（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，８Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．０６－０．９８（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．３２９分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０分－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．５５２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．０３（ｂｒ，１Ｈ），６．５６（ｂｒ，１Ｈ），４．２６－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．４７（ｍ，６Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９４（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．１９５分（Ａｇｉｌｅｎｔ、ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０、ＳＢ－Ｃ１８　２．７μｍ、４．６×５０ｍｍ、ＡＣＮ／水（０．１％ＦＡ）＝５％－５％－９５％－９５％－９５％－５％、０分－０．５分－１０分－１０．５分－１２．０分）．

【０８９９】

化合物５５３

Ｎ２－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２，５－ジアミン

【化５９４】



553

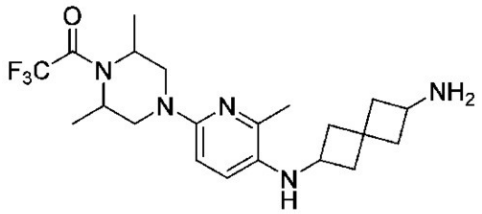
化合物２４の手順に従って、白色固体として総収率５１．２％で標題化合物５５３（４４．０ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．２７（ｍ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９００】

化合物５５４

１－（４－（５－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）－６－メチルピリジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【化５９５】



554

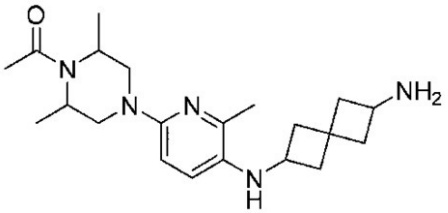
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（０．１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５５４（２３ｍｇ、収率２８．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝２２．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２５．７［Ｍ　＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０１】

化合物５５５

１－（４－（５－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）－６－メチルピリジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）エタン－１－オン

【化５９６】

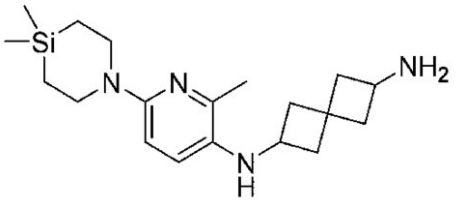


化合物２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（４－アセチル－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（５６．６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡから、黄色固体として総収率７７．９％で標題化合物５５５（３４．８ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物５５６

Ｎ２－（６－（４，４－ジメチル－１，４－アザシリナン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化５９７】



556

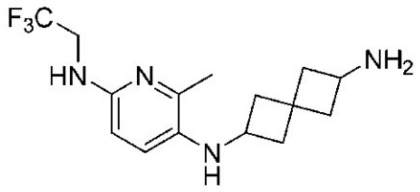
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（４，４－ジメチル－１，４－アザシリナン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（９５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ジオキサン（５ｍＬ）中のＨＣｌ、及びＤＣＭ（５ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５５６（１７．４ｍｇ、２４％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．６４（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，４Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，４Ｈ），０．７９－０．７１（ｍ，４Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０２】

化合物５５７

Ｎ^{5}－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－６－メチル－Ｎ^{2}－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化５９８】



557

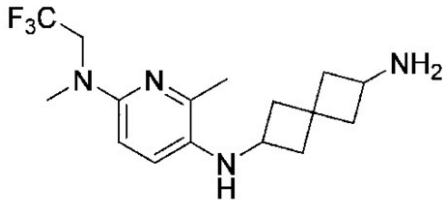
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（５－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）－６－メチルピリジン－２－イル）（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバメート（１２９ｍｇ、０．２５０２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５５７（２２．２ｍｇ、２８．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０３】

化合物５５８

Ｎ^{5}－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ^{2}，６－ジメチル－Ｎ^{2}－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化５９９】



558

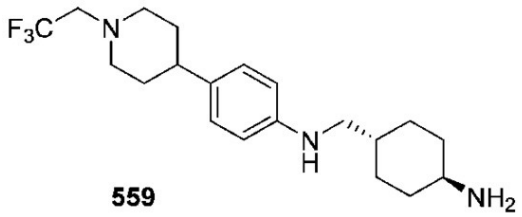
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－（メチル（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１６５ｍｇ、０．３８５１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５５８（１３．１ｍｇ、９．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，６．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０４】

化合物５５９

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－４－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）アニリン

【化６００】



559

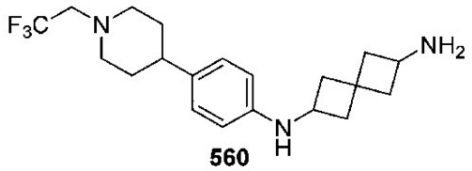
３７の手順に従って、ジオキサン（５ｍＬ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（４－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバメート（１２７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＨＣｌから、白色固体としての標題化合物５５９（７５．１ｍｇ、７５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０２（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０５】

化合物５６０

Ｎ２－（４－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６０１】



560

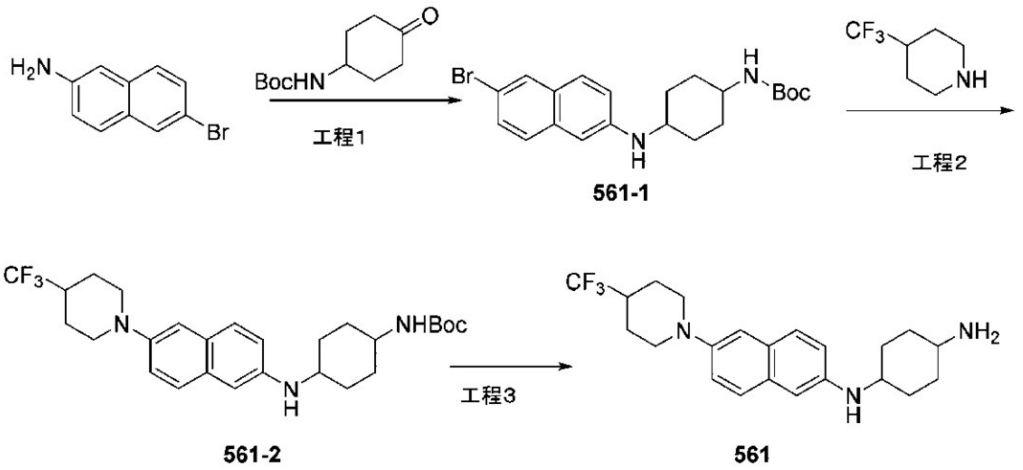
３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（４－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１２２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ジオキサン（５ｍＬ）中のＨＣｌ及びＤＣＭ（５ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５６０（１０３．３ｍｇ、９８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．９８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．００（ｍ，４Ｈ），２．５８－２．２４（ｍ，７Ｈ），２．０８－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９０６】

化合物５６１

Ｎ１－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化６０２】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－ブロモナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５６１－１）の調製

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、CH_3COOH（０．１ｍＬ）中の６－ブロモナフタレン－２－アミン（３００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（３４５ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、$NaBH_3CN$（１６９ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で２時間撹拌した。これをH_2O（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を濃縮して、生成物（０．４ｇ、収率：７０．４％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：４１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０７】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５６１－２）の調製

トルエン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－ブロモナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（８８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（４４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）３（８７ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４６５ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で３時間撹拌した。これをH_2O（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を濃縮して、生成物（０．２ｇ、８５％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：４９１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０８】

工程３．Ｎ１－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（５６１）の調製

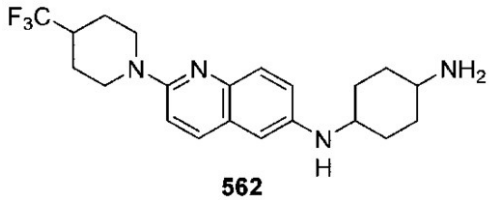
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の８（２００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を２５℃で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、５％～２０％）により精製して、所望の生成物（３３．５ｍｇ、２１．０％）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．８７－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．１０（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１０Ｈ），３．８６（ｍ，２Ｈ），３．７０ｓ（ｍ，１Ｈ），３．１（ｍ，１Ｈ），２．３７－１．７５（ｍ，１２Ｈ），２．０４（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４９１．７［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０９０９】

化合物５６２

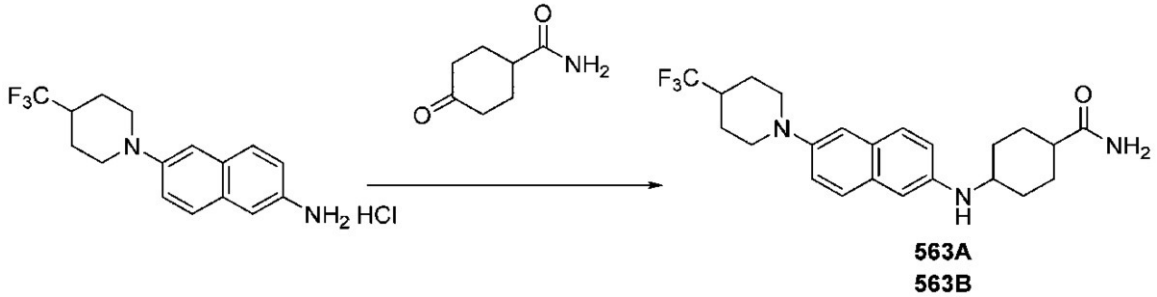
Ｎ^1－（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－６－イ

ル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化６０３】



562

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－６－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３０５ｍｇ、０．６１７９ｍｍｏｌ）、１．４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５６２Ａ（４１．９ｍｇ、３２．５％）及び黄色固体としての５６２Ｂ（３６．４ｍｇ、２８．２％）を調製した。５６２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１５．１，６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．８２（ｍ，６Ｈ），１．５４－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．３１－１．１３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．０６７分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．５６２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｓ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝３４．８，１６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．７５－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，３．９Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：３．３９１分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、７分かけてＡＣＮは０％～６０％、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．
【０９１０】
化合物５６３
４－（（６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド
【化６０４】



563A
563B

ＤＣＥ（２０ｍＬ）中の６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ナフタレン－２－アミン塩酸塩（１００ｍｇ、０．３０１４ｍｍｏｌ）、４－オキソシクロヘキサン－１－カルボキサミド（４２．５５ｍｇ、０．３０１４ｍｍｏｌ）及びトリアセ

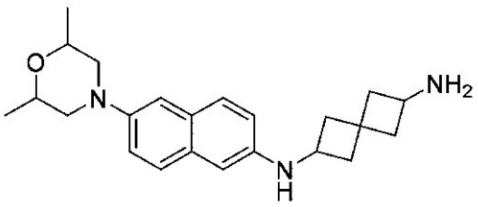
トキシ水素化ホウ素ナトリウム（１９１．６４ｍｇ、０．９０４２ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で一晩撹拌した。冷却後、過剰のＤＣＥを真空下で除去し、残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去し、粗製物を分取ＨＰＬＣ（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、２０％～５０％）により精製して、所望の生成物５６３Ａを灰色固体（９．５ｍｇ、７．１％）として、５６３Ｂを紫色固体（９．９ｍｇ、７．４％）として得た。５６３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．６６（ｔｔ，Ｊ＝１２．５，６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，１０．５Ｈｚ，２Ｈ）．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：４．４２８分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．５６３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３２－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．５４（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１９．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ：４．５９８分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　２．１＊５０ｍｍ、３．５ｕｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０％～６０％まで７分、７～８分、ＡＣＮは６０％～１００％；０．８ｍＬ／分）．

【０９１１】

化合物５６４

N^2－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）ナフタレン－２－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６０５】



564

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）ナフタレン－２－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、オフホワイト色固体としての標題化合物N^2－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）ナフタレン－２－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン５６４（４１．８ｍｇ、５３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．４１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．

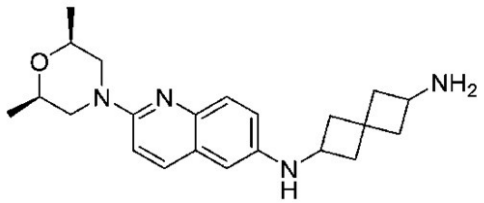
３７－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ｍ／ｚ）：３６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１２】

化合物５６５

Ｎ２－（２－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－６－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６０６】

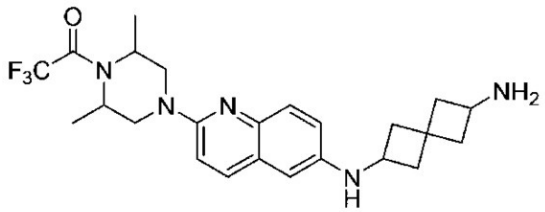


化合物２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－６－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（３０．０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、ＴＦＡから、淡黄色固体として総収率８４．６％で標題化合物５６５（２０．２ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，５Ｈ），２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物５６６

１－（４－（５－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）－６－メチルピリジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【化６０７】



566

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（０．１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、黄色固体としての標題化合物５６６（１５ｍｇ、１８．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．８２（ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．３２－４．３１（ｍ，３Ｈ），３．８３－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１９．８Ｈｚ，６Ｈ

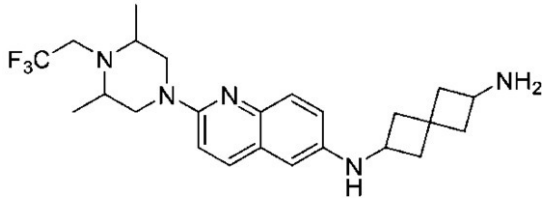
）．質量（ｍ／ｚ）：４６１．７［Ｍ　＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１３】

化合物５６７

Ｎ２－（２－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル）スピロ－［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６０８】



567

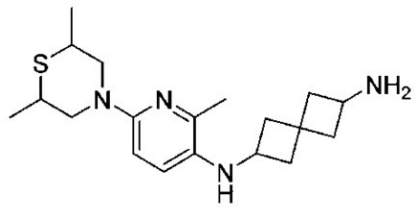
２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）キノリン－６－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５６７（３１．６ｍｇ）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），３．２７－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．２，１０．８，２．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１４】

化合物５６８

Ｎ２－（６－（２，６－ジメチルチオモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６０９】



568

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（６－（２，６－ジメチルチオモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５６８（８．１ｍｇ、９８．４％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．６，６．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝

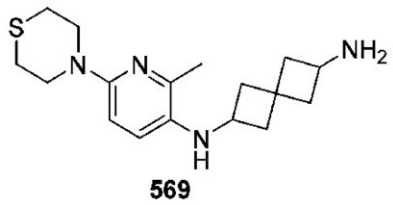
６．８Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１５】

化合物５６９

Ｎ^{2}－（２－メチル－６－チオモルホリノピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６１０】



569

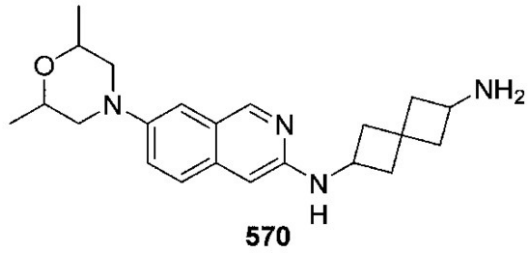
５６８の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－メチル－６－チオモルホリノピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２３８９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ）から、油状物としての所望の生成物５６９（１０．３ｍｇ、１２．８５％）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．６７（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１６】

化合物５７０

Ｎ２－（７－（２，６－ジメチルモルホリノ）イソキノリン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６１１】

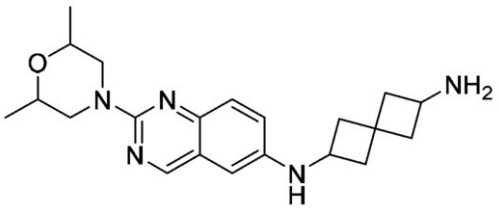


570

２４の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（７－（２，６－ジメチルモルホリノ）イソキノリン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（２ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）から、白色固体としての標題化合物５７０（９．３ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．９７－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１７】

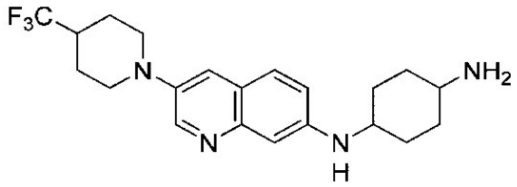
化合物５７１
Ｎ^{2}－（２－（２，６－ジメチルモルホリノ）キナゾリン－６－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化６１２】



571

３７の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（２－（２，６－ジメチルモルホリノ）キナゾリン－６－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバメート（７２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ溶液５ｍＬから、標題化合物５７１（４７．３ｍｇ、８３．６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，２Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１８】
化合物５７２
Ｎ１－（３－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－７－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン
【化６１３】

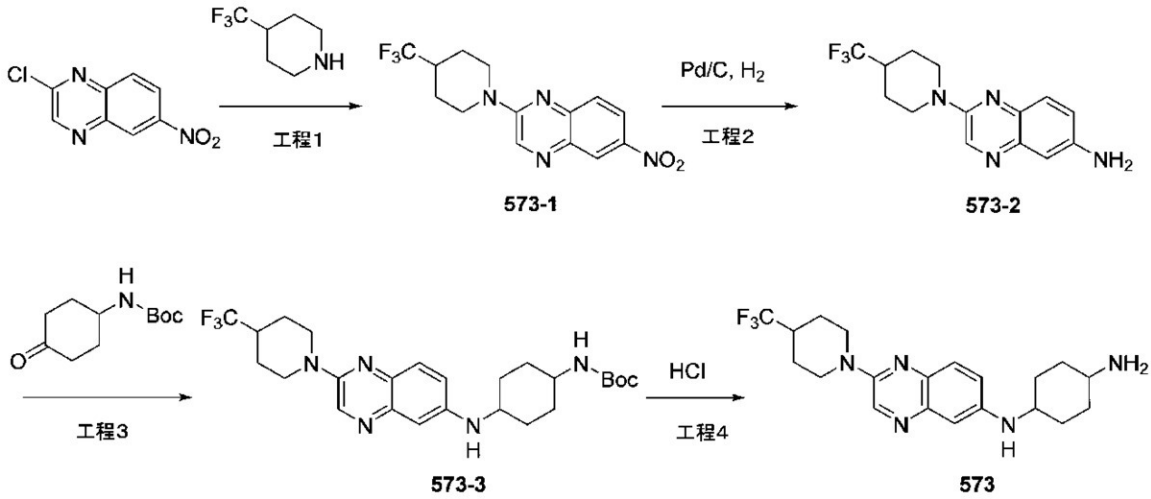


572

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－７－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び１，４－Ｄｉｏ中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ）から、３７の手順に従って、白色固体としての標題化合物５７２（１０．１ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｓ，１Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，１Ｈ），１．９９－１．５５（ｍ，１３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９１９】
化合物５７３
Ｎ１－（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノキサリン－６－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン

【化６１４】



工程１．１－（３－ニトロフェニル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（５７３－１）の調製

２－クロロ－６－ニトロキノキサリン（０．２ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（０．１５ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６１７ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１０ｍＬ）の混合物を１００℃で３時間撹拌した。混合物をＥＡ（４００ｍＬ）で希釈し、水（３００ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を濃縮し、フラッシュにより精製し、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１で溶出して、所望の生成物（０．３３ｇ、９２．０％）を黄色固体として得た。質量（ｍ／ｚ）：３２６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２０】

工程２．２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノキサリン－６－アミン（５７３－２）の調製

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（３－ニトロフェニル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（０．３３ｇ、１ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（８０ｍｇ）の溶液を、H_2下、２５℃で３時間撹拌した。有機相を濃縮し、フラッシュにより精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１～５：１で溶出して、所望の生成物を黄色油状物として得た（０．３ｇ、９９％）。質量（ｍ／ｚ）：２９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２１】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５７３－３）の調製

２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノキサリン－６－アミン（０．３ｇ、１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－オキソシクロヘキシル）カルバメート（０．２ｇ、１ｍｍｏｌ）、$NaBH(OAc)_3$（０．６３ｇ、３ｍｍｏｌ）及びＤＣＥ（１０ｍＬ）の混合物。反応物を室温で３時間撹拌した。水（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュにより精製し、ＰＥ／ＥＡ＝１０：１～１：１で溶出して、所望の生成物を黄色油状物として得た（０．３ｇ、６０．８％）。質量（ｍ／ｚ）：４９３．７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９２２】

工程４．Ｎ１－（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノキサリン－６－イル）シクロヘキサン－１，４－ジアミン（５７３）の調製：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、混合物を２時間撹拌した。$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチし、反応物をＥＡ（１０ｍＬ）で

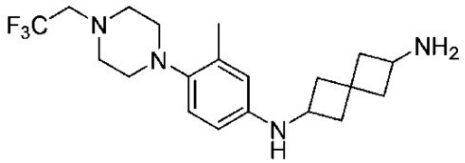
３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で除去し、残渣を分取（カラム－Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８　１５０×２１．２ｍｍ、５ｕｍ；移動相：ＡＣＮ－H_2O（０．１％ＦＡ）、１０％～３０％）により精製して、５７３Ａ（１０２．９ｍｇ）を黄色固体として、５７３Ｂ（１０７．６ｍｇ）を黄色固体として得た。５７３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．７５（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝９．２　，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．４，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝１３．６，２Ｈ），３．６０－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１０．９，２Ｈ），１．７７－１．４１（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝３．８８６分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．５７３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．７２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝９．２，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．４，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝１３．６，２Ｈ），３．７３（ｓ，１Ｈ），３．２１－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８２（ｍ，１１Ｈ），１．７６－１．６５（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＨＰＬＣ：Ｒｔ＝４．０５８分（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　３．５ｕｍ、２．１＊５０ｍｍ；移動相：H_2O（０．０５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、ＡＣＮは０～６０％まで７分、流量：０．８ｍＬ／分）．

【０９２３】

化合物５７４

Ｎ^2－（３－メチル－４－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６１５】



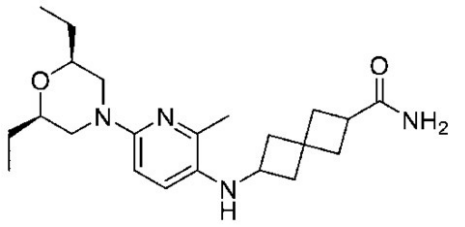
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５７４（２６．１ｍｇ、５１．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３８（ｓ，３Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６８－５．２６（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｓ，７Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９２４】

化合物５７５

６－（（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド

【化６１６】



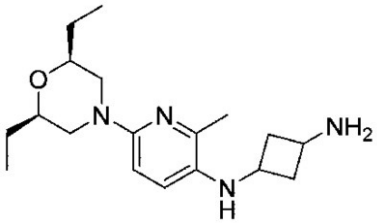
化合物５について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物５７５（９．３ｍｇ、２３．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１０（ｓ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，３Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．０７（ｍ，９Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４３（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９２５】

化合物５７６

Ｎ１－（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６１７】

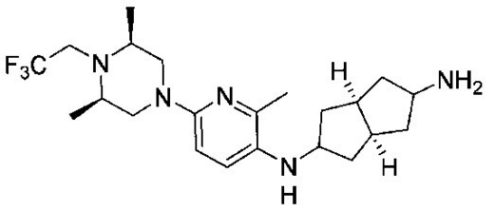


化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物５７６（４．２ｍｇ、１５．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．７９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．６７－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，４Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物５７７

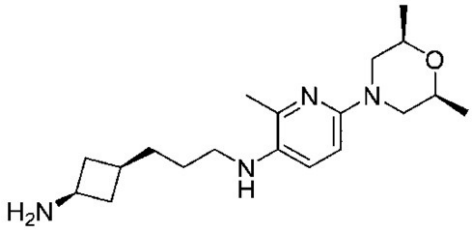
（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ２－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジアミン

【化６１８】

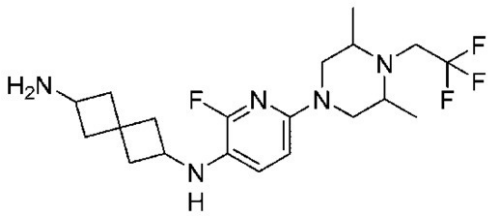


２４の手順に従って、６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン及び（３ａｓ，６ａｓ）－テトラヒドロペンタレン－２，５（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンから、１ＨＮＭＲにより、１：０．１混合の白色固体として２工程の総収率１７．５％で標題化合物５７７（１３．５ｍｇ）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０６（ｓ，３Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，５Ｈ），２．２３（ｓ，４Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝２４．９Ｈｚ，４Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９２６】
化合物５７８
Ｎ－（３－（１ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロブチル）プロピル）－６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン
【化６１９】

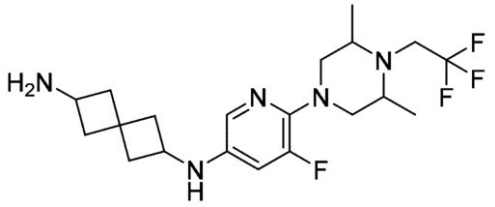


化合物２３について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５７８（６１．９ｍｇ、６３．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，２Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３７（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０９２７】
化合物５７９
Ｎ^{2}－（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン
【化６２０】



化合物２４に関して概説した手順に従って、褐色油状物としての標題化合物５７９を調製した（３７．６ｍｇ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．９９－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ），４．９６（ｄ，Ｊ＝６．０，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１１．２，２Ｈ），３．６６－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，５Ｈ），２．２６－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．４，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０９２８】
化合物５８０
Ｎ^{2}－（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６２１】



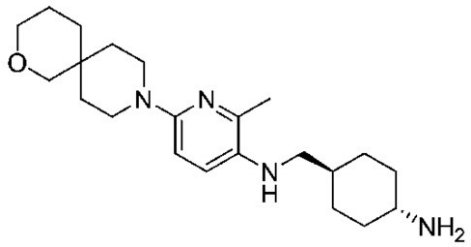
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物５８０（１０５．６ｍｇ、４３．６８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｔ，Ｊ＝１５．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３０（ｍ，４Ｈ），２．９５（ｂｒ，２Ｈ），２．６３－２．３２（ｍ，７Ｈ），１．９４－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９２９】

化合物５８１

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－６－（２－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリジン－３－アミン

【化６２２】



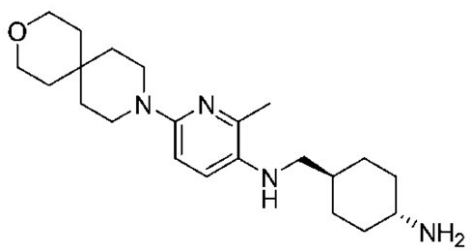
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５８１（３９．１ｍｇ、１２．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．０１－０．８５（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３０】

化合物５８２

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリジン－３－アミン

【化６２３】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５８２（３３

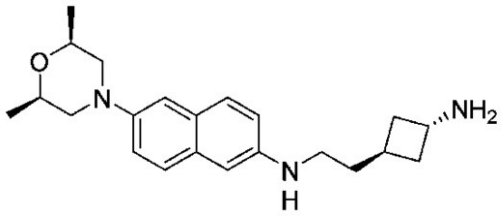
．６０ｍｇ、２８．４２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．４１（ｍ，５Ｈ），１．１２－１．０４（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３１】

化合物５８３

Ｎ－（２－（（１ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロブチル）エチル）－６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）ナフタレン－２－アミン

【化６２４】



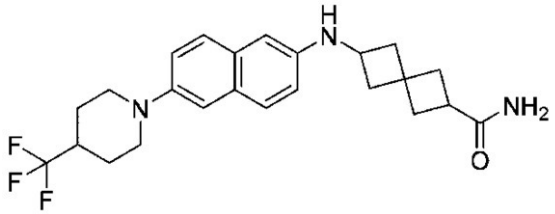
化合物７８について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物５８３を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－２．７９（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１２－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５３．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３２】

化合物５８４

６－（（６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド

【化６２５】

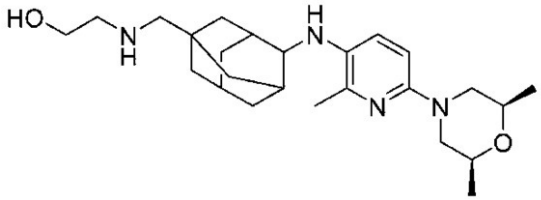


化合物１０について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５８４（２７．４ｍｇ、２０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．５１－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８６（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．６６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３３】

化合物５８５

【化６２６】



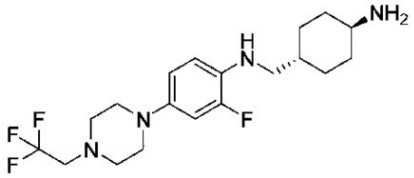
化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物５８５（５１．２ｍｇ、５５．６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．４２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，２Ｈ），７．０１－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．３４（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．７６－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．１６－１．０６（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３４】

化合物５８６

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－フルオロ－４－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）アニリン

【化６２７】



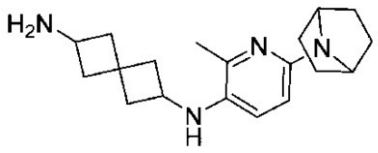
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５８６（５．２ｍｇ、１９．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７１（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．００－０．８７（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３５】

化合物５８７

Ｎ２－（６－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６２８】



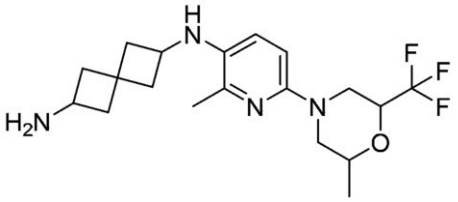
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物５８７（２８．５ｍｇ、５４．４％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

８．３８（ｓ，３Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．２８（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３６】

化合物５８８

【化６２９】

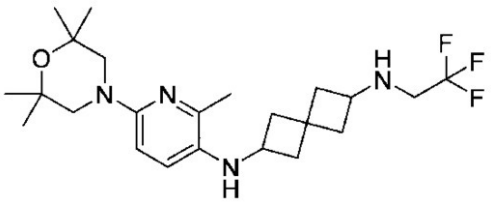


化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物５８８（１６．２ｍｇ、５２．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５３－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３７】

化合物５８９

【化６３０】

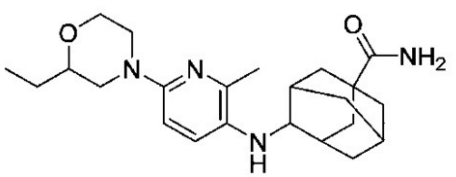


化合物２３について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物５８９（１７．６ｍｇ、３４．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｓ，４Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５９－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３８】

化合物５９０

【化６３１】



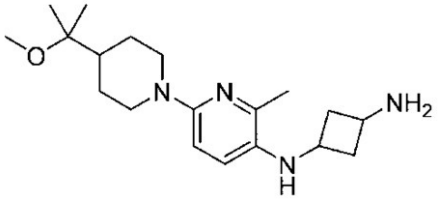
化合物１０について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５９０（１０

．０ｍｇ、３１．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．９９（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２１（ｍ，５Ｈ），２．０１－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．７８－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．３６（ｍ，４Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３９】

化合物５９１

【化６３２】



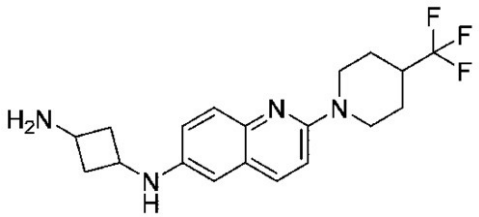
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５９１（２０．８ｍｇ、４６．２％）を調製した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，）δ　６．８３－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．１８－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．４８（ｍ，４Ｈ），２．４７－２．２６（ｍ，５Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４０】

化合物５９２

Ｎ^{1}－（２－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－６－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６３３】



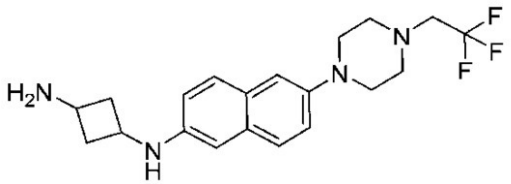
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物５９２（１５．９ｍｇ、３６．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），５．９８－５．７４（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．０６（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４１】

化合物５９３

Ｎ^{1}－（６－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６３４】



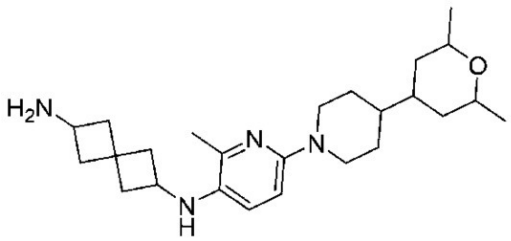
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５９３（６．５ｍｇ、１５．９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５０（ｓ，３Ｈ），７．６７－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．１８－６．０２（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，１Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，２Ｈ），２．１２－１．９７（ｍ，１Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４２】

化合物５９４

Ｎ^{2}－（６－（４－（２，６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６３５】



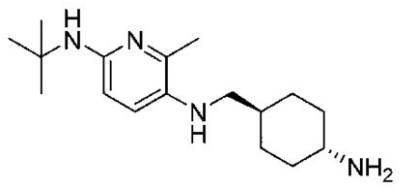
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５９４（３．１ｍｇ、１９．２５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），０．９０－０．８６（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４３】

化合物５９５

Ｎ^{5}－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{2}－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－メチルピリジン－２，５－ジアミン

【化６３６】



化合物２４について概説した手順に従って、黒色固体としての標題化合物５９５（６５

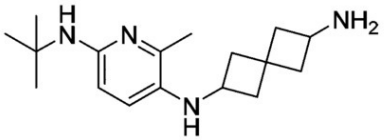
．２ｍｇ、３３．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．７１（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝６．４，２Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ），１．０４－０．８３（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４４】

化合物５９６

Ｎ^{5}－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ^{2}－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－メチルピリジン－２，５－ジアミン

【化６３７】



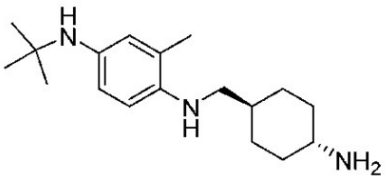
化合物２４について概説した手順に従って、黒色固体としての標題化合物５９６（１０１．７ｍｇ、５８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．６０（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），３．５６－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４５】

化合物５９７

Ｎ^{1}－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{4}－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルベンゼン－１，４－ジアミン

【化６３８】



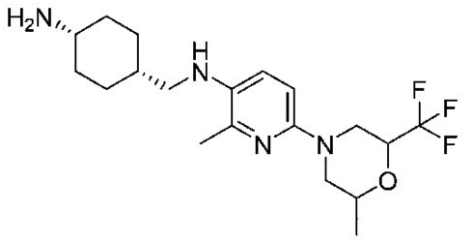
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物５９７（９２．３ｍｇ、８２．８２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．５５（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３３－６．２８（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｓ，１Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｑ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４６】

化合物５９８

Ｎ－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－２－メチル－６－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ピリジン－３－アミン

【化６３９】

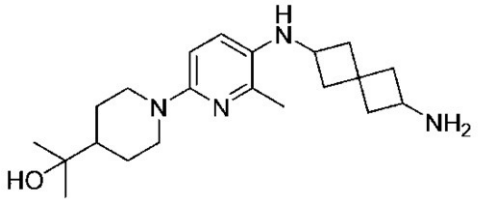


化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物５９８（１５．３ｍｇ、４２．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，３Ｈ），１．７８－１．５８（ｍ，５Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４７】

化合物５９９

【化６４０】

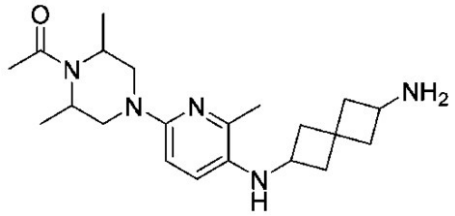


化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物５９９（１３．１ｍｇ、２２．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１５（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２６－３．８８（ｍ，３Ｈ），３．７４－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．０４（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４８】

化合物６００

【化６４１】



化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物６００（２５．７ｍｇ、４２．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２８（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２６－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１０（ｍ，６Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０

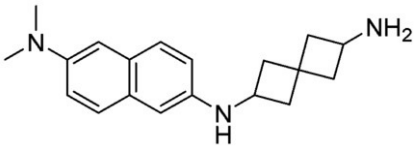
０－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７２．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９４９】

化合物６０１

Ｎ２－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ６，Ｎ６－ジメチルナフタレン－２，６－ジアミン

【化６４２】



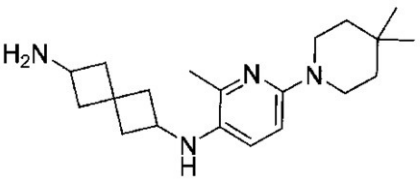
化合物２４について概説した手順に従って、黄色油状物としての標題化合物６０１（３８．７ｍｇ、４３．５％）を調製した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．４２（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．７８（ｍ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｓ，６Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１５－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９６．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９５０】

化合物６０２

Ｎ２－（６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６４３】



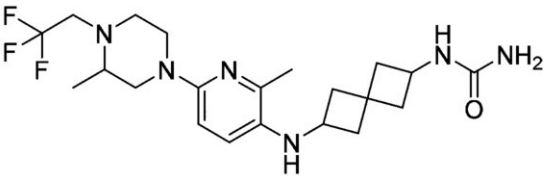
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６０２（３３．１ｍｇ、５８．３％）を調製した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．４６（ｓ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，１Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ），３．３８－３．２３（ｍ，５Ｈ），２．４３－２．１３（ｍ，８Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．４１（ｓ，４Ｈ），０．９５（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９５１】

化合物６０３

１－（６－（（２－メチル－６－（３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）尿素

【化６４４】



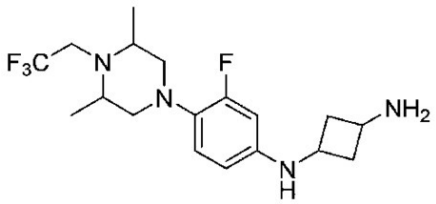
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６０３（１５．１ｍｇ、３３．６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８２－６．６６（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．４３（ｍ，１Ｈ），６．１５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ），４．６４－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．５１－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．０９（ｍ，７Ｈ），２．００－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５２】

化合物６０４

Ｎ^{1}－（４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－３－フルオロフェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６４５】



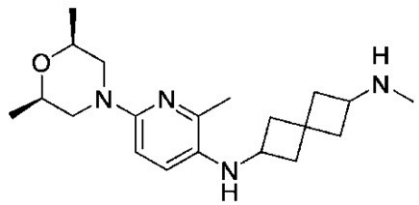
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６０４（２１４．９ｍｇ、８３．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８１－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．２５－６．１８（ｍ，２Ｈ），５．８５－５．７６（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝５．６，１Ｈ），３．５３－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝１０．８，２Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝１０．８，２Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝６．０，３Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．０，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５３】

化合物６０５

Ｎ^{2}－（６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－メチルスピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６４６】



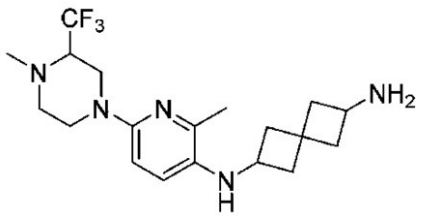
化合物２３に関して概説した手順に従って、標題化合物６０５（２０ｍｇ、２９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．４７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．５８（ｍ，６Ｈ），２．７１－２．４５（ｍ，１１Ｈ），２．３９－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５４】

化合物６０６

Ｎ^{2}－（２－メチル－６－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６４７】



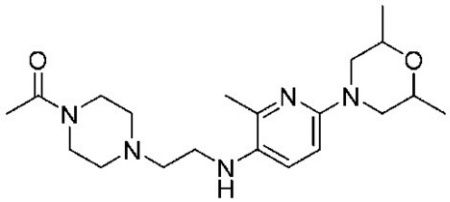
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６０６（２０ｍｇ、２６．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．１７（ｍ，１１Ｈ），２．００－１．７８（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８３．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５５】

化合物６０７

１－（４－（２－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン

【化６４８】



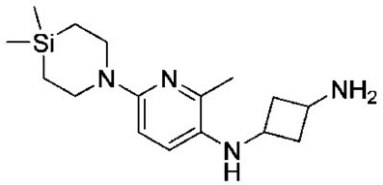
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６０７（２０．１ｍｇ、収率１７．８５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８２　－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．６７－３．５４（ｍ，４Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５６】

化合物６０８

Ｎ１－（６－（４，４－ジメチル－１，４－アザシリナン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６４９】



化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６０８（５０．８ｍｇ、７０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，０．１６Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，０．７９Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．８９（ｍ，０．７８Ｈ），３．７９－３．６１（ｍ，５Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，０．２８Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，０．３２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，３．２７

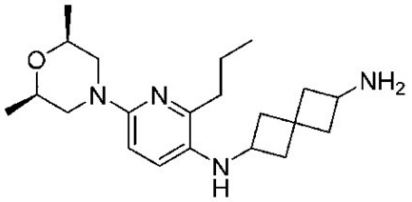
Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，０．３８Ｈ），０．７８－０．７２（ｍ，４．２４Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０４．９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９５７】

化合物６０９

Ｎ２－（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－プロピルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６５０】



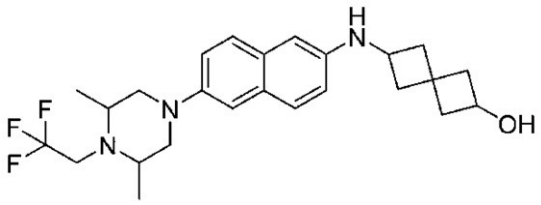
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６０９（１０６ｍｇ、５９．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，６Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，６Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９５８】

化合物６１０

６－（（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

【化６５１】



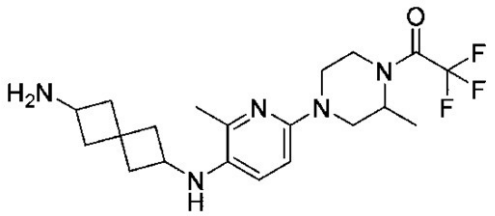
化合物５について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物６１０（２２．５ｍｇ、３１．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｑ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．２９（ｍ，５Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４４８．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９５９】

化合物６１１

１－（４－（５－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）－６－メチルピリジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【化６５２】



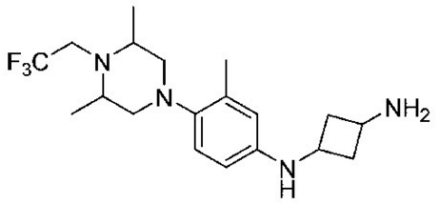
化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物６１１（２５．１ｍｇ、３４．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０９（ｓ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５９－６．４８（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１６－３．７３（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６０】

化合物６１２

Ｎ^{1}－（４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルフェニル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６５３】



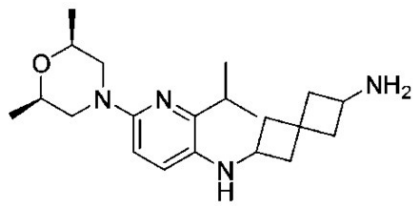
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６１２（２３．１ｍｇ、１４．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝６．７７（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝２．０，１Ｈ），６．２３－６．２１（ｍ，１Ｈ），５．５０－５．４２（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝５．２，１Ｈ），３．４８－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１１．２，２Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝１０．８，２Ｈ），２．１４（ｓ，４Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．０，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６１】

化合物６１３

Ｎ^{2}－（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－イソプロピルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６５４】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６１３（１．５ｍｇ、２．３６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）６．８５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３

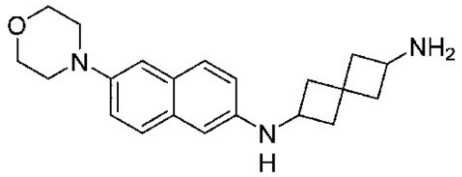
．８６（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．１２－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．１３（ｍ，５Ｈ），２．０２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，６．４Ｈｚ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６２】

化合物６１４

Ｎ^{2}－（６－モルホリノナフタレン－２－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６５５】



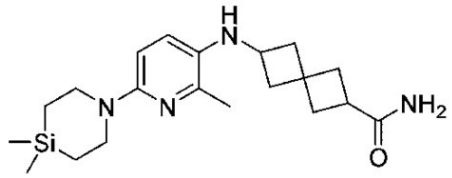
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６１４（８．６ｍｇ、５．７５％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６３】

化合物６１５

６－（（６－（４，４－ジメチル－１，４－アザシリナン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド

【化６５６】



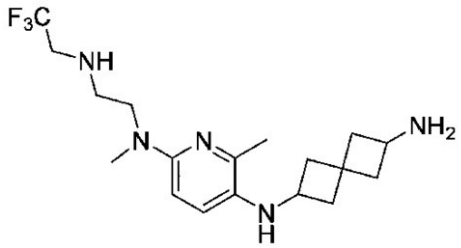
化合物１０について概説した手順に従って、黄色固体である標題化合物６１５（２９．１ｍｇ、１９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．９９（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），３．８４－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，０．６０Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３６（ｍ，１．５１Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２．５１Ｈ），２．２８－２．２１（ｍ，１．５４Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１．４０Ｈ），２．０１－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３．５０Ｈ），０．８３－０．７４（ｍ，４Ｈ），０．０９（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６４】

化合物６１６

Ｎ^{5}－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ^{2}，６－ジメチル－Ｎ２－（２－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）エチル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化６５７】



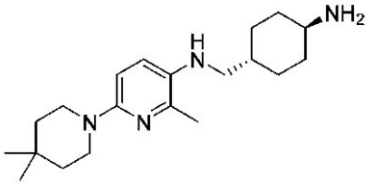
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６１６（１２．７ｍｇ、１５．９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．９０（ｍ，５Ｈ），２．５６－２．３７（ｍ，４Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６５】

化合物６１７

Ｎ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化６５８】



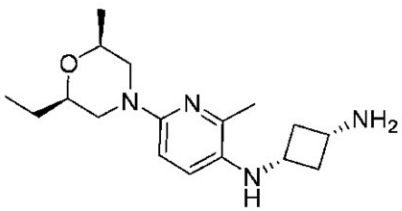
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６１７（２８．０ｍｇ、２９．４％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３３（ｓ，３Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），３．３５－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．２６（ｍ，７Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６６】

化合物６１８

（１ｓ，３Ｓ）－Ｎ^{1}－（６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２－エチル－６－メチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６５９】



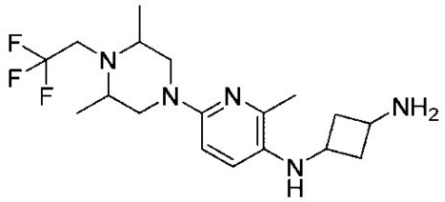
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６１８（１．７ｍｇ、４．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，３Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４

４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９８－０．９０（ｍ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６７】

化合物６１９

【化６６０】



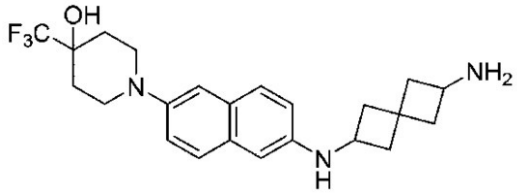
化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物６１９（３５．６ｍｇ、５６．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４８－８．１５（ｍ，３Ｈ），６．７３－６．４９（ｍ，２Ｈ），４．９６－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．１２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．６７（ｍ，３Ｈ），２．８２－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．１７（ｍ，７Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６８】

化合物６２０

１－（６－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）ナフタレン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－４－オール

【化６６１】



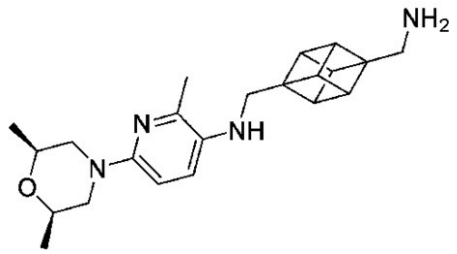
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６２０（３ｍｇ、４．０３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．７５（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９６９】

化合物６２１

Ｎ－（（４－（アミノメチル）クバン－１－イル）メチル）－６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－アミン

【化６６２】



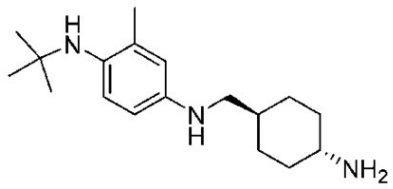
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６２１（１１ｍｇ、１２．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１０．８，２Ｈ），３．６３－３．５９（ｍ，８Ｈ），３．２０（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｓ，２Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．４，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９７０】

化合物６２２

Ｎ^{4}－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{1}－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルベンゼン－１，４－ジアミン

【化６６３】



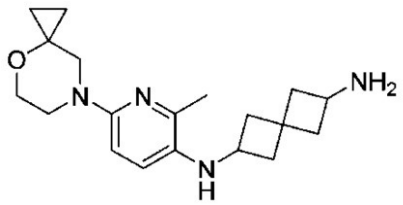
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６２２（４３ｍｇ、３２．１５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５２－６．４４（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｍ，Ｊ＝１０．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，４Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ），１．１７－１．０１（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９７１】

化合物６２３

Ｎ^{2}－（２－メチル－６－（４－オキサ－７－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６６４】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６２３（１５．３ｍｇ、１２．１０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），２

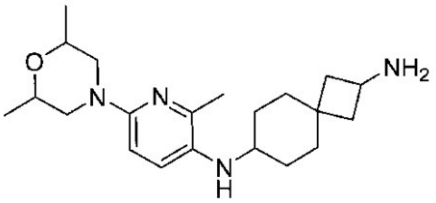
．５６－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７７（ｍ，４Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），０．７２－０．６４（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２８．９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９７２】

化合物６２４

Ｎ７－（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．５］ノナン－２，７－ジアミン

【化６６５】



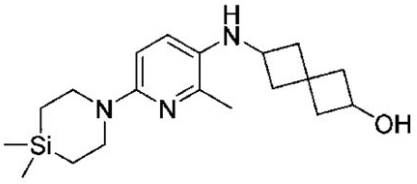
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６２４（５７．４ｍｇ、５０．８％）を調製した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４８（ｓ，３Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．０３－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．３９－２．０８（ｍ，６Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４６－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９７３】

化合物６２５

６－（（６－（４，４－ジメチル－１，４－アザシリナン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

【化６６６】



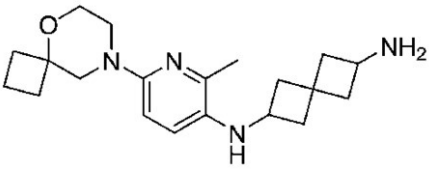
化合物５について概説した手順に従って、黄色油状物としての標題化合物６２５（２４．７ｍｇ、２７％）を調製した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６５（ｍ，５Ｈ），２．５１－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，４Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，４Ｈ），０．７８－０．７３（ｍ，４Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９７４】

化合物６２６

Ｎ２－（２－メチル－６－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

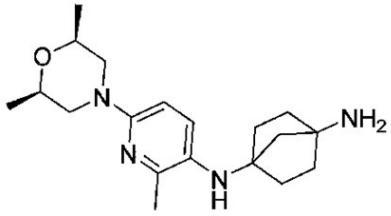
【化６６７】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６２６（４．０ｍｇ、６．２％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．８５－１．６１（ｍ，７Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物６２７

【化６６８】



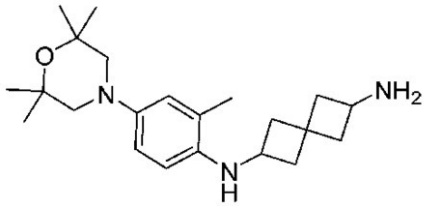
化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物６２７（２１．１ｍｇ、３２．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３８（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．４１（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．０６（ｍ，５Ｈ），１．９８－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９７５】

化合物６２８

Ｎ^{2}－（２－メチル－４－（２，２，６，６－テトラメチルモルホリノ）フェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６６９】



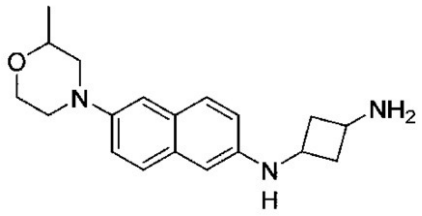
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６２８（２４．６ｍｇ、３６．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３９（ｓ，３Ｈ），６．７３－６．５２（ｍ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．４７（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９７６】

化合物６２９

Ｎ^{1}－（６－（２－メチルモルホリノ）ナフタレン－２－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６７０】



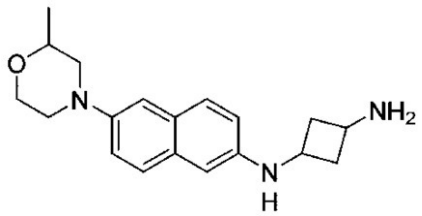
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６２９（１．２ｍｇ、１．０９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４４（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９７７】

化合物６３０

Ｎ^{1}－（６－（２－メチルモルホリノ）ナフタレン－２－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６７１】



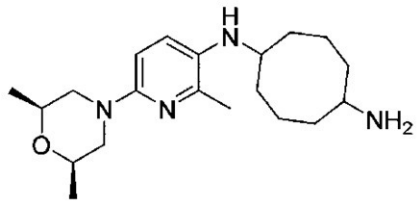
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６３０（２０．３ｍｇ、１８．３７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９７８】

化合物６３１

Ｎ１－（６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）シクロオクタン－１，５－ジアミン

【化６７２】



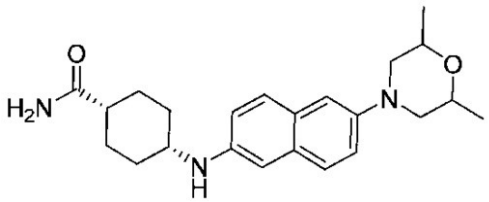
化合物２４について概説した手順に従って、黄色油状物としての標題化合物６３１（８．１ｍｇ、１３％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．５７（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，４Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｍ，１２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９７９】

化合物６３２

（１ｓ，４ｓ）－４－（（６－（２，６－ジメチルモルホリノ）ナフタレン－２－イル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化６７３】



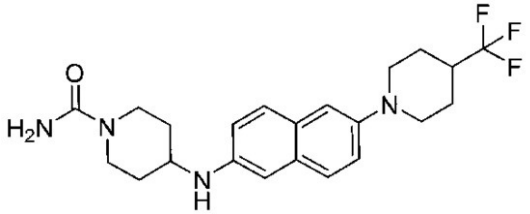
化合物２４について概説した手順に従って、紫色固体としての標題化合物６３２を調製した（１２．７ｍｇ、１９．０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４９（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８０】

化合物６３３

４－（（６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）ナフタレン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化６７４】



化合物２４について概説した手順に従って、有機固体としての標題化合物６３３を調製した（２．８ｍｇ、４．９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．４６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｓ，２Ｈ），５．５１（

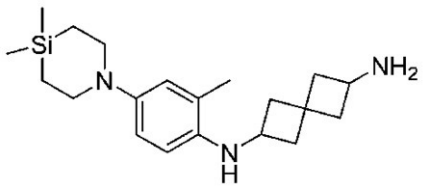
ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５４－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２４（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８１】

化合物６３４

Ｎ^{2}－（４－（４，４－ジメチル－１，４－アザシリナン－１－イル）－２－メチルフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６７５】



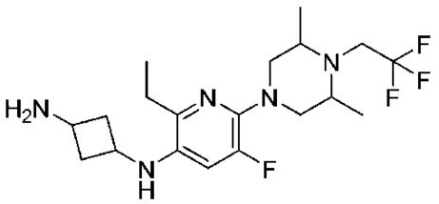
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６３４（３２．４ｍｇ、３８．９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．４９－２．２２（ｍ，７Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝２２．２，１０．８，５．３Ｈｚ，５Ｈ），０．７７－０．６８（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８２】

化合物６３５

Ｎ１－（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－エチル－５－フルオロピリジン－３－イル）シクロブタン－１，３－ジアミン

【化６７６】



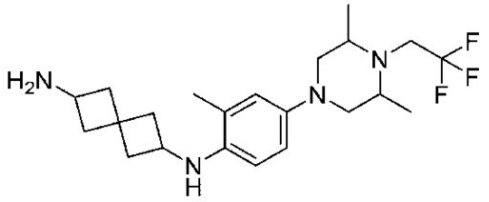
化合物２４について概説した手順に従って、油状物として標題化合物６３５（２６．２、５０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．６０（ｄｄ，Ｊ＝４７．５，１４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，０．５Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，６．３Ｈｚ，０．５Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，７．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｓ，２Ｈ），２．８４－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｓ，４Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，８．７，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８３】

化合物６３６

Ｎ２－（４－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６７７】



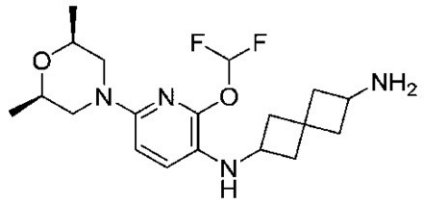
化合物２４について概説した手順に従って、油状物としての標題化合物６３６（８ｍｇ、１０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．７３（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｍ，３Ｈ），６．４７（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｍ，３Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｔｄ，Ｊ＝１１．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，９．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，７Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８４】

化合物６３７

Ｎ２－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６７８】



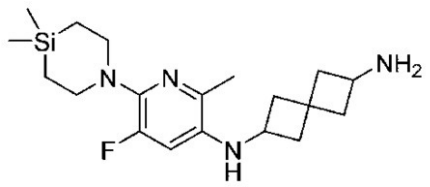
化合物２４について概説した手順に従って、紫色固体として標題化合物６３７（１８．６ｍｇ、４８．９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｓ，２Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝７３．５Ｈｚ，２Ｈ），７．００－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｓ，１Ｈ），３．８９－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．５２（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．００－１．８６（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８５】

化合物６３８

Ｎ^{2}－（６－（４，４－ジメチル－１，４－アザシリナン－１－イル）－５－フルオロ－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６７９】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６３８（５９．１ｍｇ、７５．４２％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．６１（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４４（ｍ，４Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．９７－１．７７（ｍ，４Ｈ），０．９０－０．８４（ｍ，４Ｈ），０．

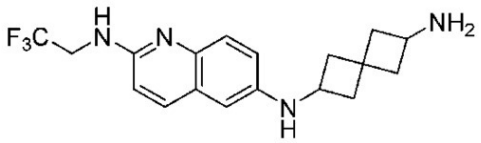
１３－０．０８（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３６３．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９８６】

化合物６３９

Ｎ６－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ２－（２，２，２－トリフルオロエチル）キノリン－２，６－ジアミン

【化６８０】



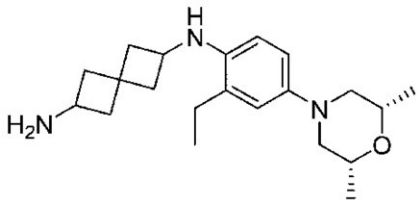
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６３９（１０．３ｍｇ、１３．２４％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．７９（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５１．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９８７】

化合物６４０

Ｎ２－（４－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－２－エチルフェニル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６８１】



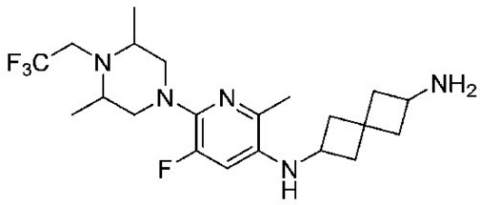
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６４０（４１．６ｍｇ、７３％）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ＿ＳＰＥ）δ ６．７６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，３Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５９－２．４３（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．２２－１．１６（ｍ，９Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４４．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９８８】

化合物６４１

Ｎ２－（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－５－フルオロ－２－メチルピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６８２】



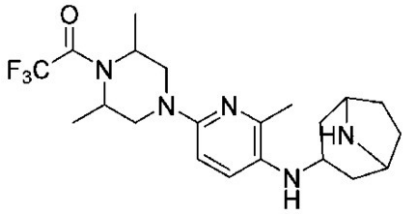
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６４１（５ｍｇ、３１．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．５９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３０（ｍ，５Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．３５（ｍ，５Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８９】

化合物６４２

１－（４－（５－（（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）アミノ）－６－メチルピリジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【化６８３】



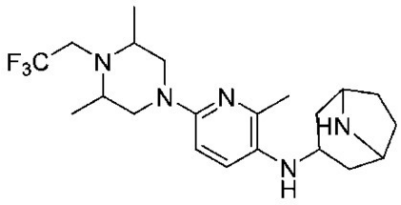
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６４２（２７．９ｍｇ、２８．７６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｓ，１Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９０】

化合物６４３

Ｎ－（６－（３，５－ジメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－アミン

【化６８４】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６４３（４．５ｍｇ、４．６５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，２

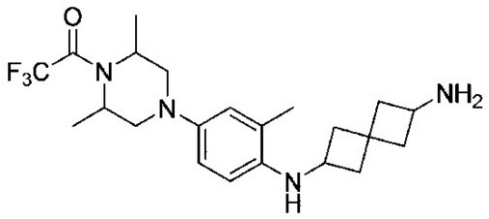
Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｓ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４１２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９１】

化合物６４４

１－（４－（４－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）－３－メチルフェニル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【化６８５】

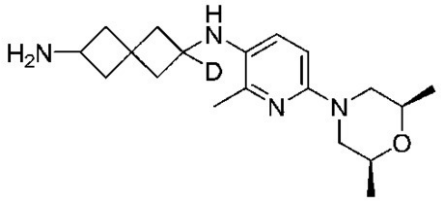


化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６４４（１２．５ｍｇ、１０．３０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．７５－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），３．８４－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．４３（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝２４．４Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９２】

化合物６４５

【化６８６】



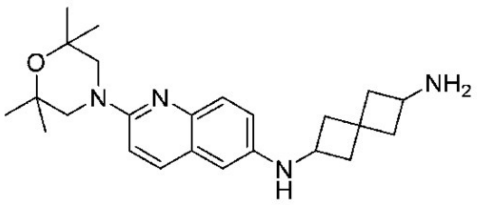
化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物６４５（１５．２ｍｇ、２１．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．８１－６．６７（ｍ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．５２（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．２７（ｍ，４Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９３】

化合物６４６

Ｎ^{2}－（２－（２，２，６，６－テトラメチルモルホリノ）キノリン－６－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６８７】



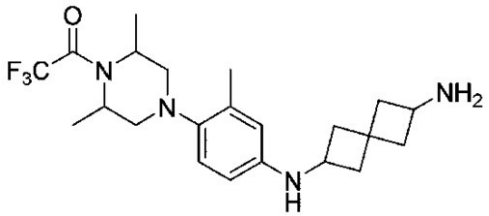
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６４６（１０ｍｇ、４１．６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．７９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｓ，４Ｈ），２．６１－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９４】

化合物６４７

１－（４－（４－（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）－２－メチルフェニル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【化６８８】

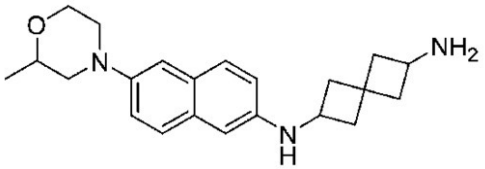


化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６４７（１５．４ｍｇ、２３．７９％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｓ，４Ｈ），２．５５－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，４Ｈ），１．８５（ｍ，Ｊ＝１１．６，８．８Ｈｚ，４Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９５】

化合物６４８

【化６８９】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６４８（４８．８ｍｇ、８３．１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９７（ｓ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８２

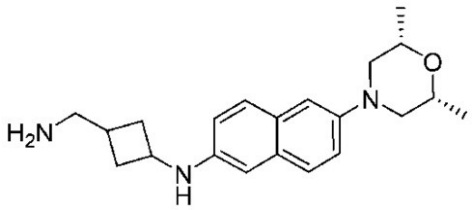
－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９６】

化合物６４９

Ｎ－（３－（アミノメチル）シクロブチル）－６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）ナフタレン－２－アミン

【化６９０】



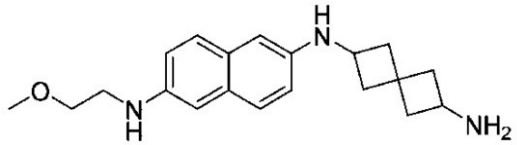
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６４９（７．６ｍｇ、１０．２％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．５６－６．４４（ｍ，１Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｓ，１Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１１－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｓ，１Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９７】

化合物６５０

Ｎ２－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ６－（２－メトキシエチル）ナフタレン－２，６－ジアミン

【化６９１】



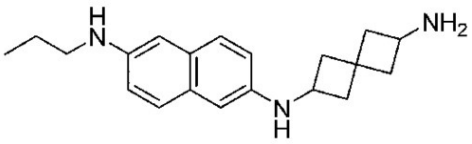
化合物２４について概説した手順に従って、淡黄色固体としての標題化合物６５０（１８．４ｍｇ、２４．６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．４９－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７６（ｓ，１Ｈ），３．６６－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．７９（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９８】

化合物６５１

Ｎ^{2}－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ^{6}－プロピルナフタレン－２，６－ジアミン

【化６９２】



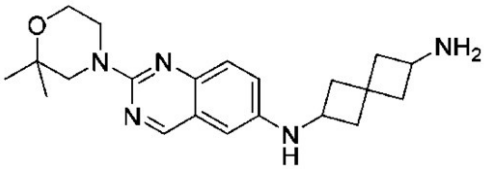
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６５１（１３．５ｍｇ、８．８１％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．７０（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３１０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９９】

化合物６５２

Ｎ^{2}－（２－（２，２－ジメチルモルホリノ）キナゾリン－６－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６９３】



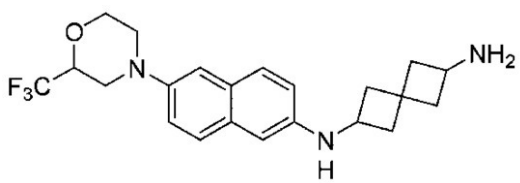
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６５２（４．９ｍｇ、４．１０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ　８．９６（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｓ，４Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ），１．１８（ｓ，１２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０００】

化合物６５３

Ｎ^{2}－（６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ナフタレン－２－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化６９４】



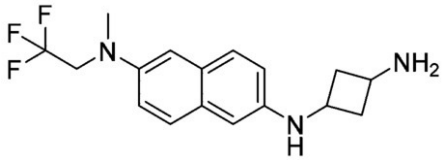
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６５３（１０．６ｍｇ、１４．５８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ　７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，

２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．６３（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：４０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００１】

化合物６５４

【化６９５】



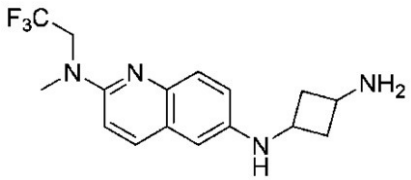
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６５４（４９．６ｍｇ、７８．３％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２５（ｓ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．８１（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．４３（ｍ，１Ｈ），６．０６－５．８９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００２】

化合物６５５

Ｎ^{6}－（３－アミノシクロブチル）－Ｎ^{2}－メチル－Ｎ^{2}－（２，２，２－トリフルオロエチル）キノリン－２，６－ジアミン

【化６９６】



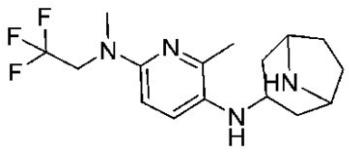
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６５５（６．６ｍｇ、５．９６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　７．７５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．０８（ｍ，４Ｈ），２．７６－２．７０（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００３】

化合物６５６

Ｎ^{5}－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－Ｎ^{2}，６－ジメチル－Ｎ^{2}－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化６９７】



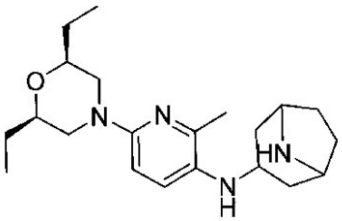
化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６５６（３７．２ｍｇ、５０．６％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４０（ｓ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．２７（ｍ，３Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，７Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，４Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００４】

化合物６５７

Ｎ－（６－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジエチルモルホリノ）－２－メチルピリジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－アミン

【化６９８】



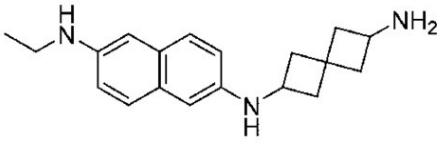
化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６５７（２５．９ｍｇ、３５．７％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４３（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝　８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝　８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．８３（ｍ，４Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝　５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８３（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，９Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．４０（ｍ，４Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝　７．６Ｈｚ，６Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００５】

化合物６５８

Ｎ^{2}－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ^{6}－エチルナフタレン－２，６－ジアミン

【化６９９】



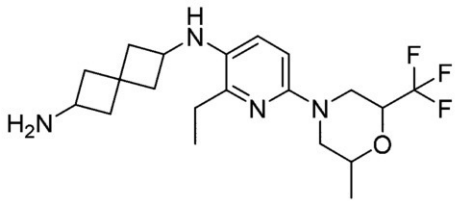
化合物２４について概説した手順に従って、紫色固体としての標題化合物６５８を調製した（１７．１ｍｇ、１８．６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８２　－６．７３（，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：２９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００６】

化合物６５９

Ｎ２－（２－エチル－６－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ピリジン－３－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２，６－ジアミン

【化７００】

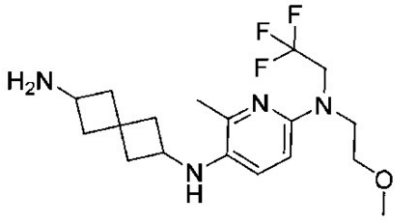


化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６５９（４ｍｇ、１５．５％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　６．８６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．６６（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．２１（ｍ，８Ｈ），１．９５－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．０９（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物６６０

Ｎ^{5}－（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ^{2}－（２－メトキシエチル）－６－メチル－Ｎ^{2}－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２，５－ジアミン

【化７０１】

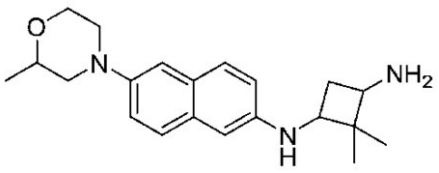


化合物２４について概説した手順に従って、黄色固体としての標題化合物６６０（２１．２ｍｇ、２６．０％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７３（ｄ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，３Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．１４（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，２Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００７】

化合物６６１

【化７０２】



化合物２４について概説した手順に従って、白色固体としての標題化合物６６１（５１．７ｍｇ、７７．８％）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６４－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６４－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．９８－５．７９（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ

＝７．７Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，３Ｈ）．質量（ｍ／ｚ）：３４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００８】

実施例２．ＨＴ－１０８０細胞生存率アッセイにおけるＥＣ５０値の測定

ＨＴ－１０８０（ＡＴＣＣ、ＣＣＬ－１２１）細胞（１００μｌ中６０００個）を９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に播種し、５％CO_2の加湿雰囲気下、３７℃のインキュベータ中で一晩培養した。次いで、細胞を、フェロトーシス誘導剤ＲＳＬ３（ＴａｒｇｅｔＭｏｌ）及び最高濃度として１．１μＭを有する化合物の３倍、１０点連続希釈系列で２０時間処理した。Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して、細胞生存率を評価した。発光強度をマイクロプレートリーダー（Ｅｎｖｉｓｉｏｎ、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で測定し、データを未処理の対照に対して正規化することによって細胞生存率を計算した。化合物（例えば、化合物１～５７３及び５７４～６６１）のＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）で計算した。曲線は、シグモイド用量応答を有する非線形回帰モデルを使用して適合させた。

【１００９】

化合物１～５７３のフェロトーシス阻害活性の概要を表２に示す。表２において、活性は以下のように提供される：＋＋＋＝０．１ｎＭ≦EC_{50}＜１００ｎＭ；＋＋＝１００ｎＭ≦EC_{50}＜１０００ｎＭ；＋＝１０００ｎＭ≦EC_{50}＜１００００ｎＭ。

【１０１０】

【表３－１】

表２．化合物１～５７３のＥＣ５０値

化合物番号	EC_{50}(nM)	化合物番号	EC_{50}(nM)	化合物番号	EC_{50}(nM)
1	+++	192	++	383	+++
2	+++	193A／B	++／++	384	++
3	+++	194	++	385	++
4A／B	+++／+++	195	++	386	+++
5	+++	196	+++	387	+++
6A／B	+++／+++	197	+++	388	+++
7	+++	198	++	389	+++
8	+++	199	+	390	+++
9	+	200A／B	+++／+++	391	+++
10	+++	201	++	392	+++
11	++	202	+	393	+++
12	+++	203	++	394	+++
13	+++	204	++	395	+++
14	+++	205A／B	+++／+++	396	+++
15	+++	206	+	397	+++
16	+++	207	+	398	+++
17	+++	208	+	399	+++
18	+++	209	+++	400	+
19	+++	210	+	401	+++
20	+++	211	+	402	+++
21	+++	212	+	403	+++
22	++	213A／B	++／++	404	+++
23A／B	+++／+++	214	+++	405	+++
24A／B	+++／+++	215	+++	406	+++
25	+++	216A／B	++／++	407	+++
26	+++	217	+++	408	+++
27	++	218	++	409	+++
28	+++	219	+	410	+++
29	+++	220	+++	411	+++
30	+++	221	+++	412	+++
31	+++	222	+	413	+++
32A／B	+++／+++	223	+	414	+++
33A／B	+／+	224	++	415	+++
34A／B	+++／+++	225	+++	416	+++
35	+++	226	+++	417A／B	+++／++
36	+++	227	+	418	+++
37A／B	+／+	228A／B	+++／+++	419	+++
38	+++	229	+	420	+++
39	+++	230	+++	421A／B	+++／+++
40	+++	231A／B	+++／+++	422	+++
41A／B	++／++	232A／B	+++／+++	423	+++
42	+++	233A／B	++／++	424	+++
43	+++	234	+	425	+++
44	+++	235	+++	426	+++

【表３－２】

（表２の続き）

化合物番号	EC_{50}（nM）	化合物番号	EC_{50}（nM）	化合物番号	EC_{50}（nM）
45	+++	236	+++	427	+++
46	++	237	+	428	+++
47	++	238	+++	429	+++
48	+++	239	+++	430	+++
49	+++	240	++	431	+++
50	+++	241	+++	432	+++
51	+++	242A／B	+++／+++	433	+++
52	+++	243	+++	434	+
53A／B	+++／+++	244A／B	+++／+++	435	+++
54A／B	+++／+++	245	+	436	+++
55	+++	246	++	437	+++
56	+++	247	+++	438	+++
57	+++	248	++	439	++
58	+++	249	+++	440	++
59	+++	250A／B	+++／+++	441	++
60	+++	251A／B	+++／+++	442	++
61	+++	252A／B／C／D	++／+++／+++／+++	443	++
62	+++	253A／B	+++／+++	444	+++
63	+++	254	+++	445	+++
64A／B	+／+	255	+	446A／B	+++／+++
65A／B	+++／+++	256	+	447	+++
66	+++	257	+++	448	+++
67	+++	258	+	449	+
68	+++	259A／B	++／++	450	++
69	+++	260	+++	451	+++
70	+++	261	++	452	+++
71	+++	262	++	453	+++
72	+++	263	++	454	+++
73	+++	264	+++	455A／B	++／++
74	+++	265	+++	456	++
75	++	266A／B	++／++	457	++
76A／B	+++／+++	267	+	458	++
77	+++	268	+++	459	+++
78	+++	269	++	460	+++
79	++	270	++	461	+++
80	++	271	+++	462	+
81A／B	++／++	272	+++	463	+++
82A／B	+++／+++	273	+++	464	+++
83	+++	274	+++	465	+++
84	+++	275A／B	+++／+++	466	++
85	+++	276	+++	467	+++
86	+++	277	+++	468	+++
87	+++	278	+++	469	++

【表３－３】

（表２の続き）

化合物番号	EC_{50}（nM）	化合物番号	EC_{50}（nM）	化合物番号	EC_{50}（nM）
88	＋	279	＋＋＋	470	＋＋＋
89	＋＋＋	280	＋＋＋	471	＋＋＋
90	＋＋＋	281	＋＋＋	472	＋＋＋
91A／B	＋＋＋／＋＋＋	282	＋＋	473	＋＋＋
92A／B	＋／＋＋	283	＋＋＋	474A／B	＋＋＋／＋＋＋
93	＋＋＋	284	＋＋＋	475A／B	＋＋＋／＋＋＋
94	＋＋＋	285	＋＋＋	476	＋＋＋
95	＋＋＋	286	＋＋＋	477	＋＋
96	＋＋＋	287	＋＋＋	478	＋＋＋
97A／B	＋＋＋／＋＋＋	288	＋＋＋	479	＋＋＋
98	＋＋＋	289A／B	＋＋＋／＋＋＋	480	＋＋
99	＋＋＋	290	＋＋＋	481	＋＋
100	＋＋	291	＋＋＋	482	＋＋＋
101	＋＋＋	292	＋＋＋	483	＋＋＋
102	＋＋＋	293	＋＋	484	＋
103	＋＋	294A／B	＋＋＋／＋＋＋	485	＋＋＋
104	＋＋	295A／B	＋＋／＋＋＋	486	＋＋＋
105	＋＋＋	296A／B	＋＋＋／＋＋＋	487	＋＋
106A／B	＋＋＋／＋＋＋	297	＋＋＋	488A／B	＋＋＋／＋＋＋
107A／B	＋＋＋／＋＋＋	298	＋＋	489	＋＋＋
108	＋＋	299A／B	＋＋＋／＋＋＋	490	＋＋＋
109	＋＋	300A／B	＋＋＋／＋＋＋	491	＋＋＋
110	＋＋	301A／B	＋＋＋／＋＋＋	492	＋＋＋
111	＋＋	302	＋＋＋	493	＋＋＋
112	＋＋	303	＋＋＋	494	＋＋
113	＋＋	304	＋＋	495	＋＋
114A／B	＋＋／＋＋	305A／B	＋＋＋／＋＋＋	496	＋＋
115A／B	＋＋／＋＋	306A／B	＋＋／＋＋	497	＋＋＋
116	＋＋＋	307	＋＋＋	498	＋＋＋
117A／B	＋＋＋／＋＋＋	308	＋＋＋	499	＋＋
118	＋＋＋	309	＋＋＋	500	＋＋＋
119	＋＋＋	310	＋＋＋	501	＋
120A／B	＋＋＋／＋＋＋	311	＋	502	＋＋＋
121A／B	＋＋＋／＋＋＋	312	＋＋＋	503	＋＋＋
122	＋＋＋	313A／B	＋＋＋／＋＋＋	504	＋＋＋
123	＋＋	314	＋＋＋	505	＋＋＋
124	＋＋	315	＋＋＋	506	＋＋＋
125	＋＋	316	＋＋＋	507	＋＋
126	＋	317	＋＋＋	508	＋＋＋
127	＋＋	318A／B	＋＋＋／＋＋＋	509	＋＋＋
128	＋＋	319A／B	＋＋／＋＋	510	＋＋＋
129	＋＋	320A／B	＋＋／＋＋	511	＋＋＋
130	＋＋	321	＋＋	512	＋＋＋
131	＋＋＋	322	＋＋＋	513	＋＋＋

【表３－４】

（表２の続き）

化合物番号	EC_{50}（nM）	化合物番号	EC_{50}（nM）	化合物番号	EC_{50}（nM）
132	＋＋＋	323	＋＋＋	514	＋＋＋
133	＋＋＋	324	＋＋＋	515	＋＋＋
134	＋	325A／B	＋＋＋／＋＋＋	516A／B	＋＋＋／＋＋＋
135A／B	＋＋／＋＋	326	＋＋＋	517	＋＋
136	＋＋＋	327	＋＋	518	＋＋＋
137	＋＋＋	328	＋＋＋	519	＋＋＋
138	＋＋	329	＋＋＋	520	＋＋＋
139A／B	＋＋＋／＋＋＋	330A／B	＋＋＋／＋＋＋	521	＋＋＋
140	＋＋＋	331	＋＋	522	＋＋＋
141	＋＋	332	＋＋＋	523	＋
142A／B	＋＋＋／＋＋＋	333	＋＋＋	524	＋＋
143A／B	＋＋／＋＋	334	＋＋	525	＋＋
144A／B	＋＋／＋＋	335A／B	＋＋／＋＋＋	526	＋＋＋
145	＋＋＋	336A／B	＋＋＋／＋＋＋	527	＋＋＋
146A／B	＋＋＋／＋＋＋	337A／B	＋＋＋／＋＋＋	528	＋＋
147	＋＋＋	338	＋＋＋	529	＋＋＋
148A／B	＋＋＋／＋＋＋	339	＋＋＋	530	＋
149A／B	＋＋／＋＋	340	＋＋＋	531	＋＋＋
150	＋＋	341	＋＋＋	532	＋＋
151	＋＋＋	342	＋＋＋	533	＋＋＋
152	＋＋	343	＋＋＋	534	＋＋＋
153A／B	＋＋／＋＋	344	＋＋＋	535	＋＋＋
154	＋＋	345	＋＋	536	＋＋＋
155	＋＋＋	346	＋＋＋	537	＋＋
156A／B／C	＋＋＋	347	＋＋＋	538A／B	＋＋＋／＋＋＋
157A／B	＋＋＋／＋＋＋	348	＋＋＋	539A／B	＋＋＋／＋＋
158	＋＋	349A／B	＋＋＋／＋＋＋	540	＋＋＋
159A／B	＋＋＋／＋＋	350	＋＋＋	541	＋＋＋
160	＋	351	＋＋＋	542	＋＋＋
161	＋	352	＋	543	＋＋＋
162	＋＋	353	＋＋＋	544	＋＋＋
163	＋	354	＋＋＋	545	＋＋＋
164	＋	355	＋＋＋	546	＋＋＋
165	＋	356	＋＋＋	547	＋＋＋
166	＋	357	＋＋＋	548	＋＋＋
167	＋＋	358	＋＋＋	549	＋＋＋
168A／B	＋／＋	359	＋＋＋	550	＋＋＋
169	＋＋	360	＋＋＋	551	＋＋
170	＋	361	＋＋＋	552	＋＋＋
171	＋＋＋	362	＋＋＋	553	＋＋
172	＋＋＋	363	＋＋＋	554	＋＋＋
173	＋＋	364	＋＋＋	555	＋＋＋
174	＋＋＋	365	＋＋＋	556	＋＋＋

【表３－５】

（表２の続き）

化合物番号	EC_{50}(nM)	化合物番号	EC_{50}(nM)	化合物番号	EC_{50}(nM)
175	＋	366	＋＋＋	557	＋＋＋
176	＋＋	367	＋＋＋	558	＋＋＋
177	＋	368	＋＋＋	559	＋＋＋
178	＋	369	＋＋＋	560	＋＋＋
179	＋	370	＋＋＋	561	＋＋＋
180	＋＋	371	＋＋＋	562	＋＋＋
181	＋＋	372	＋＋＋	563	＋＋＋
182A／B	＋＋／＋＋	373	＋＋＋	564	＋＋＋
183A／B	＋／＋	374	＋＋＋	565	＋＋＋
184	＋＋	375	＋＋＋	566	＋＋＋
185	＋	376	＋＋＋	567	＋＋＋
186	＋＋	377	＋＋＋	568	＋＋＋
187	＋	378	＋＋＋	569	＋＋＋
188	＋＋	379	＋＋＋	570	＋＋＋
189	＋	380	＋＋＋	571	＋＋＋
190	＋＋	381	＋＋＋	572	＋＋＋
191A／B	＋／＋	382	＋＋＋	573	＋＋＋

化合物５７４～６６１のフェロトーシス阻害活性の概要を表３に示す。表３において、活性は以下のように提供される：＋＋＋＝０．１ｎＭ≦ＥＣ$_{50}$＜１００ｎＭ；＋＋＝１００ｎＭ≦ＥＣ$_{50}$＜１０００ｎＭ；＋＝１０００ｎＭ≦ＥＣ$_{50}$＜１００００ｎＭ。

【１０１１】

【表４】

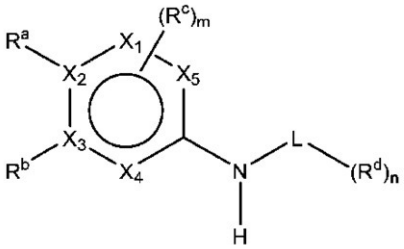
表３．化合物５７４～６６１のＥＣ$_{50}$値

化合物番号	EC$_{50}$(nM)	化合物番号	EC$_{50}$(nM)	化合物番号	EC$_{50}$(nM)
574	+++	604	+++	634	+++
575	+++	605	+++	635	+++
576	+++	606	+++	636	+++
577	+++	607	++	637	+++
578	+++	608	+++	638	+++
579	+++	609	+++	639	+++
580	+++	610	+++	640	+++
581	+++	611	+++	641	+++
582	+++	612	+++	642	+++
583	+++	613	+++	643	+++
584	+++	614	+++	644	+++
585	+++	615	+++	645	+++
586	+++	616	+++	646	+++
587	++	617	+++	647	+++
588	+++	618	++	648	+++
589	+++	619	+++	649	+++
590	++	620	+++	650	+++
591	++	621	+++	651	+++
592	+++	622	+++	652	+++
593	+++	623	+++	653	+++
594	+++	624	+++	654	+++
595	+++	625	+++	655	+++
596	+++	626	+++	656	+++
597	+++	627	++	657	+++
598	+++	628	+++	658	+++
599	++	629	+++	659	+++
600	++	630	+++	660	+++
601	+++	631	+++	661	+++
602	+++	632	+++		
603	+++	633	+++		

本開示には、以下の技術案が含まれる：

１．以下の構造式Ｉ：

【化７０３】



式Ｉ

［式中、

Ｌは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はＣであり；

Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$及びＸ$_5$は、それぞれ独立して、Ｃ又はＮであり；

Ｒ^{a}は、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に

置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択され；

R^bは、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択され；

R^a及びR^bは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環又は複素芳香環を形成してもよく；

R^cは、各出現ごとに、ハロゲン、任意選択的に置換されたヘテロ原子、及び任意選択的に置換されたアルキルから独立して選択され；

R^b及び１つのR^cは一緒になって、任意選択的に置換された３～１０員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成してもよく；

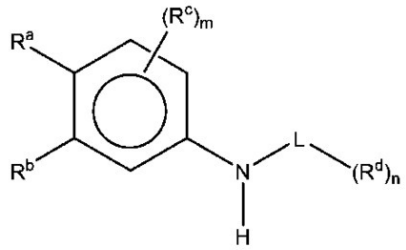
R^dは、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；

ｍ及びｎはそれぞれ、０、１、２、３から独立して選択される整数である］の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１２】

２．下記構造式ＩＩａ：

【化７０４】



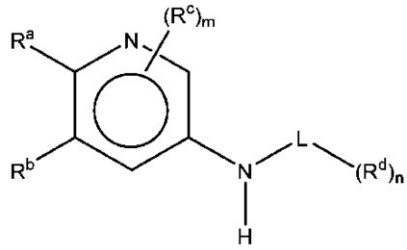
式IIa

を有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１３】

３．下記構造式ＩＩｂ：

【化７０５】



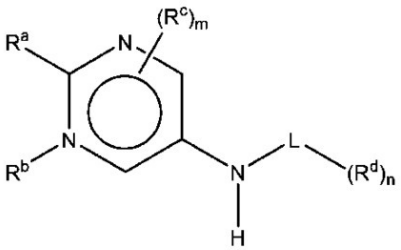
式IIb

を有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１４】

４．下記構造式ＩＩｃ：

【化７０６】



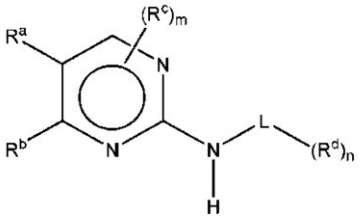
式IIc

を有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１５】

５．以下の構造式ＩＩｄ：

【化７０７】



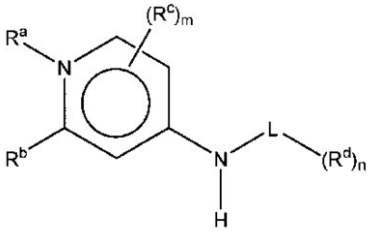
式IId

のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１６】

６．以下の構造式ＩＩｅ：

【化７０８】



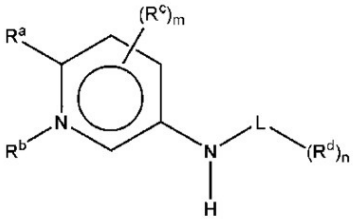
式IIe

のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１７】

７．以下の構造式ＩＩｆ：

【化７０９】



式IIf

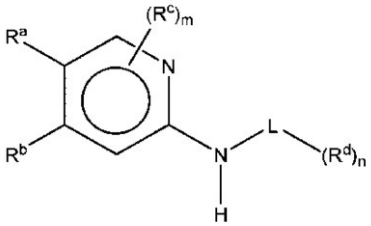
のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは

該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１８】

８．以下の構造式ＩＩｇ：

【化７１０】



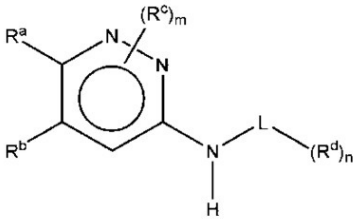
式IIg

のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０１９】

９．以下の構造式ＩＩｈ：

【化７１１】



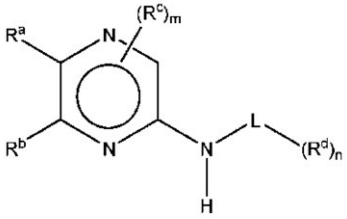
式IIh

のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２０】

１０．以下の構造式ＩＩｉ：

【化７１２】



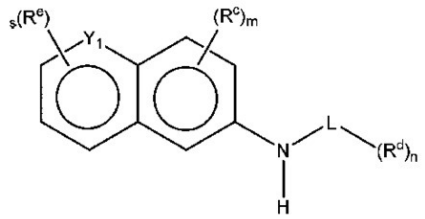
式IIi

のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２１】

１１．以下の構造式ＩＩｊ：

【化７１３】



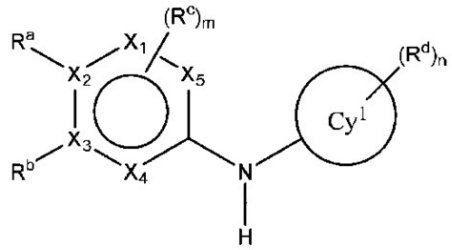
式IIj

［式中、Ｙ１は、Ｎ又はＣであり；Ｒｅは、各出現ごとに、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；ｓは、０、１、２、及び３から選択される整数である］のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２２】

１２．以下の構造式ＩＩＩａ：

【化７１４】



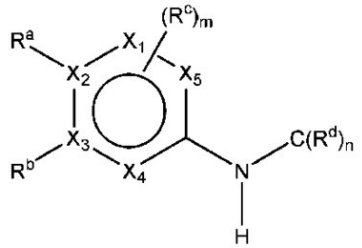
式IIIa

［式中、Ｃｙ^{1}は、３～１０員のシクロアルキル又は３～１０員のヘテロシクリルである］を有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２３】

１３．以下の構造式ＩＩＩｂ：

【化７１５】



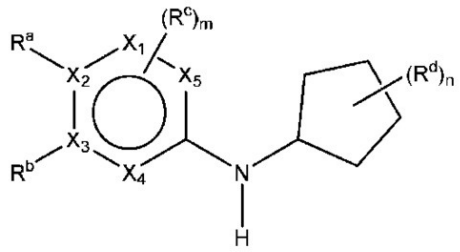
式IIIb

を有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２４】

１４．以下の構造式ＩＶａ：

【化７１６】



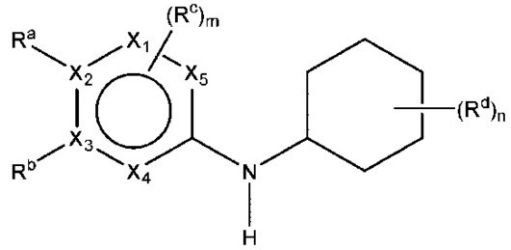
式IVa

を有する、技術案１及び１２のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２５】

１５．以下の構造式ＩＶｂ：

【化７１７】



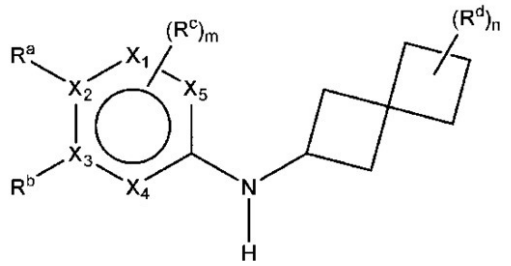
IVb

のうちの１つを有する、技術案１及び１２のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２６】

１６．以下の構造式ＩＶｃ：

【化７１８】



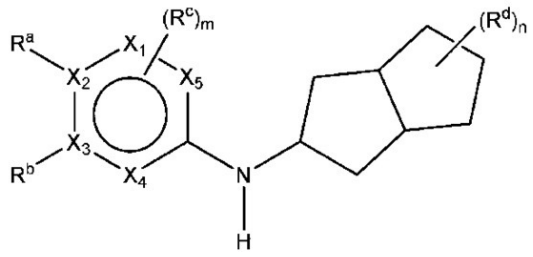
式IVc

のうちの１つを有する、技術案１及び１２のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２７】

１７．以下の構造式ＩＶｄ：

【化７１９】



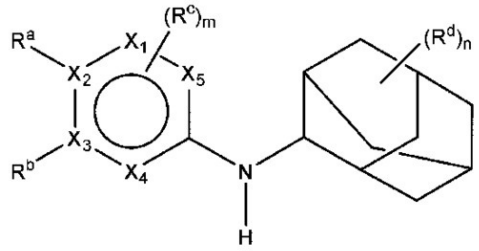
式IVd

のうちの１つを有する、技術案１及び１２のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２８】

１８．以下の構造式ＩＶｅ：

【化７２０】



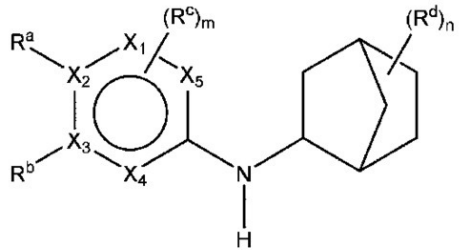
式IVe

のうちの１つを有する、技術案１及び１２のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０２９】

１９．以下の構造式ＩＶｆ：

【化７２１】



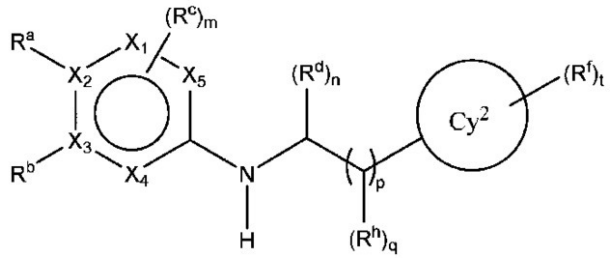
式IVf

のうちの１つを有する、技術案１及び１２のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０３０】

２０．以下の構造式Ｖａ：

【化７２２】



式Ｖａ

［式中、Ｃｙ^{2}は、３～１０員のシクロアルキル又は３～１０員のヘテロシクリルであり；Ｒ^{f}は、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、任意選択的に置換されたヘテロ原子、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアシル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから独立して選択され；Ｒ^{h}は、各出現ごとに、ハロゲン、ＣＮ、及び任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択され；ｎは０、１、及び２から選択される整数であり；ｐは０、１、２、３、４、及び５から選択される整数であり；ｑは、０、１、及び２から選択される整数であり；ｔは、０、１、２、及び３から独立して選択される整数である］のうちの１つを有する、技術案１及び１３のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

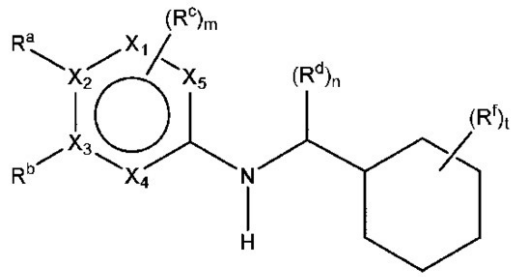
【１０３１】

２１．ｎが０であり、ｑが０であり、ｐが０、１、２、及び３である、技術案２０に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０３２】

２２．以下の構造式ＶＩａ：

【化７２３】



式ＶＩａ

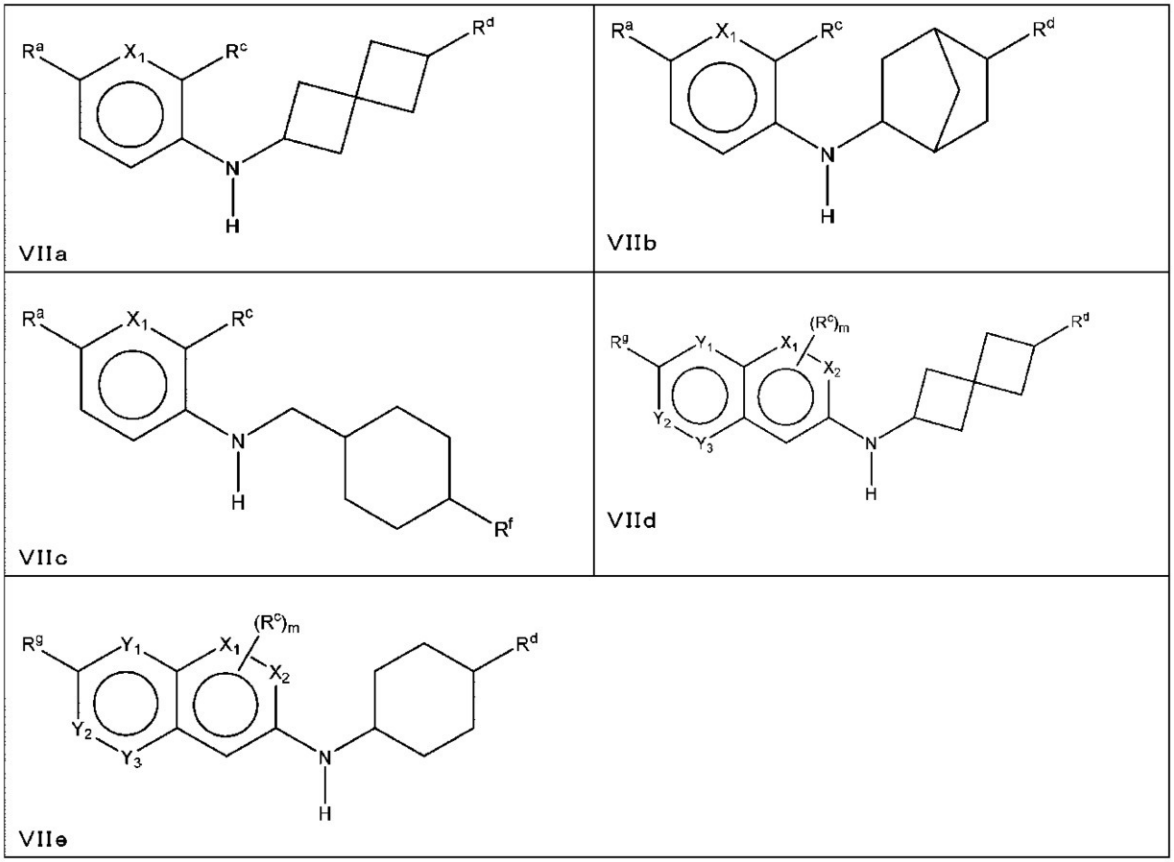
のうちの１つを有する、技術案１、１３、及び２０のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０３３】

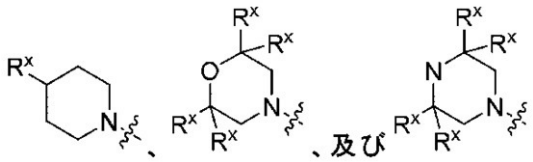
２３．下記構造式ＶＩＩａ～ＶＩＩｅ：

【１０３４】

【表５】



［式中、
X_1及びX_2は独立してＣ又はＮであり；
Y_1、Y_2、及びY_3は独立してＣ又はＮであり；
R^aは、
【化７２４】



（式中、R^xは、各出現ごとに、Ｈ、CF_3、$-CH_3$及び$-CH_2CH_3$から独立して選択される）から選択され；
R^cは、ハロゲン、C_1～C_2アルキル、及びC_1～C_2アルコキシから選択され；
R^dはNH_2及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択され；
R^fは、NH_2及び－Ｃ（＝Ｏ）NH_2から選択され；
ｍは０又は１である］のうちの１つを有する、技術案１に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

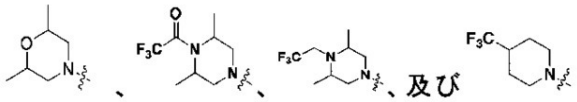
【１０３５】

２４．R^eが、出現ごとに、５～６員のシクロアルキル及び５～６員のヘテロシクリルから独立して選択され、それぞれ独立して、＝Ｏ及びハロゲンから選択される１～４個の基で任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される０、１、２又は３個の基で置換されている、技術案１１に記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体又は医薬的に許容される塩。

【１０３６】

２５．Ｒ^{e}が、各出現ごとに、

【化７２５】



から独立して選択される、技術案１１及び２４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０３７】

２６．Ｒ^{f}が、各出現ごとに、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、フェニル、５～７員のヘテロアリール、フェニル、３～１０員のヘテロシクリル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{s}、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、＝Ｏ、＝ＮＲ^{p}；－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{s}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^{q}、－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}、及び－ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{s}から独立して選択され、

Ｒ^{f}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニルが、それぞれ、５～７員のヘテロアリール、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、－ＯＲ^{s}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^{q}、－ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{q}Ｒ^{r}、及び－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{f}の３～１０員のヘテロシクリル及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、並びにＲ^{f}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニルの３～１０員のヘテロシクリル及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルが、それぞれ、＝Ｏ、並びにハロゲン及び－ＯＲから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{f}のフェニル及び５～７員のヘテロアリール、並びにＲ^{f}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニルの５～７員のヘテロアリールが、それぞれ、ハロゲン及び－ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{p}、Ｒ^{q}及びＲ^{r}が、各出現ごとに、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、Ｒ^{p}、Ｒ^{q}及びＲ^{r}のＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルが、それぞれ、ハロゲン、－ＯＲ^{s}及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{s}が、各出現ごとに、Ｈ、ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、並びにハロゲン、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、

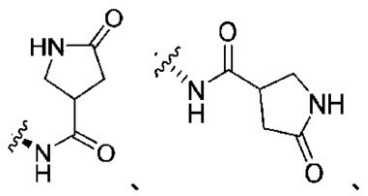
Ｒ^{s}のＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリル、並びにＲ^{s}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリルが、それぞれ、＝Ｏ、及びハロゲンにより任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルの１～３個の基で任意選択的に置換され、Ｒ^{s}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシが、ハロゲンの１～３個の基で任意選択的に置換されている、

技術案２０～２２のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０３８】

２７．Ｒ^{f}が、各出現ごとに、Ｈ、メチル、ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、

【化７２６】



－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、及び－ＮＨＢｏｃから選択される、

２０～２２及び２６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０３９】

２８．Ｒ^{a}が、存在しないか、又は水素、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、フェニル、５～７員のヘテロアリール、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^s、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^s、－ＮＲ^{p}Ｒ^q、－ＯＲ^{s}から選択され、

Ｒ^{a}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、フェニル、及び５～７員のヘテロアリールが、それぞれ、ハロゲン、＝Ｏ、ＯＲ^s、並びに＝Ｏ、ＯＨ、－ＯＲ^s、及びハロゲンから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{a}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニルが、それぞれ、ハロゲン、３～１０員のヘテロシクリル、及び－ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{p}及びＲ^{q}が、各出現ごとに、水素、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、Ｒ^{p}及びＲ^{q}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルが、それぞれ、ハロゲン、－ＯＲ^{s}及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；

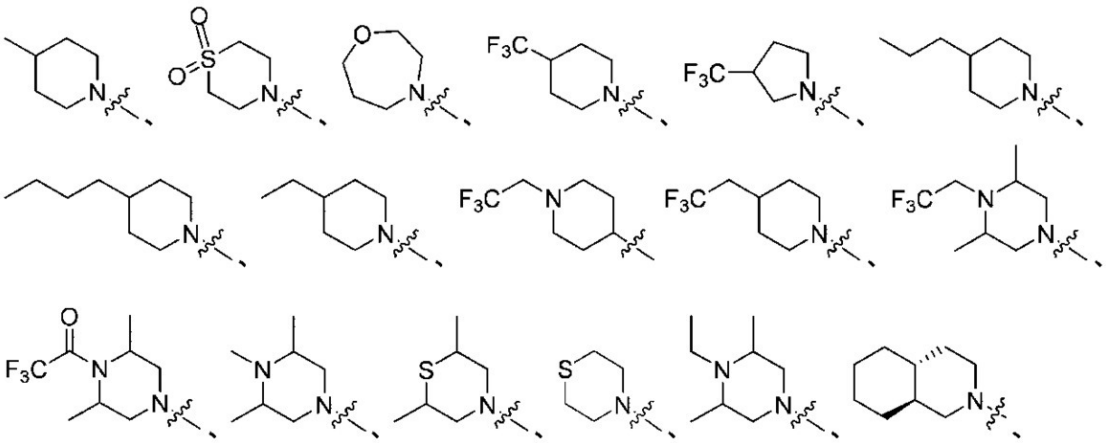
Ｒ^{s}が、各出現ごとに、Ｈ、ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、５～６員のアリール、並びにハロゲン、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択され、Ｒ^{s}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリル、並びにＲ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリルが、それぞれ、＝Ｏ、及びハロゲンで任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルの１～３個の基で任意選択的に置換され、Ｒ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシが、ハロゲンで任意選択的に置換された１～３個の基で任意選択的に置換されている、

技術案１～１０、１２～２２、及び２６～２７のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０４０】

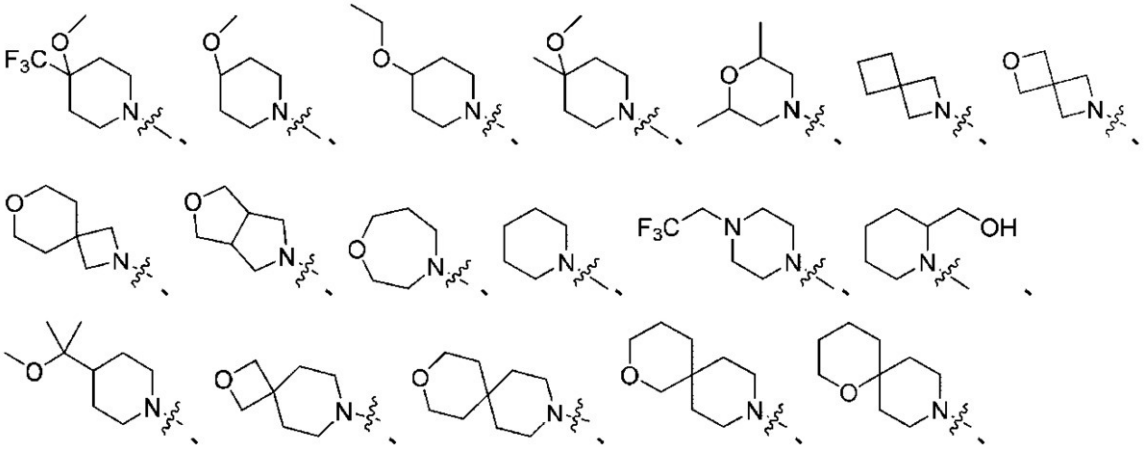
２９．Ｒ^{a}が、存在しないか、又はＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、

【化７２７】



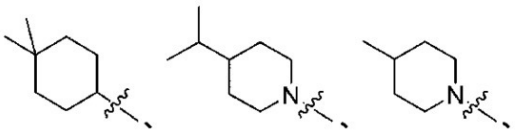
－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）２、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＮＨＣＨ２ＣＦ３、－Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＦ３、－Ｏ（ＣＨ２）３ＣＨ３、－Ｏ（ＣＨ２）２ＣＨ３、－（ＣＨ２）２ＣＨ３、－（ＣＨ２）４ＣＨ３、－（ＣＨ２）３ＣＨ３、

【化７２８】



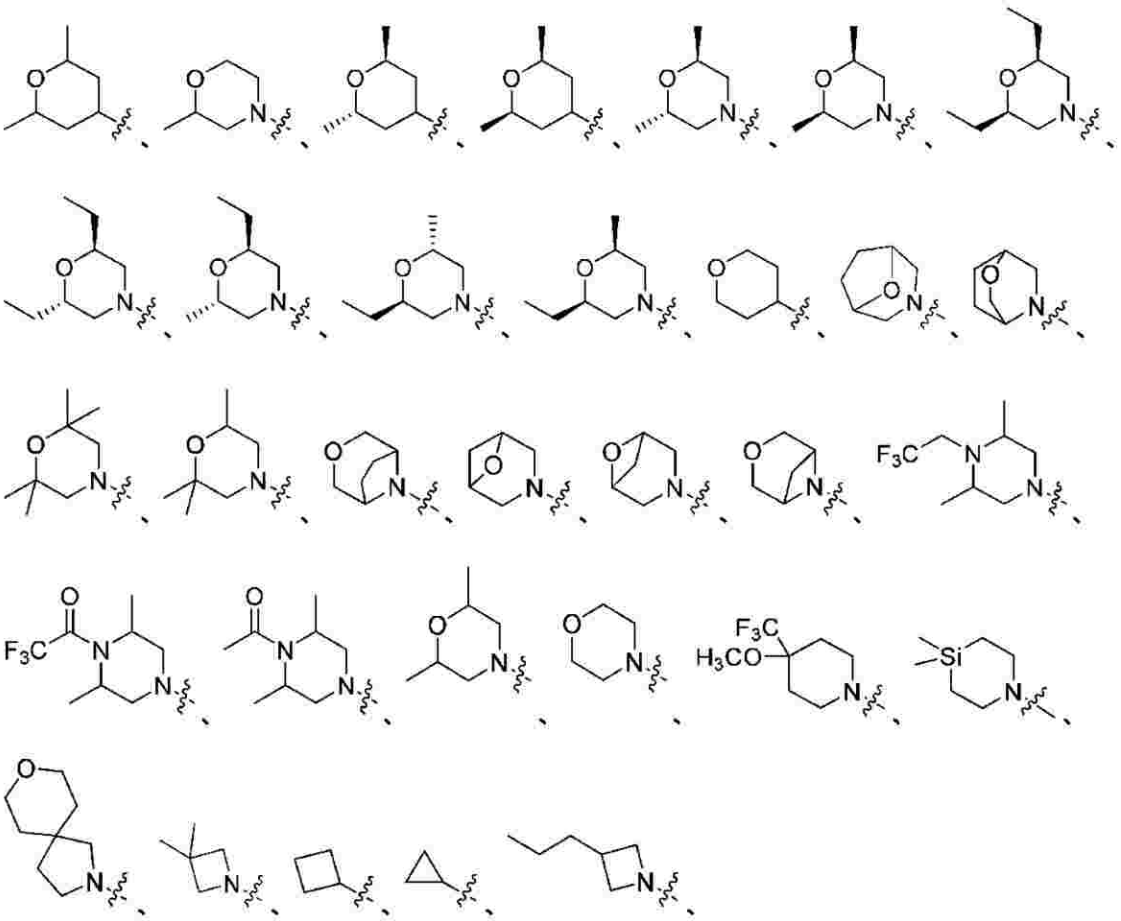
－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）（ＣＨ２）４ＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）（ＣＨ２）３ＯＣＨ３、

【化７２９】



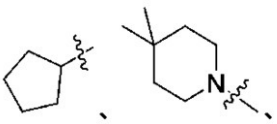
－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）３、

【化７３０】



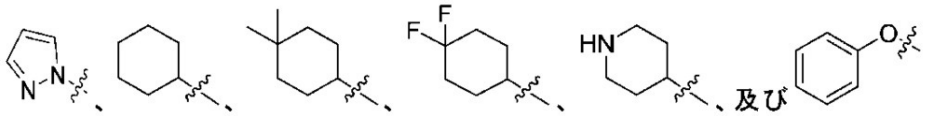
－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｏ（ＣＨ２）２ＯＣＨ２ＣＨ３、－ＯＣＨ２ＣＨ３、－（ＣＨ２）２ＯＣＨ３、－（ＣＨ２）３ＯＣＨ２ＣＨ３、

【化７３１】



－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＦ３、－Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）２、

【化７３２】



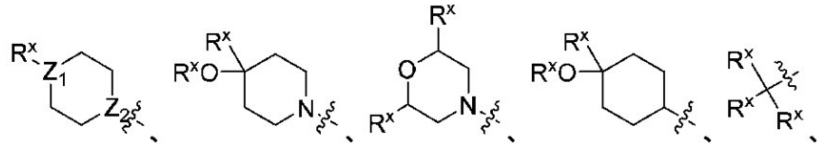
から選択される、

技術案１～１０、１２～２２、及び２６～２８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０４１】

３０．Ｒａが、

【化７３３】



－ＯＲ^{x}、及び－ＣＨ$_{2}$Ｒ^{x}から選択され、Ｚ$_{1}$及びＺ$_{2}$が、Ｃ及びＮから独立して選択され、Ｒ^{x}が、各出現ごとに、１～３個のハロゲン基で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルから独立して選択される、

技術案１～１０、１２～２２、及び２６～２８のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０４２】

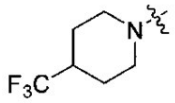
３１．Ｒ^{b}が、存在しないか、又はＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}、ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、及びハロゲンから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで任意選択的に置換された５～６員のヘテロシクリルから選択され、Ｒ^{p}及びＲ^{q}が、それぞれ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され、Ｒ^{b}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ並びにＲ^{p}及びＲ^{q}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルが、それぞれ、ハロゲン、－ＯＲ^{s}、及び－ＮＨ$_{2}$から選択される１～３個の基で任意選択的に置換されている、

技術案１～１０、１２～２２、及び２６～３０のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０４３】

３２．Ｒ^{b}が、存在しないか、又はＨ、メチル、エチル、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、Ｆ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃｌ、ＣＮ、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、及び

【化７３４】



である、

技術案１～１０、１２～２２、及び２６～３１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０４４】

３３．Ｒ^{b}が、存在しないか、又はハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルコキシから選択される、

技術案１～１０、１２～２２、及び２６～３１のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０４５】

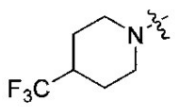
３４．Ｒ^{c}が、各出現ごとに、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}、ＣＮ、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシから独立して選択され、Ｒ^{p}及びＲ^{q}が、それぞれ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され、Ｒ^{b}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、並びにＲ^{p}及びＲ^{q}のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルが、それぞれ、ハロゲン、－ＯＲ^{s}、及び－ＮＨ$_{2}$から選択される１～３個の基で任意選択的に置換されている、

技術案１～２２及び２４～３３のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０４６】

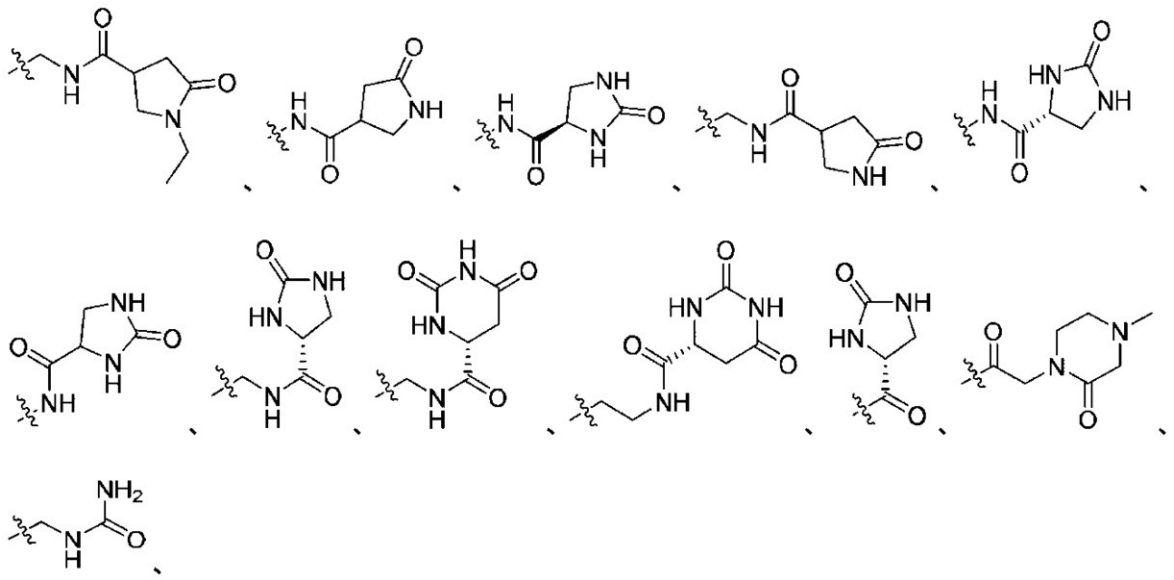
３５．Ｒ^{c}が、メチル、エチル、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、Ｆ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃｌ、ＣＮ、

【化７３５】



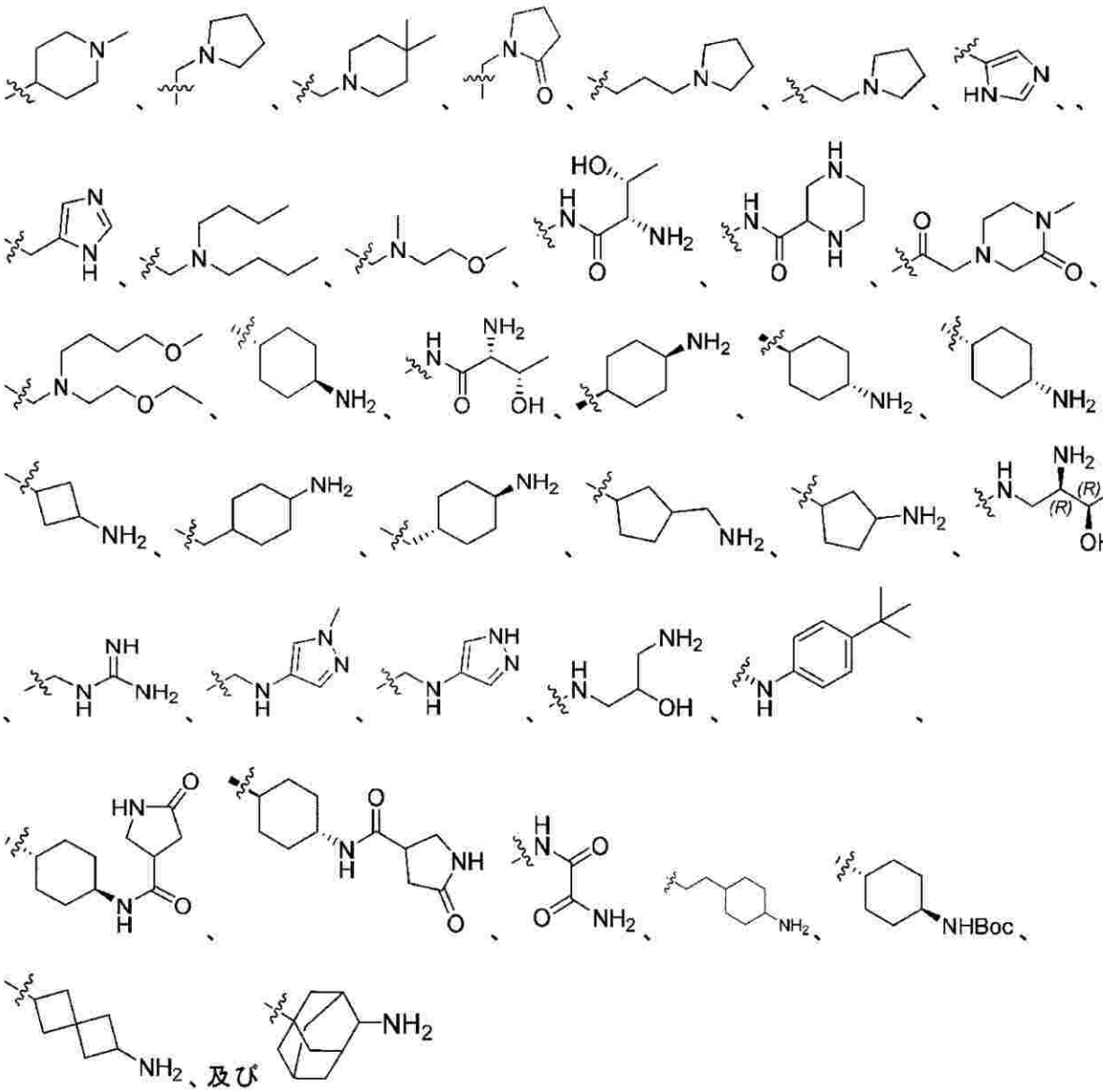
及び－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$から選択される、
技術案１～２２及び２４～３４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。
【１０４７】
３６．Ｒ^{c}が、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_2$アルコキシから選択される、
技術案１～２２、及び２４～３４のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。
【１０４８】
３７．Ｒ^{d}が、各出現ごとに、存在しないか、又はハロゲン、－ＯＨ、シアノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、フェニル、５～７員のヘテロアリール、フェニル、３～１０員のヘテロシクリル、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^s、－ＳＯ$_2$Ｒ^s、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、＝Ｏ、＝ＮＲ^p；－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^s、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、－ＮＲ^{p}Ｒ^q、－ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^s、及び－ＮＲ^{p}ＳＯ$_2$Ｒ^{s}から独立して選択され、
Ｒ^{d}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルが、それぞれ、５～７員のヘテロアリール、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、－ＯＲ^s、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^s、－ＮＲ^{p}Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ^s、－ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{q}Ｒ^r、及び－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；
Ｒ^{d}の３～１０員のヘテロシクリル及びＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、並びにＲ^{d}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルの３～１０員のヘテロシクリル及びＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルが、それぞれ、＝Ｏ、－ＮＲ^{p}Ｒ^q、ＮＲ^{p}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^s、並びにハロゲン及び－ＯＲから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；
Ｒ^{d}のフェニル及び５～７員のヘテロアリール、並びにＲ^{d}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルの５～７員のヘテロアリールが、それぞれ、ハロゲン及び－ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；
Ｒ^p、Ｒ^{q}及びＲ^{r}が、各出現ごとに、水素、－ＯＨ、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、５～７員のヘテロアリール、５～６員のアリール及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、Ｒ^p、Ｒ^{q}及びＲ^{r}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、５～７員のヘテロアリール、５～６員のアリール及びＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルが、それぞれ、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－ＯＲ^{s}及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{s}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され；
Ｒ^{s}が、各出現ごとに、Ｈ、ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、並びにハロゲン、＝Ｏ、ＮＨ$_2$、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクリル、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシから選択される１～３個の基で任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルから独立して選択され、
Ｒ^{s}のＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリル、並びにＲ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル及び３～１０員のヘテロシクリルが、それぞれ、＝Ｏ及びハロゲンにより任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択される１～３個の基で任意選択的に置換され、Ｒ^{s}のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシが、ハロゲンの１～３個の基で任意選択的に置換されている、
技術案１～２２及び２４～３６のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。
【１０４９】
３８．Ｒ^{d}が、存在しないか、又は

【化７３６】



Ｆ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、－（ＣＨ２）３ＮＨＣＨ３、－ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、－ＣＨ２Ｎ＋（ＣＨ３）３、－（ＣＨ２）３Ｎ（ＣＨ３）２、－（ＣＨ２）３ＮＨ２、－（ＣＨ２）５ＮＨ２、－（ＣＨ２）４ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＮＨＣＨ３、－ＣＨＣＨ３ＮＨ２、－Ｃ（ＣＨ３）２ＮＨ２、－ＣＨ２ＮＨ（ＣＨ２）２ＯＨ、－（ＣＨ２）２ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＯＨ、－ＣＨ２ＯＨ、ＯＨ、－Ｏ（ＣＨ２）２Ｎ（ＣＨ３）２、＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ２、－ＮＨ２、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ３、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ２、－ＮＨ（ＣＨ２）２ＯＨ、－ＮＨ（ＣＨ２）３ＯＨ、－ＮＨ（ＣＨ２）４ＯＨ、－ＮＨ（ＣＨ２）３ＮＨ２、－ＮＨ（ＣＨ２）２ＮＨ２、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣＨ２ＣＦ３、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２Ｆ、－ＮＨＣＨ２ＣＨＦ２、－ＮＨＣＨ２ＣＨ３、－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣＨ３、－ＮＨＯＨ、－ＮＨＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、

【化７３７】



から選択される、

１～２２及び２４～３７のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０５０】

３９．R^dが、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、及びC_1～C_6アルキルから選択され、C_1～C_6アルキルが、C_1～C_3アルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{p}Ｒ^q、及び－ＮＲ^{p}Ｒ^{q}から選択される１～３個の基で任意選択的に置換され、R^p及びR^qが、それぞれ、Ｈ及びC_1～C_3アルキルから選択される、

１～２２及び２４～３７のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０５１】

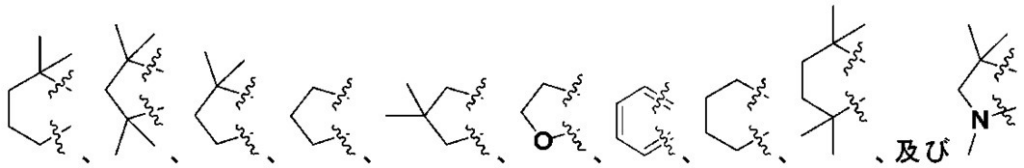
４０．R^a及びR^bが結合して、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される１～４個の基で任意選択的に置換された５～６員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成しする、

技術案１～１０及び１２～２２のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０５２】

４１．R^a及びR^bが結合して、

【化７３８】



から選択される構造を形成する、
技術案１～１０、１２～２２、及び４０のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

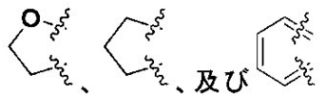
【１０５３】

４２．R^b及びR^cが結合して、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルから選択される１～４個の基で任意選択的に置換された５～６員の炭素環、複素環、芳香環、又は複素芳香環を形成する、
１～１０及び１２～２２のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０５４】

４３．R^b及びR^cが結合して、

【化７３９】



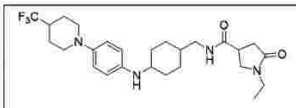
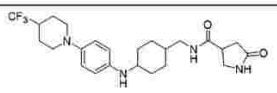
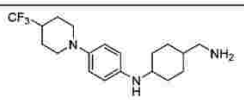
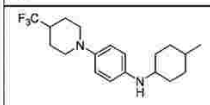
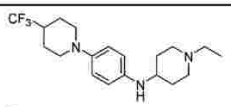
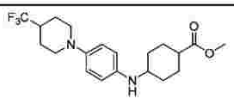
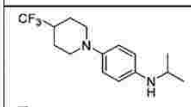
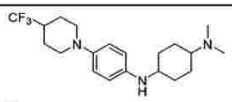
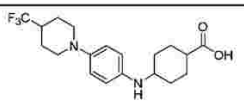
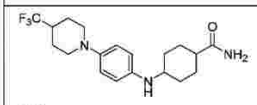
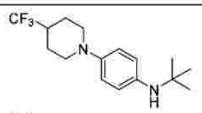
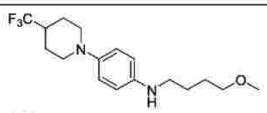
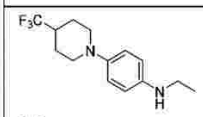
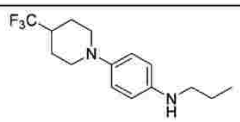
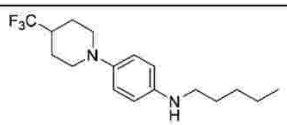
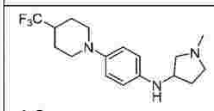
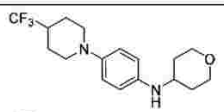
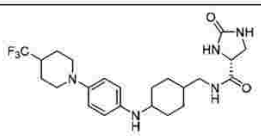
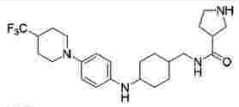
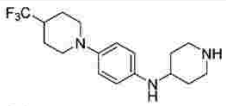
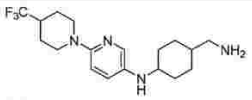
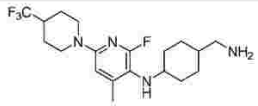
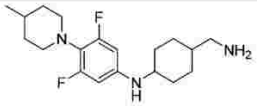
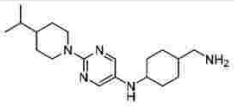
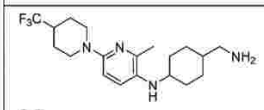
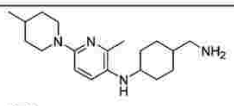
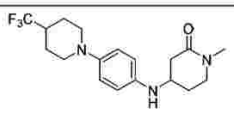
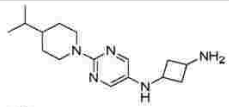
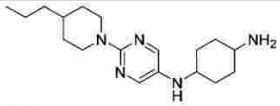
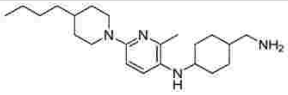
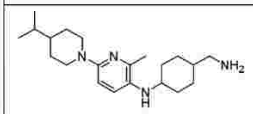
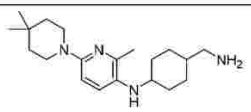
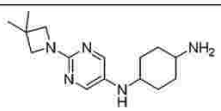
から選択される構造を形成する、１～１０、１２～２２、及び４２のいずれか１つに記載の化合物、互変異性体、溶媒和物、立体異性体、又は医薬的に許容される塩。

【１０５５】

４４．

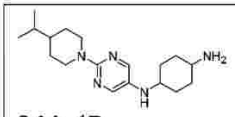
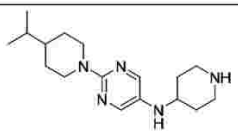
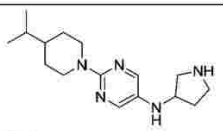
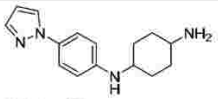
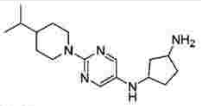
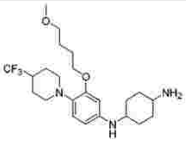
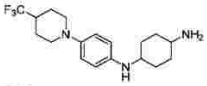
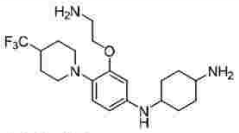
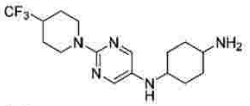
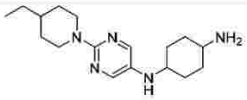
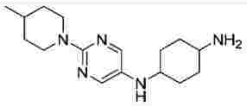
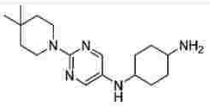
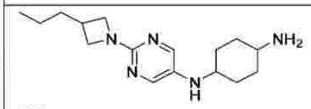
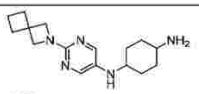
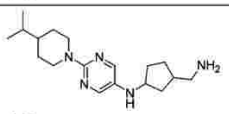
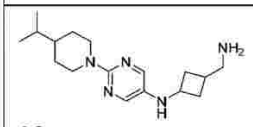
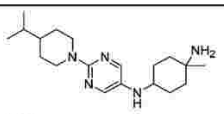
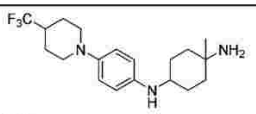
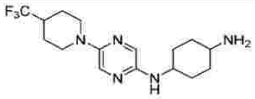
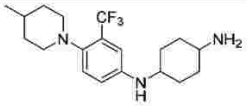
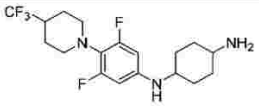
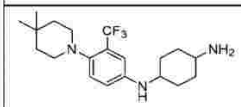
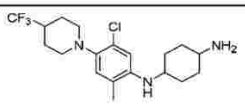
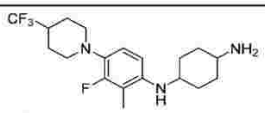
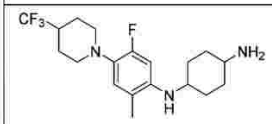
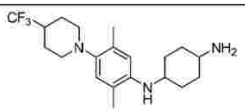
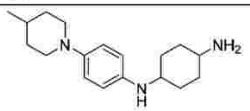
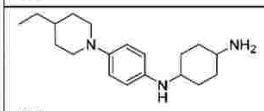
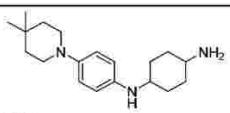
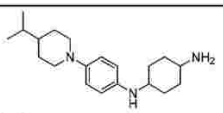
【１０５６】

【表６－１】

 1	 2	 3
 4A／B	 5	 6A／B
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23A／B	 24A／B
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32A／B	 33A／B

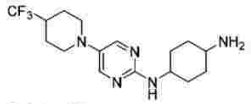
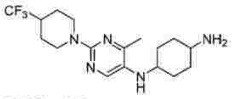
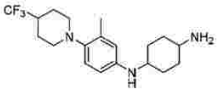
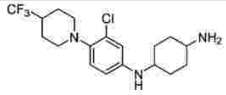
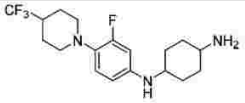
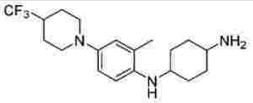
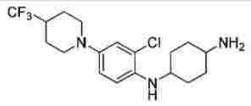
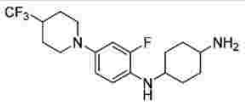
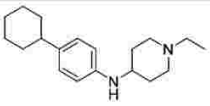
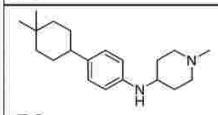
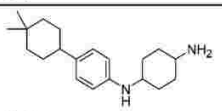
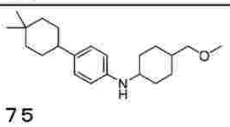
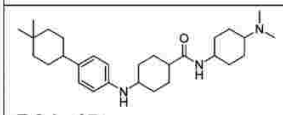
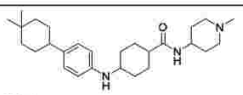
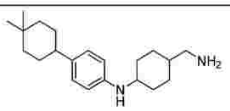
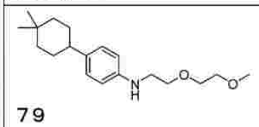
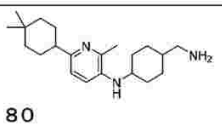
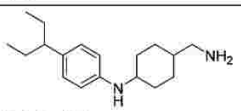
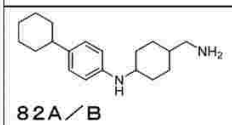
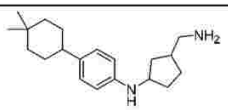
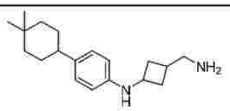
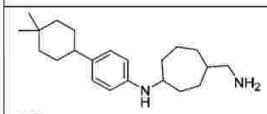
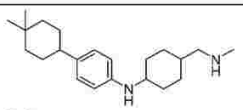
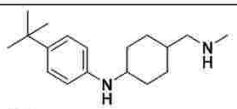
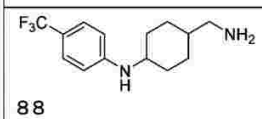
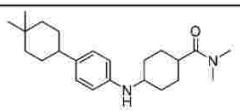
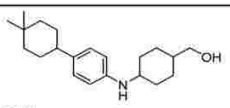
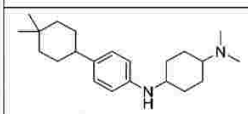
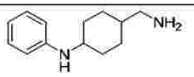
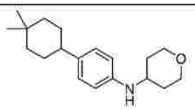
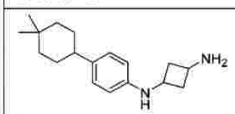
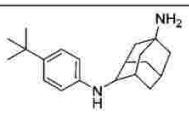
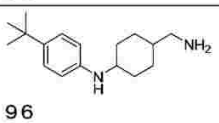
【表６－２】

（上記表の続き）

 34A／B	 35	 36
 37A／B	 38	 39
 40	 41A／B	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53A／B	 54A／B
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63

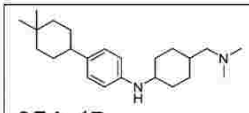
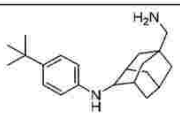
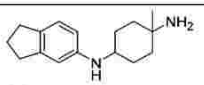
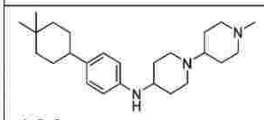
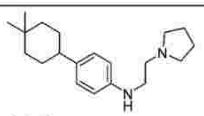
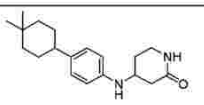
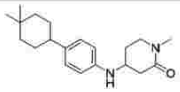
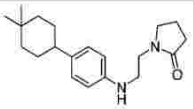
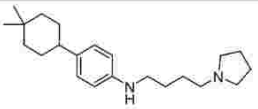
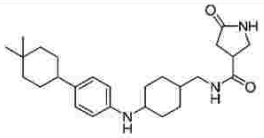
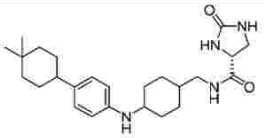
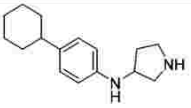
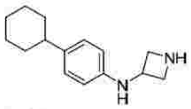
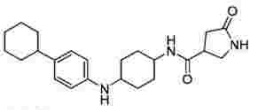
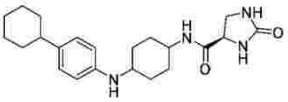
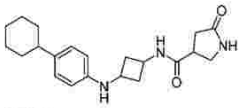
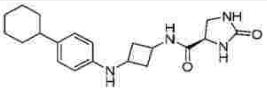
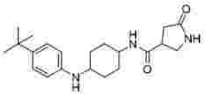
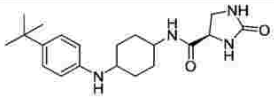
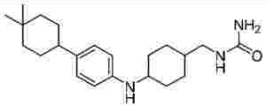
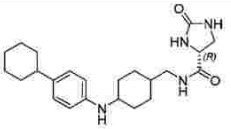
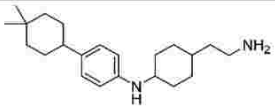
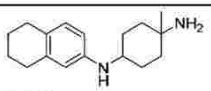
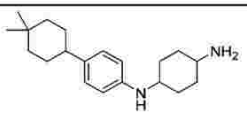
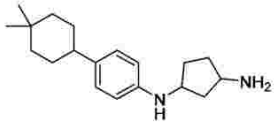
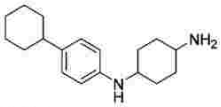
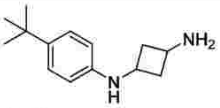
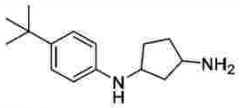
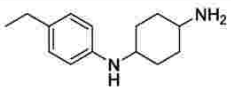
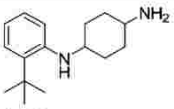
【表６－３】

（上記表の続き）

 64A／B	 65A／B	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76A／B	 77	 78
 79	 80	 81A／B
 82A／B	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
 91A／B	 92	 93
 94	 95	 96

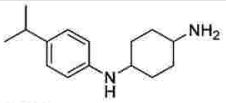
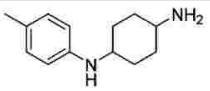
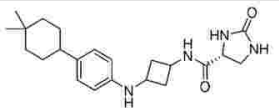
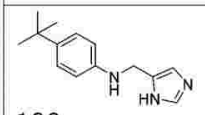
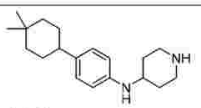
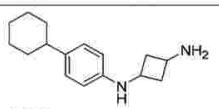
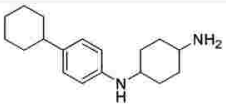
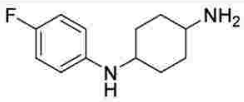
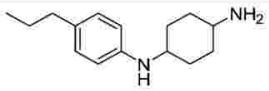
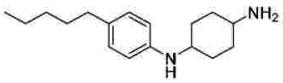
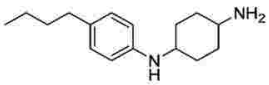
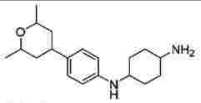
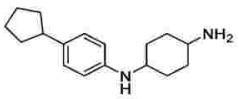
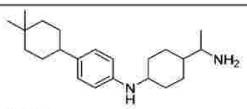
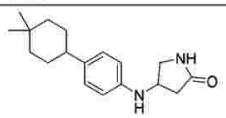
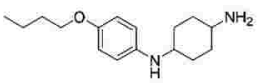
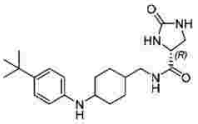
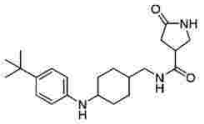
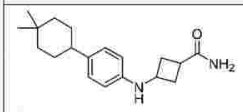
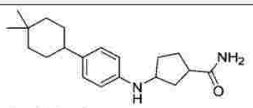
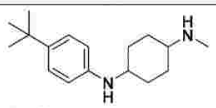
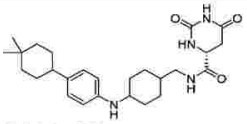
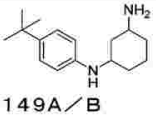
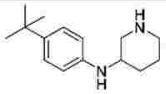
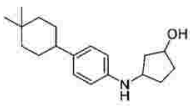
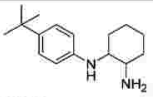
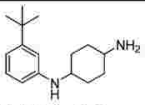
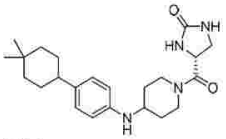
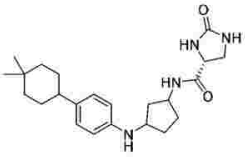
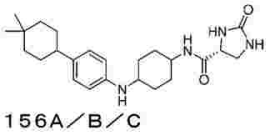
【表６－４】

（上記表の続き）

 97A／B	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106A／B	 107A／B	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114A／B
 115A／B	 116	 117A／B
 118	 119	 120A／B
 121A／B	 122	 123
 124	 125	 126

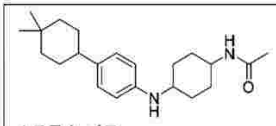
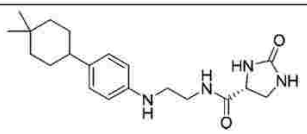
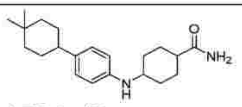
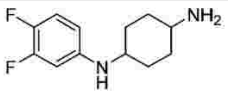
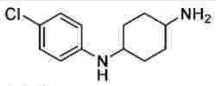
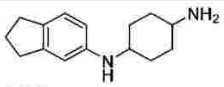
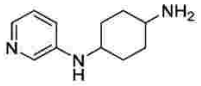
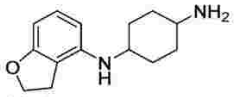
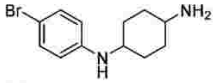
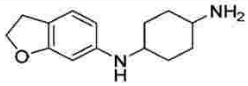
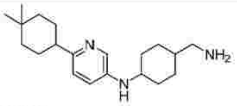
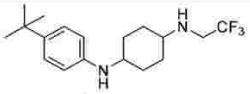
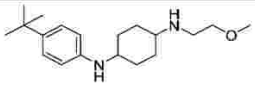
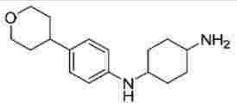
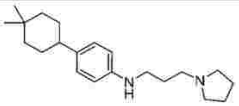
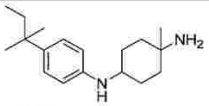
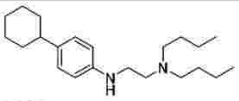
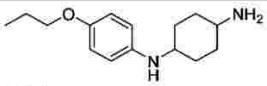
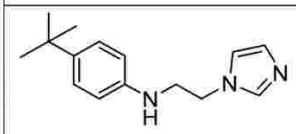
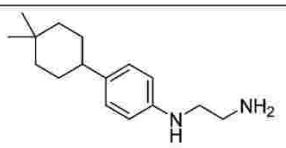
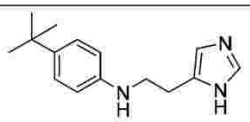
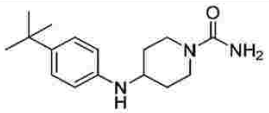
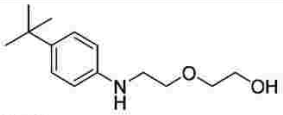
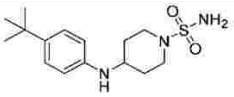
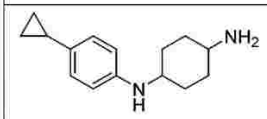
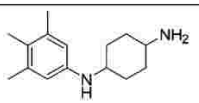
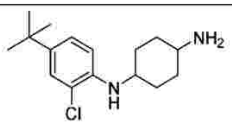
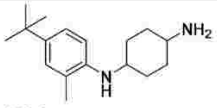
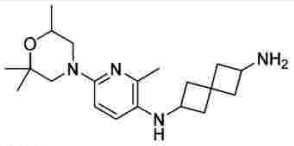
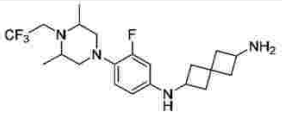
【表６－５】

（上記表の続き）

 127	 128	 129
 130	 131	 132
 133	 134	 135A／B
 136	 137	 138
 139A／B	 140	 141
 142A／B	 143A／B	 144A／B
 145	 146A／B	 147
 148A／B	 149A／B	 150
 151	 152	 153A／B
 154	 155	 156A／B／C

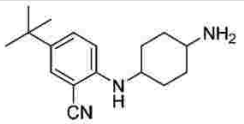
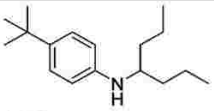
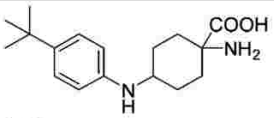
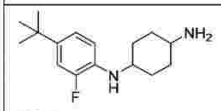
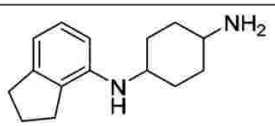
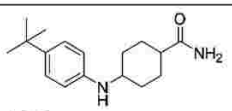
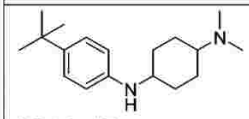
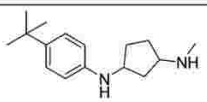
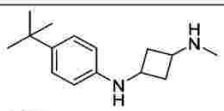
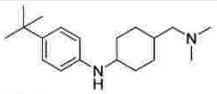
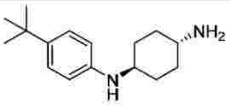
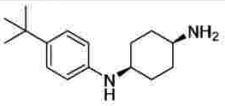
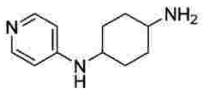
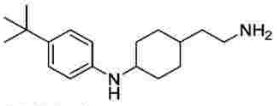
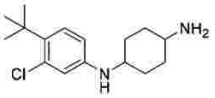
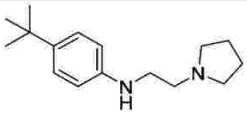
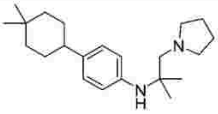
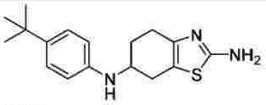
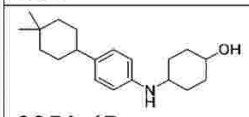
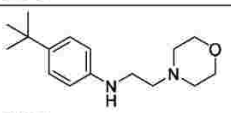
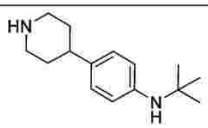
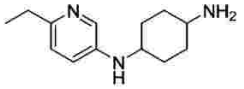
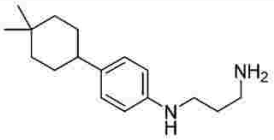
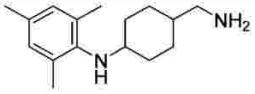
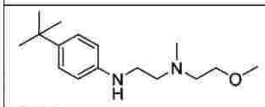
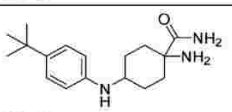
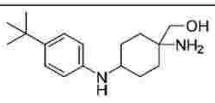
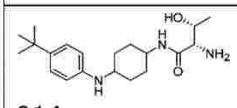
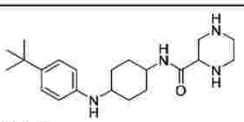
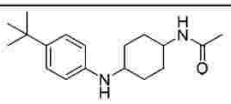
【表６－６】

（上記表の続き）

 157A／B	 158	 159A／B
 160	 161	 162
 163	 164	 165
 166	 167	 168A／B
 169	 170	 171
 172	 173	 174
 175	 176	 177
 178	 179	 180
 181	 182A／B	 183A／B
 184	 185	 186

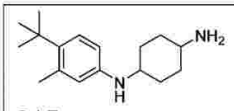
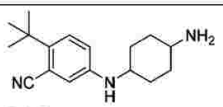
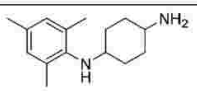
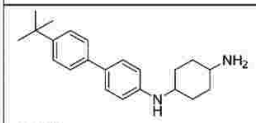
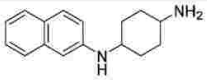
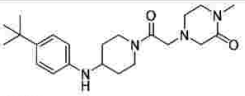
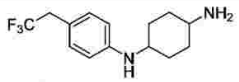
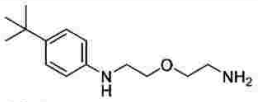
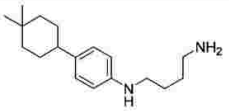
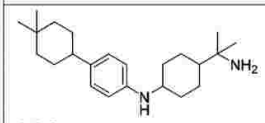
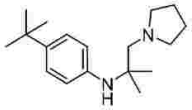
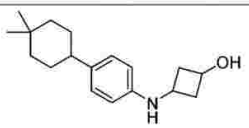
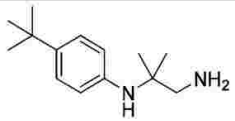
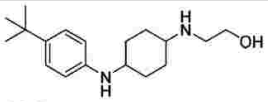
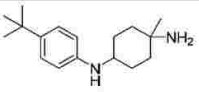
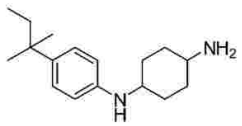
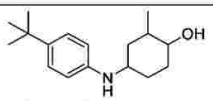
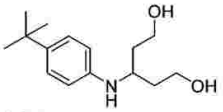
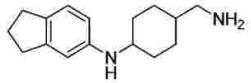
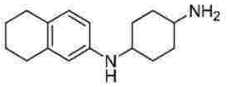
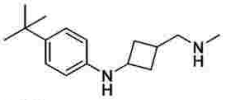
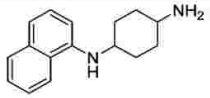
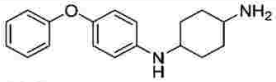
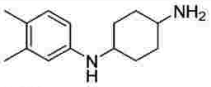
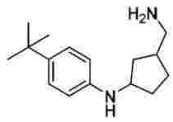
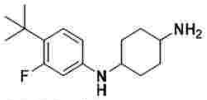
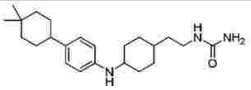
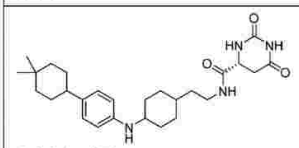
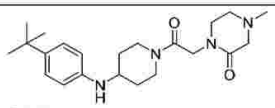
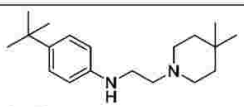
【表６－７】

（上記表の続き）

 187	 188	 189
 190	 191A／B	 192
 193A／B	 194	 195
 196	 197	 198
 199	 200A／B	 201
 202	 203	 204
 205A／B	 206	 207
 208	 209	 210
 211	 212	 213A／B
 214	 215	 216A／B

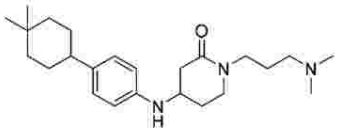
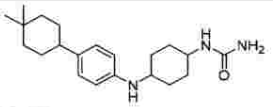
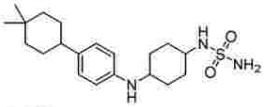
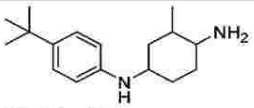
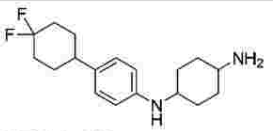
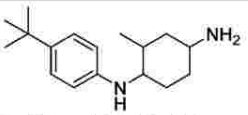
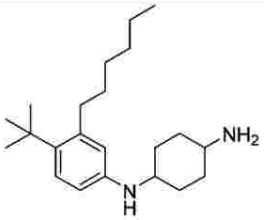
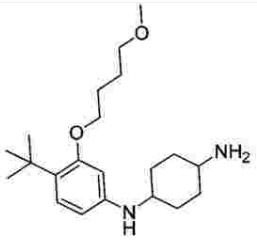
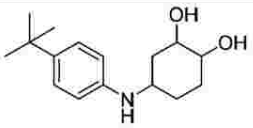
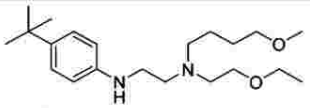
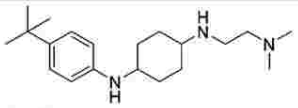
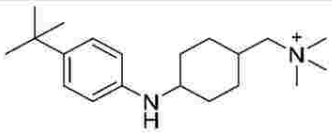
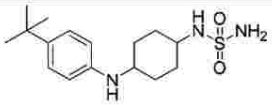
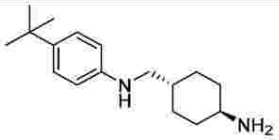
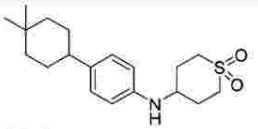
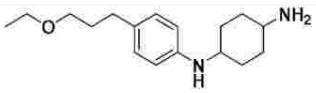
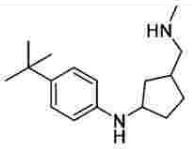
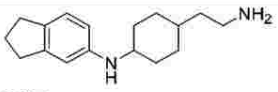
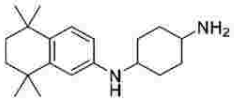
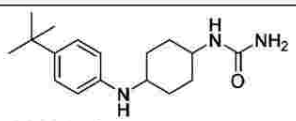
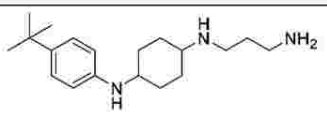
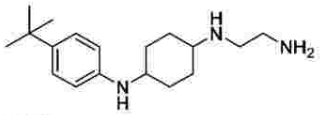
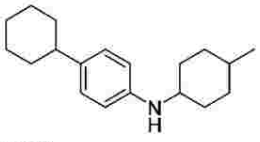
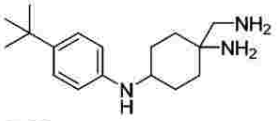
【表６－８】

（上記表の続き）

 217	 218	 219
 220	 221	 222
 223	 224	 225
 226	 227	 228A／B
 229	 230	 231A／B
 232A／B	 233A／B	 234
 235	 236	 237
 238	 239	 240
 241	 242A／B	 243
 244A／B	 245	 246

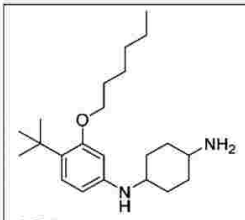
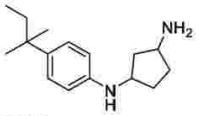
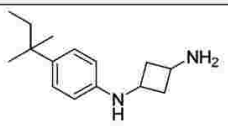
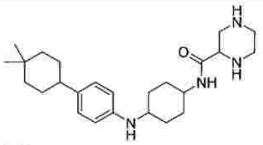
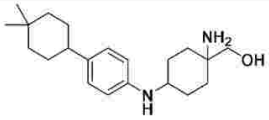
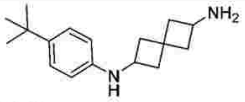
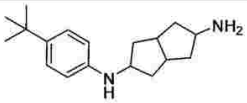
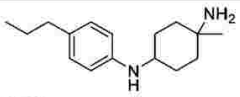
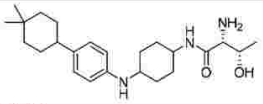
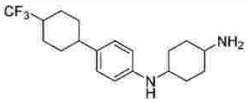
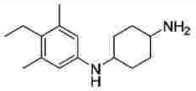
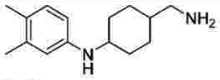
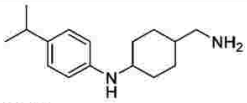
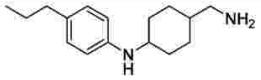
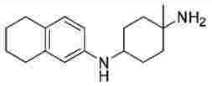
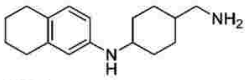
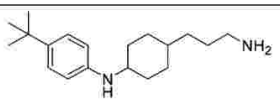
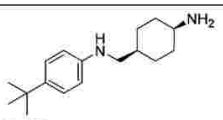
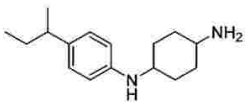
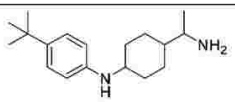
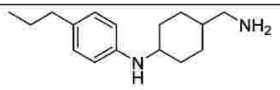
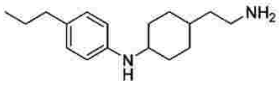
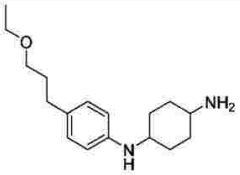
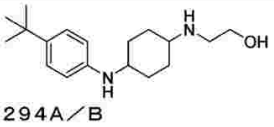
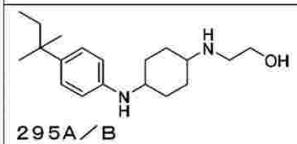
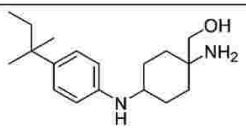
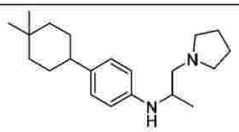
【表６－９】

（上記表の続き）

 247	 248	 249
 250A／B	 251A／B	 252A／B／C／D
 253A／B	 254	 255
 256	 257	 258
 259A／B	 260	 261
 262	 263	 264
 265	 266A／B	 267
 268	 269	 270

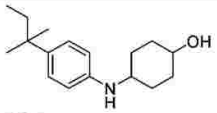
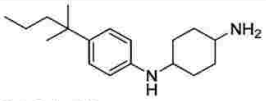
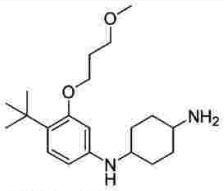
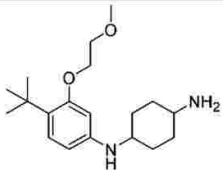
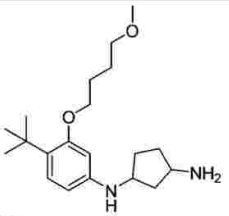
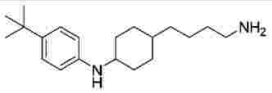
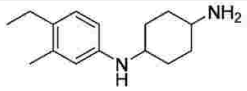
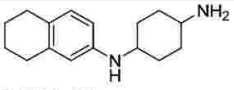
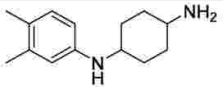
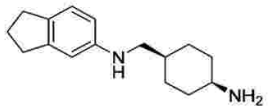
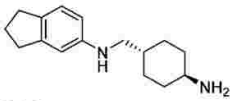
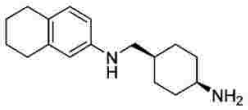
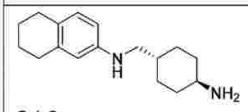
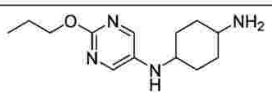
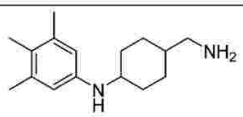
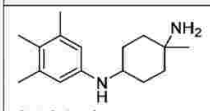
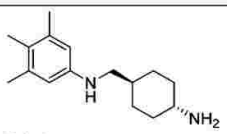
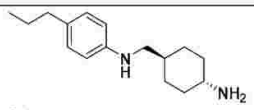
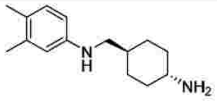
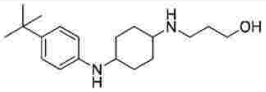
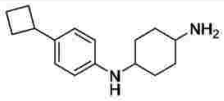
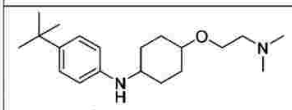
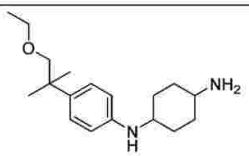
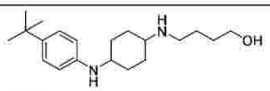
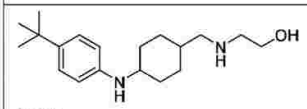
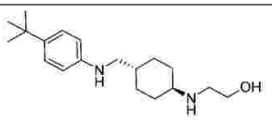
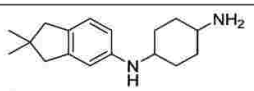
【表６－１０】

（上記表の続き）

 271	 272	 273
 274	 275A／B	 276
 277	 278	 279
 280	 281	 282
 283	 284	 285
 286	 287	 288
 289A／B	 290	 291
 292	 293	 294A／B
 295A／B	 296A／B	 297

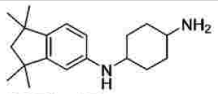
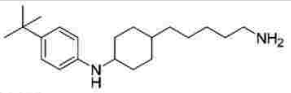
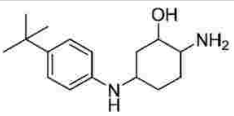
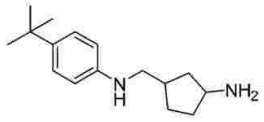
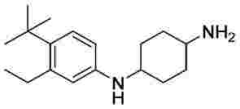
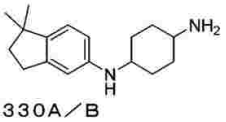
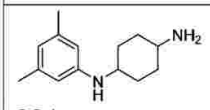
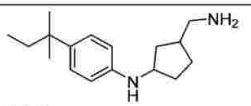
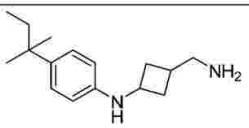
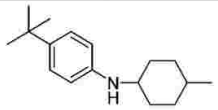
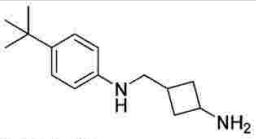
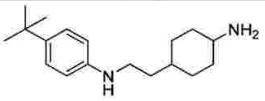
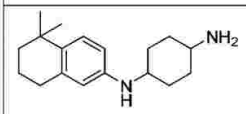
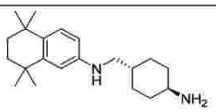
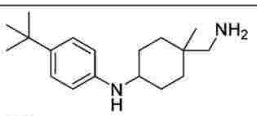
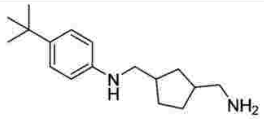
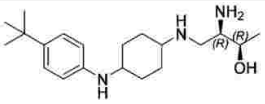
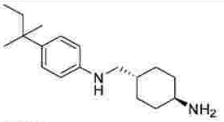
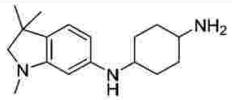
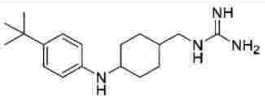
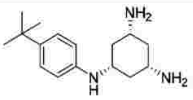
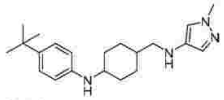
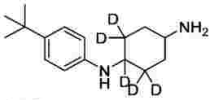
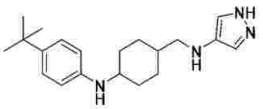
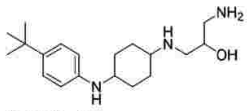
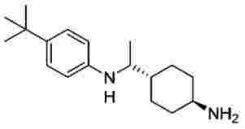
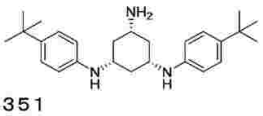
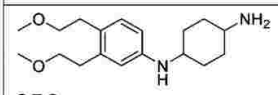
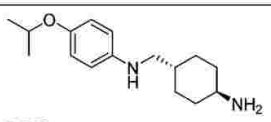
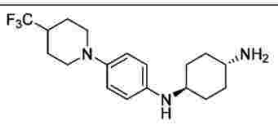
【表６－１１】

（上記表の続き）

 298	 299A／B	 300A／B
 301A／B	 302	 303
 304	 305A／B	 306A／B
 307	 308	 309
 310	 311	 312
 313A／B	 314	 315
 316	 317	 318A／B
 319A／B	 320A／B	 321
 322	 323	 324

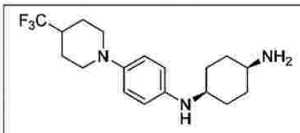
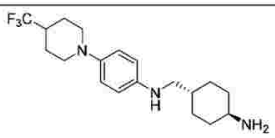
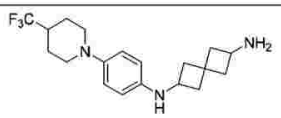
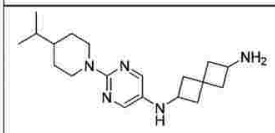
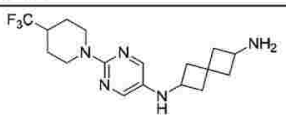
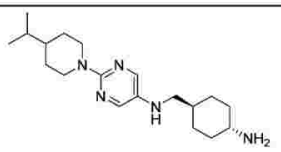
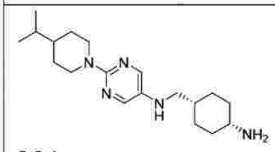
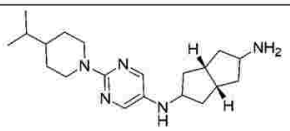
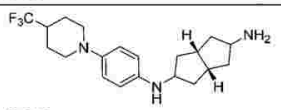
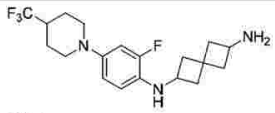
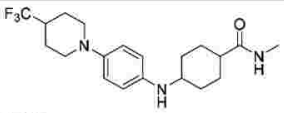
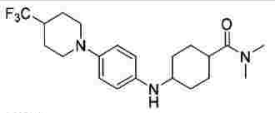
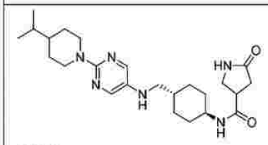
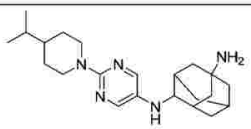
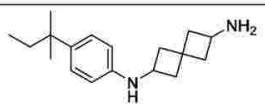
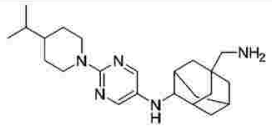
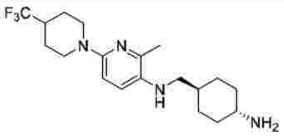
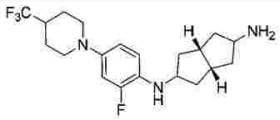
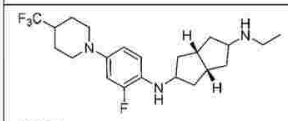
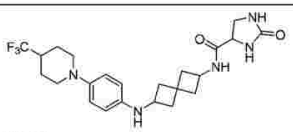
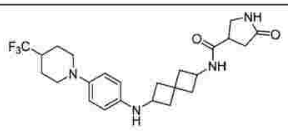
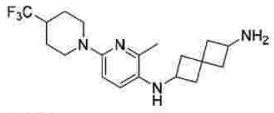
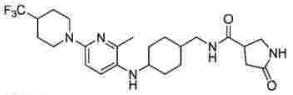
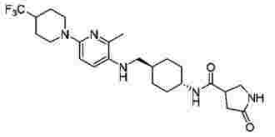
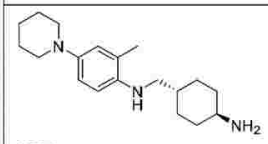
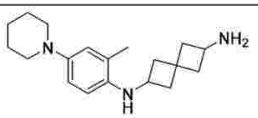
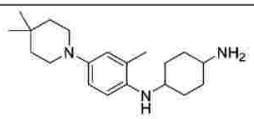
【表６－１２】

（上記表の続き）

 325A／B	 326	 327
 328	 329	 330A／B
 331	 332	 333
 334	 335A／B	 336A／B
 337A／B	 338	 339
 340	 341	 342
 343	 344	 345
 346	 347	 348
 349A／B	 350	 351
 352	 353	 354

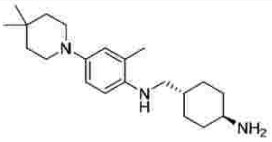
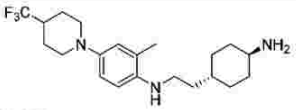
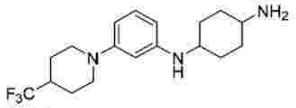
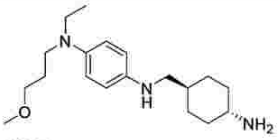
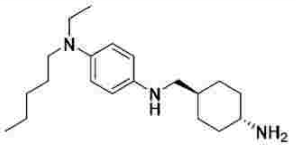
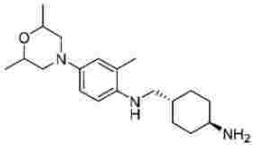
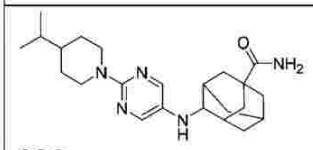
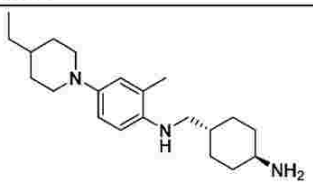
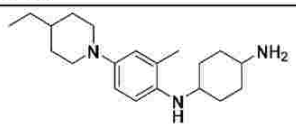
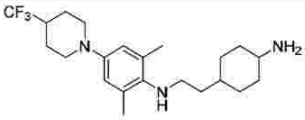
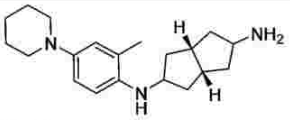
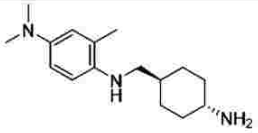
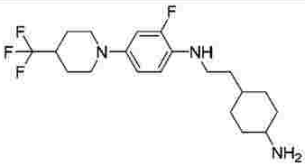
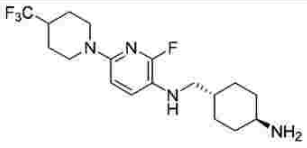
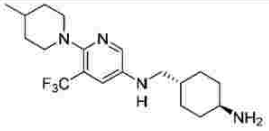
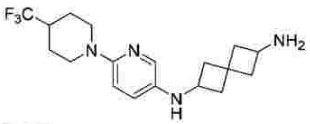
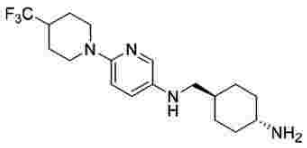
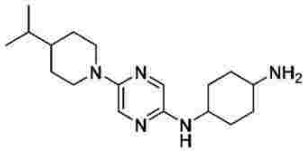
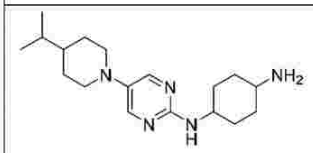
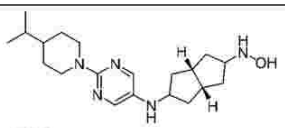
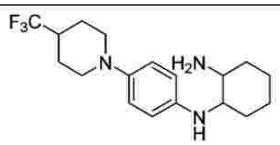
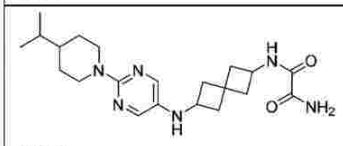
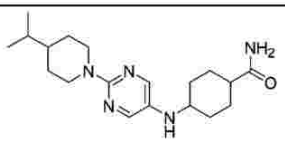
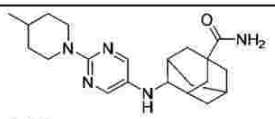
【表６－１３】

（上記表の続き）

 355	 356	 357
 358	 359	 360
 361	 362	 363
 364	 365	 366
 367	 368	 369
 370	 371	 372
 373	 374	 375
 376	 377	 378
 379	 380	 381

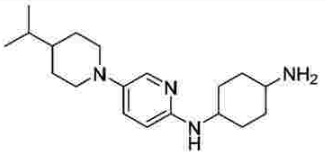
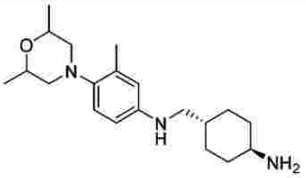
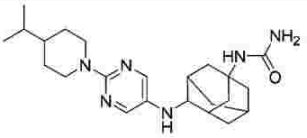
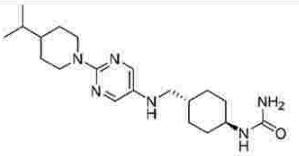
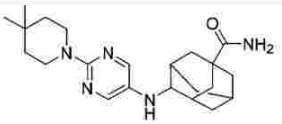
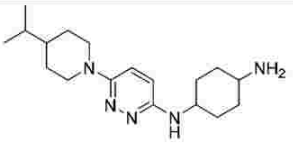
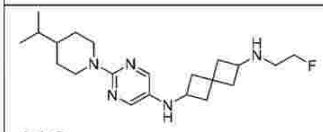
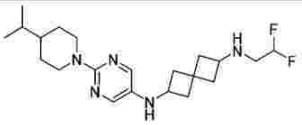
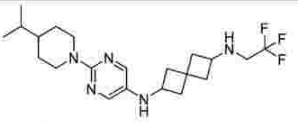
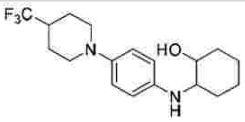
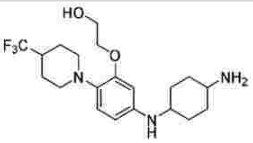
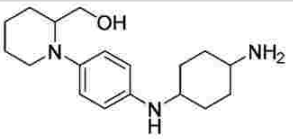
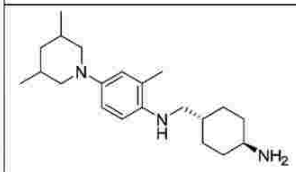
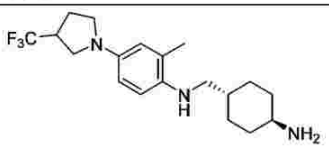
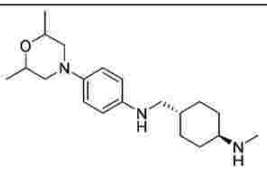
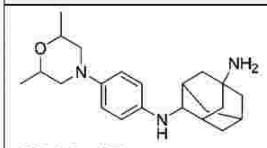
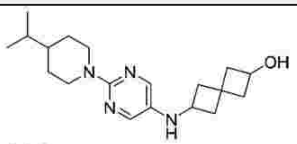
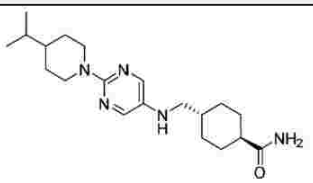
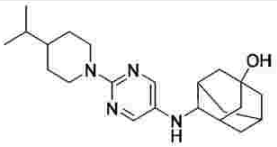
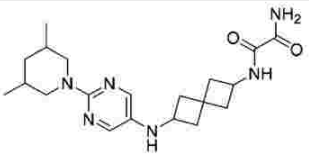
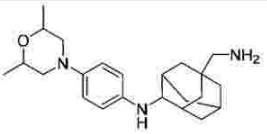
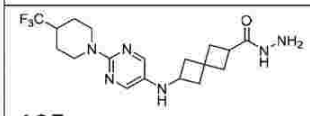
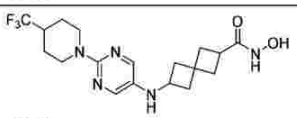
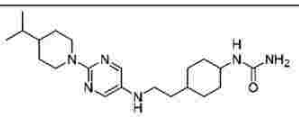
【表６－１４】

（上記表の続き）

 382	 383	 384
 385	 386	 387
 388	 389	 390
 391	 392	 393
 394	 395	 396
 397	 398	 399
 400	 401	 402
 403	 404	 405

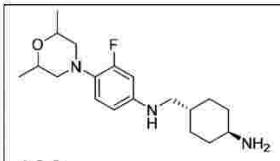
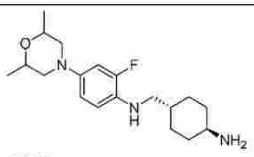
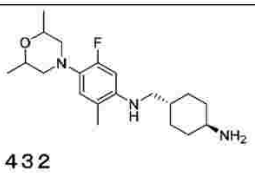
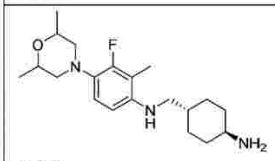
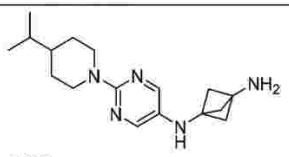
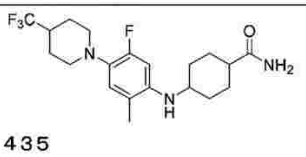
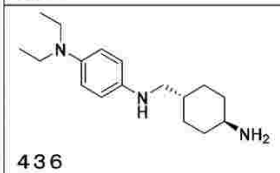
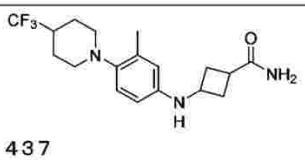
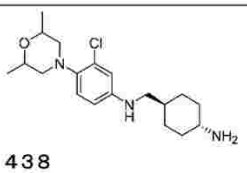
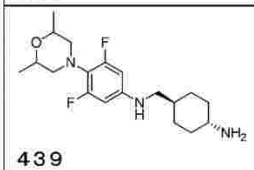
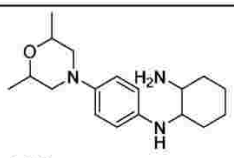
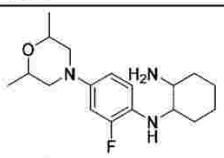
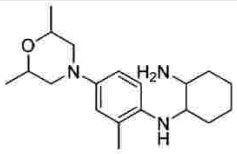
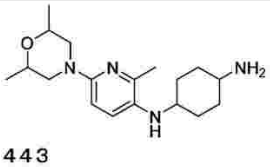
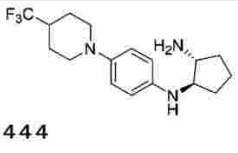
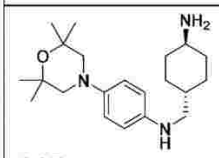
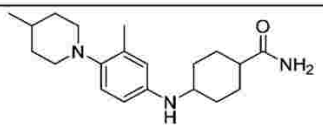
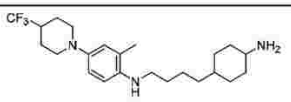
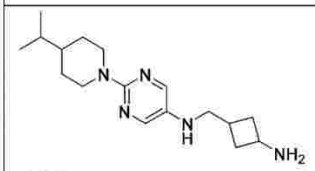
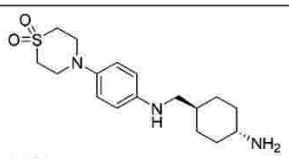
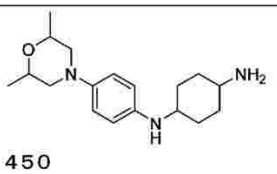
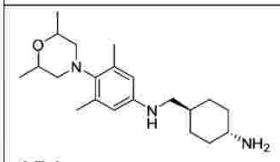
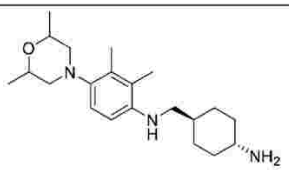
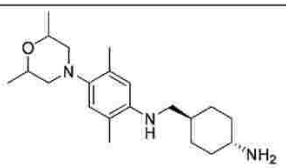
【表６－１５】

（上記表の続き）

 406	 407	 408
 409	 410	 411
 412	 413	 414
 415	 416	 417A／B
 418	 419	 420
 421A／B	 422	 423
 424	 425	 426
 427	 428	 429

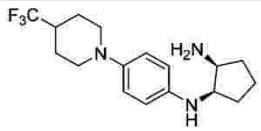
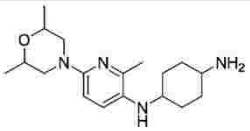
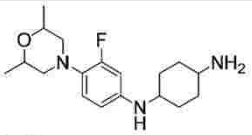
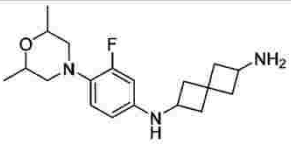
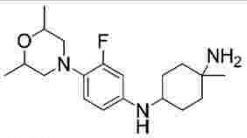
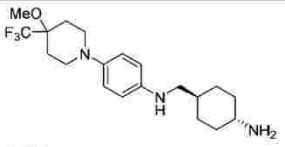
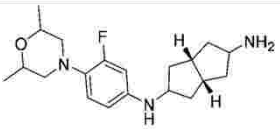
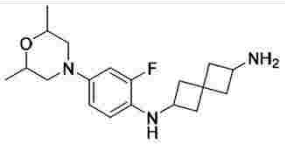
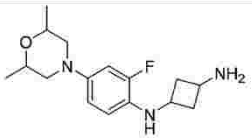
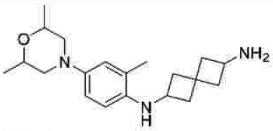
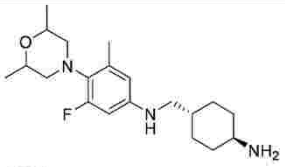
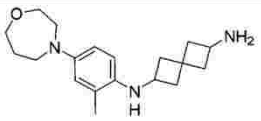
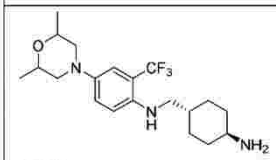
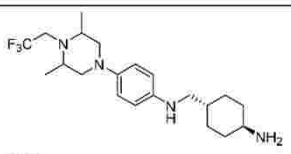
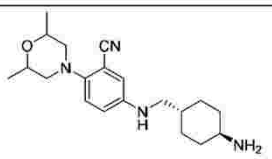
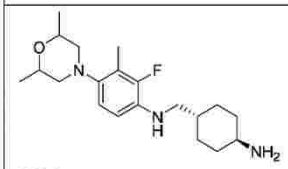
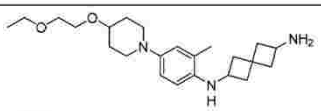
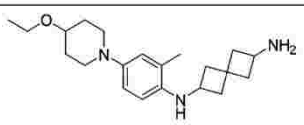
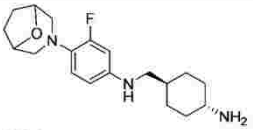
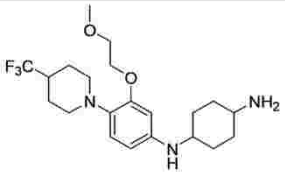
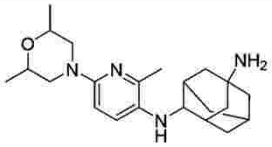
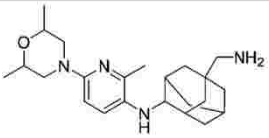
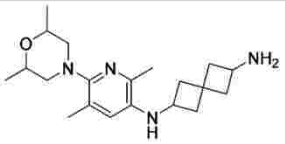
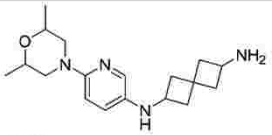
【表６－１６】

（上記表の続き）

 430	 431	 432
 433	 434	 435
 436	 437	 438
 439	 440	 441
 442	 443	 444
 445	 446A／B	 447
 448	 449	 450
 451	 452	 453

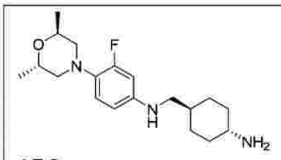
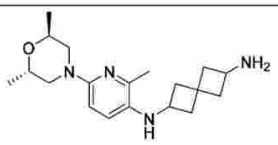
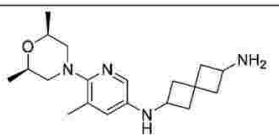
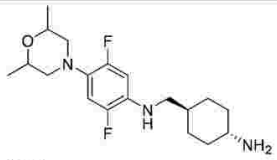
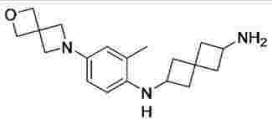
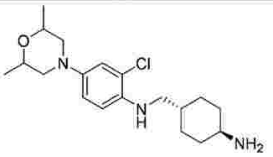
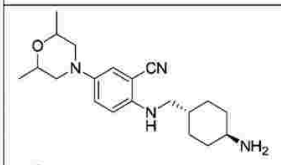
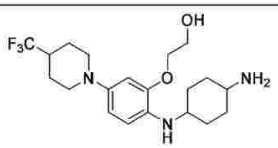
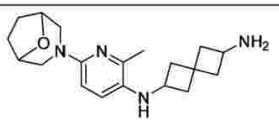
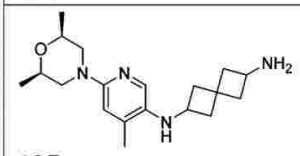
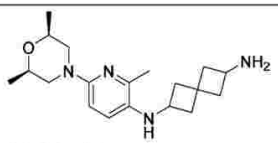
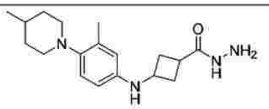
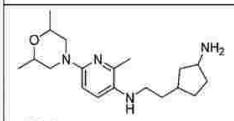
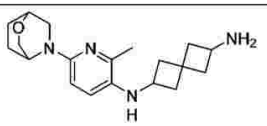
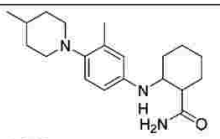
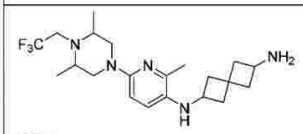
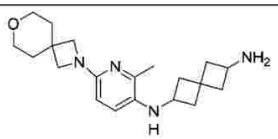
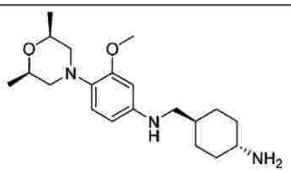
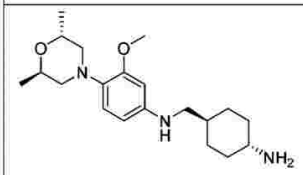
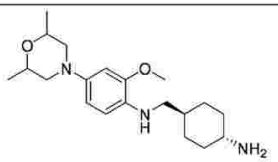
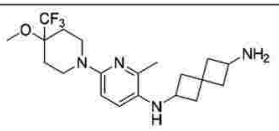
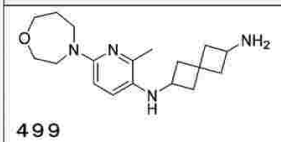
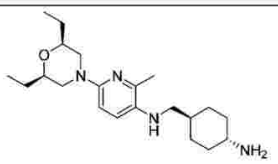
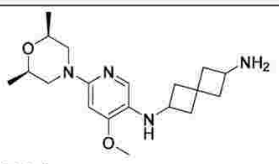
【表６－１７】

（上記表の続き）

 454	 455	 456
 457	 458	 459
 460	 461	 462
 463	 464	 465
 466	 467	 468
 469	 470	 471
 472	 473	 474
 475A／B	 476	 477

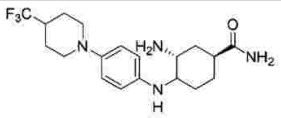
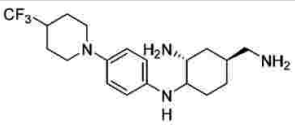
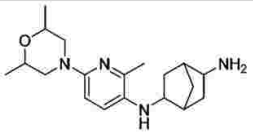
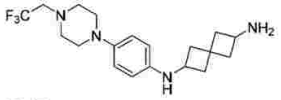
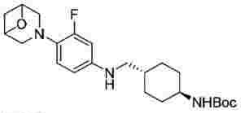
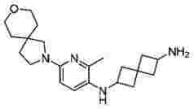
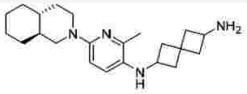
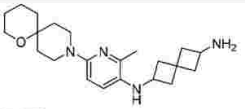
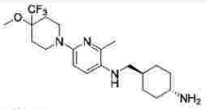
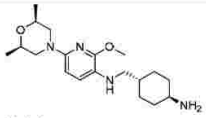
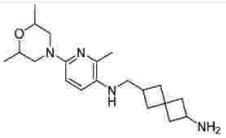
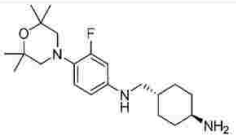
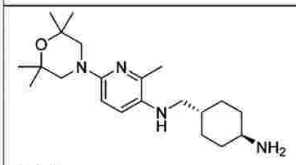
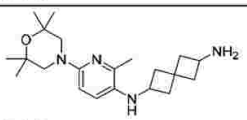
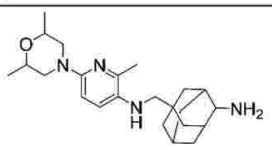
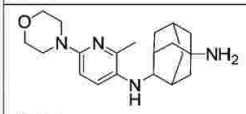
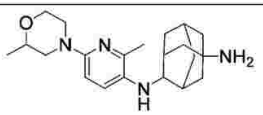
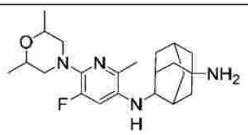
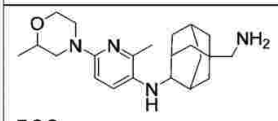
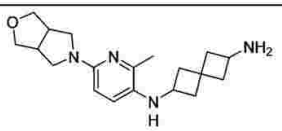
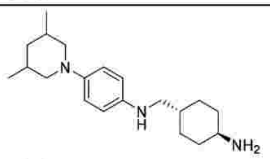
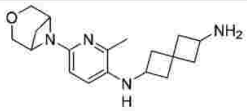
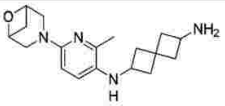
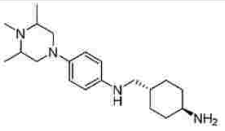
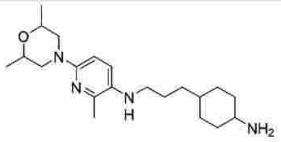
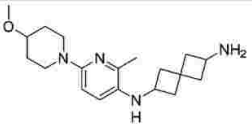
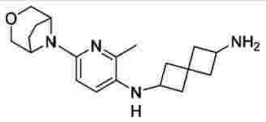
【表６－１８】

（上記表の続き）

 478	 479	 480
 481	 482	 483
 484	 485	 486
 487	 488A／B	 489
 490	 491	 492
 493	 494	 495
 496	 497	 498
 499	 500	 501

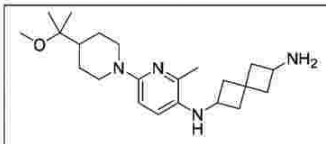
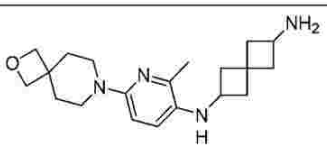
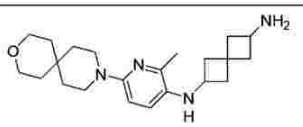
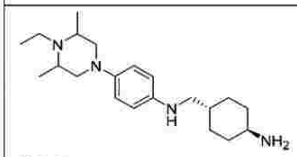
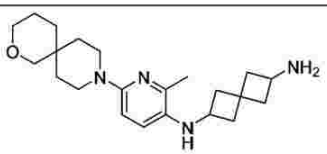
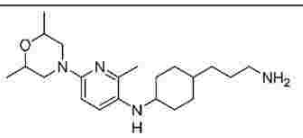
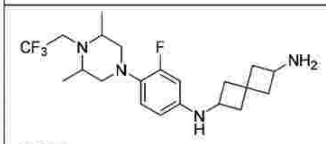
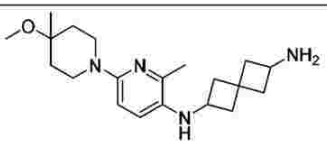
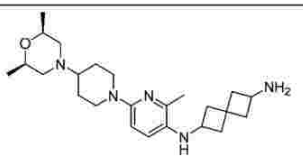
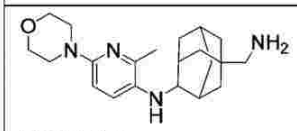
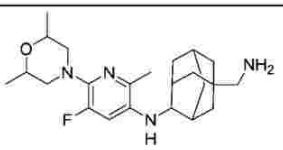
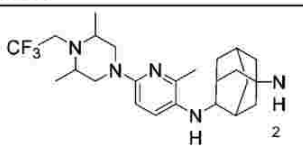
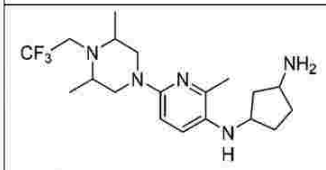
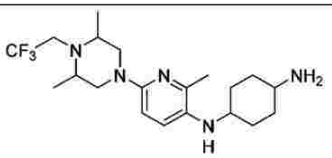
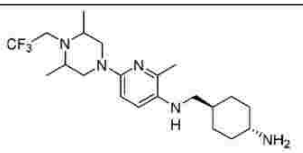
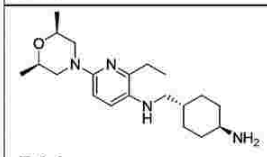
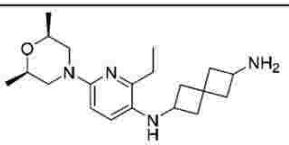
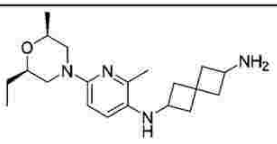
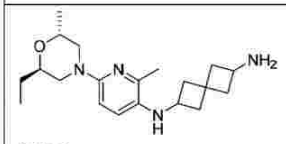
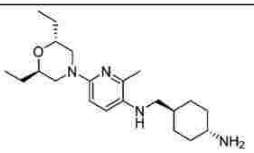
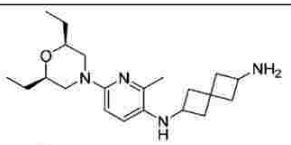
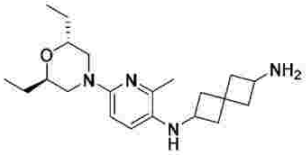
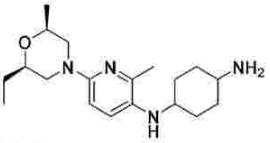
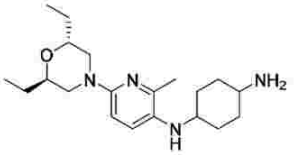
【表６－１９】

（上記表の続き）

 502	 503	 504
 505	 506	 507
 508	 509	 510
 511	 512	 513
 514	 515	 516A／B
 517	 518	 519
 520	 521	 522
 523	 524	 525
 526	 527	 528

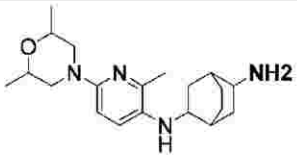
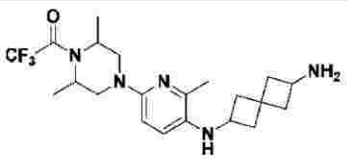
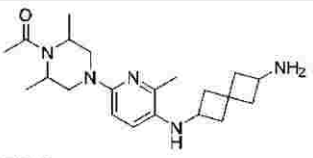
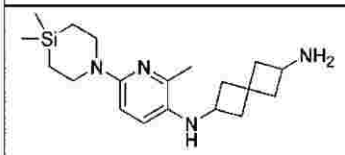
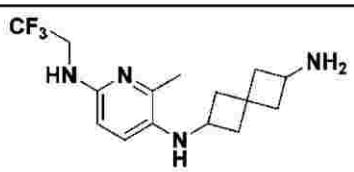
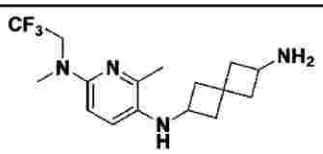
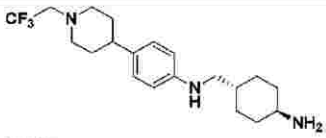
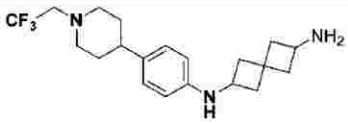
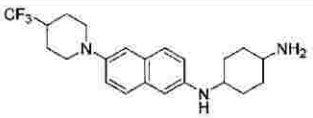
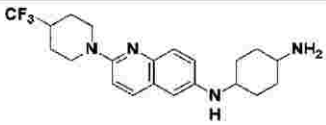
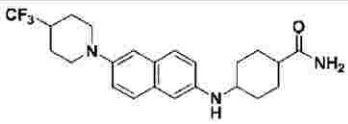
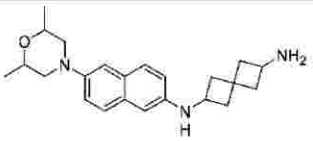
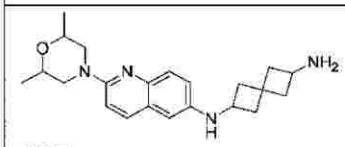
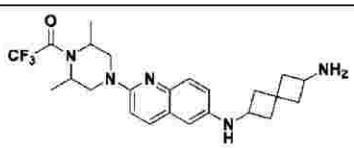
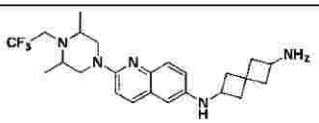
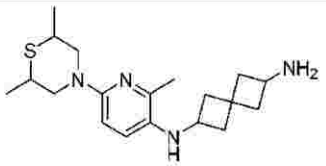
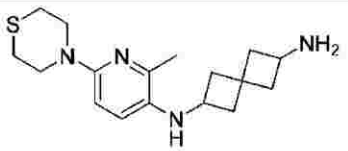
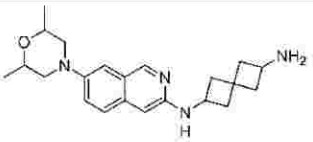
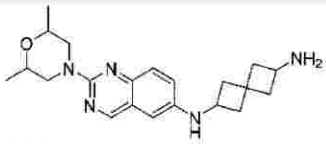
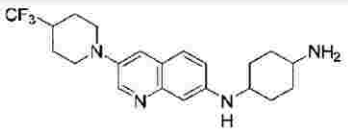
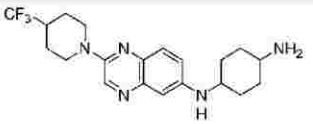
【表６－２０】

（上記表の続き）

 529	 530	 531
 532	 533	 534
 535	 536	 537
 538A／B	 539A／B	 540
 541	 542	 543
 544	 545	 546
 547	 548	 549
 550	 551	 552

【表６－２１】

（上記表の続き）

 553	 554	 555
 556	 557	 558
 559	 560	 561
 562	 563	 564
 565	 566	 567
 568	 569	 570
 571	 572	 573

【１０５７】

から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０５８】

４５．技術案１～４４のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【１０５９】

４６．疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、技術案１～４４のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は技術案４５に記載の医薬組成物を投与することを含み；疾患又は状態が、神経障害、脳卒中、神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、

ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び腎機能障害から選択される、方法。

【１０６０】

４７．フェロトーシスを伴う疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、技術案１～４４のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は技術案４５に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【１０６１】

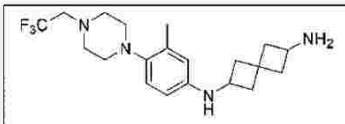
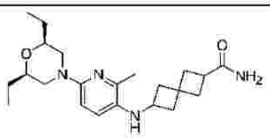
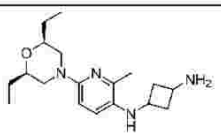
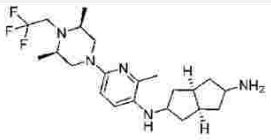
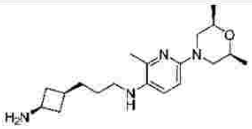
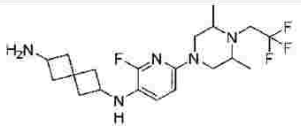
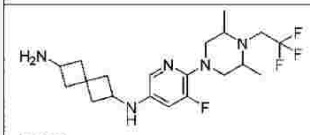
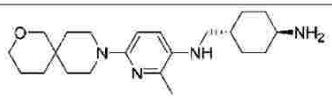
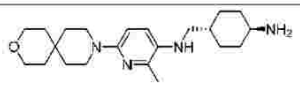
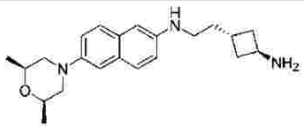
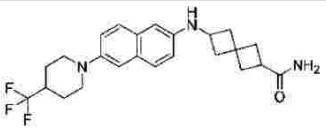
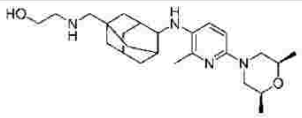
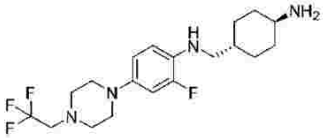
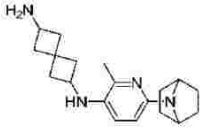
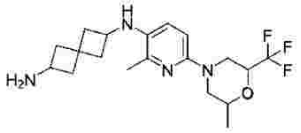
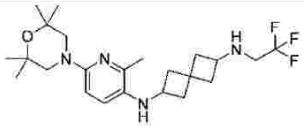
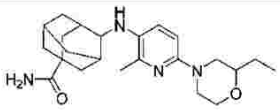
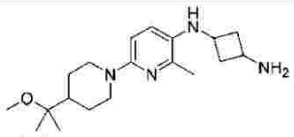
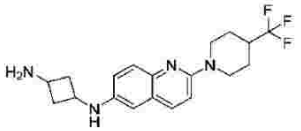
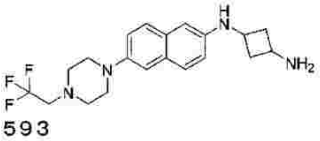
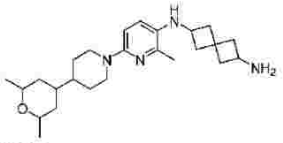
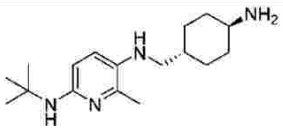
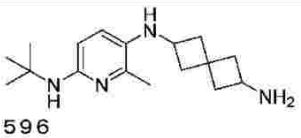
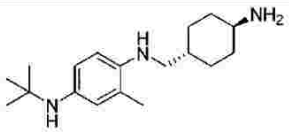
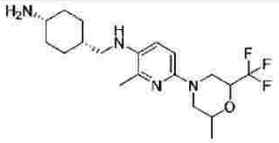
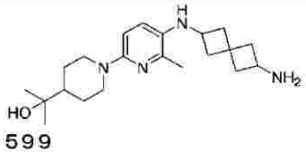
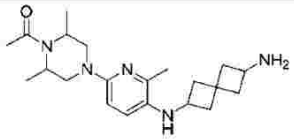
４８．フェロトーシスを調節する方法であって、それを必要とする対象を、技術案１～４４のいずれか１つに記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は技術案４５に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【１０６２】

４９．

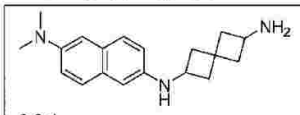
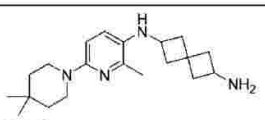
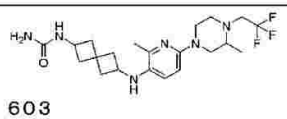
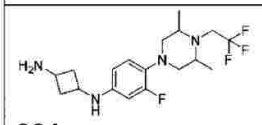
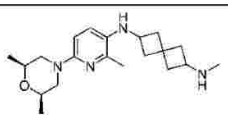
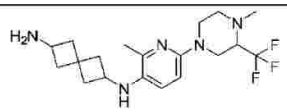
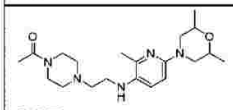
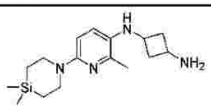
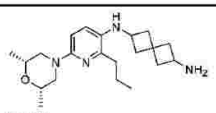
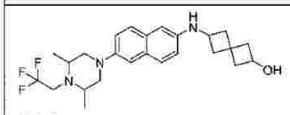
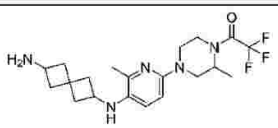
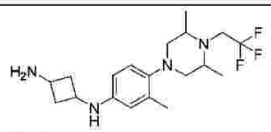
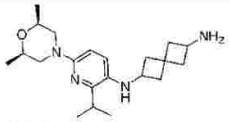
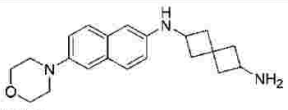
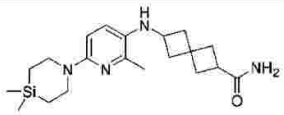
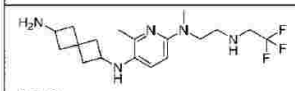
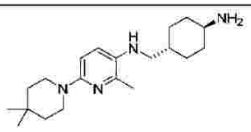
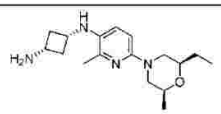
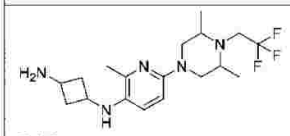
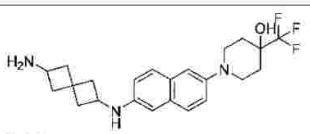
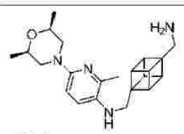
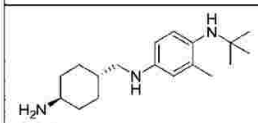
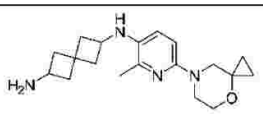
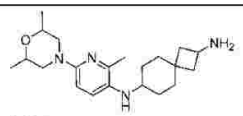
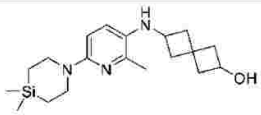
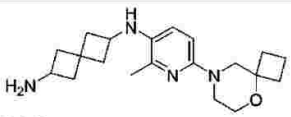
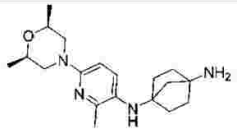
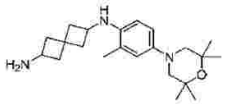
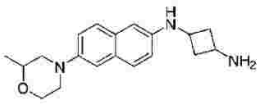
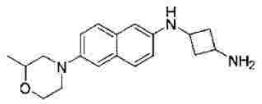
【１０６３】

【表７－１】

 574	 575	 576
 577	 578	 579
 580	 581	 582
 583	 584	 585
 586	 587	 588
 589	 590	 591
 592	 593	 594
 595	 596	 597
 598	 599	 600

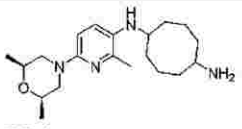
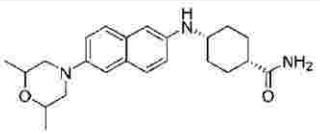
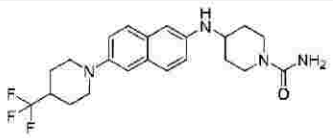
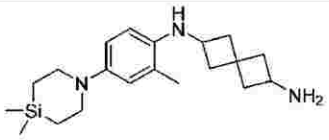
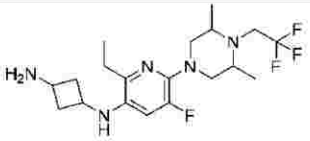
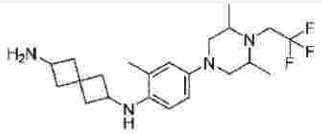
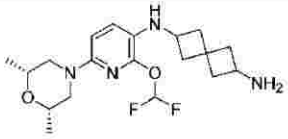
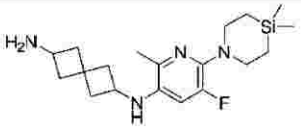
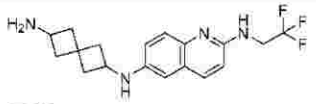
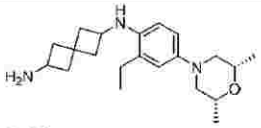
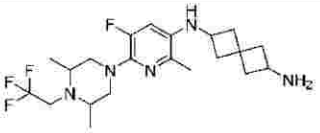
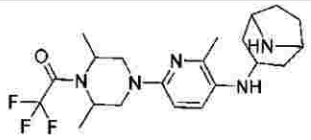
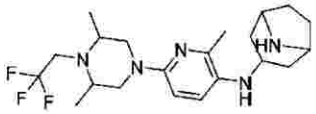
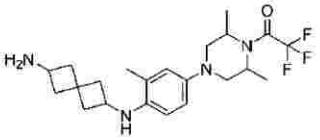
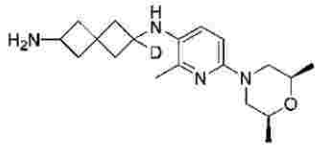
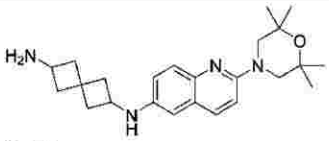
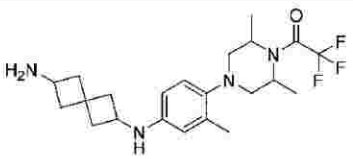
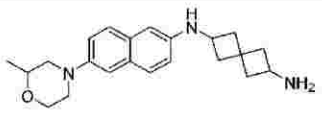
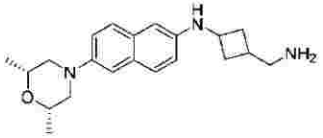
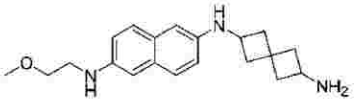
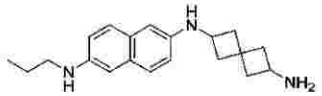
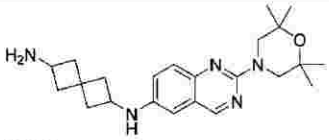
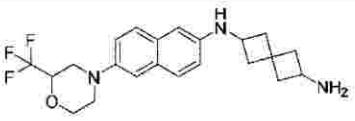
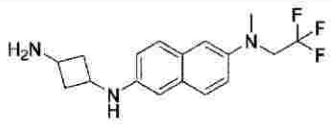
【表７－２】

（上記表の続き）

 601	 602	 603
 604	 605	 606
 607	 608	 609
 610	 611	 612
 613	 614	 615
 616	 617	 618
 619	 620	 621
 622	 623	 624
 625	 626	 627
 628	 629	 630

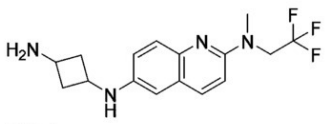
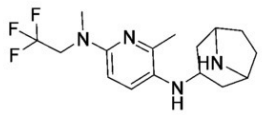
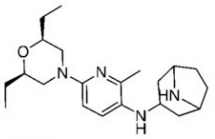
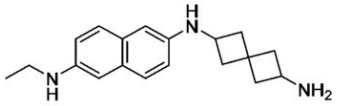
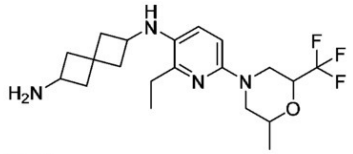
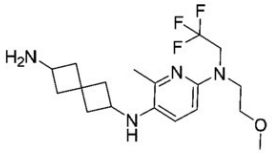
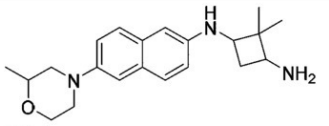
【表７－３】

（上記表の続き）

631 	632 	633 
634 	635 	636 
637 	638 	639 
640 	641 	642 
643 	644 	645 
646 	647 	648 
649 	650 	651 
652 	653 	654 

【表７－４】

（上記表の続き）

 655	 656	 657
 658	 659	 660
 661		

【１０６４】

から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩。

【１０６５】

５０．技術案４９に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【１０６６】

５１．疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、技術案４９に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は技術案５０に記載の医薬組成物を投与することを含み；疾患又は状態が、神経障害、脳卒中、神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ）、多発性硬化症、ハンチントン病、レビー小体型認知症、フリードライヒ失調症、毛包形態形成、糖尿病、敗血症、移植拒絶反応、脳室周囲白質軟化症、虚血再灌流障害、血液凝固、心筋梗塞、及び腎機能障害から選択される、方法。

【１０６７】

５２．フェロトーシスを伴う疾患又は状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、技術案４９に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は技術案５０に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【１０６８】

５３．フェロトーシスを調節する方法であって、それを必要とする対象を、技術案４９に記載の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の溶媒和物若しくは立体異性体、又は前述のものの医薬的に許容される塩、又は技術案５０に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【１０６９】

本明細書に引用される開示及び開示出願を含むがこれらに限定されない全ての刊行物は、完全に記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に引用される刊行物の特定の内容が本開示と矛盾する又は一致しない場合、本開示を優先する。

【１０７０】

当業者は、開示及び特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲において定義されるような本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、その中で様々な変更、修正、及び変形

を実施することができる点を容易に認識するであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/111129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 211/44(2006.01)i; C07D 213/00(2006.01)i; C07D 231/00(2006.01)i; C07D 263/00(2006.01)i; A61K 31/136(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C; C07D; A61K; A61P

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

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

CNABS; CNTXT; DWPI; SIPOABS; CNKI; Web of Science; STNext: ferroptosis, lipid peroxides, neurodegenerative disease, Alzheimer, Parkinson, dementia, SIRONAX, structure search based on formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020113028 A1 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 04 June 2020 (2020-06-04) claims 1-12, 43-48, 59-60, 65-66, 78-79	1-2, 4-6, 8-10
X	WO 2020185738 A1 (COLLABORATIVE MEDICINAL DEVELOPMENT, LLC.) 17 September 2020 (2020-09-17) claims 1, 7-8, 10-11, description table 1	1-2, 4-5, 8-10
X	WO 2013152039 A1 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 10 October 2013 (2013-10-10) claims 18, 25-26, 28-31, description page 136, table 4	1-2, 4-5, 8-10
X	EP 0449195 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 02 October 1991 (1991-10-02) claims 1-3, description page 17 lines 46-50, line 55 to page 18 line 5, examples 19-22	1-2, 4-5, 8-10
X	WO 2019079783 A1 (VANDERBILT UNIVERSITY) 25 April 2019 (2019-04-25) claims 1, 48, 50-55, 61-73, description table 1-2, 4, 7-8	1-2, 4, 6, 8-10
X	WO 0236567 A1 (ASTRAZENECA AB) 10 May 2002 (2002-05-10) claims 1, 7-8, description page 6 lines 6-9, pages 38-44 table 2	1-6, 8-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 October 2022	**10 November 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **WANG,Fangfei** Telephone No. **(86-10)53962085**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/111129

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016075330 A1 (VIB VZW et al.) 19 May 2016 (2016-05-19) claims 1-9, description examples 20-58	1-2, 4-5, 8-10
X	WO 2019014427 A1 (VANDERBILT UNIVERSITY) 17 January 2019 (2019-01-17) claims 1-35, description examples, table 1, 1.1	1-2, 4, 6, 8-10
X	EP 2221051 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 25 August 2010 (2010-08-25) claims 1, 10, discription paragraph 96, pages 39-311 example compounds	1-6, 8-10
A	WO 2015084749 A1 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 11 June 2015 (2015-06-11) claims 1-21	1-10
X	"STN Registry" *CAS Numbers: 1541277-79-5, 1539594-05-2, 1539154-93-2, 2284258-58-6, 1536291-09-4 ect.*, 12 March 2019 (2019-03-12), pages 1-8	1-5, 8

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/111129

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 10 relates to a method of treating a disease or condition, treating a disease or condition involving ferroptosis, or modulating ferroptosis, which falls within the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). The search has been carried out and based on the use of compound of any one of claims 1 to 8 or pharmaceutical composition of claim 9 for the manufacturing of a medicine for treating such diseases or conditions.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/111129

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020113028	A1	04 June 2020	US	2021299107	A1	30 September 2021
				AU	2019390478	A1	08 July 2021
				CN	113286777	A	20 August 2021
				EP	3887351	A1	06 October 2021
WO	2020185738	A1	17 September 2020	AU	2020234788	A1	28 October 2021
				JP	2022523860	A	26 April 2022
				US	2022144826	A1	12 May 2022
				KR	20210137134	A	17 November 2021
				CA	3133070	A1	17 September 2020
				IL	286180	A	31 October 2021
				CN	113631535	A	09 November 2021
				EP	3938340	A1	19 January 2022
WO	2013152039	A1	10 October 2013	US	2015079035	A1	19 March 2015
				US	2017233370	A1	17 August 2017
				US	2019135782	A1	09 May 2019
EP	0449195	A2	02 October 1991	CA	2038962	A1	27 September 1991
				JP	H04211647	A	03 August 1992
				DE	69119282	D1	13 June 1996
				AT	137747	T	15 May 1996
WO	2019079783	A1	25 April 2019	EP	3697759	A1	26 August 2020
				AU	2018351651	A1	04 June 2020
				US	2021188820	A1	24 June 2021
				CA	3079617	A1	25 April 2019
				CN	111491920	A	04 August 2020
				IL	273924	A	31 May 2020
				KR	20200074164	A	24 June 2020
				US	2022213069	A1	07 July 2022
				JP	2021500345	A	07 January 2021
WO	0236567	A1	10 May 2002	AU	1289502	A	15 May 2002
				US	2007129363	A1	07 June 2007
				JP	2004513116	A	30 April 2004
				EP	1339688	A1	03 September 2003
				SE	0004054	D0	06 November 2000
				US	2004077644	A1	22 April 2004
WO	2016075330	A1	19 May 2016	EP	3218357	A1	20 September 2017
				GB	201420235	D0	31 December 2014
				US	2017313653	A1	02 November 2017
WO	2019014427	A1	17 January 2019	US	2022048913	A1	17 February 2022
				CA	3068842	A1	17 January 2019
				CN	110891569	A	17 March 2020
				EP	3651762	A1	20 May 2020
				IL	271805	A	27 February 2020
				JP	2020526557	A	31 August 2020
				KR	20200027992	A	13 March 2020
				AU	2018300980	A1	02 January 2020
EP	2221051	A1	25 August 2010	ES	2445445	T3	03 March 2014
				AU	2008314974	A1	30 April 2009
				BR	PI0818216	A2	29 September 2015
				CL	2008003159	A1	13 November 2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/111129

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 4375683 B2	02 December 2009
		TW 200924740 A	16 June 2009
		RU 2010120808 A	27 November 2011
		CA 2703797 A1	30 April 2009
		AR 069045 A1	23 December 2009
		SA 2858 B1	12 February 2012
		CN 101835471 A	15 September 2010
		KR 20100075949 A	05 July 2010
		IN 2325CHENP2010 A	15 October 2010
		NZ 584816 A	27 April 2012
		US 2010273842 A1	28 October 2010
		MX 2010003950 A	30 April 2010
		ZA 201001954 B	25 May 2011
		WO 2009054434 A1	30 April 2009
WO 2015084749 A1	11 June 2015	EP 3791870 A1	17 March 2021
		EP 3384908 A1	10 October 2018
		EP 3076962 A1	12 October 2016
		US 2019292135 A1	26 September 2019
		US 2016297748 A1	13 October 2016
		AU 2014357375 A1	07 July 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16	
A61P 21/00 (2006.01)	A61P 21/00	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	
A61P 25/14 (2006.01)	A61P 25/14	
A61P 17/14 (2006.01)	A61P 17/14	
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	
A61P 31/04 (2006.01)	A61P 31/04	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10	
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 7/02	
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 13/12	
C07D 211/62 (2006.01)	C07D 211/62	
A61K 31/445 (2006.01)	A61K 31/445	
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 405/12	
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	
A61K 31/136 (2006.01)	A61K 31/136	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	
A61K 31/415 (2006.01)	A61K 31/415	
A61K 31/45 (2006.01)	A61K 31/45	
A61K 31/451 (2006.01)	A61K 31/451	
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04	
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/497	
C07D 211/14 (2006.01)	C07D 211/14	
C07D 211/58 (2006.01)	C07D 211/58	
C07D 213/72 (2006.01)	C07D 213/72	
A61K 31/4418 (2006.01)	A61K 31/4418	
C07D 309/14 (2006.01)	C07D 309/14	
A61K 31/351 (2006.01)	A61K 31/351	
C07D 211/76 (2006.01)	C07D 211/76	
C07D 207/27 (2006.01)	C07D 207/27	
A61K 31/4015 (2006.01)	A61K 31/4015	
A61K 31/40 (2006.01)	A61K 31/40	
A61K 31/4174 (2006.01)	A61K 31/4174	
A61K 31/397 (2006.01)	A61K 31/397	
C07D 205/04 (2006.01)	C07D 205/04	
C07D 207/277 (2006.01)	C07D 207/277	
C07D 233/64 (2006.01)	C07D 233/64	
A61K 31/4468 (2006.01)	A61K 31/4468	
C07D 309/04 (2006.01)	C07D 309/04	
C07D 207/273 (2006.01)	C07D 207/273	
A61K 31/505 (2006.01)	A61K 31/505	
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/06	
A61K 31/4178 (2006.01)	A61K 31/4178	
A61K 31/343 (2006.01)	A61K 31/343	
C07D 295/12 (2006.01)	C07D 295/12	
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 413/04	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
A61K 31/495 (2006.01)	A61K	31/495	
C07D 241/04 (2006.01)	C07D	241/04	
A61K 31/428 (2006.01)	A61K	31/428	
A61K 31/5375 (2006.01)	A61K	31/5375	
A61K 31/496 (2006.01)	A61K	31/496	
A61K 31/513 (2006.01)	A61K	31/513	
C07D 335/02 (2006.01)	C07D	335/02	
A61K 31/382 (2006.01)	A61K	31/382	
A61K 31/403 (2006.01)	A61K	31/403	
C07D 231/38 (2006.01)	C07D	231/38	Z
A61K 31/501 (2006.01)	A61K	31/501	
A61K 31/54 (2006.01)	A61K	31/54	
C07D 267/10 (2006.01)	C07D	267/10	
A61K 31/553 (2006.01)	A61K	31/553	
A61K 31/5386 (2006.01)	A61K	31/5386	
C07D 498/08 (2006.01)	C07D	498/08	
C07D 491/052 (2006.01)	C07D	491/052	
A61K 31/436 (2006.01)	A61K	31/436	
A61K 31/438 (2006.01)	A61K	31/438	
C07D 491/107 (2006.01)	C07D	491/107	
C07D 491/048 (2006.01)	C07D	491/048	
A61K 31/407 (2006.01)	A61K	31/407	
A61K 31/695 (2006.01)	A61K	31/695	
A61K 31/541 (2006.01)	A61K	31/541	
C07D 417/04 (2006.01)	C07D	417/04	
C07D 487/08 (2006.01)	C07D	487/08	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	405/14	
A61K 31/46 (2006.01)	A61K	31/46	
C07C 211/52 (2006.01)	C07C	211/52	
C07C 217/52 (2006.01)	C07C	217/52	
C07C 237/24 (2006.01)	C07C	237/24	
C07C 217/08 (2006.01)	C07C	217/08	
C07C 233/58 (2006.01)	C07C	233/58	
C07C 215/42 (2006.01)	C07C	215/42	
C07C 211/60 (2006.01)	C07C	211/60	
C07C 217/84 (2006.01)	C07C	217/84	
C07C 215/44 (2006.01)	C07C	215/44	
C07C 229/48 (2006.01)	C07C	229/48	
C07C 237/04 (2006.01)	C07C	237/04	D
C07C 255/58 (2006.01)	C07C	255/58	
C07C 215/06 (2006.01)	C07C	215/06	
C07C 215/10 (2006.01)	C07C	215/10	
C07C 211/58 (2006.01)	C07C	211/58	
C07C 217/90 (2006.01)	C07C	217/90	
C07C 275/18 (2006.01)	C07C	275/18	
C07C 307/08 (2006.01)	C07C	307/08	
C07C 217/76 (2006.01)	C07C	217/76	
C07C 279/12 (2006.01)	C07C	279/12	
C07F 7/10 (2006.01)	C07F	7/10	S

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07C 211/49 (2006.01)		C07C	211/49	
C07D 233/34 (2006.01)		C07D	233/34	
C07D 239/22 (2006.01)		C07D	239/22	
C07D 307/79 (2006.01)		C07D	307/79	
C07D 405/06 (2006.01)		C07D	405/06	
C07D 209/08 (2006.01)		C07D	209/08	
C07D 491/10 (2006.01)		C07D	491/10	
C07D 231/12 (2006.01)		C07D	231/12	E
C07D 277/60 (2006.01)		C07D	277/60	
C07D 451/04 (2006.01)		C07D	451/04	
C07D 295/135 (2006.01)		C07D	295/135	
C07D 295/125 (2006.01)		C07D	295/125	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則
(74)代理人　100203828
弁理士　喜多村 久美
(72)発明者　ハン チエンコアン
中華人民共和国，ベイジン １０２２０６，チャンピン ディストリクト，チョンコアンツン ライフ サイエンス パーク，サイエンス パーク ロード，メディカル サイエンス アンド テクノロジー センター，ビルディング ２，エイス フロア
(72)発明者　ホウ ウェイチエ
中華人民共和国，ベイジン １０２２０６，チャンピン ディストリクト，チョンコアンツン ライフ サイエンス パーク，サイエンス パーク ロード，メディカル サイエンス アンド テクノロジー センター，ビルディング ２，エイス フロア
(72)発明者　チャン チーユアン
中華人民共和国，ベイジン １０２２０６，チャンピン ディストリクト，チョンコアンツン ライフ サイエンス パーク，サイエンス パーク ロード，メディカル サイエンス アンド テクノロジー センター，ビルディング ２，エイス フロア
(72)発明者　シュイ イェンピン
中華人民共和国，ベイジン １０２２０６，チャンピン ディストリクト，チョンコアンツン ライフ サイエンス パーク，サイエンス パーク ロード，メディカル サイエンス アンド テクノロジー センター，ビルディング ２，エイス フロア
(72)発明者　チアン イーミン
中華人民共和国，ベイジン １０２２０６，チャンピン ディストリクト，チョンコアンツン ライフ サイエンス パーク，サイエンス パーク ロード，メディカル サイエンス アンド テクノロジー センター，ビルディング ２，エイス フロア
(72)発明者　シュイ シンユイ
中華人民共和国，ベイジン １０２２０６，チャンピン ディストリクト，チョンコアンツン ライフ サイエンス パーク，サイエンス パーク ロード，メディカル サイエンス アンド テクノロジー センター，ビルディング ２，エイス フロア

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BA07 BB01 BC17 BC21 BC36 BC38 BC41

Fターム（参考）
BC42 BC48 BC73 BC75 BC84 BC88 CB22 DA44 GA02 GA07
GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA36 ZA54 ZA81 ZA92 ZB08
ZB11 ZB35 ZC35
4C206 AA01 AA02 AA03 FA32 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA36
ZA54 ZA81 ZA92 ZB08 ZB11 ZB35 ZC35
4H006 AA01 AB21
4H049 VN01 VP01 VQ89 VR24