

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008年5月22日 (22.05.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/059854 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 211/26 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)	C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	C07D 407/06 (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01)	C07D 409/06 (2006.01)
A61P 5/22 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 417/06 (2006.01)

二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 奥 誠 (OKU, Makoto) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 瀬尾 竜志 (SEO, Ryushi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 寺田 央 (TERADA, Yoh) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 征直 (SANAGI, Masanao) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/072063

(22) 国際出願日: 2007年11月14日 (14.11.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2006-310026

2006年11月16日 (16.11.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 八谷 俊一郎 (HACHIYA, Shunichiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 生貝 和弘 (IKEGAI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 井深 遼太郎 (IBUKA, Ryotaro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 泰輔 (TAKAHASHI, Taisuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: ピペリジン誘導体またはその塩

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide compounds usable in treating diseases in which a calcium sensing receptor (CaSR) participates, in particular, hyperparathyroidism. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] It is found out that a novel piperidine derivative, which is characterized by being substituted by an amino methyl group substituted by an arylalkyl group, etc. at one of the 3- and 4-positions and by an aryl group, a heteroaryl group, etc. at the other, or its salt has an excellent CaSR-agonistic regulatory effect and a high selectivity from CYP2D6 that has a risk of drug interaction. Owing to the above-described characteristics, these novel piperidine derivatives are useful as a remedy for diseases in which a CaSR participates (for example, hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, hypercalcemia, etc.).

(57) 要約: 【課題】カルシウム感受受容体 (CaSR) が関与する疾患、殊に副甲状腺機能亢進症の治療に用いることができる化合物の提供。【解決手段】3位及び4位の一方がアリールアルキル基等で置換されたアミノメチル基で他方がアリール又はヘテロアリール等で置換されていることを特徴とする新規なピペリジン誘導体またはその塩が優れたCaSR作動的調節作用を有すること、また、薬物相互作用を起こす懸念のあるCYP2D6の阻害作用との選択性に優れていることを見出した。以上のことから、これらの新規なピペリジン誘導体はCaSRが関与する疾患 (副甲状腺機能亢進症、腎性骨異常栄養症、高カルシウム血症等) の治療剤として有用である。

WO 2008/059854 A1

明 細 書

ピペリジン誘導体またはその塩

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、特に副甲状腺機能亢進症等のカルシウム感知受容体(Calcium sensing receptor; CaSR)の関与する疾患の治療剤として有用な新規なピペリジン誘導体に関する。

背景技術

[0002] 細胞外 Ca^{2+} 濃度は生命の維持をはじめとする種々の生体機能に非常に重要な役割を果たしている。そのため、血中 Ca^{2+} 濃度は多くの調節機構により非常に狭い範囲に厳密に制御されている。

副甲状腺ホルモン(Parathyroid hormone; PTH)は副甲状腺で産生・分泌されるポリペプチドホルモンであり、主に血中 Ca^{2+} 濃度を調節している。このPTHは骨吸収を促進し、腎臓においてカルシウムの再吸収を促進することなどにより血中 Ca^{2+} 濃度を上昇させる。血中 Ca^{2+} 濃度の上昇はPTHの分泌を抑制し、逆に Ca^{2+} 濃度の低下はPTHの分泌を促進させることから、言わばネガティブ・フィードバック機構により血中 Ca^{2+} 濃度が制御されていると考えられる。

[0003] PTHの過剰分泌が持続的に生ずる副甲状腺機能亢進症には、副甲状腺自体の腺腫・過形成・癌等によると考えられる原発性副甲状腺機能亢進症と腎機能低下等による二次性副甲状腺機能亢進症がある。

腎不全患者の多くが二次性副甲状腺機能亢進症を併発していることが報告されている。二次性副甲状腺機能亢進症は異所性石灰化などを含む腎性骨異常栄養症の原因疾患のひとつとなっており、骨折・骨痛などによる腎不全患者のQOL低下や心血管系の石灰化に起因すると考えられる心血管系疾患による腎不全患者の死亡の要因となっていると考えられている。このため二次性副甲状腺機能亢進症は臨床でも大きな問題となっている。

腎不全による二次性副甲状腺機能亢進症では、腎でのリン排泄能の低下や活性型ビタミンD減少により血中 Ca^{2+} 濃度が低下することが引き金となって、PTHの過剰分

泌が生じている。このPTHの過剰分泌は、さらなる腎機能の低下や副甲状腺自体の過形成、PTH標的臓器の抵抗性などによって持続・増悪していると考えられている。

[0004] 副甲状腺機能亢進症の内科的治療法としては、現在ビタミンD補充療法が中心に行われている。しかし、ビタミンD製剤は血中 Ca^{2+} 濃度を上昇させることから投与制限があり、十分な治療ができていない状態ではない。以上のことから、血中 Ca^{2+} 濃度が上昇しない有効性の高い副甲状腺機能亢進症治療薬の開発が望まれていた。

カルシウム感知受容体(Calcium sensing receptor; CaSR)は、当初ウシ副甲状腺で細胞外 Ca^{2+} を感知するGタンパク共役7回膜貫通型受容体(G-protein coupled receptor; GPCR)としてクローニングされた(非特許文献1)。CaSRは細胞外の Ca^{2+} 濃度を感知して細胞内の Ca^{2+} 濃度を変化させ、それによってPTHに代表される Ca^{2+} 代謝調節に関係する分子の産生を調節する機能を有する。このことを裏付ける事実として、ヒトCaSRの活性化変異や不活性化変異が家族性の高カルシウム血症や低カルシウム血症の原因となっていることが多数報告されている。また、原発性、二次性いずれの副甲状腺機能亢進症においても、 Ca^{2+} に対する副甲状腺の感受性の低下が認められている。

[0005] CaSRの作動的な調節薬は、副甲状腺のCaSRに直接作用して Ca^{2+} 感受性を上げることにより、血中 Ca^{2+} 濃度の上昇なしにPTHを低下させると考えられる。最近、CaSRの作動的な調節薬であるシナカルセト(Cinacalcet)が、副甲状腺のCaSRに直接作用してCaSRの Ca^{2+} 感受性を上げることにより、PTH分泌を抑制する作用を有することが報告された(非特許文献2及び3)。シナカルセトは、既存の療法であったビタミンD製剤や高リン血症治療の目的で使用されてきた Ca^{2+} 含有リン吸着剤などとの併用が可能な、新しい副甲状腺機能亢進症治療薬として期待されている。

[0006] しかしながら、シナカルセトはシトクローム p450 (Cytochrome p450; CYP)のサブタイプのひとつであるCYP2D6の強力な阻害活性を有することが報告されている。このCYP2D6は臨床で使用される種々の薬剤の代謝にも重要な役割を担っている。シナカルセトはCYP2D6を阻害することから、CYP2D6で代謝される薬剤の代謝を遅らせることで体内動態を変化させ、薬剤相互作用(DDI)を起こすことが懸念されている(非特許文献4)。以上のことから、CYP2D6阻害のない強力なCaSR調節薬の開発が求められ

ている。

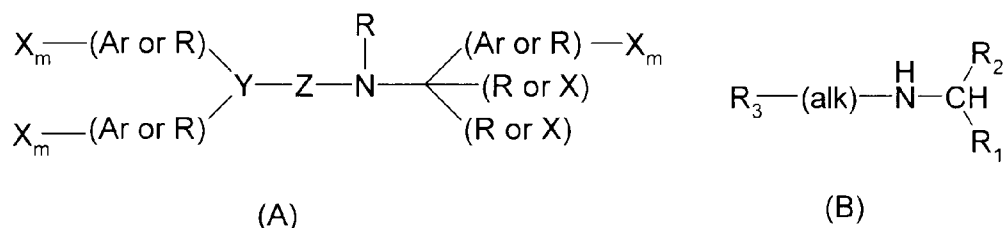
[0007] CaSRのmRNAはPTHの主分泌組織である副甲状腺に加え、腎臓・副甲状腺をはじめとした種々の組織に発現しており、種々の生理的役割を担っているものと考えられている。

CaSRを作動的もしくは拮抗的に調節する薬剤(CaSR調節薬)は、上述の副甲状腺機能亢進症に加え骨疾患・上部下部消化器疾患(非特許文献5及び6)・糖尿病(非特許文献7及び8)・下垂体前葉機能低下/亢進症(非特許文献9)などを含む種々の疾患の治療薬となることが期待されている。

[0008] CaSR調節薬としては以下の特許文献1乃至3の報告がある。

特許文献1では広範な化合物を含む下記式(A)及び式(B)で示される化合物が開示されている。しかしながら、本発明化合物の具体的な開示はない。

[化1]



(式中、Ar、R、及びR₃は以下の意味を示す。

Ar:疎水性物質。

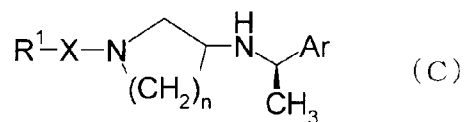
R:水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、インデニル、インダニル、または2-、3-もしくは4-ピペリジル。

R₃:置換されていることもある、5～6の環構成原子を有する、単環式または双環式アリールまたはシクロアルキル。

他の記号は該公報参照。)

[0009] 特許文献2では、下記式(C)で示される化合物が開示されている。しかしながら、式(C)で示される化合物は、含窒素環にアミノ基が直結しており、また、本発明化合物のR²に相当する部分がない。

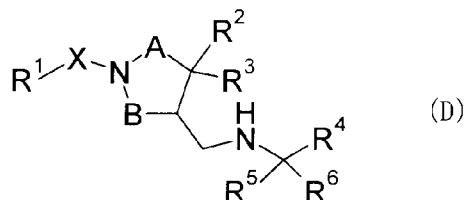
[化2]



(式中の記号は該公報参照。)

[0010] 本出願人により出願され本願の優先日後に公開された特許文献3では、下記式(D)で示されるピロリジン誘導体が開示されている。しかしながら、A及びBを含む含窒素ヘテロ環がピロリジン環に限定されている。

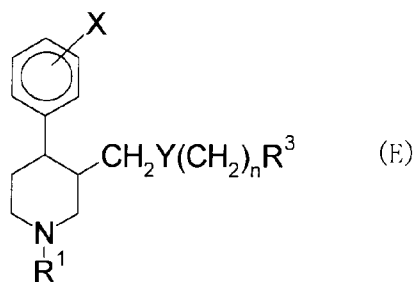
[化3]

(式中のA及びBは、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^{7a})-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ を示す。他の記号は該公報参照。))

[0011] また、ピペリジン誘導体としては以下の特許文献4及び5が報告されている。

特許文献4では、下記式(E)で示されるピペリジン誘導体が脳細胞中のカルシウムオーバーロード(overload)防止活性を有し、酸素欠乏症等の神経変性疾患に有効であることが記載されている。しかしながら、化合物(E)は本発明化合物の R^4 に相当する部分がない。また、CaSR調節作用及び副甲状腺機能亢進症に対する有効性に関する記載はない。

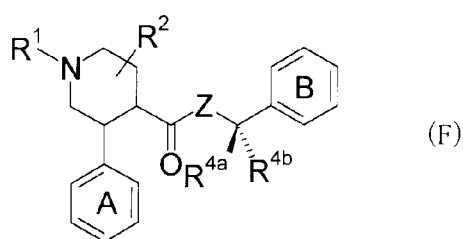
[化4]



(式中のYはO、S又はNRを、nは0から4を、R³は3,4-メチレンジオキシフェニル、フェニル、ナフチル、又は5若しくは6員ヘテロ環基を意味する。他の記号は該公報参照。)

[0012] 特許文献5では、下記式(F)で示されるピペリジン誘導体がタキキニン受容体拮抗活性を有し、疼痛、炎症、アレルギー等に有効であることが記載されている。しかしながら、化合物(F)はピペリジンの4位の置換基がアミド又はエステルである。また、CaSR調節作用及び副甲状腺機能亢進症に対する有効性に関する記載はない。

[化5]



(式中のZはO、又はN(R³)を意味する。他の記号は該公報参照。)

非特許文献1:ブラウン(Brown)ら、「ネイチャー(Nature)」、(英国)、1993年、第366巻、p.575-580

非特許文献2:コーヘン(Cohen)ら、「カレント・オピニオン・イン・ファーマコロジー (Current Opinion in Pharmacology)」、(オランダ)、2002年、第2巻、p.734-739

非特許文献3:ジョイ(Joy)ら、「ザ・アナルズ・オブ・ファーマコセラピー(The Annals of Pharmacotherapy)」、(米国)、2004年、第38巻、p.1871-1880

非特許文献4:「センシパー(登録商標)(シナカルセト・塩酸塩)錠(SensiparTM(cinacalcet HCl) Tablets)」、[online]、2004年、米国食品医薬局(FDA)[検索日、平成17年3月28日]、インターネット、(URL:http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21688_Sensipar_lbl.pdf)。

非特許文献5:ジーニンら(Jeannine)、「ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(The Journal of Clinical Investigation)」、(米国)、1997年、第99巻、p.2328-2333

非特許文献6:チェン(Cheng)ら、「ザ・アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー

ガストロインテスティナル・アンド・リバー・フィジオロジ（The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology）」、(米国)、2002年、第283巻、p.G240-G250

非特許文献7:ブルース(Bruce)ら、「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)」、(米国)、1999年、第274巻、p.20561-20568

非特許文献8:ストローブ(Straub)ら、「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)」、(米国)、2000年、第275巻、p.18777-18784

非特許文献9:エマニュエル(Emanuel)ら、「モレキュラー・エンドクラインロジー(Molecular Endocrinology)」、(米国)、1996年、第10巻、p.555-565

特許文献1:国際公開第94/18959号パンフレット

特許文献2:国際公開第2005/115975号パンフレット

特許文献3:国際公開第2006/123725号パンフレット

特許文献4:国際公開第03/101964号パンフレット

特許文献5:国際公開第2006/004195号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

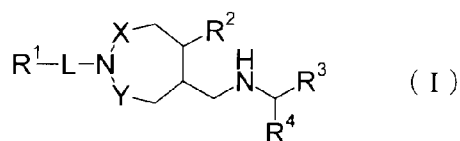
- [0013] 本発明の課題は、新規なCaSR調節作用を有する医薬、特に副甲状腺機能亢進症治療剤として有用な、新規な化合物の提供である。

課題を解決するための手段

- [0014] 既存のCaSR調節薬は、有効性、安全性の面のいずれかの点で満足できるものではないことから、有効性、安全性に優れたCaSR調節薬の提供が切望されている。このような状況下、本発明者等は、有効性、安全性に優れたCaSR調節薬の開発を目的として鋭意研究した。その結果、3及び4位の一方に置換アミノメチル基、他方にアリール又はヘテロアリール基等を有する新規なピペリジン誘導体が強力なCaSR作動的調節作用を示すことを見出した。また、これらの新規なピペリジン誘導体は薬物相互作用を起こす懸念のあるCYP2D6阻害作用との選択性が高いことも知見して本発明を完成した。

[0015] 即ち、本発明は、一般式(I)で示されるピペリジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩に関する。

[化6]



[式中の記号は以下の意味を示す。]

X及びY:どちらか一方が $-\text{CH}_2-$ であり、他方が単結合。

L:単結合、 $^*-C(O)-$ 、 $^*-OC(O)-$ 又は $^*-N(R^0)C(O)-$ 。ただし、 * は R^1 への結合を示す。

R^0 : $-H$ 又は低級アルキル。

R^1 : $-H$ 又はそれぞれ置換されていてもよい C_{1-12} アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール若しくはヘテロ環基。

R^2 : C_{1-12} アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはヘテロアリール。

R^3 :それぞれ置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール。

R^4 :低級アルキル。

以下同様。]

[0016] また、本発明は、一般式(I)で示されるピペリジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩(以下、「式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩」、「化合物(I)」等と記すことがある。)と、製薬的に許容される担体とからなる医薬組成物、殊に、カルシウム感知受容体調節薬、副甲状腺機能亢進症治療薬、腎性骨異常栄養症治療薬または高カルシウム血症治療薬である医薬組成物にも関する。

即ち、(1)式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物；

(2)カルシウム感知受容体調節薬である(1)記載の医薬組成物；

(3)副甲状腺機能亢進症治療薬である(1)記載の医薬組成物；

(4)腎性骨異常栄養症治療薬である(1)記載の医薬組成物；

(5)高カルシウム血症治療薬である(1)記載の医薬組成物；

(6)カルシウム感知受容体調節薬、副甲状腺機能亢進症治療薬、腎性骨異常栄養症治療薬または高カルシウム血症治療薬の製造のための、式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用;及び、

(7)式(I)記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、副甲状腺機能亢進症、腎性骨異常栄養症または高カルシウム血症の治療方法、にも関する。

発明の効果

[0017] 本発明化合物は、CaSR受容体調節作用を有することから、副甲状腺機能亢進症等の治療剤として有用である。

[0018] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中の定義において「アルキル」、「アルケニル」、「アルキレン」及び「アルケニレン」とは、特に断らない限り、直鎖又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。

[0019] 「低級アルキル」として好ましくは、炭素数が1から6(以後、 C_{1-6} と略す)のアルキル、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基等である。より好ましくは C_{1-4} アルキルであり、特に好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルである。

[0020] 「低級アルケニル」として好ましくは、 C_{2-6} アルケニル、具体的には、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-2-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル基等である。より好ましくは C_{2-4} アルケニルであり、特に好ましくはビニル、プロペニルである。

[0021] 「低級アルキレン」として好ましくは、 C_{1-6} アルキレン、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基等である。より好ましくは C_{2-4} アルキレンであり、特に好ましくはメチレン、エチレン、トリメチレンである。

[0022] 「低級アルケニレン」として好ましくは、 C_{2-6} アルケニレン、具体的には、ビニレン、エチリデン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、1,3-ブタジエニレン、1,3-ペンタジエニレン基等である。より好ましくは C_{2-4} アルケニレンであり、特に好

ましくは、ビニレン、エチリデン、プロペニレンである。

[0023] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された、 C_{1-6} アルキル、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ヘキサフルオロプロピル基等である。好ましくは1～5個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、より好ましくは、トリフルオロメチルである。

[0024] 「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル基等である。好ましくは C_{3-8} シクロアルキルであり、さらに好ましくは C_{3-6} シクロアルキルであり、特に好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

[0025] 「シクロアルケニル」は C_{3-15} シクロアルケニルであり、架橋を有していてもよく、二重結合部位でベンゼン環と縮合した環基を包含する。具体的には、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、1-テトラヒドロナフチル、1-インデニル、9-フルオレニル、ノルボルネニル基等である。より好ましくは、 C_{5-10} シクロアルケニルであり、特に好ましくは、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルである。

[0026] 「アリール」は C_{6-14} の単環乃至三環式芳香族炭化水素環基であり、 C_{5-8} シクロアルケンとその二重結合部位で縮合した環基を包含する。具体的には、フェニル、ナフチル、5-テトラヒドロナフチル、4-インデニル、1-フルオレニル基等である。より好ましくは、フェニル、ナフチルであり、さらに好ましくは、フェニルである。

[0027] 「ヘテロ環」基とは、i) O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する単環3～8員(好ましくは5～7員)ヘテロ環、ii) 当該単環ヘテロ環と、単環ヘテロ環、ベンゼン環、 C_{5-8} シクロアルカン及び C_{5-8} シクロアルケンからなる群より選択される1又は2個の環とが縮環し形成される、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～5個含有する二環式8～14員(好ましくは9～11員)ヘテロ環及び三環式11～20員(好ましくは12～15員)ヘテロ環、からなる環基を意味する。環原子であるS又はNが酸化され

オキシドやジオキシドを形成してもよい。

「ヘテロ環」基として好ましくは、アジリジニル、アゼチジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ホモモルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、キノキサリニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、シンノニル、フタラジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリル、キヌクリジニルであり、より好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル、キノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルであり、特に好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリル、テトラゾリル、ピリジル、フリル、チエニル、チアゾリル、ベンゾチエニルである。

[0028] 「ヘテロアリール」は上記のヘテロ環基のうち、芳香族性を有するヘテロ環基であり、例えば、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、キノキサリニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、シンノニル、フタラジル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリルなどであり、好ましくは、ピロリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル、キノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルであり、特に好ましくは、ピロリル、テトラゾリル、ピリジル、フリル、チエニル、チアゾリル、ベンゾチエニルである。

[0029] 「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一でも互いに異なってもよい。

[0030] R^1 におけるそれぞれ置換されていてもよい「アリール」及び「ヘテロ環基」における置

換基として好ましくは、以下の G^1 群から選択される基であり、より好ましくは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 及びヘテロ環基からなる群から選択される基であり、さらに好ましくは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-CO_2H$ 及びテトラゾールからなる群から選択される基である。

G^1 群: ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)N(R^0)S(O)_2$ -低級アルキル、 $-C(O)N(R^0)S(O)_2$ -低級アルキレン- OR^0 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-NR^0-C(O)R^0$ 、アリール、ヘテロ環基、オキソ、低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルケニレン- CO_2R^0 、低級アルキレン-アリール、低級アルキレン-ヘテロ環基、 $-O$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-N(R^0)$ -低級アルキレン- CO_2R^0 及び $-S(O)_n$ -低級アルキレン- CO_2R^0 。(nは0、1又は2を意味する。以下同様。)

ただし、 G^1 群におけるアリール及びヘテロ環基は、それぞれ以下のP群から選択される基で置換されていてもよい。

P群: ハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲノ低級アルキル、オキソ及び $-CO_2R^0$ 。

[0031] R^1 における置換されていてもよい「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」における置換基として好ましくは、以下の G^2 群から選択される基である。

G^2 群: ハロゲン、低級アルキル、ヘテロ環基、 $-OR^0$ 及び $-CO_2R^0$ 。

[0032] R^1 における置換されていてもよい「 C_{1-12} アルキル」及び「低級アルケニル」における置換基として好ましくは、以下の G^3 群より選択される基であり、より好ましくは、 $-CO_2R^0$ 、又は、それぞれハロゲン、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 及びヘテロ環基からなる群から選択される基で置換されていてもよいアリール若しくはヘテロ環基である。

G^3 群: ハロゲン、 $-OR^0$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロ環基、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)$ -アリール、 $-N(R^0)$ -ヘテロ環基、 $-N(R^0)C(O)R^0$ 、 $-O$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-N(R^0)$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-S(O)_n$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)N(R^0)$ -アリール、 $-C(O)N(R^0)$ -ヘテロ環基、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロ環基、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基。

ただし、 G^3 群におけるシクロアルキルは前記 G^2 群から選択される基で置換されていてもよい。

もよく、アリール及びヘテロ環基は前記 G^1 群から選択される基で置換されていてもよい。

[0033] R^2 におけるそれぞれ置換されていてもよい「アリール」及び「ヘテロアリール」における置換基として好ましくは、以下の G^4 群より選択される基であり、より好ましくはハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキルであり、さらにより好ましくはハロゲンである。

G^4 群: ハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^0$ 及び $-O$ -ハロゲノ低級アルキル。

[0034] R^3 におけるそれぞれ置換されていてもよい「アリール」及び「ヘテロアリール」における置換基として好ましくは、前記 G^4 群から選択される基であり、より好ましくは $-O$ -低級アルキルである。

[0035] 本発明における好ましい態様を以下に示す。

(a) R^1 として、好ましくは、 $-CO_2H$ 及びテトラゾールからなる群より選択される基でそれぞれ置換されている C_{1-12} アルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロ環基であり(ただし、前記 C_{1-12} アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はさらに置換されていてもよい。); より好ましくは、 $-CO_2H$ 及びテトラゾールからなる群より選択される基でそれぞれ置換されている低級アルキル、アリール又はヘテロアリールであり(ただし、前記低級アルキル、アリール及びヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。); さらにより好ましくは、 $-CO_2H$ 及びテトラゾールからなる群より選択される基でそれぞれ置換されているアリール又はヘテロアリールであり(ただし、前記アリール基及びヘテロアリールは低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び $-O$ -低級アルキルからなる群より選択される基でさらに置換されていてもよい。); 特に好ましくは、 $-CO_2H$ 及びテトラゾールからなる群より選択される基で置換されているフェニル又はピリジルである(ただし、前記フェニル及びピリジルは低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び $-O$ -低級アルキルからなる群より選択される基でさらに置換されていてもよい)。

(b) L として、好ましくは、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 又は $-NHC(O)-$ であり、より好ましくは単結合である。

(c) R^2 として、好ましくは、置換されていてもよいフェニルであり、より好ましくは、ハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキルで置換されていてもよいフェニルであり、さらにより好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよいフェニルである。

(d) R^3 として、好ましくはそれぞれ置換されていてもよいアリール又はベンゾチエニルであり、より好ましくは、 $-O-$ 低級アルキルで置換されていてもよいアリール又はベンゾチエニルであり、さらにより好ましくは、 $-O-$ 低級アルキルで置換されていてもよいナフチル又はベンゾチアゾールである。

(e) R^4 として、好ましくは、メチルである。

(f) X及びYとして、好ましくは、Xが単結合であり、Yが $-\text{CH}_2-$ である。

さらに上記の(a)から(f)の好ましい基の組み合わせからなる化合物がより好ましい。

[0036] また、一般式(I)で示される本発明化合物における別の好ましい態様を以下に示す。

(1) R^4 がメチルである式(I)記載の化合物またはその塩。

(2) Xが単結合であり、Yが $-\text{CH}_2-$ である(1)記載の化合物またはその塩。

(3) R^3 が $-O-$ 低級アルキルで置換されていてもよいアリール、又は、ベンゾチエニルである(2)記載の化合物またはその塩。

(4) R^2 が、ハロゲン、低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニルである(3)記載の化合物またはその塩。

(5) Lが単結合である(4)記載の化合物またはその塩。

(6) R^1 が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾールからなる群より選択される基でそれぞれ置換されているアリール又はヘテロアリール(ただし、前記アリール及びヘテロアリールは低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び $-O-$ 低級アルキルから選択される基でさらにそれぞれ置換されていてもよい)である(5)記載の化合物またはその塩。

(7) 3-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]安息香酸、

5-クロロ-6-[4-([(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸、

6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸、
6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸、
6-[3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸、
6-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ニコチン酸、
3-[3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]安息香酸、
2-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸、
4-クロロ-6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸、
6-[3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸、
6-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸、及び、
5-クロロ-6-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ニコチン酸

からなる群より選択される式(I)記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0037] 本発明の化合物は、置換基の種類によっては他の互変異性体や幾何異性体が存在する場合もある。本明細書中、それら異性体の一形態のみで記載することがあるが、本発明にはこれらの異性体も包含し、異性体の分離したもの、あるいは混合物も包含する。

また、化合物(I)は不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく(R)体、(S)体などの光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単

離されたものを全て包含する。

更に、本発明には、化合物(I)の薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下でアミノ基、OH、CO₂H等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0038] また、本発明化合物は、置換基の種類によっては酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に、本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質をも包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0039] (製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)(第3版、1999年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を

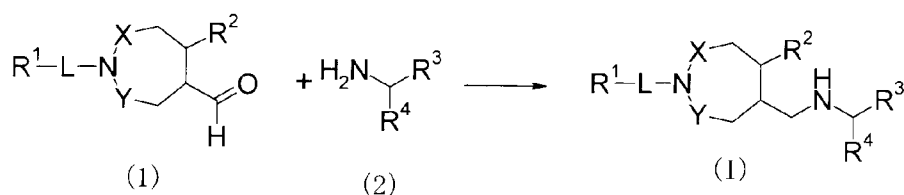
導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0040] 第一製法: 還元的アミノ化1

[化7]



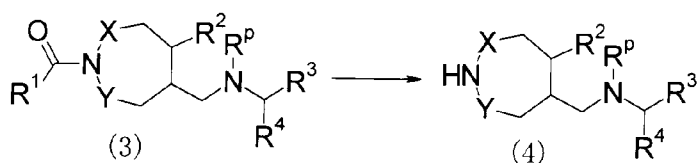
本製法は、化合物(1)と化合物(2)とを反応させ、本発明化合物(I)を得る方法である。

反応は、化合物(1)と化合物(2)とを等量若しくは一方を過剰量用い、還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、 -45°C から加熱還流下、好ましくは 0°C ～室温において、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、或いはこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、または還元剤を担持したポリスチレン樹脂、例えばMP-トリアセトキシ水素化ホウ素(MP-Triacetoxymethylborohydride)(アルゴノートテクノロジー社(Argonaut Technologies)、米国)等が挙げられる。モレキュラーシーブス等の脱水剤、又は酢酸、塩酸、チタニウム(IV)イソプロポキシジメチルケタリウム等の酸存在下に反応を行うことが好ましい場合がある。反応によっては、中間体と

して反応系内に生成するイミン体を安定に単離できる場合には、当該イミン体を得た後、別途還元反応を行っても良い。また、前記還元剤での処理の代わりにメタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、酢酸、塩酸等の酸の存在下又は非存在下で、還元触媒(例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等)を用いて行うこともできる。この場合、反応を常圧から50気圧の水素雰囲気下で、0°Cから加熱下で行うことが好ましい。更に反応終了後の過剰なアミンを除去する目的でイソシアネートを担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-イソシアネート(PS-Isocyanate)(アルゴノートテクノロジー社(Argonaut Technologies)、米国)等を用いることもできる。

第二製法:加水分解

[化8]



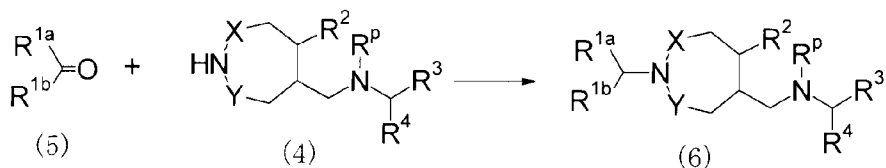
(R^pは-H又は保護基(好ましくはtert-ブトキシカルボニル(Boc)基)を意味する。以下同様。)

本製法は、化合物(3)を加水分解して化合物(4)を得る方法である。

加水分解反応は例えば、前記「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載の方法により行うことができる。

[0041] 第三製法:還元的アミノ化2

[化9]



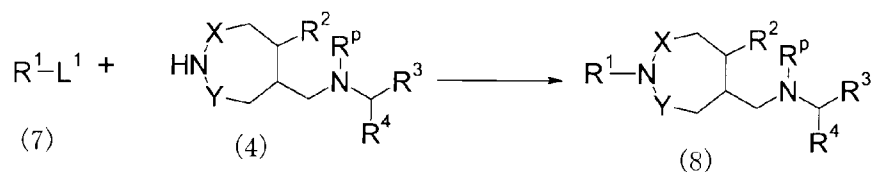
(式中、R^{1a}及びR^{1b}はR¹の残部を意味する。以下同様。)

本製法は、化合物(5)と化合物(4)とを反応させ、化合物(6)を得る方法である。

反応は、前記第一製法と同様にして行うことができる。

[0042] 第四製法:求核置換反応

[化10]



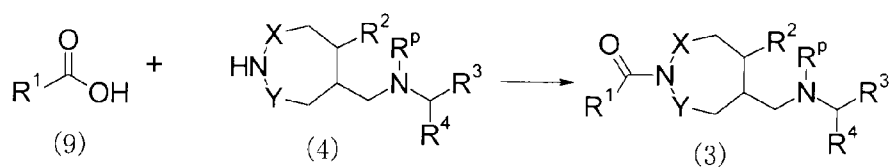
(式中、 L^1 は脱離基を示す。以下同様。)

本製法は、化合物(7)と化合物(4)とを反応させ、化合物(8)を得る方法である。ここで、 L^1 における脱離基としては、例えばハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は、化合物(7)と化合物(4)とを等量若しくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0°Cから80°Cにおいて、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、アセトニトリル或いはこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0043] 第五製法:アミド化

[化11]



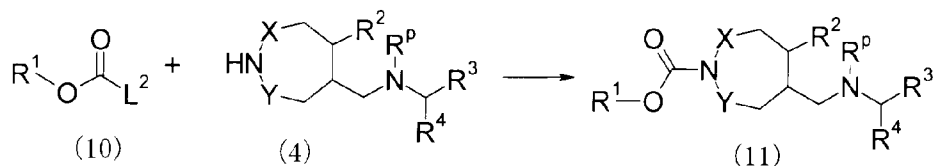
本製法は、化合物(9)と化合物(4)とを反応させ、化合物(3)を得る方法である。

反応は、化合物(9)と化合物(4)とを等量若しくは一方を過剰量用い、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは -20°C ～ 60°C において、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル又は水、或いはこれらの混合物が挙げられる。縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、オキシ塩化リン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。または縮合剤を担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-カルボジイミド(PS-Carbodiimide) (アルゴノートテクノロジー社(Argonaut Technologies)、米国)、PL-DCC レジン(PL-DCC Resin) (ポリマー・ラボラトリーズ社(Polymer Laboratories)、英国)を用いることもできる。添加剤(例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)等)を用いることが反応に好ましい場合がある。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、場合によっては、更に反応終了後の過剰なアミンを除去する目的でイソシアネートを担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-イソシアネート(PS-Isocyanate) (アルゴノートテクノロジー社、米国)等を用いることが好ましい。

また、カルボン酸(9)を反応性誘導体へ導いた後にアミン化合物(4)と反応させる方法も用いることができる。ここにカルボン酸の反応性誘導体としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、HOBt等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体と化合物(4)との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、 -20°C ～ 60°C で行うことができる。

[0044] 第六製法:カルバマート化

[化12]



(式中、 L^2 は、カルバマート化剤の残部を意味する。以下同様。)

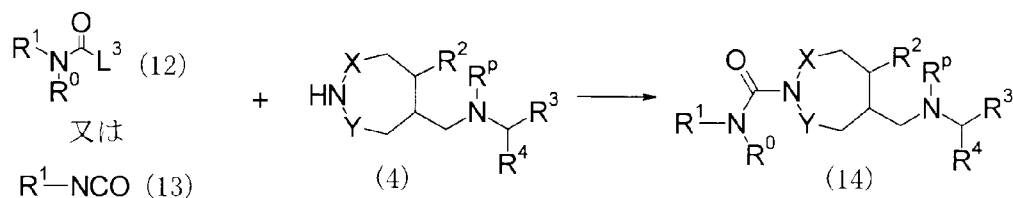
本製法は、化合物(10)と化合物(4)とを反応させ、化合物(11)を得る方法である。

反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)、P355-365等に記載の方法、または、前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載のカルバマート化の条件が適用できる。反応はアミン化合物(4)とカルバマート化剤(10)とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、DMSO、アセトニトリル、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。カルバマート化剤(10)としては酸ハロゲン化物(クロロホルマート等)、酸無水物(クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物)、活性エステル(ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、CDI、HONSu等を用いて調製できるエステル)等が挙げられる。これらの反応性誘導体は常法により製造することができる。化合物によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる)の存在下に行うことが

、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。p-ニトロフェノールまたはCDIを用いたカルバマート化剤の調製及びカルバマート化は例えば、ヴァテーレ(Vatele)らの方法(「テトラヘドロン(Tetrahedron)」、2004年、60巻、p4251-4260)等に準じて行うことができる。また、例えばHONSuを用いたカルバマート化剤の調製及びカルバマート化はゴーシュ(Ghosh)らの方法(「テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)」、1992年、33巻、p2781-2784)等に準じて行うことができる。

[0045] 第七製法:ウレア化

[化13]



(式中、L³は、ウレア化剤の残部を意味する。以下同様。)

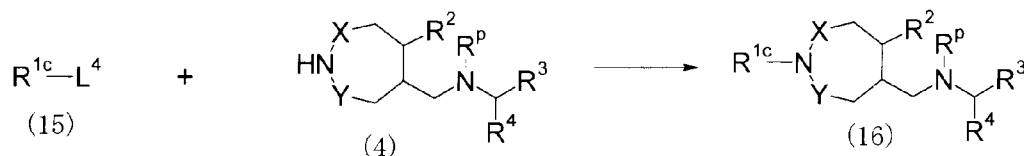
本製法は、化合物(4)と化合物(12)または化合物(13)とを反応させ、化合物(14)を得る方法である。

反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)、P355-365等に記載の方法が適用できる。反応はアミン化合物(4)とウレア化剤(12)又は(13)とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる)の存在下に行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

当該ウレア化剤(12)としては酸ハロゲン化物(クロロカルバメート等)、酸無水物(クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物)、活性エステル(ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、CDI、HONSu等を用いて調製できるエステル)、酸アジド等が挙げられる。これらのウレア化剤は常法により製造することができる。例えばp-ニトロフェノールを用いたウレア化剤の調製及びウレア化はトール(Tor)らの方法(「テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)」、2001年、42巻、p1445-1447)等に準じて行うことができる。例えばCDIを用いたウレア化剤の調製及びウレア化はベイティ(Batey)らの方法(「テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)」、1998年、39巻、p6267-6270)、コガ(Koga)らの方法(「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)」、1998年、8巻、p1471-1476)等に準じて行うことができる。例えばHONSuを用いたウレア化剤の調製及びウレア化はオグラ(Ogura)らの方法(「テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)」、1983年、24巻、p4569-4572)等に準じて行うことができる。例えば酸アジドを用いたウレア化剤の調製及びウレア化はカーセラー(Carceller)らの方法(「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)」、1996年、39巻、p487-493)、リング(Ryng)らの方法(「ファルマジー(Pharmazie)」、1999年、54巻、p359-361)等に準じて行うことができる。

[0046] 第八製法 パラジウムカップリング

[化14]



(式中、 R^{1c} はそれぞれ置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールを、 L^4 は脱離基を意味する。以下同様。)

本製法は、化合物(15)と化合物(4)とを反応させ、化合物(16)を得る方法である。ここで、 L^4 における脱離基としては、例えばハロゲン、トリフルオロメタンスルホニル

オキシ基等が挙げられる。

反応は、パラジウム触媒及び塩基存在下、アミン化合物(4)と化合物(15)とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類、DMF、DMA、NMP等の反応に不活性な溶媒中、室温下乃至加熱還流下に行うことができる。パラジウム触媒としては、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム等のパラジウム錯体とトリ-O-トルイルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル等のホスフィンリガンドより調整されるパラジウム触媒等が好適に用いられる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシドが挙げられる。リン酸カリウム等が好適に用いられる。

[0047] また、上記第二乃至第八製法においてR^pが保護基の場合、保護基の脱保護は当業者が通常用いる方法により行うことが出来る。例えば、前記「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載の方法により行うことが出来る。

[0048] 第九製法 その他の製法

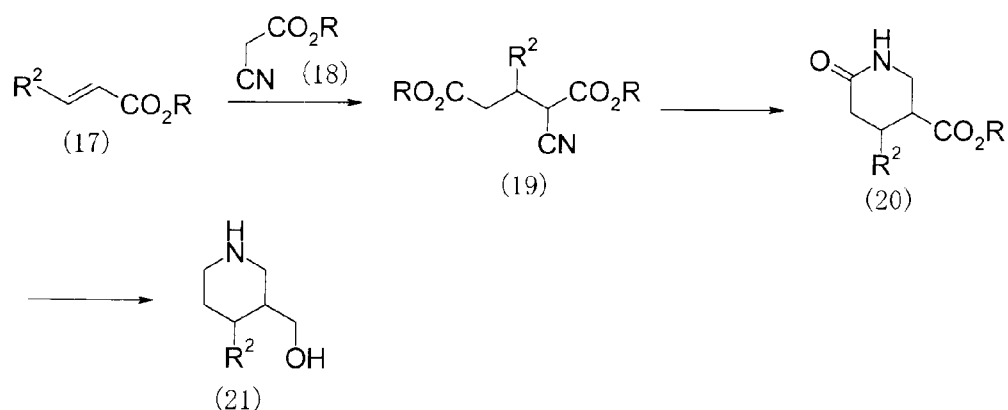
種々の官能基、例えばカルボキシル基、アミド基、ヒドロキシル基、アルキルアミノ基等を有する本発明化合物は、対応するエステル基、カルボキシル基、アミノ基等を有する本発明化合物を原料として、当業者が自明の方法または公知の方法、あるいはその変法を用いることによって製造することができる。

[0049] (原料合成)

本発明化合物(I)の製造に使用する原料化合物は、例えば下記の方法、公知の方法、あるいはその変法を用いて製造することができる。

(原料合成1)

[化15]



(式中、Rは低級アルキルを意味する。以下同様。)

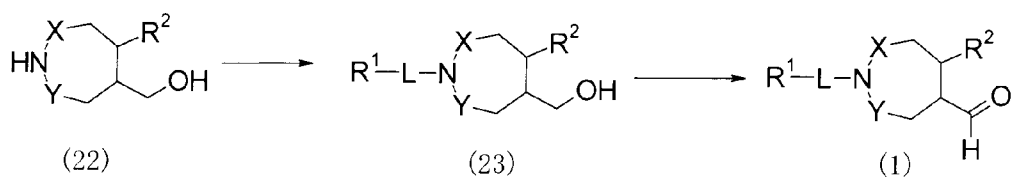
化合物(17)と化合物(18)をマイケル(Michael)付加することにより、化合物(19)を得ることができる。マイケル付加反応は、例えば、水素化ナトリウム等の塩基存在下に反応を行うことができる。

化合物(19)のシアノ基を還元し分子内環化することにより、化合物(20)を得ることができる。シアノ基の還元は、例えば、塩化コバルト存在下、水素化ホウ素ナトリウムを還元剤として用いて行うことができる。

化合物(20)のエステル基、アミド基を還元して、化合物(21)を得ることができる。エステル基及びアミド基の還元は、例えば、水素化アルミニウムリチウムの還元剤を用いて行うことができる。

[0050] (原料合成2)

[化16]



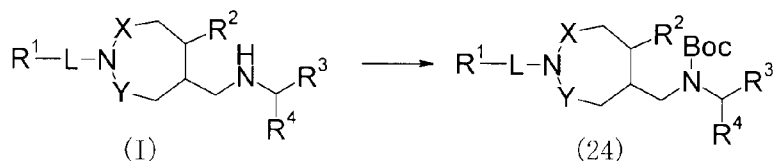
化合物(22)から、還元的アミノ化、求核置換反応、アミド化、カルバマート化又はウレア化により、化合物(23)を得ることができる。求核置換反応、アミド化、カルバマート化、ウレア化は、それぞれ第三乃至第七製法と同様にして行うことができる。

化合物(23)を酸化して、アルデヒド化合物(1)を得ることができる。酸化反応は、例

例えばスワン(Swern)酸化又はデス・マーチン酸化を用いることができる。

[0051] (原料合成3)

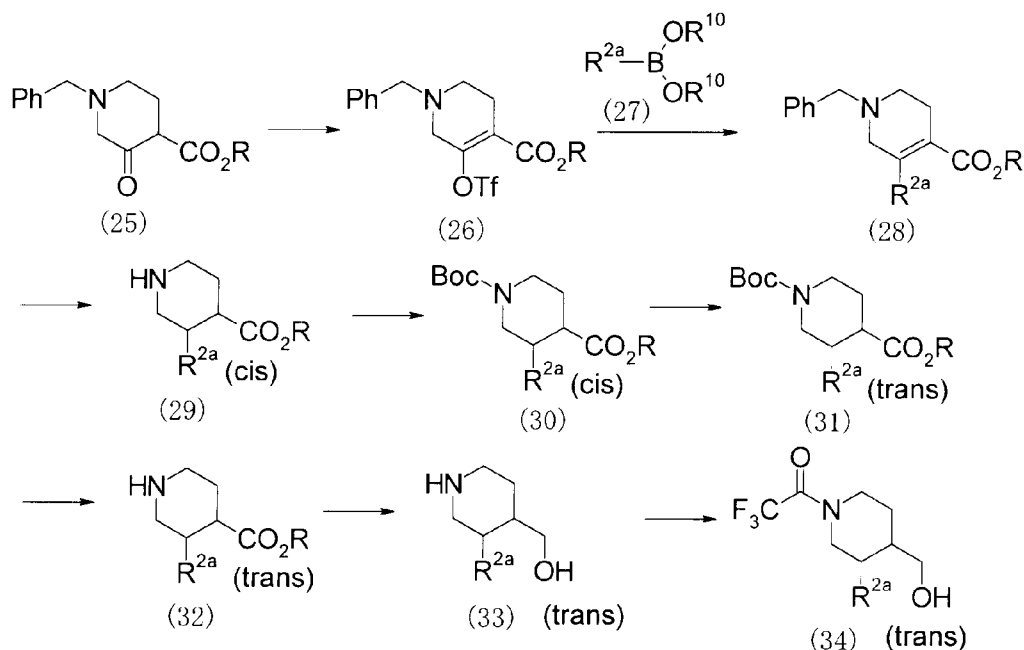
[化17]



化合物(I)をBoc化して化合物(24)を得ることができる。Boc化は、例えば前記「プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載の方法により行うことができる。

[0052] (原料合成4)

[化18]



(式中、 R^{2a} はアリール又はヘテロアリールを、Tfはトリフルオロメチルスルホニル基を、 R^{10} は同一又は互いに異なって-H又は低級アルキル、或いは、2つの R^{10} が一体となって低級アルキレンを意味する。以下同様。)

化合物(25)をトリフルオロメチルスルホニル化して、化合物(26)を得ることができる。反応は、例えば、水素化ナトリウム等の塩基存在下、トリフルオロメチルスルホン酸

無水物をトリフルオロメチルスルホニル化剤として用いて行うことができる。

化合物(26)と化合物(27)をカップリングして、化合物(28)を得ることができる。カップリング反応は、塩基及びパラジウム触媒の存在下に行うことができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が好ましい。また、パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が好ましい。

化合物(28)を水素添加して、化合物(29)を得ることができる。反応は、例えば、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒存在下、水素雰囲気下に行うことができる。

化合物(29)をBoc化して、化合物(30)を得ることができる。Boc化は、例えば前記「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載の方法により行うことができる。

化合物(30)を異性化して、化合物(31)を得ることができる。反応は、例えば、ナトリウムエトキシドを塩基として用いて行うことができる。

化合物(31)を脱Boc化して、化合物(32)を得ることができる。反応は、例えば前記「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載の方法により行うことができる。

化合物(32)を還元して、化合物(33)を得ることができる。反応は、例えば、水素化アルミニウムリチウムを還元剤として用いて行うことができる。

化合物(33)をトリフルオロアセチル化して、化合物(34)を得ることができる。反応は、例えば、第五製法のアミド化と同様にして得ることができる。

[0053] 本発明化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物

理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化やキラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

[0054] 本発明化合物(I)の優れたCaSR作動的調節作用は以下の試験により確認した。

試験1. ヒトカルシウム感知受容体(CaSR)作動性試験

1) ヒトCaSR発現ベクターの作製

ヒトCaSRをコードするDNA断片は定法によりクローニングした。詳細には、NM_000388の203-2387をDNA断片D4として、及び2210-3633を断片B2としてヒト腎臓cDNA(インビトロジェン(Invitrogen)社製)をテンプレートとしてDNAポリメラーゼ(登録商標:Pyrobest、タカラバイオ(Takara Bio)社製)を用いて増幅し、それぞれpCR2.1-Topoベクター(インビトロジェン社製)を用いてpCR2.1ベクターにクローニングした。次にpCR2.1-D4をSpe I及びXba Iで切断したDNA断片をpcDNA3.1/Zeo(+)ベクターの同サイトに挿入した。さらにpCR2.1-B2をSac I及びXba Iで切断した断片を、先に作製したpcDNA3.1/Zeo(+)-D4(Spe I-Xba I)のSac I及びXba Iサイトに導入し、pcDNA3.1/Zeo(+)ベクターにヒトCaSRオープンリーディングフレーム(ORF)を含む、ヒトCaSR発現ベクターであるpcDNA3.1/Zeo(+)-hCaSRを得た。

2) ヒトCaSR発現細胞の作製

ヒトCaSR発現ベクターをトランスフェクション試薬(登録商標:FuGene 6、ロシュ・ダイアグノスティクス(Roche Diagnostics)社製)を用いてHEK293細胞に導入した。遺伝子導入後40 μ g/mL ゼオシン(Zeocin、登録商標)(インビトロジェン社製)および10%ウシ胎児血清を含むDMEM(インビトロジェン社製)培地中で37°C、5% CO₂存在下で2週間培養し、ゼオシン(Zeocin)耐性クローンを得た。これらのクローンの中からヒトCaSRを安定発現するHEK293細胞を、細胞外Ca²⁺に対する反応性を指標に選択し取得した。

3) ヒトCaSR作動性試験

ヒトCaSR安定発現HEK293細胞をポリ-D-リジン(poly-D-lysine)コートブラッククリア

一底96ウェルプレート (BD バイオサイエンス(BD biosciences)社製)に播種した。20mM Hepes (2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸)緩衝液(pH7.4)、2.5mM プロベネシド (Probenecid)(シグマ(Sigma)社製)、0.1% ウシ血清アルブミン (BSA)を含むハンクス平衡緩衝塩溶液 (HBSS)(Ca^{2+} (-), Mg^{2+} (-); インビトロジェン社製)を、洗浄用緩衝液として作成した。播種一晩後培地を除き、1ウェルあたり100 μ Lの1mM CaCl_2 および10 μ M Fluo-3 AM(商品名、同仁化学(DOJINDO)社製)を含む洗浄用緩衝液を加え、37°C、5% CO_2 存在下で1時間インキュベートした。洗浄用緩衝液200 μ Lで2回洗浄した後100 μ Lの0.5mM CaCl_2 を含む洗浄用緩衝液に置換し10分静置した後、蛍光測定画像解析用プレートリーダー(登録商標:FLIPR、モレキュラー・デバイス(Molecular Devices)社)を用いて評価化合物に対する反応を検出した。なお、評価化合物は0.5mM Ca^{2+} を含む洗浄用緩衝液に適宜希釈して用いた。

評価化合物のヒトCaSR作動活性強度は、溶媒群を0%とし、最終濃度2mM の Ca^{2+} を100%として算出し、50%活性を示す化合物濃度(EC_{50})を濃度活性曲線から最小二乗法により算出した。

その結果、本発明化合物は強いヒトCaSR作動活性を有することが明らかとなった。本発明の代表的化合物の活性強度は表1に示す。ただし、Exは後記実施例番号を示す(以下同様。)

[0055] [表1]

Ex	EC ₅₀ (nM)
3	1.8
13	2.9
25	13
30	5.5
31	5.0
32	7.5
33	20
34	8.1
35	7.6
39	2.6
52	13
53	3.8
87	11
98	17
104	14

[0056] 試験2. ラット血漿カルシウム濃度および血漿PTH濃度の測定

本発明の化合物をラットに投与し、血漿カルシウム濃度および血漿PTH濃度に及ぼす影響を検討した。試験は、本発明の化合物および対照化合物を正常雄性ラットもしくは腎不全雄性ラット各5-6匹に経口で単回投与することにより行った。

Vehicle群として0.5% メチルセルロース(MC)溶液を5mL/kg で投与した。比較対照としてはcinacalcetをMC溶液に溶解して、3mg/kgの用量で投与した。本発明化合物はMC溶液に溶解もしくは懸濁し、1、3 もしくは10mg/kgの用量で投与した。

投与前、および投与2時間、4時間、場合により8時間後にエーテル麻酔下にて眼窩静脈叢より採血し、血漿カルシウム濃度はカルシウムEーテストワコー(和光純薬)を用いて、また血漿PTH濃度はラットインタクトPTH ELISAキット(イムトピックス(Immutopics)社)を用いて測定した。

その結果、本発明の化合物はin vivo試験において血漿カルシウムおよび血漿PTHのレベルを低下させる作用があることが確認できた。正常雄性ラットにおける本発明の代表的化合物の結果を表2に示す。

[0057] [表2]

Ex	投与2時間後、ラット血漿 カルシウム濃度低下率(%) (3mg/kg)
25	17
31	24
32	34
33	29
35	33
39	23
52	26
53	20

[0058] 試験3. ヒトCYP2D6阻害試験

CYP2D6に対する阻害活性評価は、文献(「ドラッグ・メタボリズム・アンド・ディスポジション(Drug Metabolism and Disposition)」、2001年、第29巻、p.1196-1200)に概ね従って測定した。

酵素反応液中の試薬の最終濃度は、それぞれ、CYP2D6=7.5 pmol/mL (BD ジェンテスト(BD Gentest)社、カタログ番号:456217)、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸(NADPH)再生系(0.0081 mM ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸(NADP⁺), 0.41 mM グルコース-6-リン酸(glucose-6-phosphate)、0.41 mM MgCl₂、0.4 units/mL グルコース-6-リン酸脱水素酵素(glucose-6-phosphate dehydrogenase))、蛍光基質AMMC=1.5 μ M、100 mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)とした。化合物は50%アセトニトリル溶液として、酵素反応溶液中に添加した(アセトニトリル最終濃度は 2.5%)。酵素反応は37°C下にて30分間実施し、反応停止液(0.1M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris-base): アセトニトリル = 20 : 80)により反応停止後、蛍光強度を測定した。得られた蛍光強度から、化合物無添加時の酵素活性を100%として50%阻害を示す濃度(IC₅₀)を算出した。

その結果本発明化合物はヒトCYP2D6阻害活性が弱いことが明らかとなった。本発明の代表化合物のCYP2D6阻害強度は表3に示す。

[0059] [表3]

Ex	IC ₅₀ (μ M)
3	≥20
13	≥20
25	≥20
30	≥20
34	≥20
35	≥20
52	≥20
87	≥20
98	≥20

[0060] 上記の各試験の結果、本発明化合物はCaSR作動活性を有すること、また、薬物相互作用を起こす懸念のあるCYP2D6の阻害作用との選択性に優れることが明らかとなった。このことから、本発明化合物はCaSRが関与する疾患、殊に副甲状腺機能亢進症、腎性骨異常栄養症、高カルシウム血症等の治療剤として有用であることは明らかである。

[0061] 本発明化合物(I)又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0062] 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0063] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアシルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせで溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多

数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であつてもよい。

[0064] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.1～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0065] 本発明化合物は、前述の本発明化合物が有効と考えられる疾患の種々の治療又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続してもしくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であつても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0066] 以下、実施例に基づき本発明化合物(I)の製法を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を製造例に示す。

また、実施例、製造例及び後記表中以下の略号を用いる。

PEx:製造例、Ex:実施例、No:化合物番号、MS:質量分析におけるm/z値(EI:EI-MS、(特に断らない限り、 $(M)^+$ を示す);FAB:FAB-MS、ESI:ESI-MS、API:API-MS(イオン化法のうちの+は陽イオンを示し、-は陰イオンを示す。特に断らない限り、陽イオンの場合は $(M+H)^+$ を示し、陰イオンの場合は $(M-H)^-$ を示す。))、NMR1:DMSO-d₆中の¹H NMRにおけるδ(ppm)、NMR2:CDCl₃中の¹H NMRにおけるδ(ppm)、DBU:1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、Me:メチル、Syn:製造法(数字は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様にして、対応する原料を用いて製造したことを示す。数字が複数ある場合は、順次同様にして反応を行い製造した

ことを示す。)。PSyn:製造法(数字は、その番号を製造例番号として有する製造例化合物と同様にして、製造したことを示す。数字が複数ある場合は、順次同様にして反応を行い製造したことを示す。)。尚、構造式中のHClはその化合物が塩酸塩であることを示す。Note:備考(racemiはその化合物がラセミ体であることを意味する。diastereo mixtureはその化合物がジアステレオ混合物であることを意味する。3,4-transはピペリジンの3位と4位がトランス配置であることを意味する。また、1',2'-cisのように数字にダッシュがある場合は、ピペリジンの1位のシクロアルキルの立体を表している。例えば、1',2'-cisはピペリジンの1位のシクロアルキルの立体がシス配置であることを意味する。低極性化合物及び高極性化合物はその化合物が対応するジアステレオマーに対してTLC(メルク社、シリカゲル(Silica Gel) 60F₂₅₄)で低極性画分であるか高極性画分であるかを意味する。)

[0067] 製造例1

シアノ酢酸メチル5g、メタノール20 mL、およびトルエン20 mLの混合液に氷冷下、水素化ナトリウム(55% オイル・ディスパーション)1.61gを加えた。室温にて30分撹拌した後、反応混合物に桂皮酸メチル3.24 mLを加え、66℃にて15時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1M 塩酸を加えて、溶液のpHを約7に調整した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン—酢酸エチル)により精製し、2-シアノ-3-フェニルペンタン二酸ジメチル5.19 gを得た。

[0068] 製造例2

酢酸メチル22.38 gのトルエン24.2 mL溶液にナトリウム メトキシド(28wt%メタノール溶液)11.66 gを室温にて加えた。得られた白色懸濁液に2-フルオロベンズアルデヒド5.00 gを室温にて加えた。室温で2時間撹拌した後、シアノ酢酸メチルとナトリウム メトキシド(28wt%メタノール溶液)7.77 gをさらに加え、65℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1M 塩酸(70 mL)、飽和食塩水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン—酢酸エチル)により精製し、2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)ペンタン二酸ジメチル 4.66 gを淡黄色油状物

として得た。

[0069] 製造例3

2-シアノ-3-フェニルペンタン二酸ジメチル 20.0 gと塩化コバルト(II)六水和物36.4 gのメタノール 1.0 L溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム17.4 gを注意深く加えた。室温で30分攪拌した後、1M 塩酸(1.0 L)を加えて、室温でさらに30分攪拌した。反応混合物を半分量程度まで減圧下濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、rel-(3R,4S)-6-オキソ-4-フェニルピペリジン-3-カルボン酸メチル 3.84 gを白色固体として得た。

[0070] 製造例4

(1)水素化アルミニウムリチウム 1.8 gのトルエン 40 mL-THF 40mL懸濁液にrel-(3R,4S)-6-オキソ-4-フェニルピペリジン-3-カルボン酸メチル6.3 gを室温にて加えた。反応混合物を75 °Cにて35時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水1.0 mL、1 M 水酸化ナトリウム水溶液1.0 mL、水1.0 mLを順次に加えて、10分間攪拌した。この混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を濾過にて除去した後、ろ液を減圧下濃縮して白色固体rel-[(3R,4S)-4-フェニルピペリジン-3-イル]メタノール 4.37 gを粗生成物として得た。ESI+: 192

(2)得られた粗rel-[(3R,4S)-4-フェニルピペリジン-3-イル]メタノール 4.34 g、トリエチルアミン9.40 mL、およびトルエン150 mLの混合物に氷冷下トリフルオロ酢酸無水物4.80 mLを滴下した。反応混合物を30分間室温にて攪拌した後、THF100 mLと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100 mLを加えて、更に30分間激しく攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、rel-[(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メタノール3.69 gを得た。

[0071] 製造例5

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]

メチル}エタナミン1.42 gのTHF 15 mL溶液に、室温でジ炭酸-ジ-tert-ブチル1.82 gのTHF 15 mL溶液とトリエチルアミン1.75 mLを加え、60 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷ました後、メタノール22 mLと1M水酸化ナトリウム水溶液50 mLを加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製し、tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]カルバメート864 mgを得た。

[0072] 製造例6

(1R)-N-[[4-(2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン1.24 gのTHF20 mL溶液に、室温でジ炭酸-ジ-tert-ブチル2.36 gのTHF10 mL溶液とトリエチルアミン2.26 mLを加え、60 °Cに加熱して終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷ました後、減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、tert-ブチル [[4-(2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 703 mg(製造例6-1、低極性分画、R_f値0.29(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 7/1))とtert-ブチル [[4-(2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 700 mg(製造例6-2、高極性分画、R_f値0.21(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 7/1))を各々無色泡状物質として得た。

[0073] 製造例7

2,6-ジクロロニコチン酸エチル1.00gを塩化メチレン10mLに溶解し、室温にてナトリウムメトキシド(28wt%メタノール溶液) 1.05gを加えた。室温にて2日間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、6-クロロ-2-メトキシニコチン酸メチル 511mgを白色固体として得た。

[0074] 製造例8

tert-ブチル [[4-(2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]

メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 695mgをTHF5 mLーメタノール2 mLに溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液1mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にクロロホルムを加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して、tert-ブチル {4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル}メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 636 mgを無色泡状物質を粗生成物として得た。

[0075] 製造例9

rel-[(3R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]メタノール (アスタテック (Astatech, Inc)、米国) 382 mgをジクロロメタン5 mLに溶解し、水5 mLおよび炭酸ナトリウム755 mgを加えて0°Cに冷却した後、4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル (フルカ (Fluka社)) 785 mgを少量ずつ加え、1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液にて洗浄した後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル中攪拌洗浄し、rel-(3R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸4-(メトキシカルボニル)フェニル 490 mgを白色粉末として得た。

[0076] 製造例10

4-(メトキシカルボニル)フェニル 4-(4-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 888 mgのジクロロメタン9 mL溶液に、トリエチルアミン0.7 mL及び炭酸ジtert-ブチル868 mgを加え、室温にて37時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-(メトキシカルボニル)フェニル 3-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート 503 mgを淡黄色泡状物質として得た。

[0077] 製造例11

氷冷下クロロギ酸4-ニトロフェニル 5.43 gのジクロロメタン100 mL溶液に、ピリジン2.4 mLを加え、得られた混合物に4-アミノ-3-クロロ安息香酸メチル5 gを加えた。室温にて終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルを加え1M塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗

浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた固体をトルエン200 mLに加熱溶解させた室温まで放冷した後、さらに氷浴で冷却した。析出した固体をろ過により採取し、減圧乾燥して、3-クロロ-4-[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ安息香酸メチル 5.59 gを白色固体として得た。

[0078] 製造例12

(1)触媒の調製:国際特許公開WO1998/42643号公報の方法に準じて不斉ロジウム触媒を調製した。(1R,2S)-(+)-cis-1-アミノ-2-インダノール 75.3 mgとジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)ジクロライド、二量体(ストリームケミカルス(Stream Chemicals, Inc.)、米国)156 mgの混合物をイソプロパノール63 mLに溶解させた。この溶液の脱気を行い、アルゴン雰囲気置換した。得られた懸濁液を40 °Cにて2時間攪拌した後、室温まで冷却し、オレンジ色の不斉ロジウム触媒溶液を調製した。

(2)1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エタノール 4.45 gのイソプロパノール95 mL溶液に上述のように調製した不斉ロジウム触媒溶液を加えた。減圧下(約6600Pa)、ナトリウムイソプロポキシドのイソプロパノール溶液(0.1M、10.0 mL)を加えた。更に約3700Paまで減圧し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸(2 mL)を加え反応を停止した後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノー酢酸エチル)で精製し、(1S)-1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エタノール(4.48 g、94%ee)を淡黄色油状物として得た。(HPLC分析条件:ダイセル化学工業株式会社製 CHIRALCEL OD-Hカラム、展開溶媒 ヘキサン/イソプロパノール = 90/10、流速 1.0 mLmin⁻¹、保持時間: 8.1 min (S体), 12.6 min (R体))EI: 178

(3)Thompsonらの方法(J. Org. Chem. 1993, 58, 5886)を参考に行った。アルゴン雰囲気下、(1S)-1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エタノール 5.50 gとDPPA 7.98 gの混合物をトルエンに溶解し、氷浴下DBU 5.54 mLを加えた。氷冷下30分間攪拌した後、室温で更に15時間攪拌した。反応混合物を水、1M塩酸で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノー酢酸エチル)で精製し(1R)-1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エチル アジド 5.86 gを無色油状物として得た。EI: 203

(4)(1R)-1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エチル アジド 5.57 g、10%パラジウム/炭素 557 mg、および酢酸エチル250 mLを混合し、常圧水素ガス雰囲気下で2時間激しく攪拌した。アルゴンで置換した後、不溶物をセライト層にてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノール20 mLに溶解し、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 7.0 mLを室温に加え5分間攪拌した後、再び減圧濃縮した。エタノール溶媒から2回結晶化を繰り返して、(1R)-1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エタナミン 塩酸塩 (2.35 g、96% ee)を白色固体として得た。(HPLC分析条件:ダイセル化学工業株式会社製 CHIRALCEL OD-Hカラム, 展開溶媒:ヘキサン/イソプロパノール = 90/10、流速 1.0 mLmin⁻¹、保持時間: 10.4 min (R体), 12.2 min (S体))

[0079] 製造例13

(1)水素化ナトリウム(60% オイル・ディスパーション)11.8 gのジエチルエーテル600 mL懸濁液を0 °Cに冷却した後、1-ベンジル-3-オキソピペリジン-4-カルボン酸エチル 塩酸塩 40.0 gを加え、0 °Cにて30分間攪拌した。反応混合物にトリフルオロメタンスルホン酸無水物26.4 mLを加え、さらに0 °Cで1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥し1-ベンジル-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチルを粗生成物(濃茶色油状物、64.3 g)として得た。FAB+: 394

(2)得られた1-ベンジル-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチルの粗生成物64.3 g、フェニルボロン酸19.7 g、炭酸カリウム22.3 g、ジメトキシエタン600 mL及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム4.66 gの混合物を90 °Cにて終夜攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をセライト層にてろ過した。ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し1-ベンジル-5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル 35.9 gを黄色油状物として得た。

[0080] 製造例14

(1) 1-ベンジル-5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル 9.98 g、ギ酸アンモニウム 10.31 g 及びメタノール 90 mL の混合物に 10% パラジウム/炭素 1.49 g を水 10 mL とメタノール 10 mL 懸濁させながら加えた。反応混合物を 60 °C にて 2 時間激しく攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をセライト層にてろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和重層水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して *rel*-(3R,4S)-3-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチル 7.09 g を淡黄色油状物、粗生成物として得た。ES I+: 234

(2) 粗生成物として得られた *rel*-(3R,4S)-3-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチル 5.58 g を THF 55 mL に溶解し、トリエチルアミン 5.0 mL 及びジ炭酸-ジ-*tert*-ブチル 6.26 g を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して、*rel*-(3R,4S)-3-フェニルピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチル 4-エチル 7.06 g を淡黄色油状物として得た。

[0081] 製造例15

rel-(3R,4S)-3-フェニルピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチル 4-エチル 26.5 g のトルエン 200 mL 溶液にカリウム *t*-ブトキシド 2.94 g を室温に加え、加熱還流下終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1M 塩酸 27 mL を加え中和し、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して *rel*-(3R,4R)-3-フェニルピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチル 4-エチル 25.8 g を白色蠟状固体として得た。

[0082] 製造例16

rel-(3R,4R)-3-フェニルピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチル 4-エチル 1.40 g に 4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 10 mL を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、析出固体を懸濁させた後、ろ過により単離し、減圧下乾燥して *rel*-(3S,4S)-3-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチル 塩酸塩 1.05 g を白

色固体として得た。

[0083] 製造例17

(1) 水素化リチウムアルミニウム6.00gのトルエン115 mL—THF115 mL懸濁液にrel-(3S,4S)-3-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチル 塩酸塩 17.7 gを室温にて注意深く加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にメタノール20 mLを加え反応を停止した後、水6 mL、15w% 水酸化ナトリウム水溶液18 mL、水18 mLを順次加えて10分間攪拌した。不溶物を濾過にて除去した後、ろ液を減圧下濃縮してrel-[(3R,4R)-3-フェニルピペリジン-4-イル]メタノール 12.9 gを白色固体、粗生成物として得た。ESI+: 192

(2) 粗rel-[(3R,4R)-3-フェニルピペリジン-4-イル]メタノール 3.59 gとトリエチルアミン10.46 mLのトルエン70 mL溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸無水物5.30 mLを加えた。室温にて30分間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50 mLとTHF50 mLを加え、更に30分間激しく攪拌した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）で精製しrel-[(3R,4R)-3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メタノール 5.143 gを淡黄色油状物として得た。

[0084] 製造例18

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メチル]エタナミン 2.15 gのTHF 43.0 mL溶液にトリエチルアミン2.72 mL及びジ炭酸ジ-tert-ブチル 2.13 gを室温にて加え、60 °Cで終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）で精製し、2つのジアステレオマーとして低極性分画 tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][[3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メチル]カルバメート（製造例18-1、Rf値0.57（ヘキサン/酢酸エチル = 7/1））1.21 g及び高極性分画 tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][[3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メチル]カルバメート（製造例18-2、Rf値0.42（ヘキサン/酢酸エチル = 7/1））1.20 gを各々無色泡状物質として得た。

[0085] 製造例19

(1) rel-[(3R,4R)-3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メタノール 500 mgにTHF 8.0 mL、メタノール 4.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液 4.0 mLを加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥し得られた粗生成物 376 mg、2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸メチル 429 mg、および炭酸カリウム 289 mgの混合物にDMSO 10 mLを室温にて加え、混合液を室温にて5時間撹拌した。混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過により除いた後、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製し、rel-2-クロロ-5-フルオロ-6-[(3R,4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸メチル 493 mgを無色泡状物質として得た。ES I⁺: 379

(2) rel-2-クロロ-5-フルオロ-6-[(3R,4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸メチル 488 mg、ギ酸アンモニウム 428 mg及びメタノール 12 mLの混合物に10%パラジウム/炭素 70 mgを水 1 mLとメタノール 6 mL懸濁させながら加えた。反応混合物を60 °Cにて2時間激しく撹拌した。室温まで冷却後、不溶物をセライト層にてろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和重層水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製し、rel-5-フルオロ-6-[(3R,4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸メチル 283 mgを無色泡状物質として得た。

[0086] 製造例20

製造例18で分取した低極性分画ジアステレオマー tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][[3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メチル}カルバメート 5.00 g、THF 40 mL及びメタノール 40 mLの混合液に、1M水酸化ナトリウム水溶液 18.5 mLを加えた。室温で3日間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロ

ロホルム-メタノール)で精製しtert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 3.78gを無色泡状物質として得た。

[0087] 製造例21

製造例18で分取したジアステレオマー tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル]カルバメートの低極性分画 900 mgと高極性分画 900 mgを混合し、THF 5 mL、メタノール 2.5 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液 2.5 mLを加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 1.55 gを無色泡状物質として得た。

[0088] 製造例22

4,6-ジクロロニコチン酸メチル 500mg及びTHF 5.0 mLの混合物を氷浴で冷却下、ナトリウムメトキシド(28wt%メタノール溶液) 157mgを滴下した。室温に昇温し、終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6-クロロ-4-メトキシニコチン酸メチルを白色固体として162mg得た。

[0089] 製造例23

メタノール 10mLを氷浴で冷却下、チオニルクロライド 2.5mLを30分間かけて滴下した。反応混合物に3,5-ジフルオロピリジン-2-カルボン酸 500mgを加え、室温に昇温して3日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をくわえ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下濃縮して、3,5-ジフルオロピリジン-2-カルボン酸メチルを496mg得た。

[0090] 製造例1～23の方法と同様にして、後記表に示す製造例24～52の化合物を製造した。製造例化合物の構造、製造法及び物理化学的データを表4～14にそれぞれ示す。

[0091] 実施例1

(1)DMSO 1.37 mLのジクロロメタン20 mL溶液を-78 °Cに冷却し、オキサリクロリド

0.845 mLを滴下した(内部温度 -60°C 以下)。同温度で20分間攪拌した後、rel-[(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メタノール 1.46 gのジクロロメタン20 mL溶液を滴下し、さらに20分間攪拌した。トリエチルアミン4.40 mLを滴下した後、反応温度を -30°C に昇温し、さらに15分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、室温に昇温した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、rel-(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-カルボアルデヒドを粗生成物1.597gとして得た。

(2)(1R)-1-(1-ナフチル)エタナミン 868 mg、酢酸0.073 mL、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.29 g及び1, 2-ジクロロエタン75 mLの混合物に、粗rel-(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-カルボアルデヒド1.446 gの1, 2-ジクロロエタン25 mL溶液を室温にて滴下し、終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え10分間激しく攪拌した後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル]エタナミン 1.84 gを無色泡状物質として得た。

(3)(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル]エタナミン 200 mgをエタノール4.0 mLに溶解し、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 300 μL を室温にて加えた。5分間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をイソプロパノールから結晶化して(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル]エタナミン塩酸塩173 mgを白色粉末として得た。

[0092] 実施例2

ジアステレオマーの混合物である(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル]エタナミン220 mgを高速液体クロマトグラフィー(関東化学株式会社製カラム, Mightysil, RP-18, GP 250-20, 5 μm 、展開溶媒: アセトニトリル-水)により処理し、(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオ

ロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル}エタナミン(低極性分画、HPLC保持時間:12min)と(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル}エタナミン(高極性分画:HPLC保持時間:8.7min)を分取した(分取高速液体クロマトグラフィー条件、カラム:TSK-GEL, ODS-80TM(東ソー(TOSO)社、内径4.6mm、長さ150mm)、流速:1ml/min、0.01M リン酸二水素カリウム水溶液/アセトニトリル=30/70)。それぞれ別々に4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液で処理した後、イソプロパノールから固体化し、(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル}エタナミン塩酸塩(実施例2-1、低極性分画より)69 mgと(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル}エタナミン塩酸塩(実施例2-2、高極性分画より)78 mgを白色粉末として得た。

[0093] 実施例3

3-メトキシ-4-([3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ安息香酸メチル 159mgをTHF 6.0mL-メタノール 3.0mLに溶解し、室温で1M 水酸化ナトリウム水溶液 3.0mLを加え終夜撹拌した。反応混合物に1M 塩酸3.0 mLを加えて中和した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し、3-メトキシ-4-([3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ安息香酸メチルを無色アモルファスとして144 mg得た。得られたアモルファスをクロロホルムに溶解した後、ヘキサンを加え固体化した。析出物をろ取し、減圧下乾燥して3-メトキシ-4-([3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ安息香酸を白色固体として102mg得た。

[0094] 実施例4

実施例2で分取した低極性分画ジアステレオマー (1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]メチル}エタナミン 塩酸塩(実施例2-1) 610 mgをTHF4 mLとメタノール2 mLに懸濁させ、1M水酸化ナトリウム水溶液3 m

Lを加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して、(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]エタナミン 475 mgを得た。

[0095] 実施例5

(1) オキサリクロリド 0.3 mL のジクロロメタン 5 mL 溶液に、DMSO 0.5 mL を -78°C にて滴下し、10 分間攪拌した。反応混合物に *rel*-(3R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 4-(メトキシカルボニル)フェニル 664 mg のジクロロメタン 5 mL 溶液を -78°C にて滴下し、15 分間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン 1.8 mL のジクロロメタン 3 mL 溶液を滴下し、2 時間かけて室温まで昇温した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、*rel*-(3R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 4-(メトキシカルボニル)フェニルを粗生成物として得た。ESI⁺: 386

(2) 得られた粗 *rel*-(3R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 4-(メトキシカルボニル)フェニルの 1, 2-ジクロロエタン 4 mL 溶液を、(1R)-1-(1-ナフチル)エタナミン 311 mg、酢酸 0.030 mL、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.09 g 及び 1, 2-ジクロロエタン 6 mL の混合物に加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物が中性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し 4-(メトキシカルボニル)フェニル 4-(4-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 888 mg を淡黄色泡状物質として得た。

[0096] 実施例6

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]エタナミンの粗生成物 175 mg と トリエチルアミン 142 μL の THF 3.5 mL 溶液に、氷冷下 4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル (フルカ (Fluka 社)) 120 mg を加えた。室温にて 30 分間攪

拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製して4-(メトキシカルボニル)フェニル3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート 237 mgを得た。

[0097] 実施例7

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]エタナミン 158 mg とトリエチルアミン0.100 mLのトルエン3.0 mL溶液に2-イソシアナト安息香酸メチル 83 mgを室温にて加えた。90 °Cにて終夜撹拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムーメタノール）で精製し2-([3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ安息香酸メチル 27.3 mgを無色泡状物質として得た。

[0098] 実施例8

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]エタナミンの粗生成物217 mgとトリエチルアミン0.175 mLのTHF4.0 mL溶液に3-クロロ-4-[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ安息香酸メチル 243 mgを加えた。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製し、3-クロロ-4-([3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ安息香酸メチル 214 mgを得た。

[0099] 実施例9

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]カルバメートの粗生成物150 mgとトリエチルアミン0.094 mLのTHF3 mL溶液に2,2-ジメチルグルタル酸無水物 62.3 mgを室温にて加えた。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した後、1M塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、ろ液を減圧下濃縮し、5-[3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸を粗生成物（無色泡状物質、225 mg）として得

た。ESI+: 587

(2)粗5-[3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 225 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をTHFに溶解した。これにジイソプロピルエーテルを滴下し、析出物をろ過により単離した。これを減圧下50 °Cで乾燥し、2,2-ジメチル-5-[3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸 塩酸塩 170 mgを白色固体として得た。

[0100] 実施例10

(1)粗tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]カルバメート 238 mgのTHF3 mL溶液に炭酸水素ナトリウム200 mgを水2 mLに懸濁させながら加えた。反応混合物に4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル(フルカ(Fluka社)) 170 mgを加えた。室温にて終夜攪拌した後、混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し4-(メトキシカルボニル)フェニル 3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを粗生成物(353mg, 無色泡状物質)として得た。ESI+: 623

(2)得られた4-(メトキシカルボニル)フェニル 3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートの粗生成物333 mgにTHF3.0 mL、メタノール3.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.5 mLを加え、室温にて終夜攪拌した。1M塩酸1.6mLを加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製し、4-(((3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 260 mgを淡黄色泡状物質として得た。ESI+: 609

(3)4-(((3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-

フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 255 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 3.0 mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をTHFに溶解した。これにジイソプロピルエーテルを滴下し、析出をろ過により単離した。これを減圧下50 °Cで乾燥し、4-([3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 塩酸塩 159 mgを白色固体として得た。

[0101] 実施例11

(1) tert-ブチル {[4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 300 mgのTHF 2 mL溶液にトリエチルアミン 0.136 mLと4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル(フルカ(Fluka社)) 167 mgを加え、室温にて2時間で攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して、得られた残渣にTHF 8 mL、イソプロパノール 8 mL、及び1M水酸化ナトリウム水溶液 4 mLを加え、室温で2日間攪拌した。1M塩酸 4.1 mLを加えて中和した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、4-([3-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 387 mgを無色泡状物質として得た。ESI+: 627

(2) 4-([3-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 385 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣にイソプロパノールを加え、加熱し溶解させた。これにジイソプロピルエーテルを滴下し析出物をろ過により単離し、減圧下乾燥し、4-([4-(3-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 塩酸塩 178 mgを白色固体として得た。

[0102] 実施例12

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル]

カルバメート 150 mgとトリエチルアミン0.140 mLのTHF3.0 mL溶液に製造例11と同様にして調製した3-メトキシ-4-[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ安息香酸メチル 155 mgを加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサーン-酢酸エチル）で精製し4-([3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸メチルを粗生成物（黄色泡状物質、297 mg）として得た。ESI+: 652

(2) 得られた4-([3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸メチルの粗生成物220 mgにTHF3 mL、メタノール3 mL、及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.5 mLを加え、室温にて終夜撹拌した。1M塩酸1.6mLを加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、4-([3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸 203 mgを淡黄色泡状物質として得た。ESI+: 638

(3) 4-([3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸 197 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 3.0 mLを加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をTHFに溶解した。これにジイソプロピルエーテルを滴下し、析出物をろ過により単離し、減圧下50 °Cで乾燥して、3-メトキシ-4-([3-((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸 塩酸塩 88 mgを白色固体として得た。

[0103] 実施例13

(1) tert-ブチル [4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]メチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 300 mgのトルエン3.0 mL溶液にトリエチルアミン0.136 mLと4-イソシアナト安息香酸エチル 149 mgを室温にて加え、100 °Cにて2日間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣にTHF 8 mL、メタノール 4 mL 及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物に 1M 塩酸 4.1 mL を加え中和した後、減圧下濃縮し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）により精製し、4-([3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸 356 mg を無色泡状物質として得た。ESI+: 626

(2) 4-([3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸 354 mg に 4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣にイソプロパノールを加え、加熱、溶解させた。これにジイソプロピルエーテルを滴下し、析出物をろ過により単離し、減圧下乾燥して、4-([4-(3-フルオロフェニル)-3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸 塩酸塩 180 mg を白色固体として得た。

[0104] 実施例 14

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル]カルバメート 150 mg、3,4,5-トリフルオロ安息香酸メチル 96.2 mg、炭酸カリウム 93.3 mg、および DMSO 1.0 mL の混合物を 110 °C にて 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサーン－酢酸エチル）で精製し、4-[3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチル 127 mg を無色泡状物質として得た。ESI+: 615

(2) 4-[3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチル 122 mg に、THF 2.0 mL、メタノール 2.0 mL、および 1M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mL を加え、室温にて終夜

撈拌した。1M塩酸1.1 mLを加え、中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、4-[3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸 115 mgを淡黄色油状物として得た。ESI+: 601

(3) 4-[3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸 127 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 3.0 mLを加え、室温にて1時間撈拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣にTHF、イソプロパノール、およびジイソプロピルエーテルを加え析出した固体をろ過により単離し、減圧下乾燥して、3,5-ジフルオロ-4-[3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]安息香酸 塩酸塩 78 mgを淡ピンク色固体として得た。

[0105] 実施例15

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][4-フェニルピペリジン-3-イル]メチルカルバメート 200 mgと3,4,5-トリフルオロベンゾニトリル 212 mg、及び炭酸カリウム 187 mgのDMSO 4.0 mL溶液を110 °Cにて2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル {[1-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 191 mgを無色泡状物質として得た。ESI+: 582

(2) tert-ブチル {[1-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 185 mg、アジ化ナトリウム 414 mg、トリエチルアミン塩酸塩 876 mg及びDMF 4.0 mLの混合物を120 °Cにて終夜撈拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して、tert-ブチル {[1-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カル

バメートを粗生成物(ベージュ色泡状物質、208 mg)として得た。ESI+: 625

(3) tert-ブチル ({1-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-4-フェニルピペリジン-3-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートの粗生成物 206 mgに1,4-ジオキサン2.0 mLと4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルと少量のエタノールを加えて加熱溶解させた。これにヘキサンを加え、析出物をろ過により単離し、減圧下乾燥して、(1R)-N-({1-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-4-フェニルピペリジン-3-イル}メチル)-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩 153 mgをベージュ色固体として得た。

[0106] 実施例16

4-(メトキシカルボニル)フェニル 3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート 232 mgにTHF6.0 mL、メタノール3.0 mL、および1M水酸化ナトリウム水溶液3.0 mLを加え、室温にて終夜攪拌した。1M塩酸3.0 mLを加えて中和した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製した。これを少量のクロロホルムに溶解した後ヘキサンを加えて、析出物をろ過にて単離し、減圧下50 °Cで乾燥して4-({3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル}カルボニル)オキシ)安息香酸 66 mgを白色固体として得た。

[0107] 実施例17

(1) tert-ブチル[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]メチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 192 mgと炭酸水素ナトリウム157 mgの混合物にTHF3 mLと水1.5 mLを加えた後、4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル(フルカ(Fluka社)) 133 mgを加えた。室温にて1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣327 mgにTHF4 mL、メタノール2 mL、及び1M水酸化ナトリウム水溶液2.5 mLを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M 塩酸2.6 mLを

加え中和した後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、4-([3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 228 mgを無色泡状物質として得た。ESI+: 627

(2) 4-([3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 213 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 3.0 mLを加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.0 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解した後ヘキサンを加えて、析出物をろ過により単離した。減圧下乾燥して、4-([4-(2-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 135 mgを白色固体として得た。

[0108] 実施例18

(1) アルゴン雰囲気下、ドライアイス-アセトン浴で冷却したDMSO 1.62 mLのジクロロメタン40 mL溶液に、内温を -70°C 以下に保ちながらオキサリルクロリド0.996 mLを滴下した。10分撹拌後、rel-[(3R,4R)-3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メタノール 1.64 gのジクロロメタン25 mL溶液を20分間かけて滴下した。 -70°C 以下を保ったまま10分間撹拌後、トリエチルアミン 4.77 mLを15分間かけて滴下し、反応系を -30°C まで昇温し、15分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温した。クロロホルムで抽出した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮しrel-(3R,4R)-3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-カルボアルデヒドを粗生成物(淡黄色油状物、1.78 g)として得た。

(2) (1R)-1-(1-ナフチル)エタナミン 1.03 g、酢酸0.327 mL、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.63 g及び1, 2-ジクロロエタン70 mLの混合物に得られた粗rel-(3R,4R)-3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-カルボアルデヒド 1.78 gの1, 2-ジ

クロロエタン30 mL溶液を室温にて滴下し、終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え10分間攪拌した後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製し(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[[3-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メチル]エタナミン 2.19 gを無色泡状物質として得た。

[0109] 実施例19

(1) rel-[(3R,4R)-3-(3-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メタノール 1.50 gのジクロロメタン15 mL溶液に、室温にてデスーマーチン ペルヨージナン2.29 gを加え、1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、粗製のrel-(3R,4R)-3-(3-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-カルボアルデヒド 1.83 gを橙色油状化合物として得た。

(2) 得られた粗rel-(3R,4R)-3-(3-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-カルボアルデヒドおよび(1R)-1-(1-ナフチル)エタナミン 882 mgのジクロロメタン20 mL溶液に、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.12 gを加え、1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣をNHシリカゲル（富士シリシア化学、日本）を用いたカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、(1R)-N-[[3-(3-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン 1.64 gを無色泡状物質として得た。

[0110] 実施例20

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 100 mgとトリエチルアミン0.038 mLのTHF3 mL溶液に4-(クロロカルボニル)安息香酸メチル 46.9 mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製し4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチル 56.0 mgを無色泡状物質として得た。FAB+: 607

(2) 4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチル 55 mgにTHF2.0 mL、メタノール1.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。1M塩酸を1.1 mLを加えて中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して、4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸を粗生成物（無色泡状物質、57.5 mg）として得た。

(3) 得られた4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸の粗生成物57.5 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温にて2時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノールー酢酸エチルを加え、結晶化を行い、4-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸 塩酸塩 15.6 mgを白色固体として得た。

[0111] 実施例21

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 100 mg、イソフタル酸モノメチル 44.6 mg、およびHOBt 51.7 mgの混合物をジクロロメタン1.0 mLに溶解した後、WSC・塩酸塩36.5 mgを加え、室温で2日間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製し3-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチル 122 mgを無色泡状物質として得た。

(2) 得られた3-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチル 122 mgにTHF2.0 mL、メタノール1.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温にて終夜

撈拌した。1M塩酸 1.1 mLを加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して、3-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]安息香酸を粗生成物(無色泡状物質、121 mg)として得た。

(3)得られた粗3-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]安息香酸 118 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温にて終夜撈拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロパノールに加熱溶解し、ジイソプロピルエーテルを加えて目的物の粗沈殿を析出させた。析出物をろ過して得られた白色固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣に4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 0.5 mLを加えた後、濃縮した。得られた白色固体をイソプロパノールで洗浄して、乾燥し、3-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]安息香酸 塩酸塩 93 mgを白色固体として得た。

[0112] 実施例22

(1)tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 100 mg、2,2'-[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]ジ酢酸(フルカ(Fluka社)) 57.7 mg、およびHOBt 51.7 mgの混合物をジクロロメタン1.0 mLに溶解した後、WSC・塩酸塩36.5 mgを加え、室温にて2日間撈拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し[(tert-ブトキシカルボニル){2-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ]酢酸 139 mgを無色泡状物質として得た。

(2)[(tert-ブトキシカルボニル){2-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ]酢酸 138 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温で2時間撈拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にイソプロパノールとジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取し、白色固体として[(2-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)

エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル}アミノ)酢酸 塩
酸塩 83.9 mgを得た。

[0113] 実施例23

(1) tert-ブチル {[3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 139 mg、4-クロロ-4-オキソブタン酸エチル 54 mg 及び THF 4.0 mL の混合物に室温にてトリエチルアミン 0.084 mL を加え 3 日間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、無色油状化合物として 4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸エチル 177 mg を得た。ESI+: 591

(2) 4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸エチル 177 mg のエタノール 2.0 mL 溶液に、室温にて 1M 水酸化ナトリウム水溶液 1.00 mL を加え、2 時間撹拌した。1M 塩酸 1.00 mL を加え中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、無色油状化合物として 4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸 174 mg を得た。ESI+: 563

(3) 4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸 174 mg の酢酸エチル 1.0 mL 溶液に室温にて 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 1.00 mL を加え 2 時間撹拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた析出物をろ取した後、減圧下乾燥し、白色固体として 4-[3-(3-フルオロフェニル)-4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸 塩酸塩 100 mg を得た。

[0114] 実施例24

(1) 4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸 169 mg、4-アミノ安息香

酸メチル 54 mg、WSC・塩酸塩 61 mg、HOBt 45 mg および DMF 2.00 mL の混合液を、室温にて 2 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、淡褐色油状化合物として 4-((4-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル)アミノ)安息香酸メチル 208 mg を得た。ESI+: 696

(2) 4-((4-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル)アミノ)安息香酸メチル 208 mg の THF 2.0 mL および メタノール 1.0 mL 溶液に室温にて 1M 水酸化ナトリウム水溶液 1.00 mL を加えた後、60 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル及び水を加え分液操作を行った。得られた水層に、1M 塩酸 1.00 mL を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、黄色油状化合物として 4-((4-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル)アミノ)安息香酸 107 mg を得た。ESI-: 680

(3) 4-((4-[4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル)アミノ)安息香酸 107 mg の酢酸エチル 2.0 mL 溶液に、室温にて 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 1.00 mL を加え、2 時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた析出物をろ取、減圧下乾燥し、淡黄色固体として 4-((4-[3-(3-フルオロフェニル)-4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル)アミノ)安息香酸 塩酸塩 28 mg を得た。

[0115] 実施例 25

(1) 粗 tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 220 mg と トリエチルアミン 0.104 mL の THF 4.0 mL 溶液に、室温下 4-((クロロカルボニル)オキシ)安息香酸メチル(フルカ(Fluka社)) 127 mg を加えた。室温

にて1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製して4-(メトキシカルボニル)フェニル 4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートを無色アモルファス状の粗生成物264 mgとして得た。ESI+: 623

(2) 得られた4-(メトキシカルボニル)フェニル 4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-カルボキシレートの粗生成物260 mgにTHF4.0 mL、メタノール2.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温にて終夜攪拌した。1M塩酸1.1mLを加えて中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製し、4-(((4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 197 mgを淡黄色泡状物質として得た。ESI+: 609

(3) 4-(((4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 193 mgに1,4-ジオキサン2.0 mLおよび4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をイソプロパノールに加熱還流した後、混合物を室温に放冷した。析出物を濾取し、減圧下乾燥して4-(((4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 塩酸塩 117 mgを白色固体として得た。

[0116] 実施例26

(1) 3-ヒドロキシ安息香酸メチル5.000 g、クロロギ酸-4-ニトロフェニル6.955 gおよびトルエン100 mLの懸濁液に、室温にてトリエチルアミン4.81 mLを加え、終夜攪拌した。不溶物を濾過にて除去した後、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体として3-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)安息香酸メチル 5.948 gを得た。3-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)安息香酸メチル 100 mg、tert-ブチル[[3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル][[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 139 mgお

よびTHF 4 ml混合物に室温にてトリエチルアミン0.084 mLを加え終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色油状化合物として3-(メトキシカルボニル)フェニル4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 196 mgを得た。

(2) 3-(メトキシカルボニル)フェニル4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 196 mgのTHF 2.0 mLおよびメタノール1.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.00 mLを加え、1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え分液操作を行った。得られた水層に1M塩酸1.00 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、3-([4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 88 mgを得た。ESI-: 625

(3) 3-([4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 88 mgの酢酸エチル2.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、2時間攪拌した。生じた析出物をろ取、減圧下乾燥し、白色固体として3-([3-(3-フルオロフェニル)-4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)オキシ)安息香酸 塩酸塩 22 mgを得た。

[0117] 実施例27

(1) 粗tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][3-フェニルピペリジン-4-イル]メチル]カルバメート 181 mgとトリエチルアミン0.114 mLのTHF2.7 mL溶液に4-イソシアナト安息香酸エチル 117 mgを室温にて加えた。反応容器を密閉し、100 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して、4-([4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メ

チル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル 357 mgを粗生成物として得た。ESI+: 636

(2) 得られた4-([4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチルの粗生成物355 mgにTHF4.0 mL、メタノール2.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液2.0 mLを加え、室温にて終夜撹拌した。1M塩酸2.2mLを加えて中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製し、4-([4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸の粗生成物291 mgを得た。ESI+: 608

(3) 4-([4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸の粗生成物 289 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をイソプロパノールに加熱還流下、溶解した。これにジイソプロピルエーテルを滴下し、析出物をろ過により単離し、減圧下で乾燥して、4-([4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸 塩酸塩 159 mgを白色固体として得た。

[0118] 実施例28

(1) 粗tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート181 mgおよびトリエチルアミン0.114 mLのTHF3.0 mL溶液に、室温にて3-クロロ-4-([4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル 171 mgを加え、終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、4-([4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸メチルの粗生成物 352 mgを得た。ESI+: 656

(2) 得られた4-([4-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メ

チル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸メチルの粗生成物347 mgにTHF4.0 mL、メタノール2.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液2.0 mLを加え、室温にて終夜撹拌した。1M塩酸2.2mLを加えて中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製し、4-([(4-([(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸の粗生成物306 mgを得た。ESI+: 642

(3) 4-([(4-([(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸の粗生成物 302 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣にイソプロパノールを加え、加熱還流した。混合物を室温に冷却した後、析出物をろ過により単離し、減圧下で乾燥して、3-クロロ-4-([(4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸 塩酸塩 147 mgを白色固体として得た。

[0119] 実施例29

(1) tert-ブチル {[3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 231 mgおよび3-クロロ-4-([(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ)安息香酸メチル 210 mgのTHF4.0 mL溶液に、室温にてトリエチルアミン0.139 mLを加え、終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、4-([(4-([(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸メチルの粗生成物を淡黄色泡状物質として 394 mg得た。ESI+: 674

(2) 粗4-([(4-([(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸メチル241 mgを4M塩化水素/1,4-ジオキサン4.0 mL溶液に室温にて溶解し、終夜撹拌

した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、3-クロロ-4-([4-(3-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸メチルの粗生成物を黄色油状化合物として得た。

(3) 得られた粗3-クロロ-4-([4-(3-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸メチルとメタノール2.0 mLおよびTHF2.0 mLの混合液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液2.00 mLを加えた後、65 °Cにて2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水層を酢酸エチルにて洗浄後、水層に1M塩酸を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、3-クロロ-4-([3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸を粗生成物として得た。

(4) 得られた粗3-クロロ-4-([3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸とメタノール2.0 mLおよびTHF2.0 mLの混合液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびTHFで洗浄し、ろ取により単離した。減圧下乾燥し3-クロロ-4-([3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸 塩酸塩92 mgを白色固体として得た。

[0120] 実施例30

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][3-フェニルピペリジン-4-イル]メチル]カルバメート 100 mg、6-クロロピリジン-2-カルボン酸エチル46 mg、炭酸カリウム37 mgおよびDMSO 2.0 mLの混合物を、100 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、無色樹脂状化合物として6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸エチル 75 mgを得た。ESI+: 594

(2) 6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸エチル 75 mgのTHF 2.0 mLおよびメタノール1.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.00 mLを加え、終夜攪拌した。1M塩酸1.00 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、無色樹脂状化合物化合物として6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸 75 mgを粗生成物として得た。ESI+: 566

(3) 粗6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸 75 mgの酢酸エチル2.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え2時間攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加え、生じた析出物をろ取、減圧下乾燥し、淡黄色固体として6-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩 50 mgを得た。

[0121] 実施例31

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 100 mg、5,6-ジクロロニコチン酸 エチル 59.4 mg、および炭酸カリウム3 7.3 mgの混合物にDMSO 2.0 mLを室温にて加え、混合液を100 °Cにて終夜攪拌した。室温まで冷却後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）で精製し6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸エチル 128 mgを無色泡状物質として得た。FAB+: 628

(2) 6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸エチル 126 mgにTHF 2.0 mL、メタノール1.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温にて2日間攪拌した。1M塩酸1.1 mLを加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して、6-[4-(((tert-ブトキシカル

ボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸を粗生成物(無色泡状物質、142 mg)として得た。

(3) 6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸の粗生成物141 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え、結晶化を行い、5-クロロ-6-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸 塩酸塩 49.8 mgを白色固体として得た。

[0122] 実施例32

(1) tert-ブチル {[3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 116 mg、5,6-ジクロロニコチン酸エチル 66 mg、炭酸カリウム 42 mgおよびDMSO 2.0 mLの混合物を100 °Cで終夜攪拌した。室温にまで放冷し、反応混合物に水を加え、生じた析出物をろ取した。減圧下乾燥し、6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸エチルの粗生成物 110 mgを白色固体として得た。ESI+: 646

(2) 前述の反応で得られた粗6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸エチルのTHF 2.0 mLおよびメタノール 1.0 mL溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液 1.00 mLを加え、室温にて終夜攪拌した。1M塩酸 1.00 mLを加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、濾液を減圧下濃縮し、6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸の粗生成物を淡黄色非晶状化合物として 115 mgを得た。ESI+: 618

(3) 前述の反応で得られた粗6-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸の酢酸エチル 2.0 mL溶液に、4M塩化水素/酢酸エチル溶液 1.00 mLを加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(アセトニトリル-0.01M塩酸)により精製し、白色固体として5-クロロ-6-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ニコチン酸 塩酸塩 56 mgを得た。

[0123] 実施例33

(1)粗tert-ブチル [(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 119 mg、5,6-ジクロロニコチン酸 エチル 62 mg、および炭酸カリウム 39 mgの混合物にDMSO 1.0 mLを室温にて加え、混合液を100 °Cにて終夜撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸エチル 132 mgを無色泡状物質として得た。FA B+: 608

(2)6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸エチル 131 mgにTHF 2.0 mL、メタノール1.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温にて2日間撹拌した。1M塩酸1.1 mLを加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して、6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸の粗生成物を無色泡状物質として143 mg得た。ESI+: 580

(3)6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-クロロニコチン酸の粗生成物142 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールと酢酸エチルを加え、加熱還流した後、室温まで放冷し、析出物を濾取し、減圧下乾燥して5-クロロ-6-[4-([(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸 塩酸塩 78 mgを白色固体として得た。

[0124] 実施例34

(1) トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 2.3 mg、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(ジメチルアミノ)ビフェニル 1.9 mg、および1,4-ジオキサン0.5 mLの混合物に、tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 100 mg、3-ヨード安息香酸エチル83.8 mg、炭酸セシウム105 mg、1,4-ジオキサン1.0 mLおよびt-ブタノール1.5 mLを加え100 °Cにて終夜撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物を除き溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し3-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]安息香酸エチル 108 mgを淡黄色泡状物質として得た。ESI+: 593

(2) 3-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]安息香酸エチル 107 mgにTHF2.0 mL、メタノール1.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温で2日間撹拌した。1M塩酸1.1 mLを加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し3-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]安息香酸 100 mgを無色泡状物質として得た。ESI+: 565

(3) 3-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]安息香酸 99 mgに塩酸の4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にTHFとイソプロパノールを加え、固体化を行い、3-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]安息香酸 塩酸塩 76 mgを白色固体として得た。

[0125] 実施例35

(1) tert-ブチル [[3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 100 mg、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル2 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)2 mg、炭酸

セシウム106 mg、3-ヨード安息香酸エチル84 mg、*t*-ブチルアルコール1.50 mLおよび1,4-ジオキサン1.50 mLの混合物を、100 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾過にて除去した。ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色油状化合物として3-[4-(((*tert*-ブトキシカルボニル)[(1*R*)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル 172 mgを粗生成物として得た。ESI+: 611

(2) 粗3-[4-(((*tert*-ブトキシカルボニル)[(1*R*)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル 172 mgのTHF 2.0 mLおよびメタノール1.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.00 mLを加え、終夜攪拌した。85 °Cにて1時間攪拌した。1M水酸化ナトリウム水溶液0.50 mLを加え、85 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1M塩酸1.50 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色油状化合物として3-[4-(((*tert*-ブトキシカルボニル)[(1*R*)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]安息香酸 161 mgを粗生成物として得た。ESI+: 583

(3) 粗3-[4-(((*tert*-ブトキシカルボニル)[(1*R*)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]安息香酸 161 mgの酢酸エチル2.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル-0.001M塩酸)により精製し、白色固体として3-[3-(2-フルオロフェニル)-4-(((1*R*)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]安息香酸 塩酸塩 58 mgを得た。

[0126] 実施例36

(1) *tert*-ブチル [(1*R*)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 100 mg、2,6-ジクロロイソニコチン酸メチル56 mg、リン酸カリウム95 mg、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) 6 mgおよびジメチルアセトアミド2.0 mLの混合物を、100 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ

サン-酢酸エチル)により精製し、淡黄色油状化合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-6-クロロイソニコチン酸メチル 66 mgを得た。ESI+: 614

(2) 2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-6-クロロイソニコチン酸メチル 66 mgのTHF 2.0 mlおよびメタノール1.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.00 mLを加え、終夜攪拌した。1M塩酸1.00 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色樹脂状化合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-6-クロロイソニコチン酸 68 mgを得た。ESI+: 600

(3) 2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-6-クロロイソニコチン酸 68 mgの1,4-ジオキサン1.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をジイソピロピルエーテルで洗浄、減圧下乾燥し、淡黄色固体として2-クロロ-6-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]イソニコチン酸 塩酸塩 29 mgを得た。

[0127] 実施例37

(1) tert-ブチル {[3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 216 mg、ベンゾイルイソチオシアナート80 mg及びトルエン2.00 mLの混合物を、室温にて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノール2.0 mLを加えた後、室温にてメチルアミン9.8Mメタノール溶液0.24 mLを加え、2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、tert-ブチル[1-(アミノカルボノチオイル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 303 mgを淡橙色非晶状化合物の粗生成物として得た。ESI+: 522

(2) 粗tert-ブチル[1-(アミノカルボノチオイル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 303 mgおよびブロモピルビン酸エチル182 mgのエタノール2.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液2.8

mLを加えた。85 °Cにて3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。残渣に水およびジエチルエーテルを加え、分液操作を行った。得られた水層に、1M塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、橙色油状化合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 198 mgを粗生成物として得た。ESI+: 590

(3)粗2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 198 mgのTHF 2.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、1時間撹拌した。生じた析出物をろ取、減圧下乾燥し、白色固体として2-[3-(3-フルオロフェニル)-4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 塩酸塩 20 mgを得た。

[0128] 実施例38

(1)実施例37(1)で得られた粗tert-ブチル[1-(アミノカルボノチオイル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル[[1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 125 mg、硫酸マグネシウム50 mg、2-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(5%ベンゼン懸濁液)2000 mgおよびアセトン5.0 mLの混合物を、65 °Cにて4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物をろ別、ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色油状化合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 223 mgを粗生成物として得た。ESI+: 618

(2)粗2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 223 mgのTHF 2.0 mLおよびメタノール1.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.50 mLを加えた。85 °Cにて1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1M塩酸1.50 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色油状化

合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 172 mgを粗生成物として得た。ESI+: 590

(3)粗2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 172 mgのTHF 2.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル-0.001M塩酸)により精製し、白色固体として2-[3-(3-フルオロフェニル)-4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 塩酸塩 19 mgを得た。

[0129] 実施例39

(1)粗tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 136 mg、2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル 64 mg、および炭酸カリウム38 mgの混合物にDMSO 1.5 mLを室温にて加え、混合液を室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル 113 mgを無色泡状物質として得た。ESI+: 586

(2)2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル 112 mgにTHF2.0 mL、メタノール1.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、60 °Cにて終夜攪拌した。混合物に1M塩酸1.1 mLを加えた後、減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムと無水硫酸ナトリウムを加えた。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して、2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸の粗生成物を無色泡状物質として116 mg得た。

(3) 2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸の粗生成物116 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にイソプロパノール及び酢酸エチルを加え、加熱還流した後、室温まで放冷した。析出物を濾取し、減圧下乾燥して2-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 塩酸塩 67 mgを白色固体として得た。

[0130] 実施例40

(1) 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル2.000 g、エチルキサントゲン酸 カリウム 1.918 gおよびエタノール20.0 mlの混合物を加熱還流下3日間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣を水に溶解し酢酸を加え酸性とし、析出物をろ取した。減圧下乾燥し、2-スルファニル-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸メチル 2.049 gを得た。2-スルファニル-1,3-ベンズオキサゾール-6-カルボン酸メチル200 mg、五塩化リン 239 mg、オキシ塩化リン0.78 mlおよびジクロロメタン1 mLの混合物を、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH8とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、橙褐色固体として2-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸メチル 191 mgを得た。ESI+: 212

(2) tert-ブチル {[3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 185 mgのDMSO 2.00 mL溶液に、室温にて水素化ナトリウム(55%ディスパーション) 18 mgを加え、10分間攪拌した。2-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸メチル 89 mgを加え、100 °Cにて終夜攪拌した。2-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸メチル 55 mgを更に加え、100 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル及びクロロホルム-メタノール)により精製し、無色樹脂状化合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-

イル]-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸メチル 33 mgを得た。ESI+: 638

(3) 2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸メチル 33 mgのTHF 2.0 mLおよびメタノール1.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.00 mLを加え、終夜攪拌した。1M塩酸1.00 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、無色樹脂状化合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸 35 mgを得た。ESI+: 624

(4) 2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸 35 mgの1,4-ジオキサン1.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、1時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた析出物をろ取、減圧下乾燥し、2-[3-(3-フルオロフェニル)-4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボン酸 塩酸塩 14 mgを得た。

[0131] 実施例41

(1) 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸228 mg、オキシ塩化リン2.00 mLおよび濃塩酸1滴の混合物を、100 °Cにて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣に、室温にてメタノール4.0 mLを加え、1時間攪拌した。水および酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウムをpH8になるまで加えた。不溶物をろ別した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、淡褐色固体として2-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸メチル 313 mgを得た。ESI+: 211

(2) 2-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸メチル 313 mgおよびtert-ブチル[[3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 100 mgのDMSO 2.00 mL溶液を、130 °Cにて9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、淡黄色固体として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸メチル 48 mgを得た。ESI+: 637

(3) 2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸メチル 48 mgのTHF 2.0 mLおよびメタノール1.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.00 mLを加え、終夜攪拌した。80 °Cにて6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、1M塩酸1.00 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色非晶状化合物として2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸 19 mgを得た。ESI+: 623

(4) 2-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸 19 mgの4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.00 mL溶液を、室温にて2時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた析出物をろ取、減圧下乾燥し、2-[3-(3-フルオロフェニル)-4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸 二塩酸塩 15 mgを得た。

[0132] 実施例42

rel-5-フルオロ-6-[(3R,4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸メチル 282 mgのジクロロメタン3.0 mL溶液に、室温にてデスーマーチンペルヨージナン382 mgを加え、1.5時間攪拌した。この反応混合物を1,2-ジクロロエタンで洗いこみながら滴下ロートに移し、(1R)-1-(1-ナフチル)エタナミン 147 mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム521 mg、酢酸49 mg及び1,2-ジクロロエタン10 mLの混合物に室温にて滴下した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、10分間激しく攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣をNHシ

リカゲル(富士シリシア化学、日本)を用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、5-フルオロ-6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸メチル 314 mgを無色泡状物質として得た。

[0133] 実施例43

(1) 5-フルオロ-6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸メチル 312 mgのTHF 5 mL溶液に、室温でトリエチルアミン 0.35 mL及びジ炭酸-ジ-tert-ブチル 274 mgを加え、混合物を60 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷ました後、減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-フルオロニコチン酸メチル 174 mg(低極性分画、R_f値0.23(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 7/1)、FAB+: 598)と6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-フルオロニコチン酸メチル 176 mg(高極性分画、R_f値0.15(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 7/1)、FAB+: 598)を各々無色泡状物質として得た。

(2) 分取した低極性分画ジアステレオマー 6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-フルオロニコチン酸メチル 173 mgにTHF 2.0 mL、メタノール 1.0 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mLを加え、室温にて2日間撹拌した。1M塩酸 1.1 mLを加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮、乾燥して、6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-フルオロニコチン酸の粗生成物をオフホワイト色泡状物質として188 mg得た。

(3) 6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-フルオロニコチン酸の粗生成物 187 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加えた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にイソプロパノール及び酢酸エチルを加え、加熱還流

した後、室温まで放冷した。析出物を濾取し、減圧下乾燥して5-フルオロ-6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸塩酸塩 106 mgを白色固体として得た。

[0134] 実施例44

(1) tert-ブチル {[3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 139 mgおよび6-オキソヘキサン酸メチル48 mgのジクロロメタン4.0 mL溶液に、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム191 mgを加え、終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、無色油状化合物として6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]ヘキサン酸メチル 180 mgを得た。ESI+: 591

(2) 6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]ヘキサン酸メチル 180 mgのメタノール2.0 mL溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液1.00 mLを加え、1時間撹拌した。1M塩酸1.00 mLを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]ヘキサン酸 168 mgを得た。ESI+: 577

(3) 6-[4-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]ヘキサン酸 168 mgの酢酸エチル2.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.00 mLを加え、2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル-0.001 M塩酸)により精製し、淡黄色固体として6-[3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ヘキサン酸 二塩酸塩 70 mgを得た。

[0135] 実施例45

(1) tert-ブチル[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフ

チル)エチル]カルバメート 191mg、トリエチルアミン 0.115mL及びTHF 3.0mLの混合物に3-クロロ-4-[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ安息香酸メチル 175mgを室温にて加えた。室温にて終夜撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、粗生成物として4-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]メチル)-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸メチルを330 mg得た。ESI+: 674

(2)粗4-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]メチル)-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸メチル 330mg及びTHF 10mL-メタノール 5.0mLの混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液 5.0mLを室温にて滴下し、終夜撹拌した。1M塩酸を5.2 mL加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)にて精製し4-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]メチル)-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸を淡黄色アモルファスとして274mg得た。ESI+: 660

(3)4-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]メチル)-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-クロロ安息香酸 274mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 3.0mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、クロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌した後、分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)により精製し、3-クロロ-4-[(4-(2-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸を無色アモルファスとして157 mg得た。得られたアモルファスをクロロホルムに溶解した後、ヘキサンを加えて白色固体を析出させ、ろ過取し、3-クロロ-4-[(4-(2-フルオロフェニル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]メチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸を白色固体として 136 mgを得た。

[0136] 実施例46

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピペリジン-3-イル)メチル]カルバメート 13.3 mg、4-メトキシカルボニル安息香酸6.3 mg、HOBt 4.7 mg及びDMF 1 mLの混合物に室温にてPS-カルボジイミド(PS-Carbodiimide) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 100 mgを加え終夜撹拌した。反応混合物に室温にてMP-カルボネート(MP-Carbonate) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 50 mg、PS-イソシアネート(PS-Isocyanate) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 50 mg及びDMF 0.5 mLを加え4時間撹拌し、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下濃縮し粗生成物として4-[3-([(tert-ブトキシカルボニル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]安息香酸メチルを得た。得られた粗生成物の1,4-ジオキサン溶液0.5 mLに室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液0.5 mLを加え終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、粗生成物として4-[3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]安息香酸メチルを得た。得られた粗生成物のTHF溶液0.5 mLに室温にてメタノール0.5 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液0.5 mLを加え終夜撹拌した。反応混合物に1M塩酸を0.5 mL加え減圧下濃縮した。得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィー(カラム:登録商標サンファイア(SunFire、ウォーターズ(Waters)社、粒径5 μ m、内径19mm、長さ100mm)、流速:25ml/min、カラム温度:20 °C、メタノール-0.1%ギ酸水溶液)で精製し4-[3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]安息香酸8.4 mgを得た。

[0137] 実施例47

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 13.3 mg、4-メトキシカルボニル安息香酸6.3 mg、HOBt 4.7 mg及びDMF 1 mLの混合物に室温にてPS-カルボジイミド(PS-Carbodiimide) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 100 mgを加え終夜撹拌した。反応混合物に室温にてMP-カルボネート(MP-Carbonate) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 50 mg、PS-イソシアネート(PS-Isocyanate) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 50 mg及びDMF 0.5 mLを加え4時間撹拌し、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下濃縮し粗生成物として4-[4-([(tert-

-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチルを得た。得られた粗生成物の1,4-ジオキサン溶液0.5 mLに室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液0.5 mLを加え6時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、粗生成物として4-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチルを得た。得られた粗生成物のTHF溶液0.5 mLに室温にてメタノール0.5 mL及び1M水酸化ナトリウム水溶液0.5 mLを加え終夜攪拌した。反応混合物に1M塩酸を0.5 mL加え減圧下濃縮した。得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィー(カラム:登録商標サンファイア(SunFire、ウオーターズ(Waters)社、粒径5 μ m、内径19mm、長さ100mm)、流速:25ml/min、カラム温度:20 °C、メタノール-0.1%ギ酸水溶液)で精製し4-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸7.7 mgを得た。

[0138] 実施例48

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル]カルバメート 13.3 mg、3-フルアルデヒド3.4 mg、酢酸0.050 mL及びDMF 0.5 mLの混合物に室温にてMP-トリアセトキシ水素化ホウ素(MP-Triacetoxyborohydride) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 75mgを加え終夜攪拌した。反応混合物に室温にてPS-イソシアネート(PS-Isocyanate) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 50 mgを加え2時間攪拌し、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下濃縮し粗生成物としてtert-ブチル{[1-(3-フリルメチル)-4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートを得た。得られた粗生成物のメタノール溶液0.5 mLに室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液0.5 mLを加え4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィー(カラム:登録商標サンファイア(SunFire、ウオーターズ(Waters)社、粒径5 μ m、内径19mm、長さ100mm)、流速:25ml/min、カラム温度:20 °C、メタノール-0.1%ギ酸水溶液)で精製し(1R)-N-[[1-(3-フリルメチル)-4-フェニルピペリジン-3-イル]メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン4.9 mgを得た。

[0139] 実施例49

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 13.3 mg、3-フルアルデヒド 3.4 mg、酢酸 0.050 mL 及び DMF 0.5 mL の混合物に室温にて MP-トリアセトキシ水素化ホウ素 (MP-Triacetoxyborohydride) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 75mg を加え終夜撹拌した。反応混合物に室温にて PS-イソシアネート (PS-Isocyanate) (アルゴノートテクノロジー社、米国) 50 mg を加え 2 時間撹拌し、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下濃縮し粗生成物として tert-ブチル [1-(3-フリルメチル)-3-フェニルピペリジン-4-イル]メチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートを得た。得られた粗生成物のメタノール溶液 0.5 mL に室温にて 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 0.5 mL を加え 4 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィー (カラム: 登録商標サンファイア (SunFire、ウォーターズ (Waters) 社、粒径 5 μ m、内径 19mm、長さ 100mm)、流速: 2.5 mL/min、カラム温度: 20 °C、メタノール-0.1% 酢酸水溶液) で精製し (1R)-N-[[1-(3-フリルメチル)-3-フェニルピペリジン-4-イル]メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン 8.6 mg を得た。

[0140] 実施例 50

(1) tert-ブチル [[4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 191mg と 3,4,5-トリフルオロ安息香酸メチル 118mg、炭酸カリウム 114mg 及び THF 2.0mL-DMSO 2.0mL 混合物を 100 °C にて終夜撹拌した。冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-[(3R,4S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチルを無色アモルファスとして 147mg 得た。

(2) 4-[(3R,4S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチル 143 mg を THF 4.0mL-メタノール 2.0mL に溶解し、室温で 1M 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 mL を加えた。室温で 3 日間撹拌したのち、1M 塩酸 2.1 mL を加えて中和した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し、4-[3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸を138mg得た。ESI+: 619

(3) 4-[3-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸 135mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 3.0mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌した後、有機層を分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)により精製し、3,5-ジフルオロ-4-[4-(2-フルオロフェニル)-3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸を無色アモルファスとして111mg得た。得られたアモルファスをクロロホルムに溶解した後、ヘキサンを加えて白色固体を析出させ、ろ取して3,5-ジフルオロ-4-[4-(2-フルオロフェニル)-3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸 93mgを白色固体として得た。

[0141] 実施例51

(1) tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][3-フェニルピペリジン-4-イル]メチルカルバメート 181mg、トリエチルアミン 0.114mL及びTHF 3.0mLの混合物に3,3-ジメチルグルタル酸無水物 64mgを室温にて加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して、5-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸を粗生成物として266 mg得た。ESI+: 587

(2) 粗5-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸 265mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後得られた残渣をイソプロパノールで加熱中懸濁化した後、放冷した。析出物をろ過により単離し、減圧下乾燥して、3,3-ジメチル-5-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]

ル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸 塩酸塩を白色固体として189mg得た。

[0142] 実施例52

(1) 3,4,5-トリフルオロ安息香酸メチル 116mg、炭酸カリウム 113mg及びDMSO 2.0mLの混合物にtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメート 181mgのTHF 3.0mL溶液を室温にて加えた。100°Cにて終夜撹拌した後、冷却した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチルを粗生成物として248 mg得た。FAB+: 615

(2) 粗4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチル 247mg、THF 4.0mL及びメタノール 2.0mLの混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を室温にて滴下し、終夜撹拌した。反応混合物に1M塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)にて精製し、4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸を白色固体として 233mg得た。FAB+: 601

(3) 4-[4-(((tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸 230mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 1.5mLを室温にて加えた。室温にて2時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロパノール及びジイソプロピルエーテルで固体化した後、ろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製した後、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液を加えた。混合物を減圧下濃縮し、得られた個体をイソプロパノールで洗浄し、3,5-ジフルオロ-4-[4-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノメチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]安息香酸塩酸塩を140mg得た。

[0143] 実施例53

(1) 3,4,5-トリフルオロベンゾニトリル 96 mg、炭酸カリウム 113 mg、及びDMSO 3.0 mLの混合物にtert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(3-フェニルピペリジン-4-イル)メチル]カルバメートの粗生成物181 mgのTHF 3.0 mL溶液を加え、反応容器を密栓し、混合物を100 °Cにて終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して、tert-ブチル {1-[4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートを粗生成物232 mgとして得た。FAB+: 582

(2) tert-ブチル {1-[4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートの粗生成物232 mg、アジ化ナトリウム518 mg、トリエチルアミン塩酸塩 1.10 g及びDMF 4.6 mLの混合物を120 °Cにて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、tert-ブチル({1-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 208 mgを黄色油状物として得た。FAB+: 625

(3) tert-ブチル ({1-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 205 mgに4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、(1R)-N-({1-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル)-1-(1-ナフチル)エタナミン158 mgを得た。これに塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.0 mLを加え、減圧下で濃縮した後、得られた残渣にイソプロパノールを約3 mLを加え、加熱した。混合物を室温に放冷した後、析出物を

濾取し、減圧下乾燥して、(1R)-N-({1-[2,6-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル)-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩 153 mgを白色固体として得た。

[0144] 実施例54

(1)実施例53(1)で得られたtert-ブチル[1-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フェニルピペリジン-4-イル]メチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 183 mg、ヒドロキシルアミン 塩酸塩44 mg、エタノール2 mLの混合物にトリエチルアミン 0.088 mLを加え、混合物を加熱還流下、4時間攪拌した。混合物を室温に放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣(無色泡状物質、233 mg)を得た。この残渣にDMF 2 mL、ピリジン0.033 mLを加え、混合物を氷浴で冷却した後、クロロギ酸 2-エチルヘキシル 0.061mLを加え、氷冷のまま1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣にキシレン2 mLを加え、混合物を加熱還流下、5時間攪拌した。これを室温まで放冷した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、tert-ブチル({1-[2,6-ジフルオロ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 184 mgを黄色泡状物質として得た。ESI+: 641

(2)tert-ブチル({1-[2,6-ジフルオロ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-3-フェニルピペリジン-4-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 183 mgに4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 1.5 mLを加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製した後、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液0.5 mLを加え、再び減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール、酢酸エチルを加え、加熱還流した後、室温に放冷した。析出物を濾取し、減圧下乾燥して、イソプロパノール、酢酸エチルを加え、加熱還流した後、室温まで放冷した。析出物を濾取し、減圧下乾燥して3-{3,5-ジフルオロ-4-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル

]アミノ}メチル)-3-フェニルピペリジン-1-イル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン 塩酸塩 57 mgを白色固体として得た。

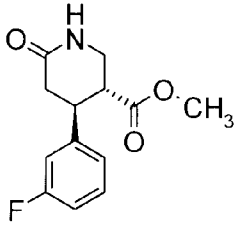
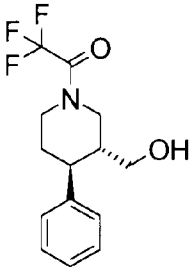
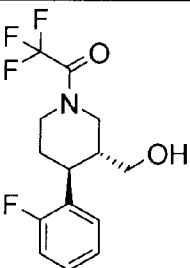
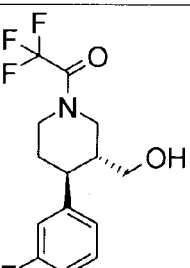
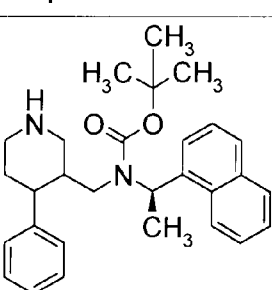
[0145] 実施例1～54の方法と同様にして、後記表に示す実施例55～297の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。各実施例化合物の構造を表15～74に、物理化学的データ及び製造法を表75～89に示す。

[0146] また、表90～97に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

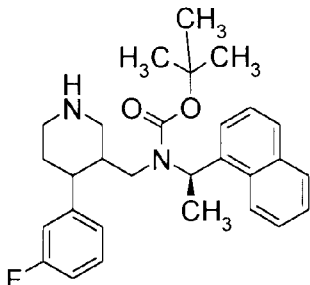
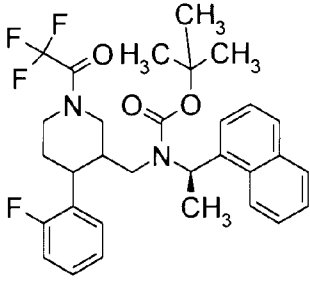
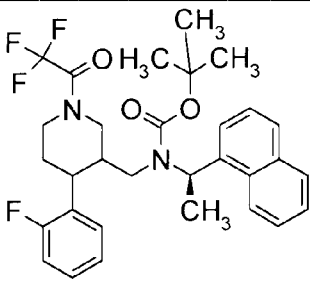
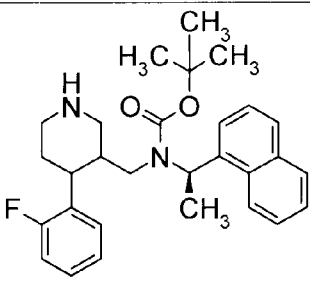
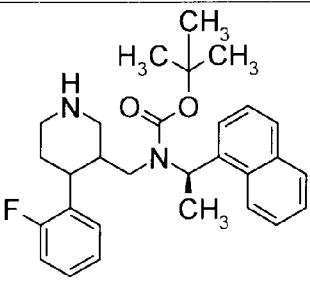
[0147] [表4]

PEX	PSyn	Structure	Note	Data
1	1		diastereo mixture	ESI+ : 262
2	2		diastereo mixture	ESI+ : 280
24	2		diastereo mixture	ESI+ : 280
3	3		racemi	ESI+ : 234 NMR2 : 2.60 (1H, dd, J = 10.2, 18.1 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 5.85, 18.1 Hz), 3.01 (1H, dt, J = 5.12, 9.51 Hz), 3.44 (1H, dt, J = 5.61, 9.76 Hz), 3.47-3.56 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.64 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 7.18-7.36 (5H, m)
25	3		racemi	ESI+ : 252

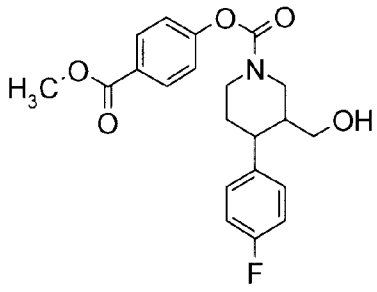
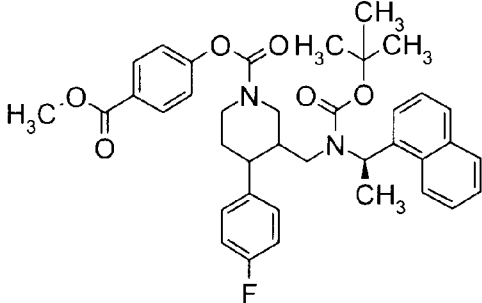
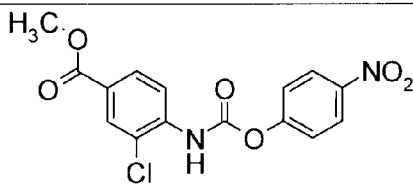
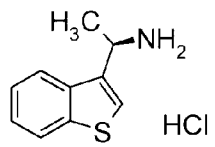
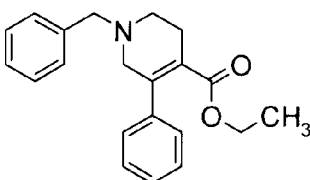
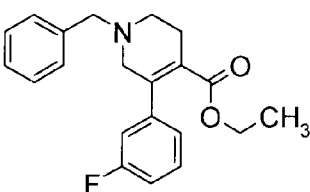
[0148] [表5]

26	3		racemi	ESI+ : 252
4	4		racemi	ESI+ : 288
27	4		racemi	ESI+ : 306
28	4		racemi	ESI+ : 306
5	5		3,4-trans diastereo mixture	ESI+ : 445

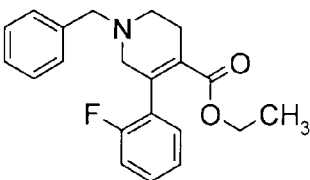
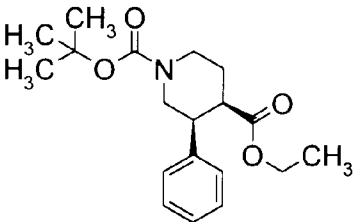
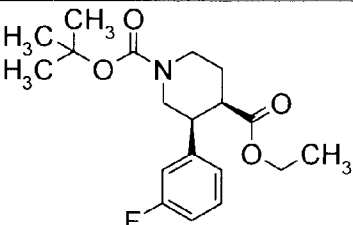
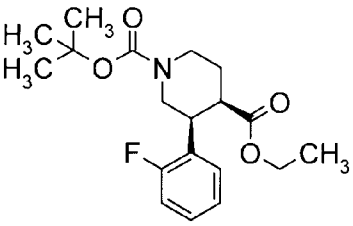
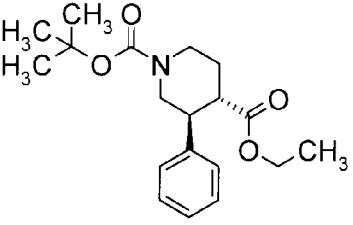
[0149] [表6]

29	5		3,4-trans diastereo mixture	ESI+ : 463
6-1	6		3,4-trans (低極性 化合物)	ESI+ : 559
6-2	6		3,4-trans (高極性 化合物)	ESI+ : 559
8	8		3,4-trans (低極性 化合物)	ESI+ : 463
30	8		3,4-trans (高極性 化合物)	ESI+ : 463

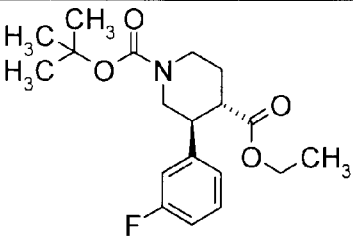
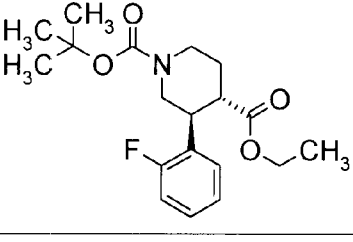
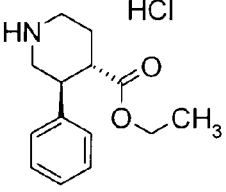
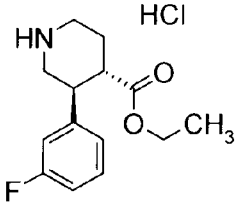
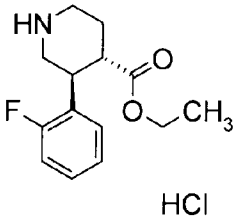
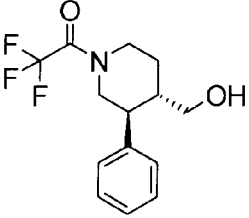
[0150] [表7]

9	9		3,4-trans	FAB+ : 388
10	10		3,4-trans	ESI+ : 641
11	11			FAB+ : 351
12	12			FAB+ : 178 ; NMR1 : 1.62 (3H, d, J = 6.7 Hz), 4.87 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.96-8.07 (3H, m), 8.71 (3H, brs)
13	13			FAB+ : 322
31	13			ESI+ : 340

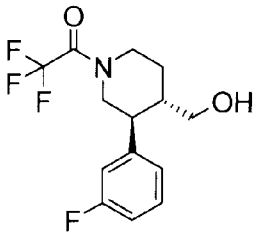
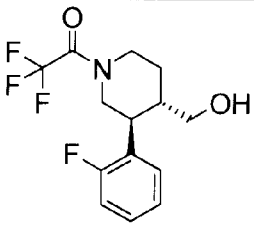
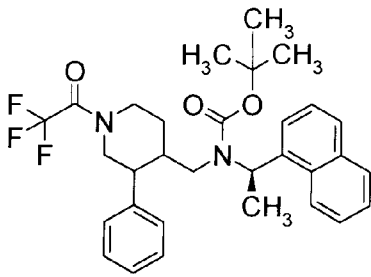
[0151] [表8]

32	13			FAB+ : 340
14	14		racemi	ESI+ : 334 NMR2 : 1.01 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42 (9H, brs), 1.77-2.11 (2H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.48-4.14 (6H, m), 7.16-7.34 (5H, m)
33	14		racemi	ESI+ : 352
34	14		racemi	ESI+ : 352
15	15		racemi	ESI+ : 334 NMR2 : 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 (9H, s), 1.66-2.15 (2H, m), 2.55-3.00 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.00-4.41 (2H, m), 7.13-7.34 (5H, m)

[0152] [表9]

35	15		racemi	ESI+ : 352
36	15		racemi	ESI+ : 352
16	16		racemi	ESI+ : 234
37	16		racemi	ESI+ : 252
38	16		racemi	ESI+ : 252
17	17		racemi	ESI+ : 288

[0153] [表10]

39	17		racemi	ESI+ : 306
40	17		racemi	ESI+ : 306
18-1	18		(低極性化合物) 3,4-trans	ESI+ : 541 NMR2 : -0.12-0.40 (1H, m), 0.90-1.79 (15H, m), 1.92-2.48 (3H, m), 2.83-3.25 (1H, m), 3.50-3.64 (1H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 5.90-6.34 (1H, m), 6.54-6.65 (2H, m), 7.12-7.35 (4H, m), 7.49-7.60 (3H, m), 7.87-7.98 (2H, m), 8.12-8.22 (1H, m)

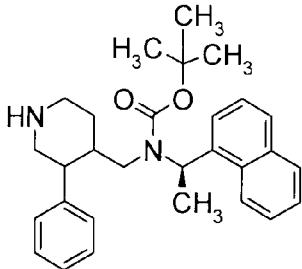
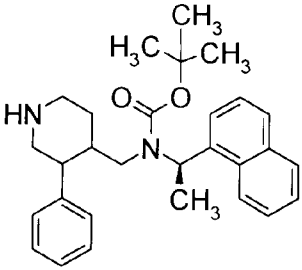
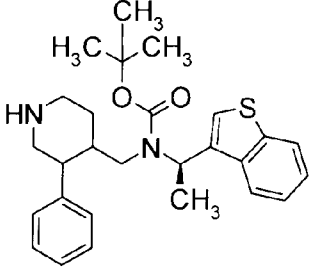
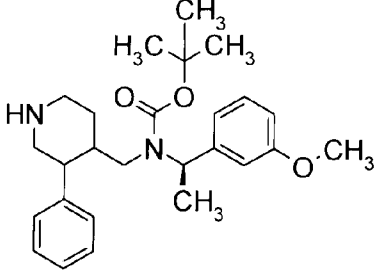
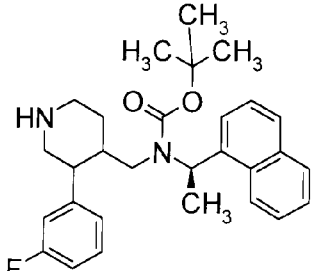
[0154] [表11]

18-2	18		(高極性化合物) 3,4-trans	ESI+ : 541 NMR2 : -0.18-0.40 (1H, m), 1.10-1.72 (13H, m), 1.95-3.03 (6H, m), 3.46-3.82 (1H, m), 4.16-4.40 (1H, m), 5.86-6.34 (1H, m), 6.95-7.14 (2H, m), 7.17-7.55 (7H, m), 7.70-7.88 (2H, m), 8.02-8.18 (1H, m)
41	18		(低極性化合物) 3,4-trans	ESI+ : 547
42	18		(高極性化合物) 3,4-trans	ESI+ : 547
43	18		(低極性化合物) 3,4-trans	FAB+ : 521

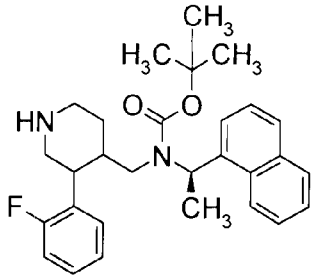
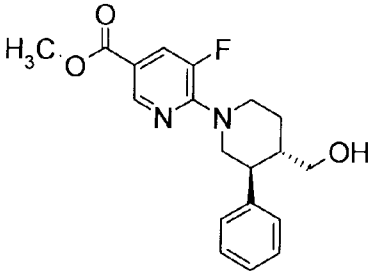
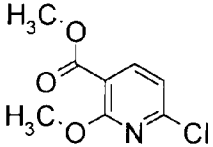
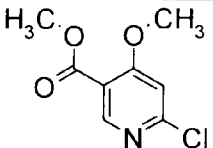
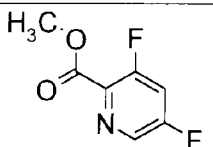
[0155] [表12]

44	18		(高極性化合物) 3,4-trans	FAB+ : 521
45	18		(低極性化合物) 3,4-trans	FAB+ : 559
46	18		(高極性化合物) 3,4-trans	FAB+ : 559
47	18		(低極性化合物) 3,4-trans	ESI+ : 559
48	18		(高極性化合物) 3,4-trans	ESI+ : 559

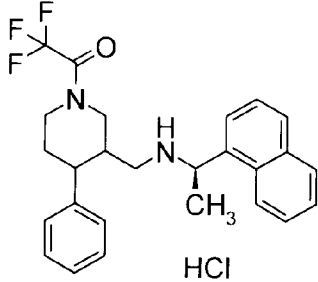
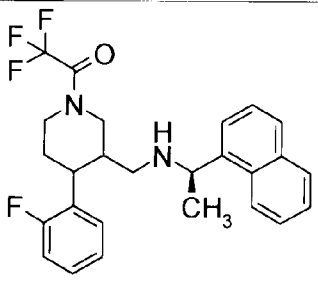
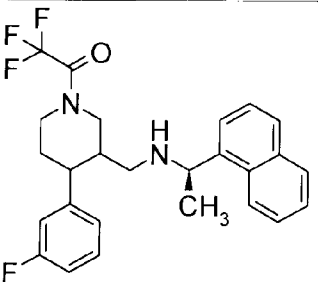
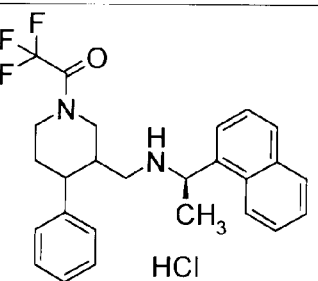
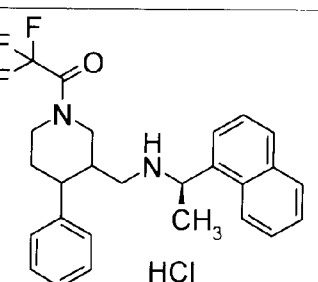
[0156] [表13]

20	20		(低極性化合物) 3,4-trans	ESI+ : 445
21	21		3,4-trans diastereo mixture	ESI+ : 445
49	20		3,4-trans	ESI+ : 451
50	20		3,4-trans	ESI+ : 425
51	20		3,4-trans	FAB+ : 463

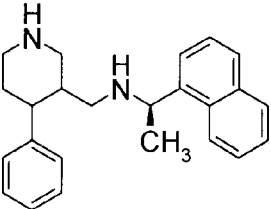
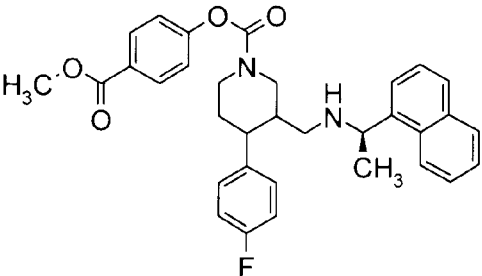
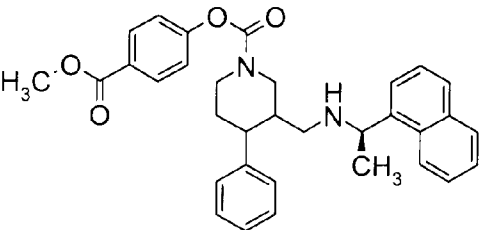
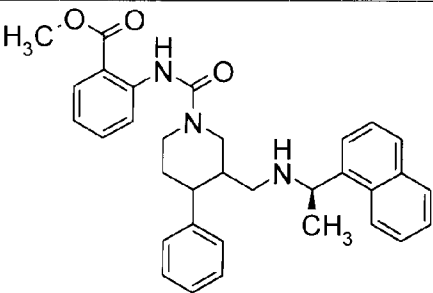
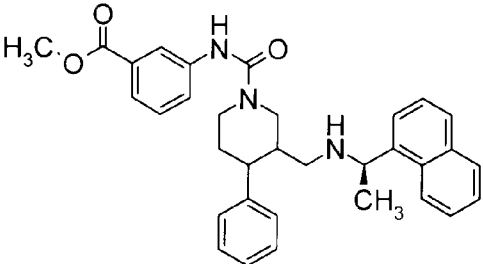
[0157] [表14]

52	20		3,4-trans	ESI+ : 463
19	19		racemi	ESI+ : 345
7	7			ESI+ : 202
22	22			ESI+ : 202
23	23			EI : 173

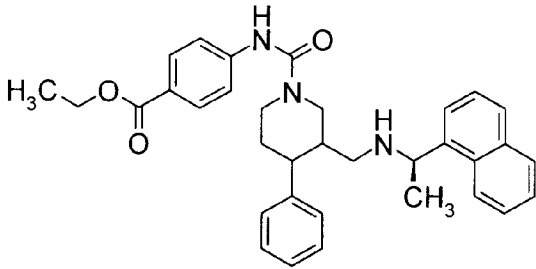
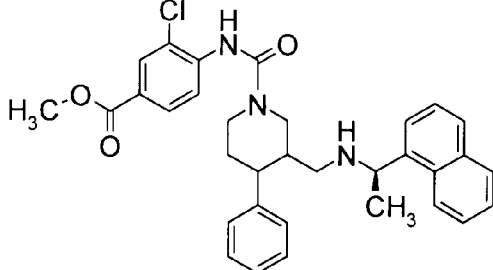
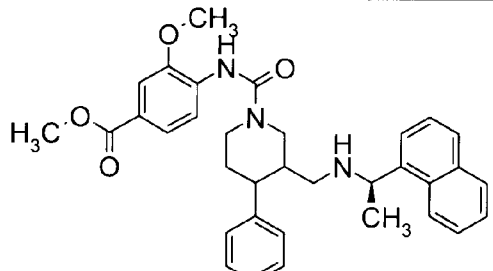
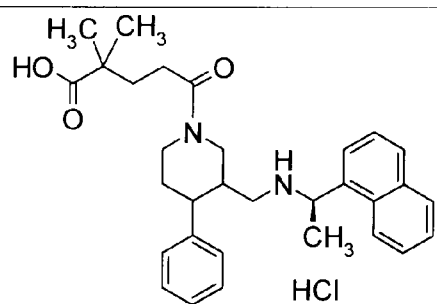
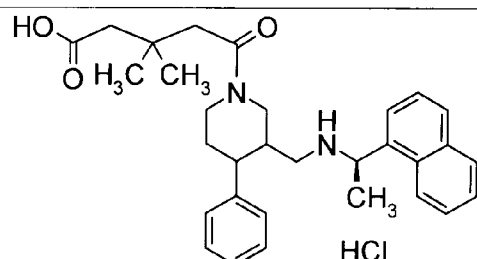
[0158] [表15]

Ex	Structure	Note
1	 HCl	3,4-trans diastereo mixture
55		3,4-trans diastereo mixture
56		3,4-trans diastereo mixture
2-1	 HCl	3,4-trans (低極性化合物)
2-2	 HCl	3,4-trans (高極性化合物)

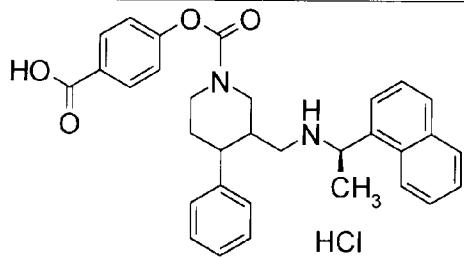
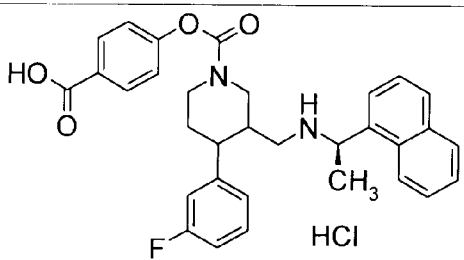
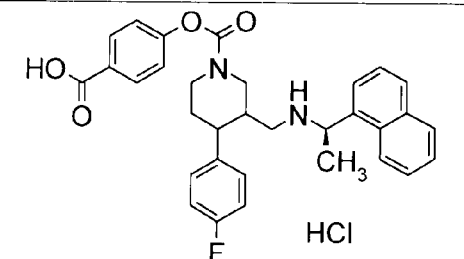
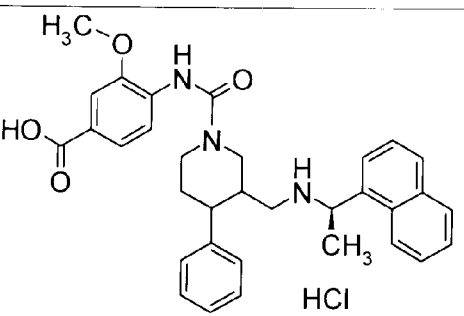
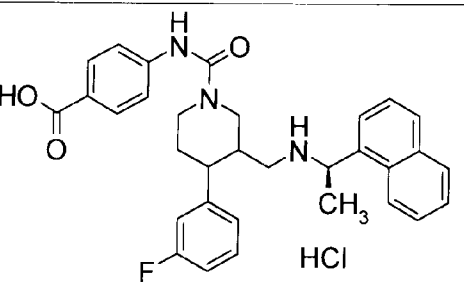
[0159] [表16]

4		3,4-trans
5		3,4-trans diastereo mixture
6		3,4-trans
7		3,4-trans
57		3,4-trans

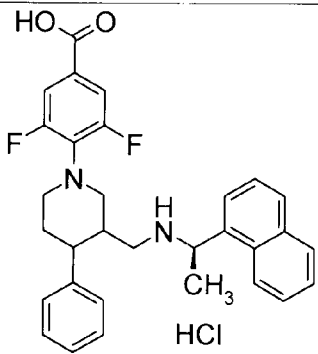
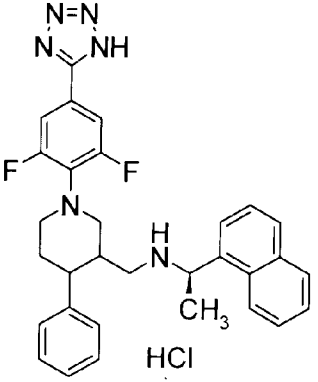
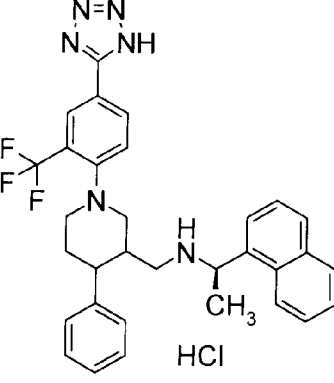
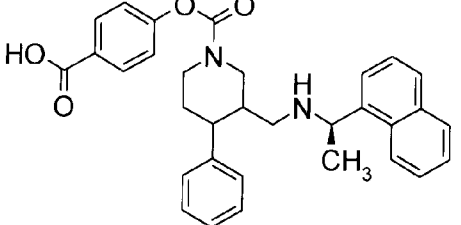
[0160] [表17]

58		3,4-trans
8		3,4-trans
59		3,4-trans
9		3,4-trans diastereo mixture
60		3,4-trans diastereo mixture

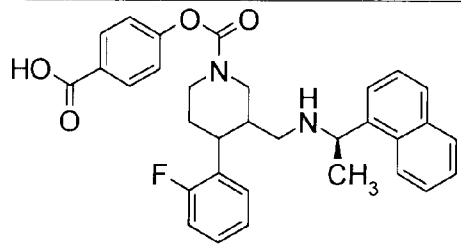
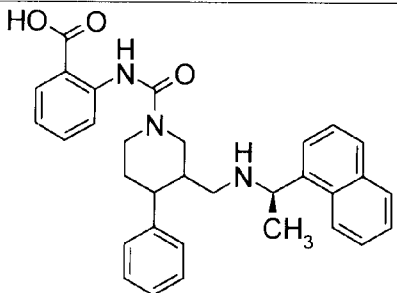
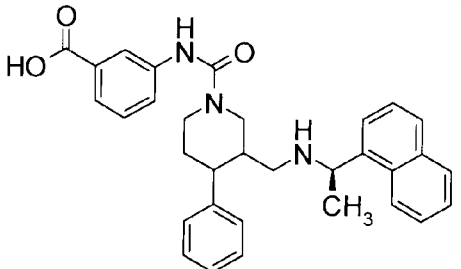
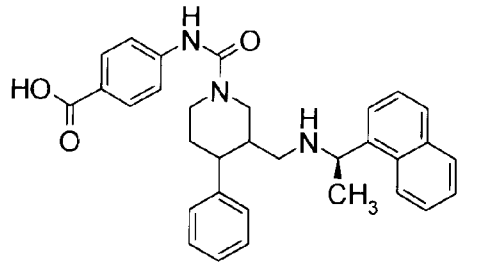
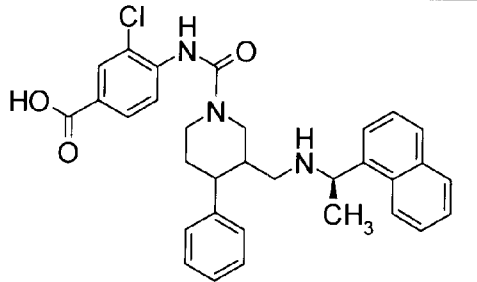
[0161] [表18]

10	 HCl	3,4-trans diastereo mixture
11	 HCl	3,4-trans diastereo mixture
61	 HCl	3,4-trans diastereo mixture
12	 HCl	3,4-trans diastereo mixture
13	 HCl	3,4-trans diastereo mixture

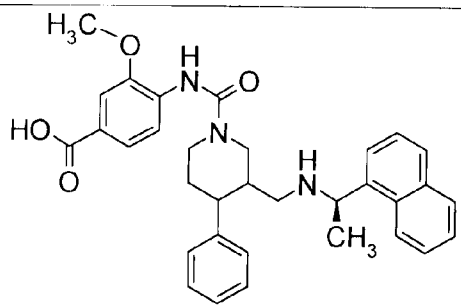
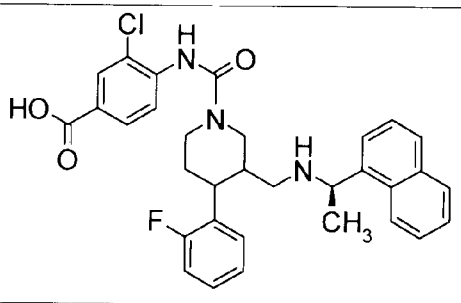
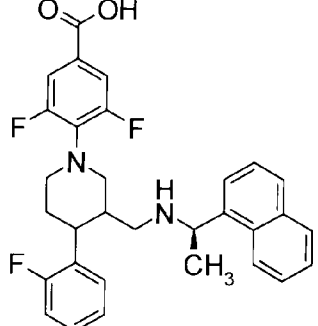
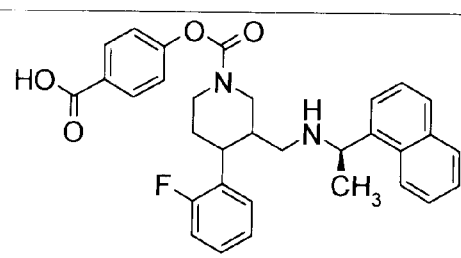
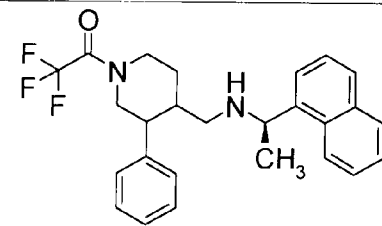
[0162] [表19]

14	 3,4-trans diastereo mixture
15	 3,4-trans diastereo mixture
62	 3,4-trans diastereo mixture
16	 3,4-trans

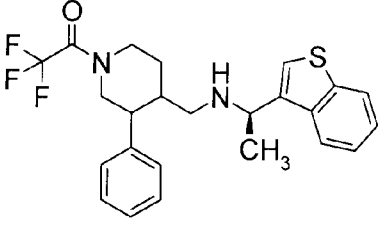
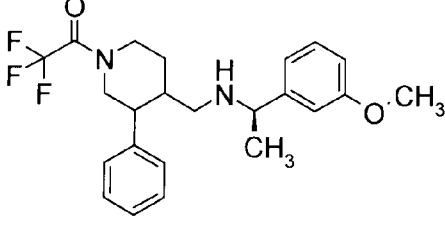
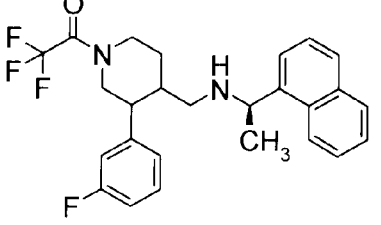
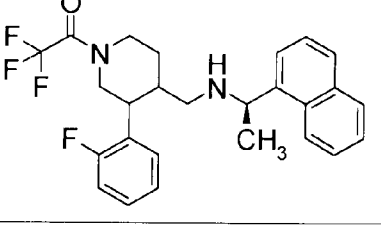
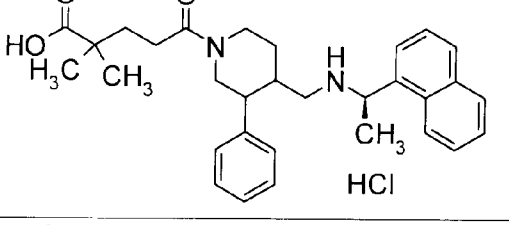
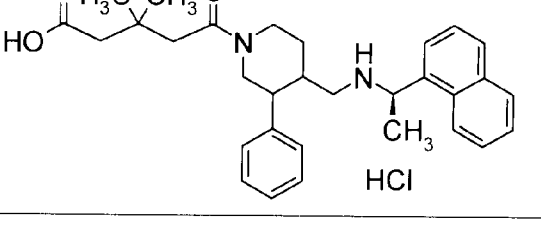
[0163] [表20]

17		3,4-trans
63		3,4-trans
64		3,4-trans
65		3,4-trans
66		3,4-trans

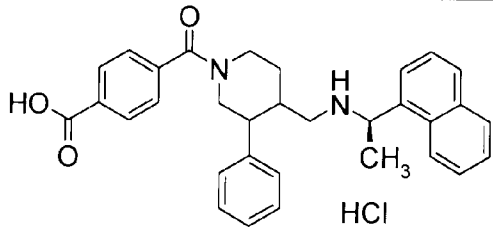
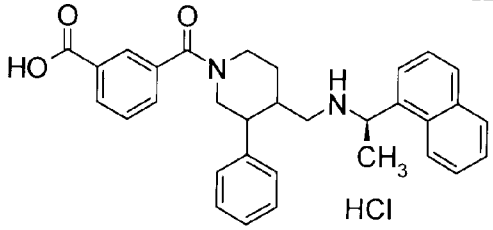
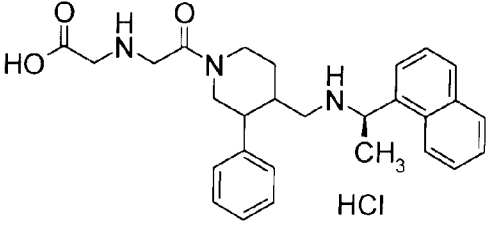
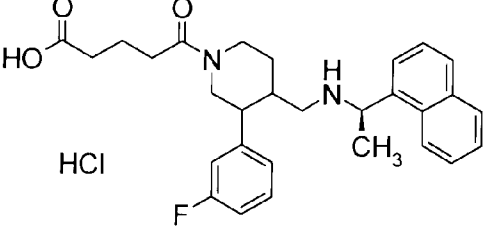
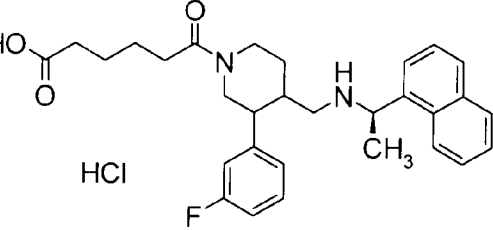
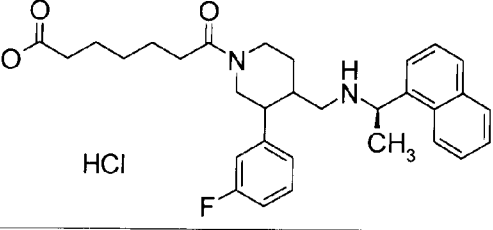
[0164] [表21]

3		3,4-trans
45		3,4-trans
50		3,4-trans
67		3,4-trans
18		3,4-trans diastereo mixture

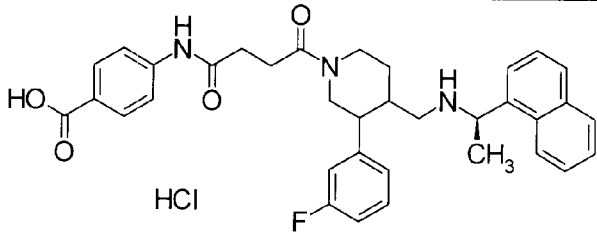
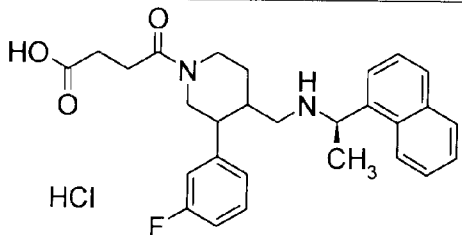
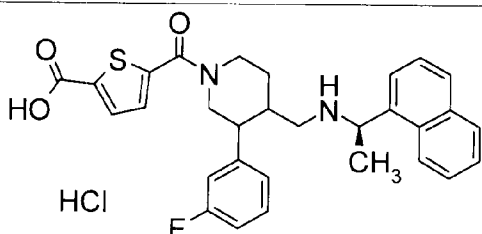
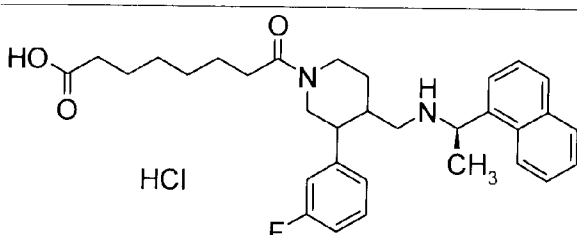
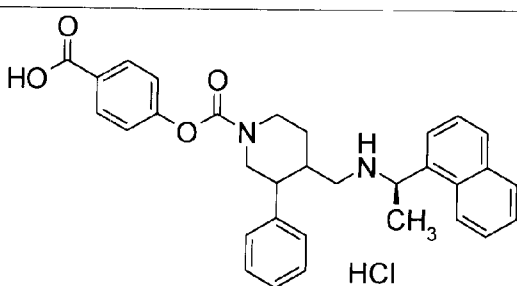
[0165] [表22]

68		3,4-trans diastereo mixture
69		3,4-trans diastereo mixture
19		3,4-trans diastereo mixture
70		3,4-trans diastereo mixture
71		3,4-trans
51		3,4-trans

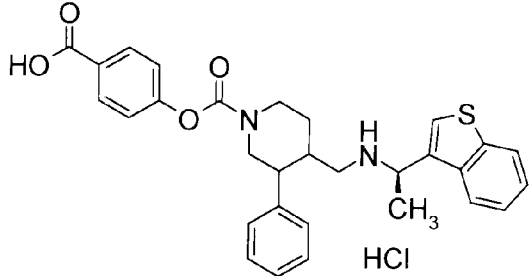
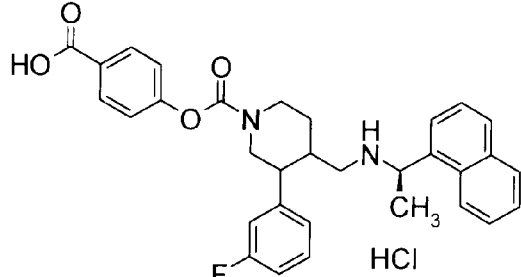
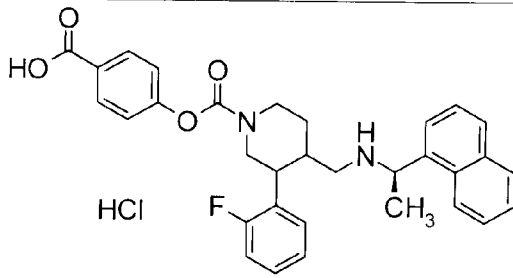
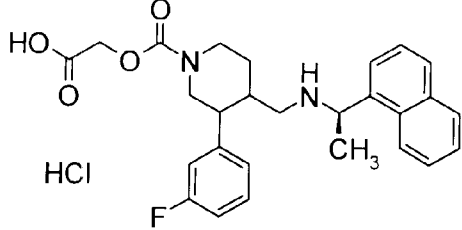
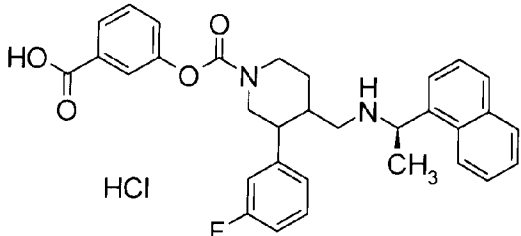
[0166] [表23]

20	 HCl	3,4-trans
21	 HCl	3,4-trans
22	 HCl	3,4-trans
72	 HCl	3,4-trans
73	 HCl	3,4-trans
74	 HCl	3,4-trans

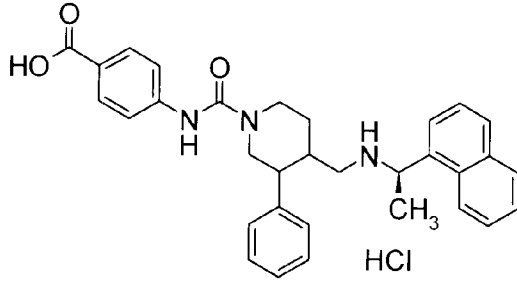
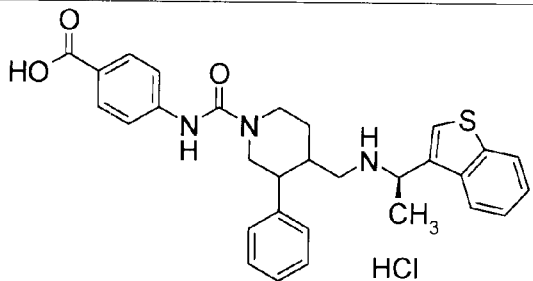
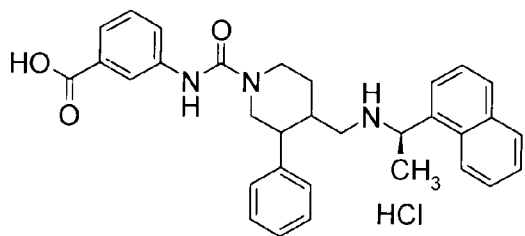
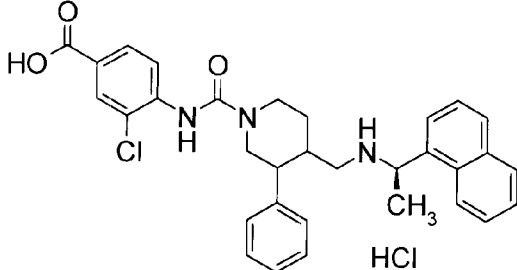
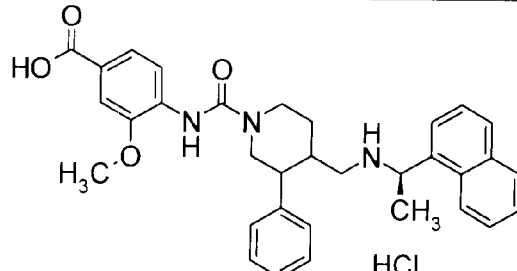
[0167] [表24]

24	 HCl	3,4-trans
23	 HCl	3,4-trans
75	 HCl	3,4-trans
76	 HCl	3,4-trans
25	 HCl	3,4-trans

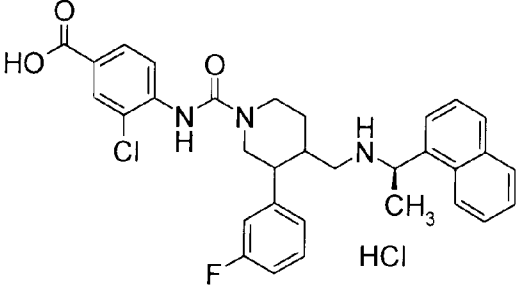
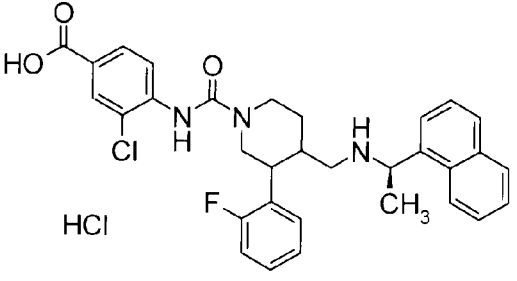
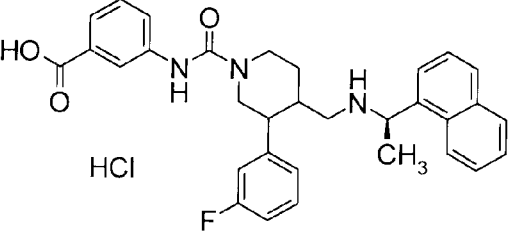
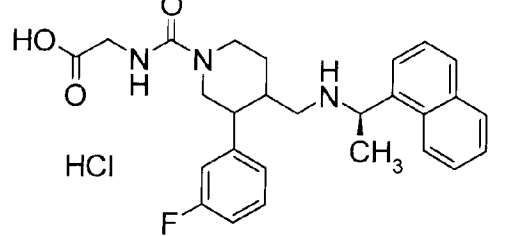
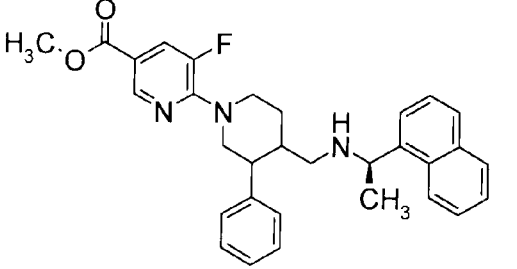
[0168] [表25]

77	 HCl	3,4-trans
78	 HCl	3,4-trans
79	 HCl	3,4-trans
80	 HCl	3,4-trans
26	 HCl	3,4-trans

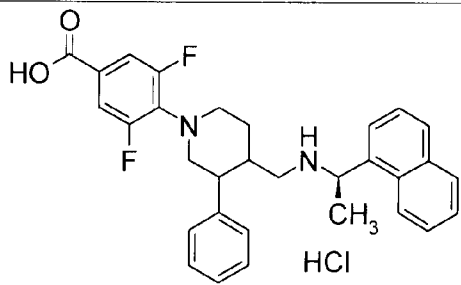
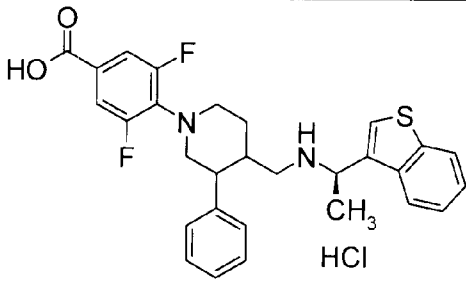
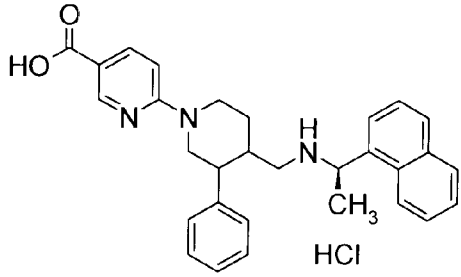
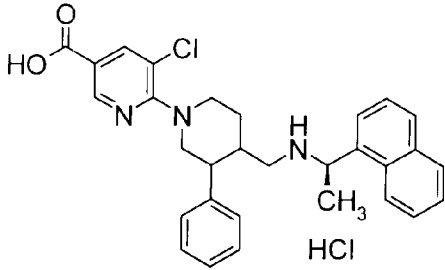
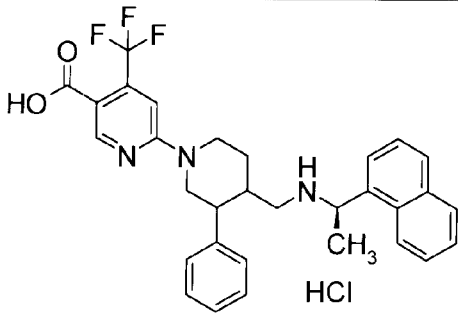
[0169] [表26]

27	 HCl	3,4-trans
81	 HCl	3,4-trans
82	 HCl	3,4-trans
28	 HCl	3,4-trans
83	 HCl	3,4-trans

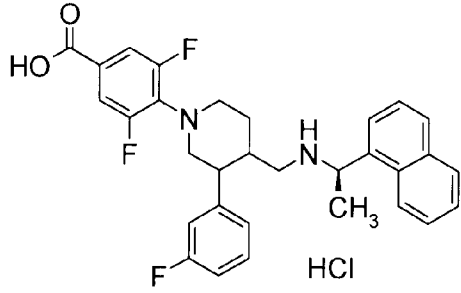
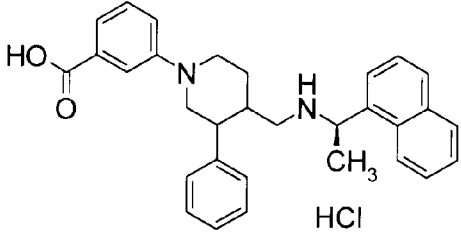
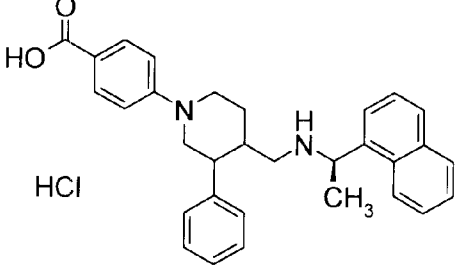
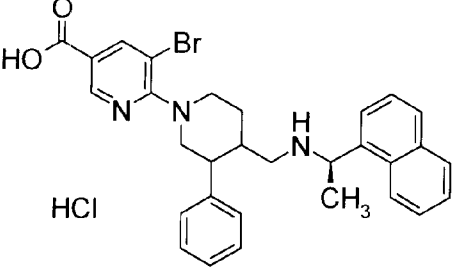
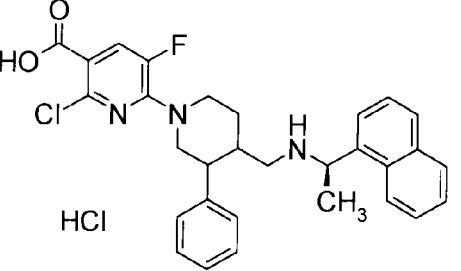
[0170] [表27]

29	 HCl	3,4-trans
84	 HCl	3,4-trans
85	 HCl	3,4-trans
86	 HCl	3,4-trans
42	 HCl	3,4-trans diastereo mixture

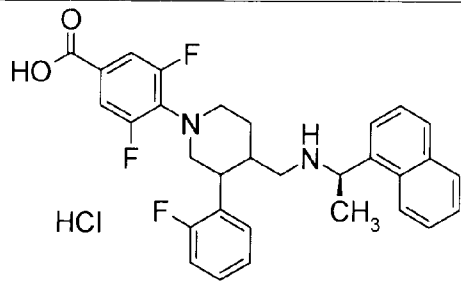
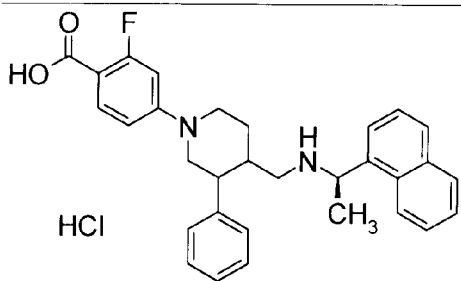
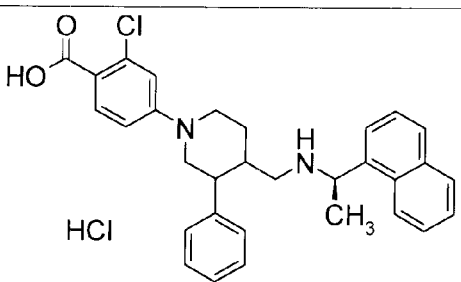
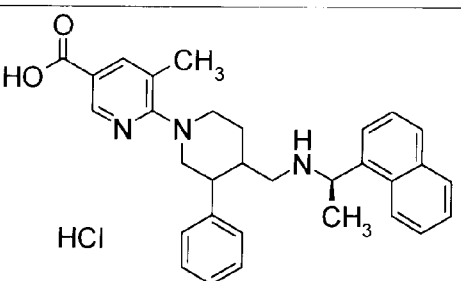
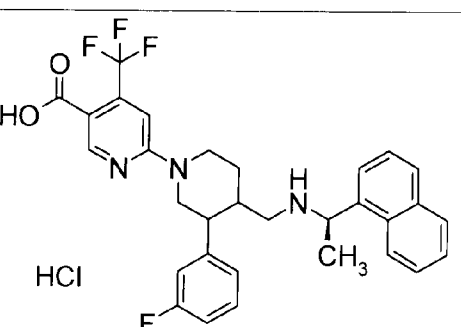
[0171] [表28]

52	 HCl	3,4-trans
87	 HCl	3,4-trans
88	 HCl	3,4-trans
31	 HCl	3,4-trans
89	 HCl	3,4-trans

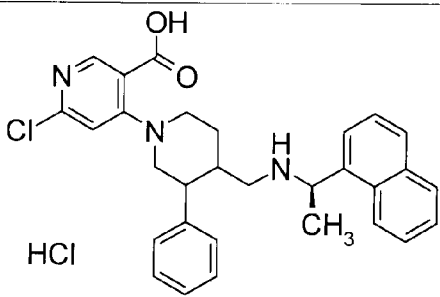
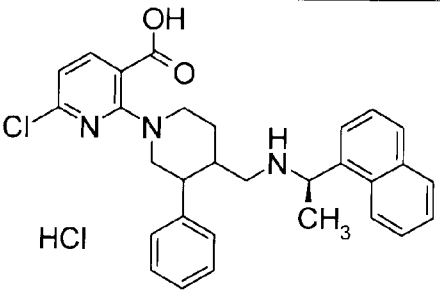
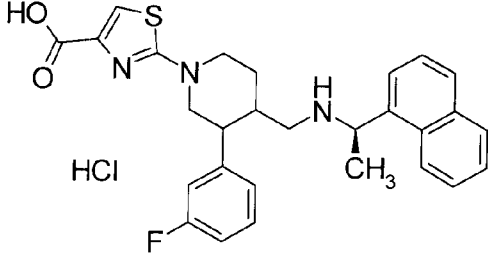
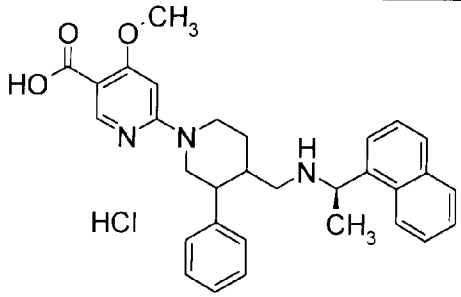
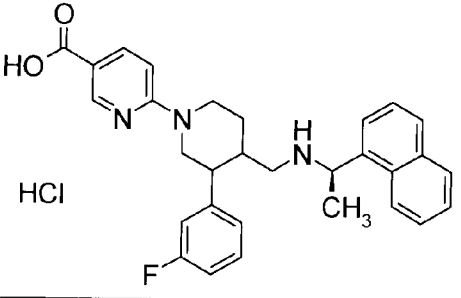
[0172] [表29]

90	 HCl	3,4-trans
34	 HCl	3,4-trans
91	 HCl	3,4-trans
92	 HCl	3,4-trans
93	 HCl	3,4-trans

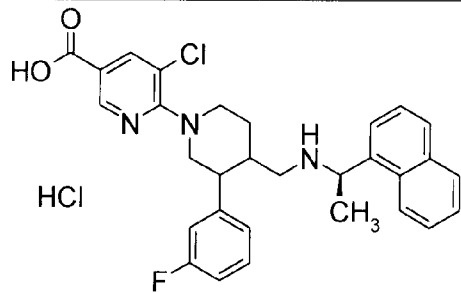
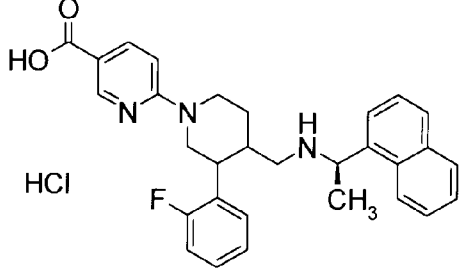
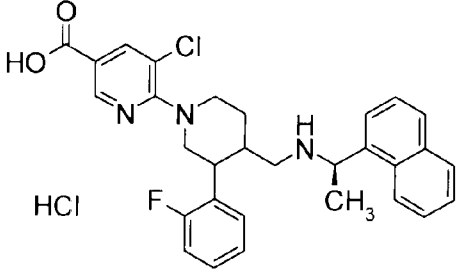
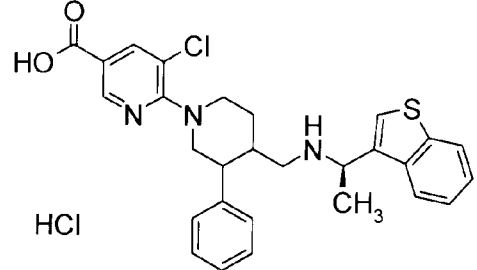
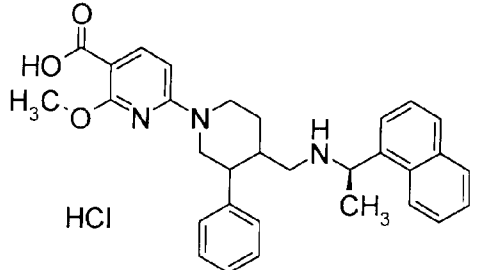
[0173] [表30]

94	 HCl	3,4-trans
95	 HCl	3,4-trans
96	 HCl	3,4-trans
97	 HCl	3,4-trans
98	 HCl	3,4-trans

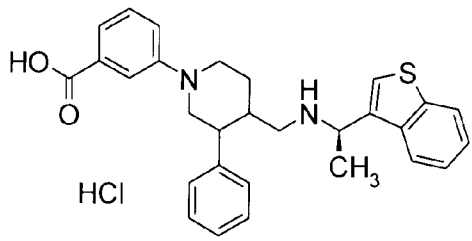
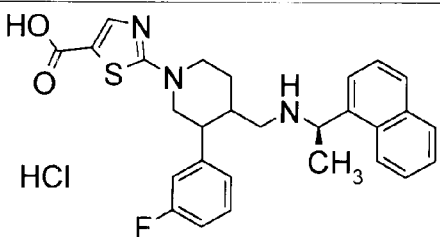
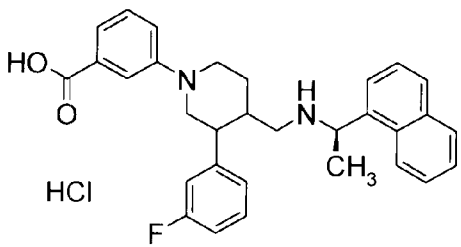
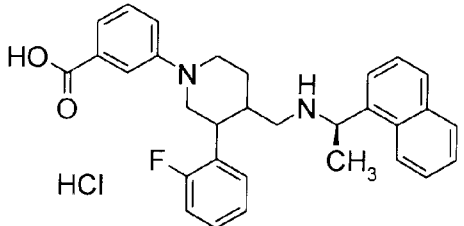
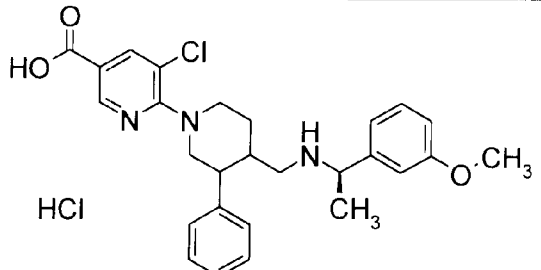
[0174] [表31]

99	 HCl	3,4-trans
100	 HCl	3,4-trans
37	 HCl	3,4-trans
101	 HCl	3,4-trans
102	 HCl	3,4-trans

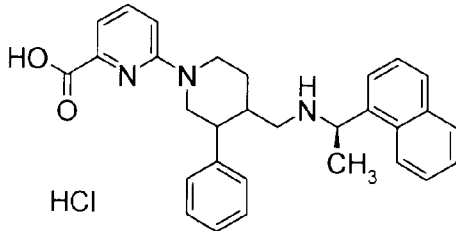
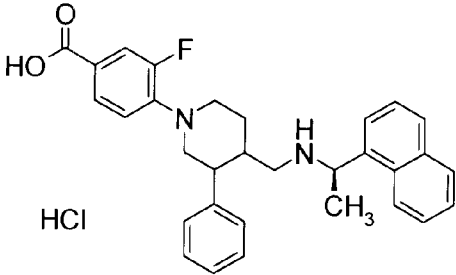
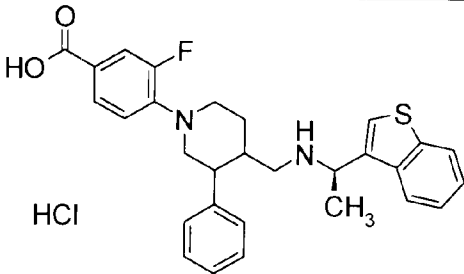
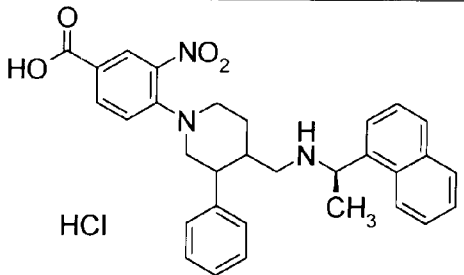
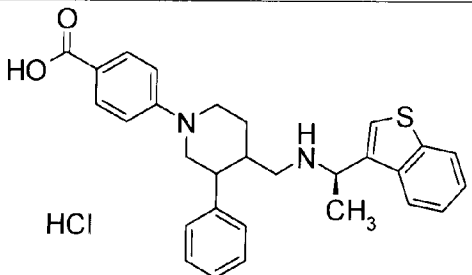
[0175] [表32]

103	 HCl	3,4-trans
104	 HCl	3,4-trans
32	 HCl	3,4-trans
105	 HCl	3,4-trans
106	 HCl	3,4-trans

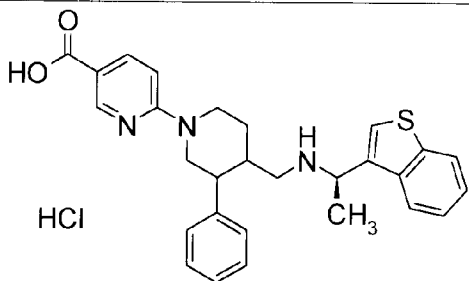
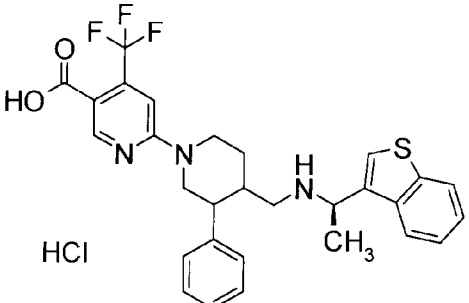
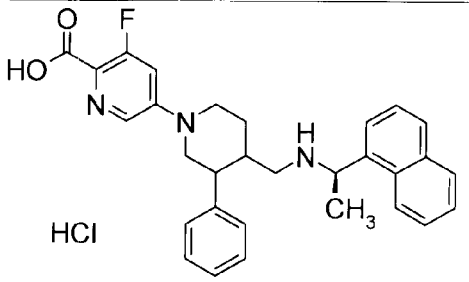
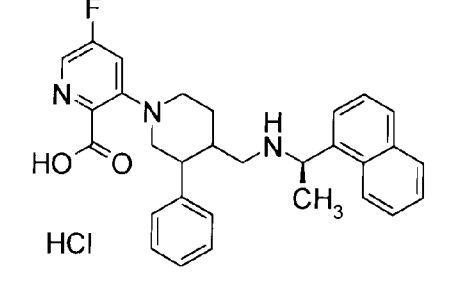
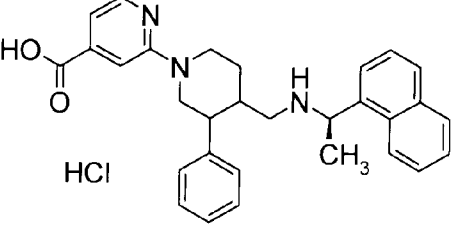
[0176] [表33]

107	 HCl	3,4-trans
38	 HCl	3,4-trans
108	 HCl	3,4-trans
35	 HCl	3,4-trans
33	 HCl	3,4-trans

[0177] [表34]

30	 HCl	3,4-trans
109	 HCl	3,4-trans
110	 HCl	3,4-trans
111	 HCl	3,4-trans
112	 HCl	3,4-trans

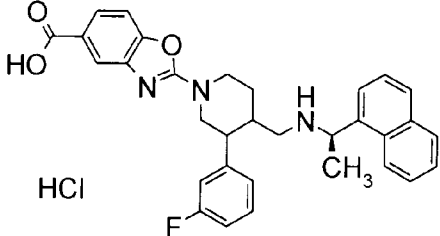
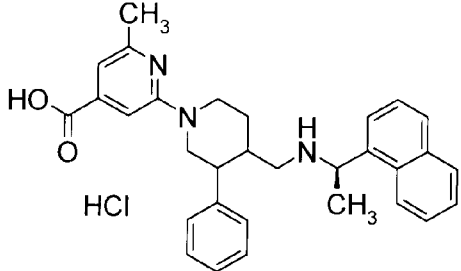
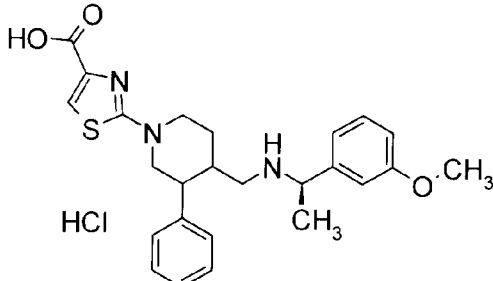
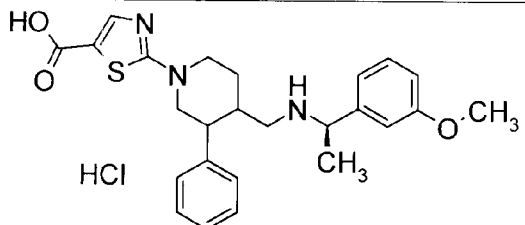
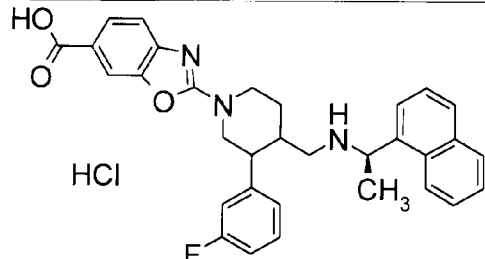
[0178] [表35]

113	 HCl	3,4-trans
114	 HCl	3,4-trans
115	 HCl	3,4-trans
116	 HCl	3,4-trans
117	 HCl	3,4-trans

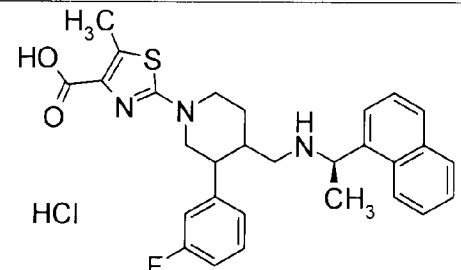
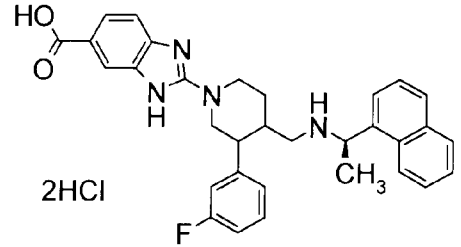
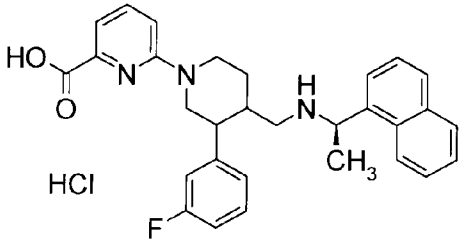
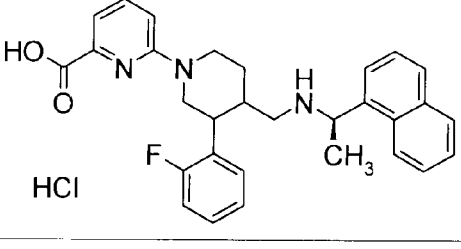
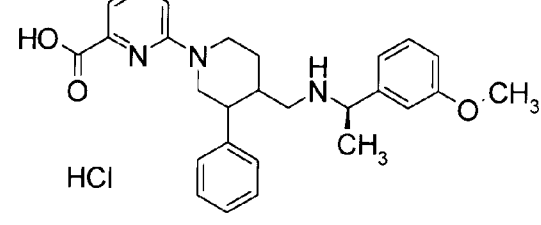
[0179] [表36]

36	HCl	3,4-trans
39	HCl	3,4-trans
118	HCl	3,4-trans
119	HCl	3,4-trans
120	HCl	3,4-trans

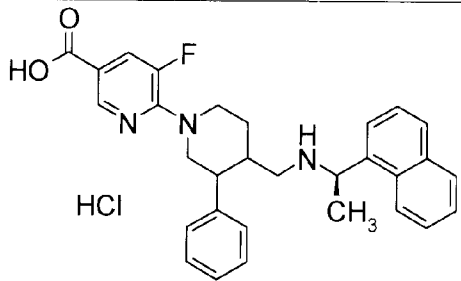
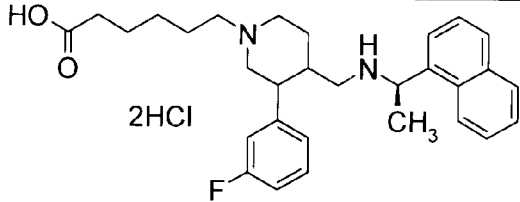
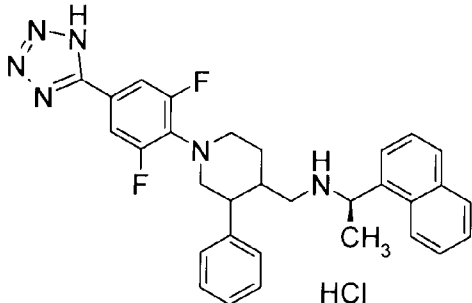
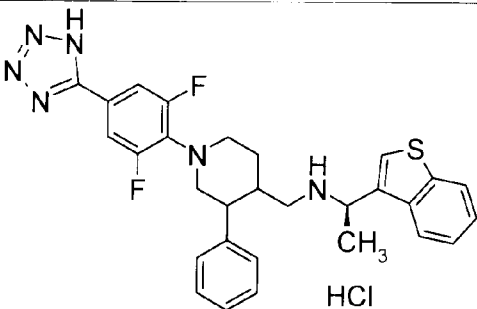
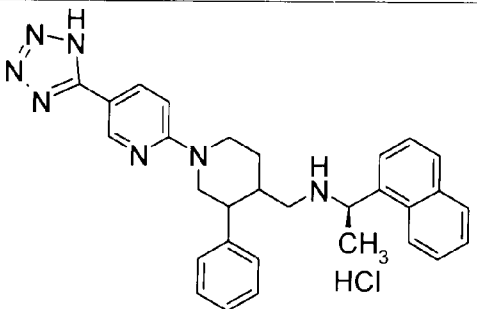
[0180] [表37]

40	 HCl	3,4-trans
121	 HCl	3,4-trans
122	 HCl	3,4-trans
123	 HCl	3,4-trans
124	 HCl	3,4-trans

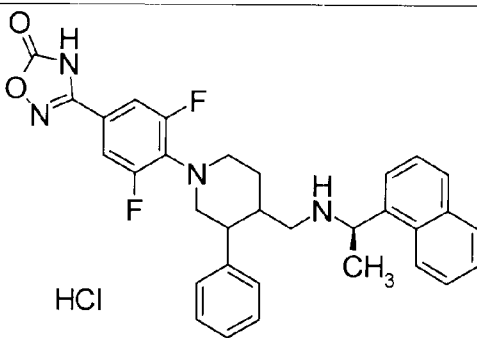
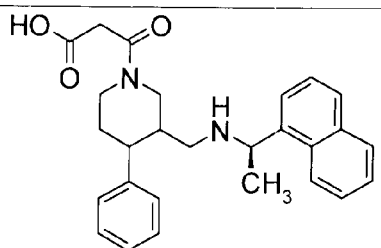
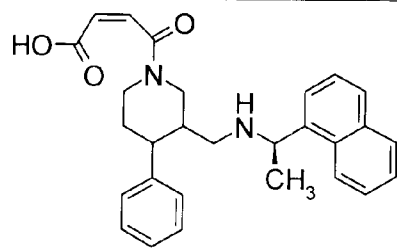
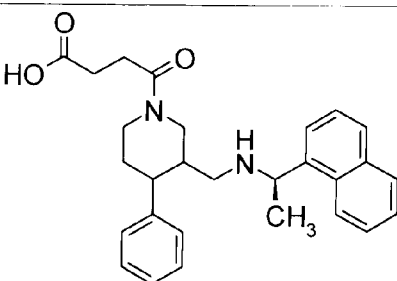
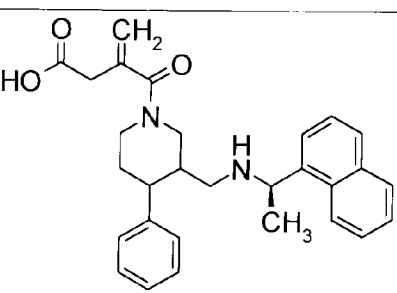
[0181] [表38]

125	 HCl	3,4-trans
41	 2HCl	3,4-trans
126	 HCl	3,4-trans
127	 HCl	3,4-trans
128	 HCl	3,4-trans

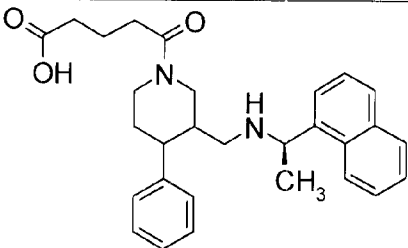
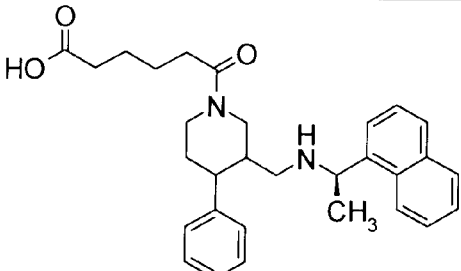
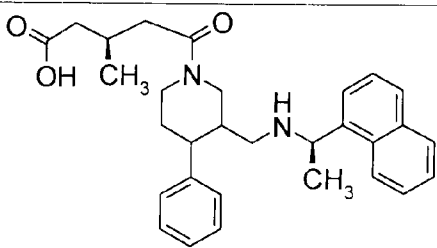
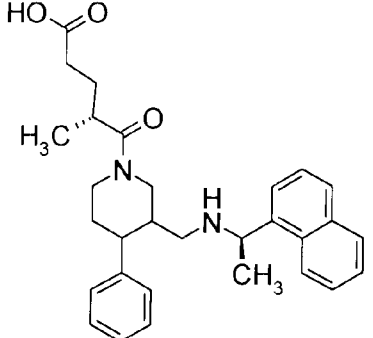
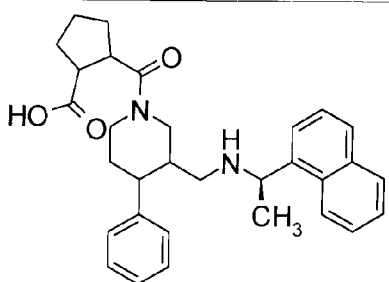
[0182] [表39]

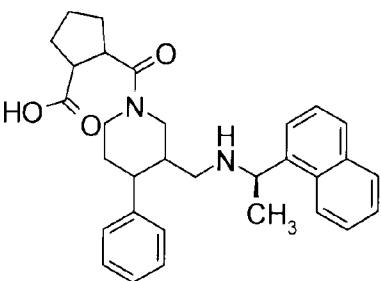
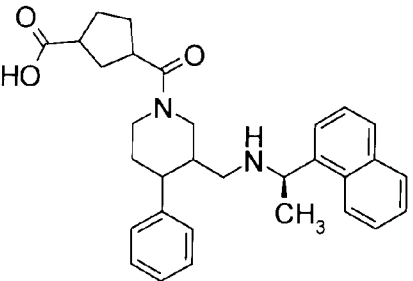
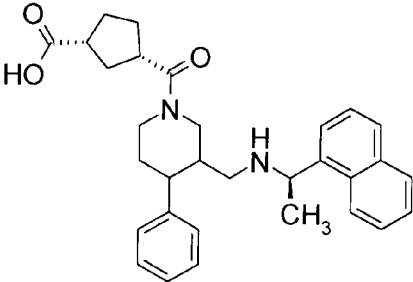
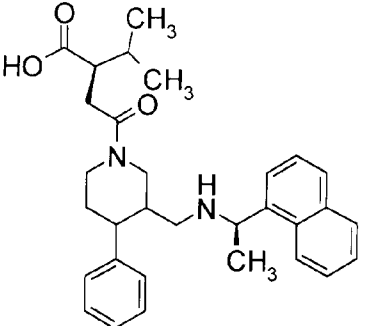
43	 HCl	3,4-trans
44	 2HCl	3,4-trans
53	 HCl	3,4-trans
129	 HCl	3,4-trans
130	 HCl	3,4-trans

[0183] [表40]

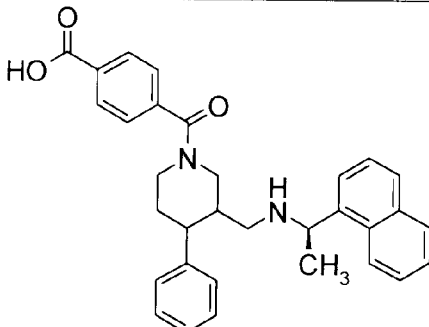
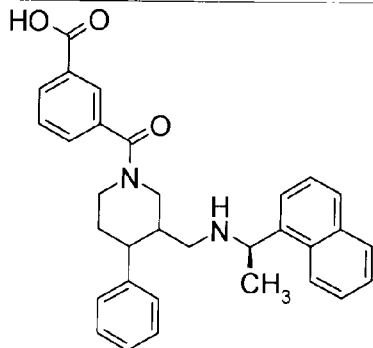
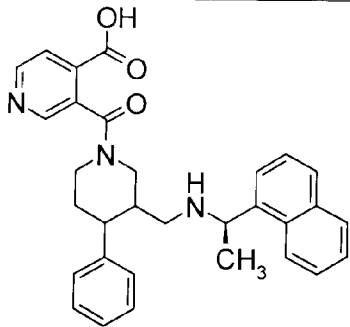
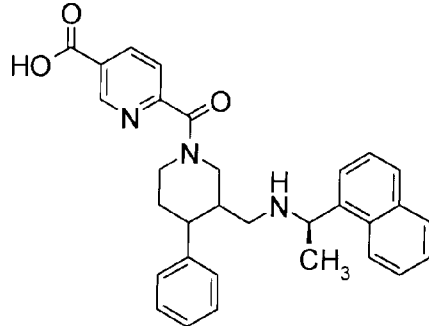
54	 HCl	3,4-trans
131		3,4-trans diastereo mixture
132		3,4-trans diastereo mixture
133		3,4-trans diastereo mixture
134		3,4-trans diastereo mixture

[0184] [表41]

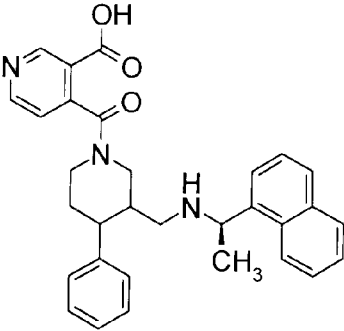
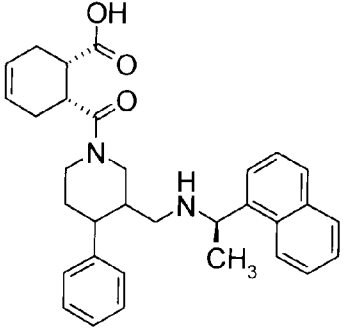
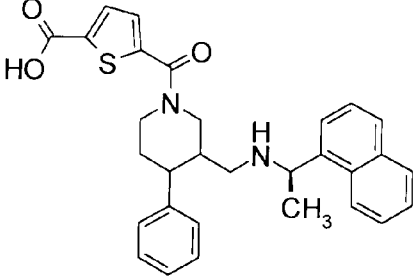
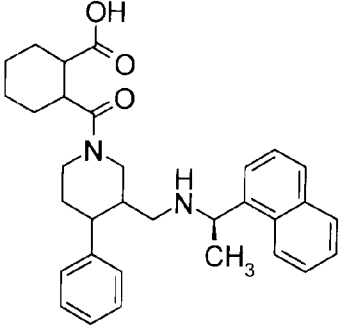
135		3,4-trans diastereo mixture
136		3,4-trans diastereo mixture
137		3,4-trans diastereo mixture
138		3,4-trans diastereo mixture
139		3,4-trans 1',2'-cis diastereo mixture

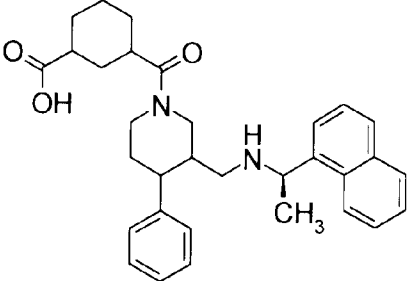
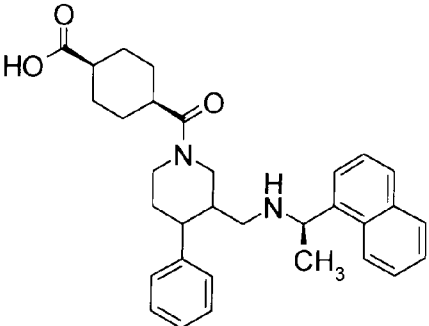
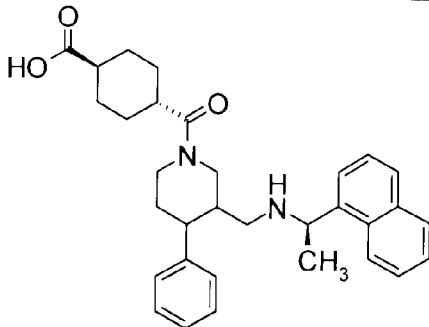
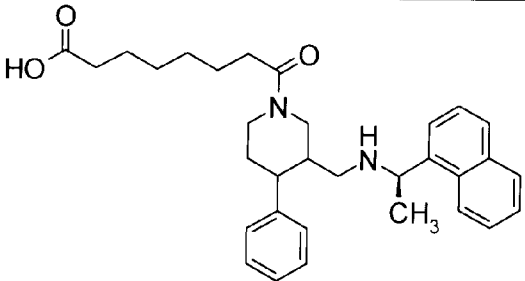
140		3,4-trans 1',2'-trans diastereo mixture
141		3,4-trans 1',3'-cis diastereo mixture
142		3,4-trans diastereo mixture
143		3,4-trans diastereo mixture

[0186] [表43]

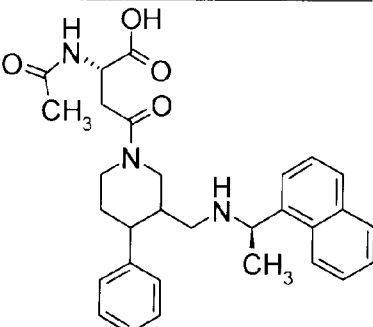
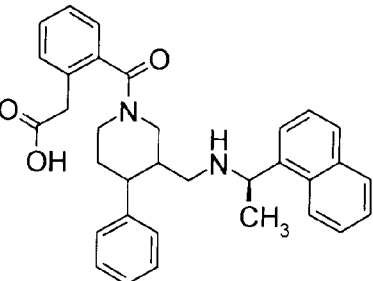
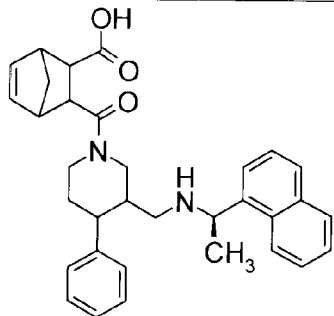
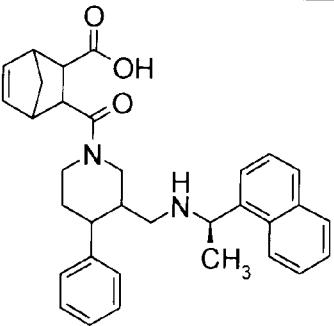
46		3,4-trans diastereo mixture
144		3,4-trans diastereo mixture
145		3,4-trans diastereo mixture
146		3,4-trans diastereo mixture

[0187] [表44]

147		3,4-trans diastereo mixture
148		3,4-trans diastereo mixture
149		3,4-trans diastereo mixture
150		3,4-trans 1',2'-trans diastereo mixture

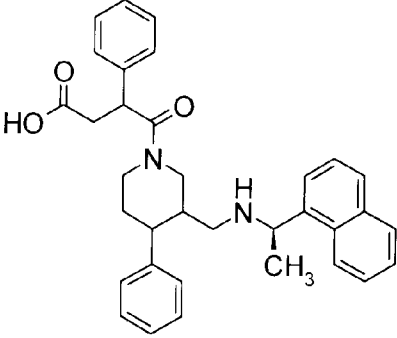
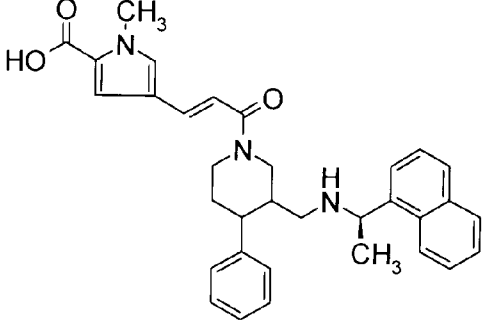
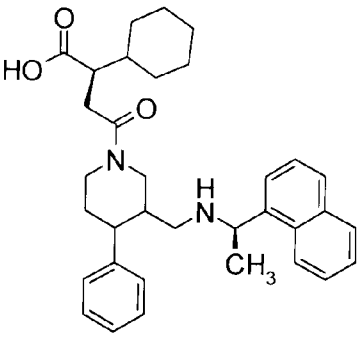
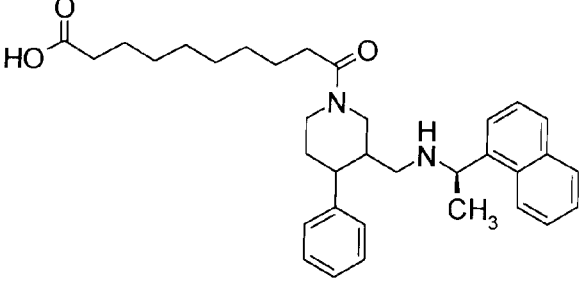
151		3,4-trans 1',3'-cis diastereo mixture
152		3,4-trans diastereo mixture
153		3,4-trans diastereo mixture
154		3,4-trans diastereo mixture

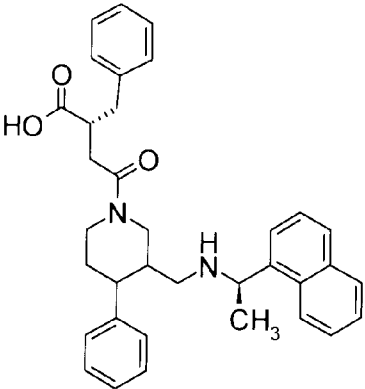
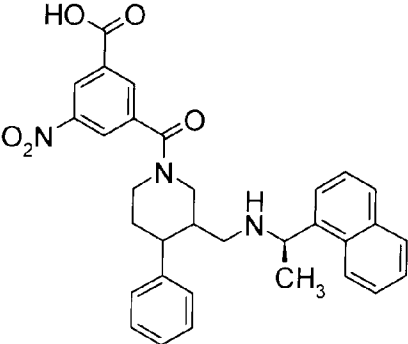
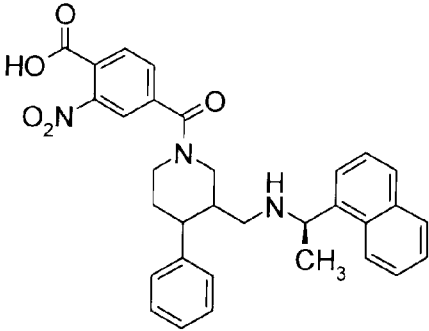
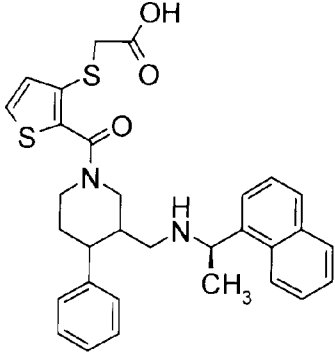
[0189] [表46]

155		3,4-trans diastereo mixture
156		3,4-trans diastereo mixture
157		3,4-trans diastereo mixture
158		3,4-trans 2',3'-cis-en do diastereo mixture

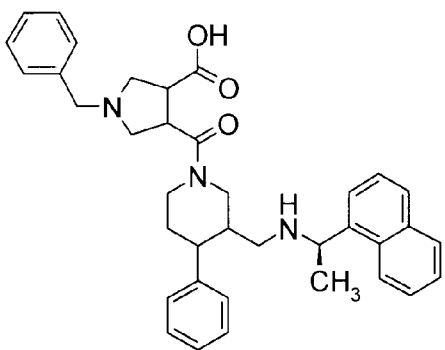
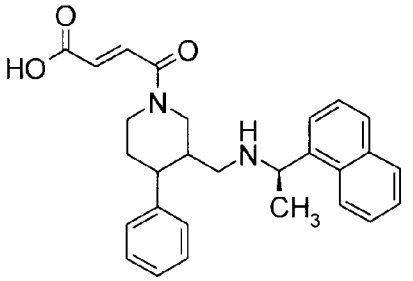
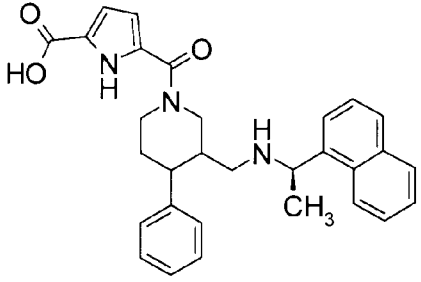
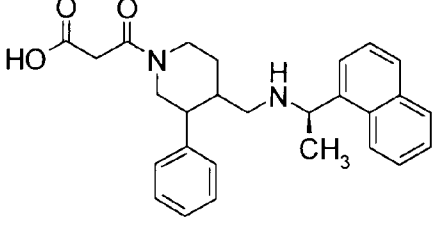
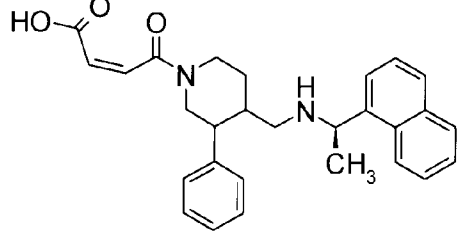
159		3,4-trans diastereo mixture
160		3,4-trans diastereo mixture
161		3,4-trans diastereo mixture
162		3,4-trans diastereo mixture

[0191] [表48]

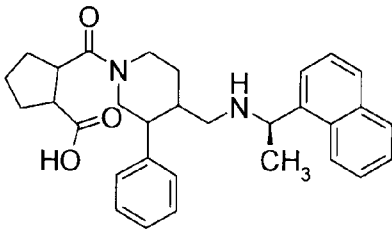
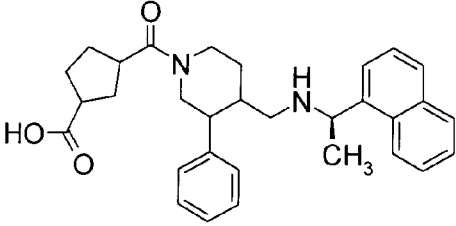
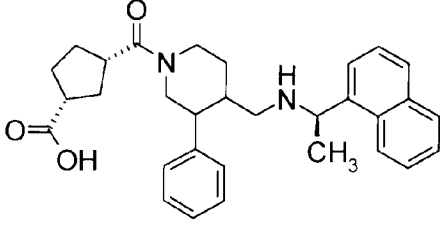
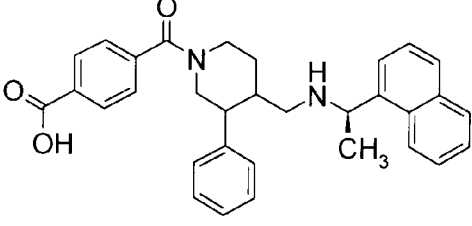
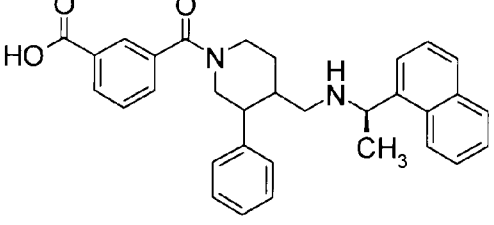
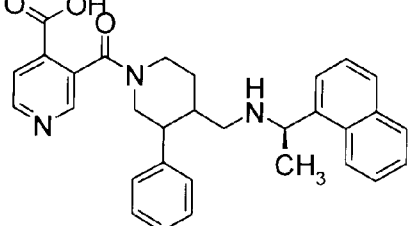
163		3,4-trans diastereo mixture
164		3,4-trans diastereo mixture
165		3,4-trans diastereo mixture
166		3,4-trans diastereo mixture

167		3,4-trans diastereo mixture
168		3,4-trans diastereo mixture
169		3,4-trans diastereo mixture
170		3,4-trans diastereo mixture

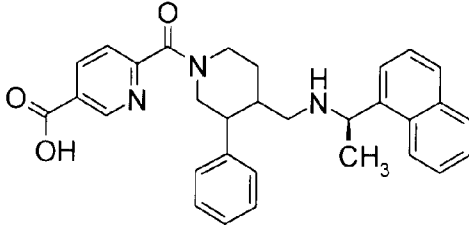
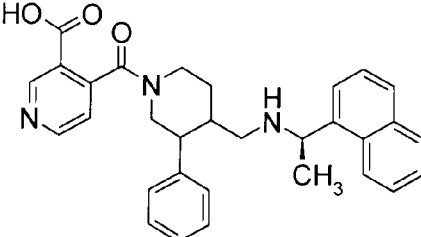
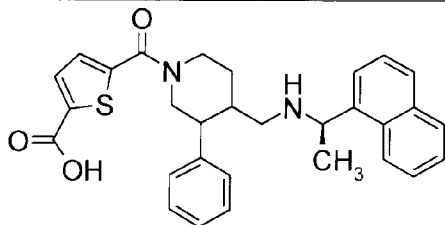
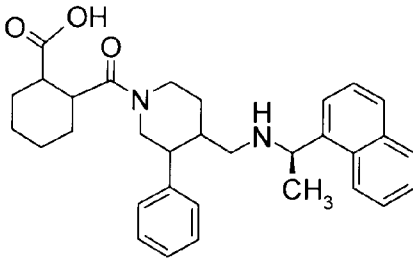
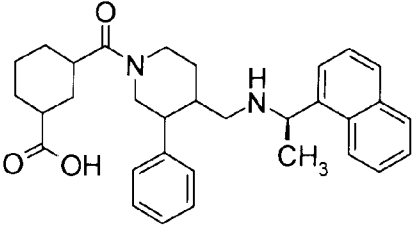
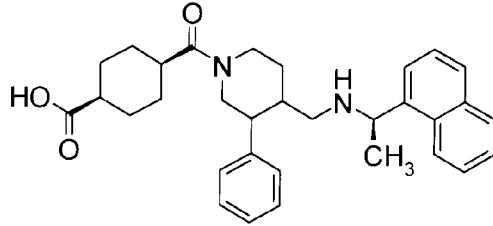
171	 <chem>CC1(C2=CC=CC=C2)N(CCN1C(=O)CC(=O)N3CCCCC3C(=O)O)C4=CC=CC=C4</chem>	3,4-trans diastereo mixture
172	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N1CC(C2=CC=CC=C2)N(CCN1C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	3,4-trans diastereo mixture
173	 <chem>CC1(C2=CC=CC=C2)N(CCN1C(=O)CC(=O)NC3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C4=CC=CC=C4</chem>	3,4-trans diastereo mixture
174	 <chem>CC1(C2=CC=CC=C2)N(CCN1C(=O)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	3,4-trans diastereo mixture

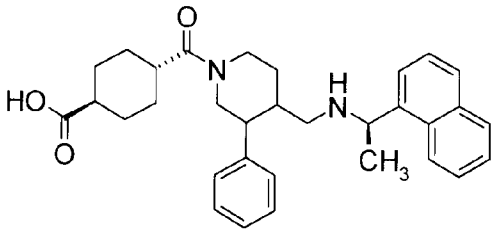
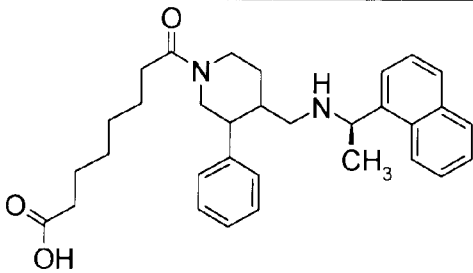
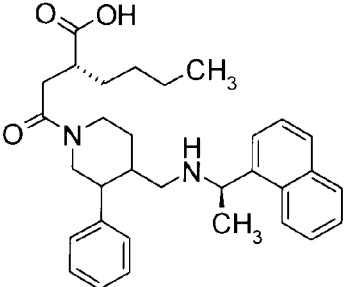
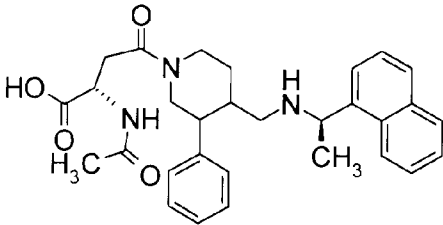
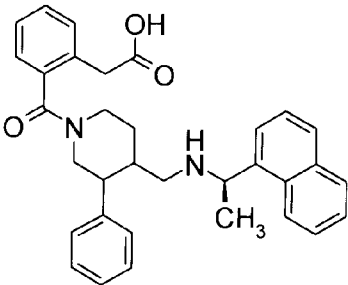
175		3,4-trans diastereo mixture
176		3,4-trans diastereo mixture
177		3,4-trans diastereo mixture
178		3,4-trans diastereo mixture
179		3,4-trans diastereo mixture

180		3,4-trans diastereo mixture
181		3,4-trans diastereo mixture
182		3,4-trans diastereo mixture
183		3,4-trans diastereo mixture
184		3,4-trans diastereo mixture
185		3,4-trans diastereo mixture

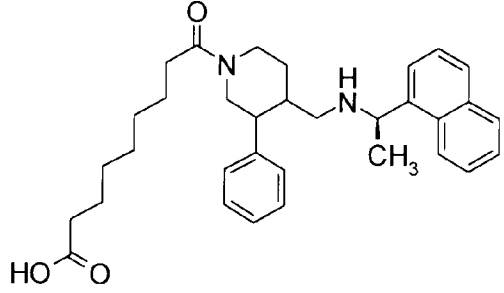
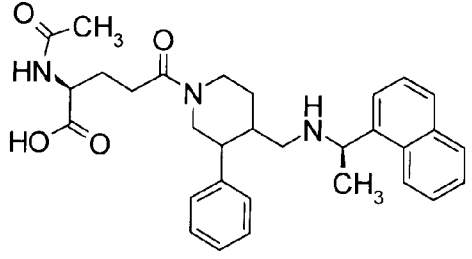
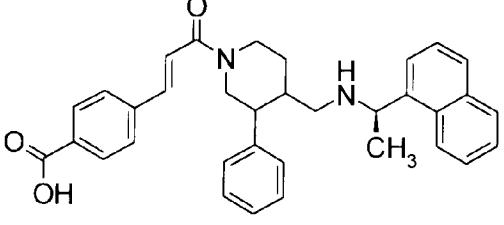
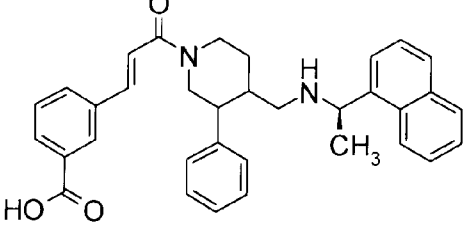
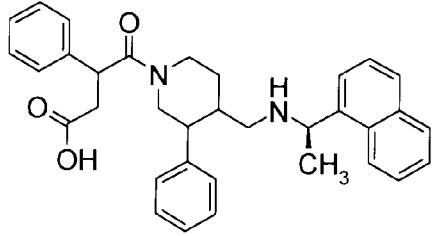
186		3,4-trans 1',2'-trans diastereo mixture
187		3,4-trans 1',3'-cis diastereo mixture
188		3,4-trans diastereo mixture
47		3,4-trans diastereo mixture
189		3,4-trans diastereo mixture
190		3,4-trans diastereo mixture

[0197] [表54]

191		3,4-trans diastereo mixture
192		3,4-trans diastereo mixture
193		3,4-trans diastereo mixture
194		3,4-trans 1',2'-trans diastereo mixture
195		3,4-trans 1',3'-cis diastereo mixture
196		3,4-trans diastereo mixture

197		3,4-trans diastereo mixture
198		3,4-trans diastereo mixture
199		3,4-trans diastereo mixture
200		3,4-trans diastereo mixture
201		3,4-trans diastereo mixture

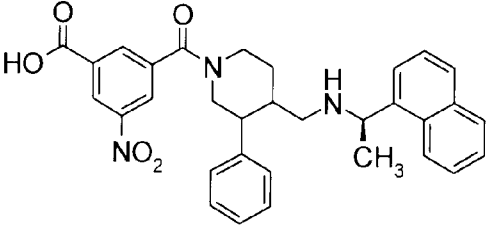
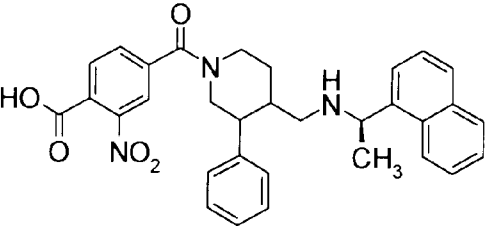
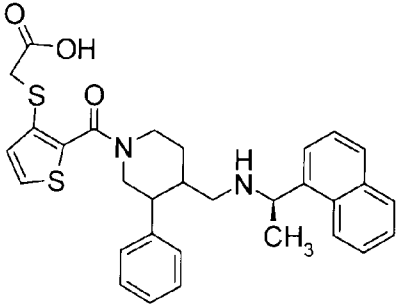
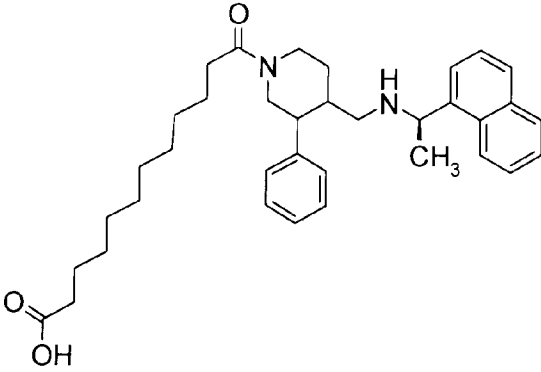
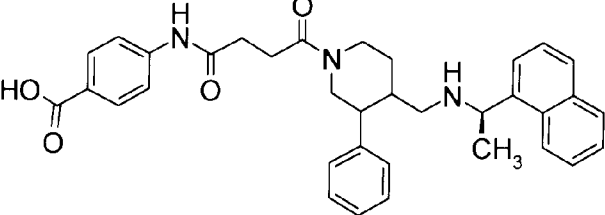
[0199] [表56]

202		3,4-trans diastereo mixture
203		3,4-trans diastereo mixture
204		3,4-trans diastereo mixture
205		3,4-trans diastereo mixture
206		3,4-trans diastereo mixture

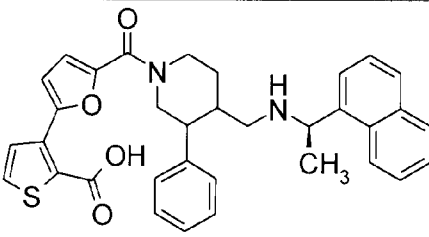
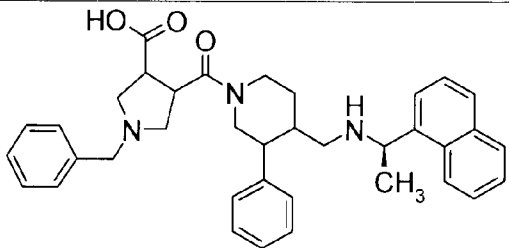
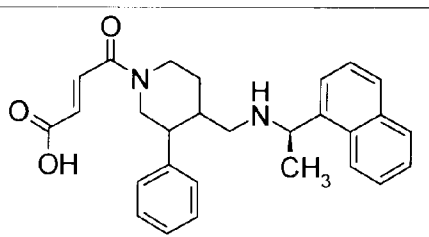
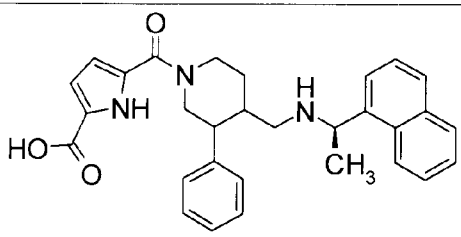
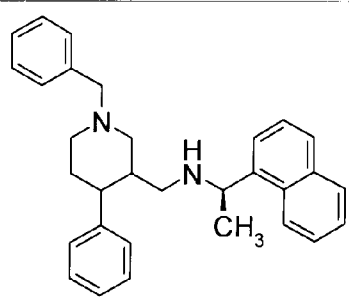
[0200] [表57]

207		3,4-trans diastereo mixture
208		3,4-trans diastereo mixture
209		3,4-trans diastereo mixture
210		3,4-trans diastereo mixture
211		3,4-trans diastereo mixture

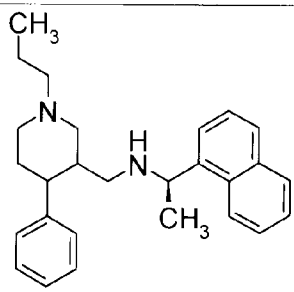
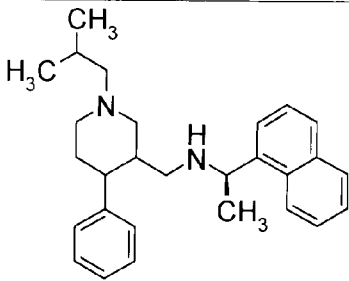
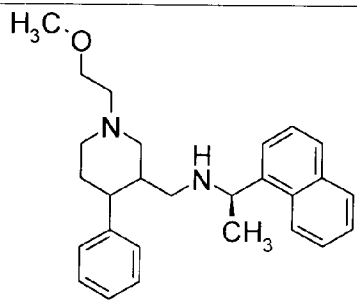
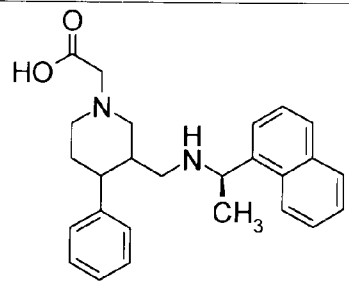
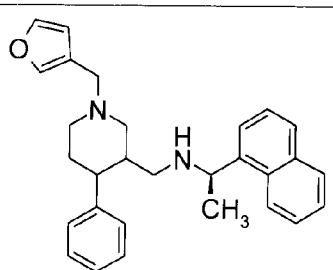
[0201] [表58]

212		3,4-trans diastereo mixture
213		3,4-trans diastereo mixture
214		3,4-trans diastereo mixture
215		3,4-trans diastereo mixture
216		3,4-trans diastereo mixture

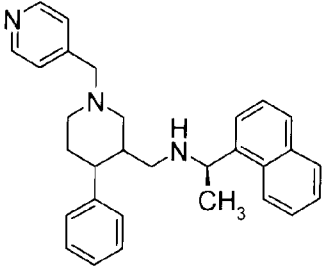
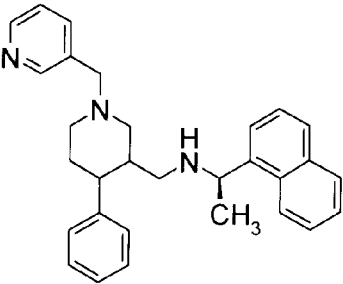
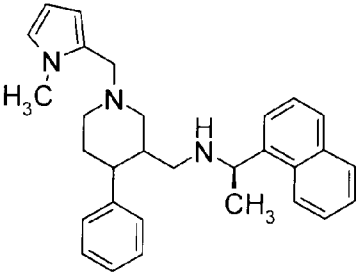
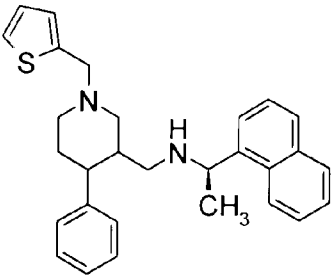
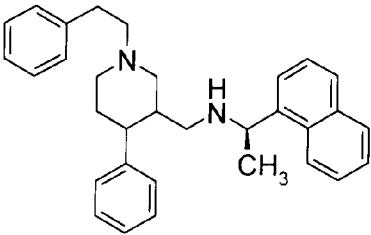
[0202] [表59]

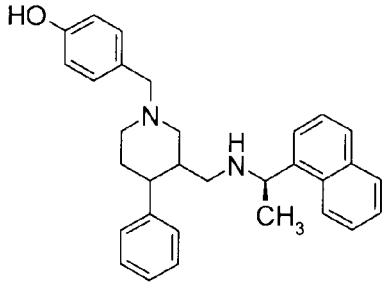
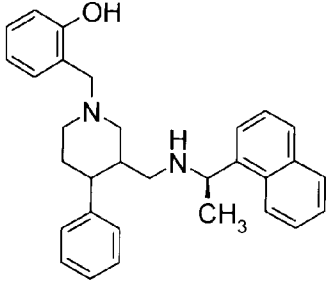
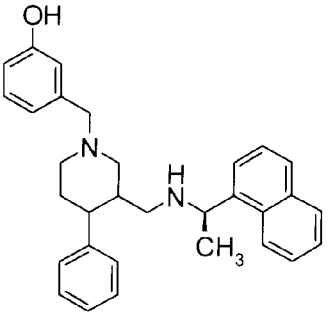
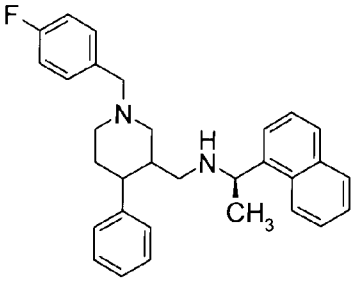
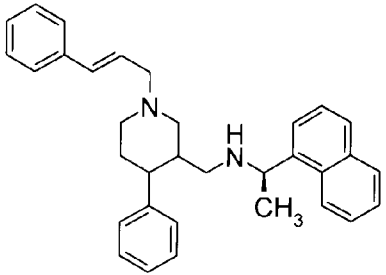
217		3,4-trans diastereo mixture
218		3,4-trans diastereo mixture
219		3,4-trans diastereo mixture
220		3,4-trans diastereo mixture
221		3,4-trans diastereo mixture

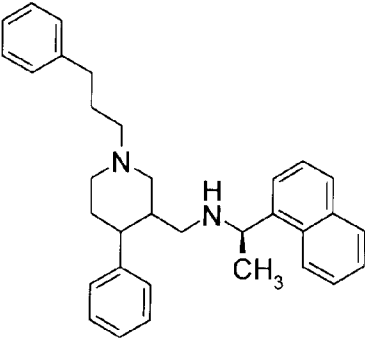
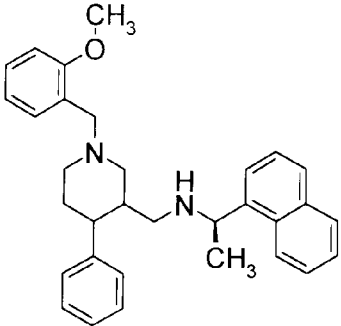
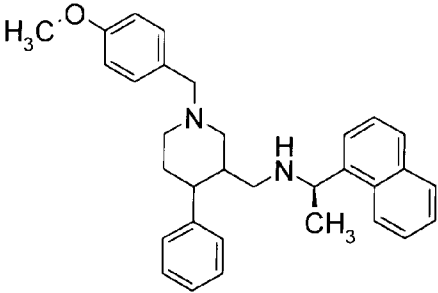
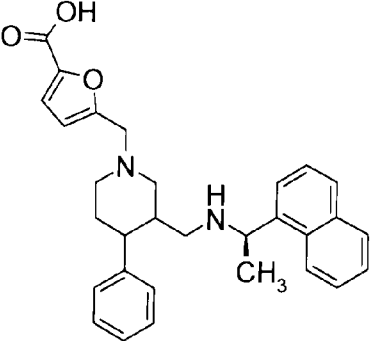
[0203] [表60]

222		3,4-trans diastereo mixture
223		3,4-trans diastereo mixture
224		3,4-trans diastereo mixture
225		3,4-trans diastereo mixture
48		3,4-trans diastereo mixture

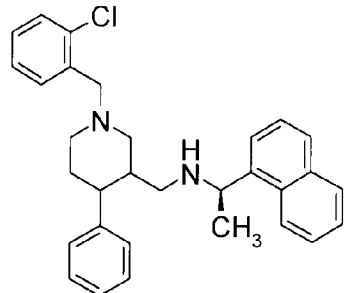
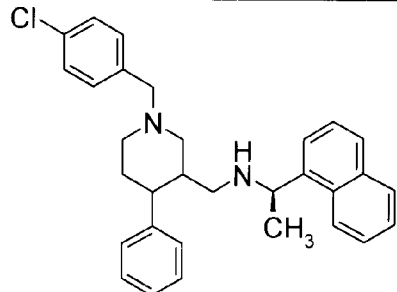
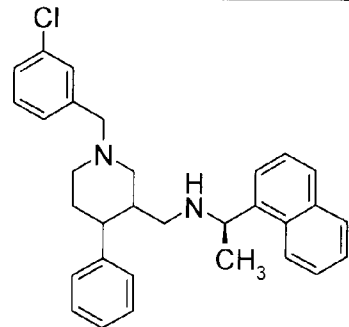
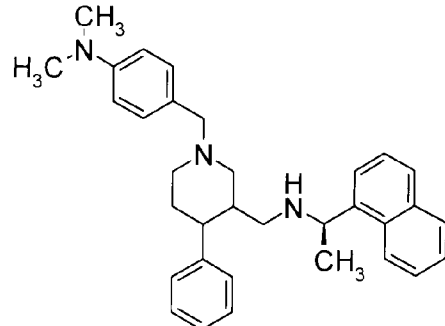
[0204] [表61]

226		3,4-trans diastereo mixture
227		3,4-trans diastereo mixture
228		3,4-trans diastereo mixture
229		3,4-trans diastereo mixture
230		3,4-trans diastereo mixture

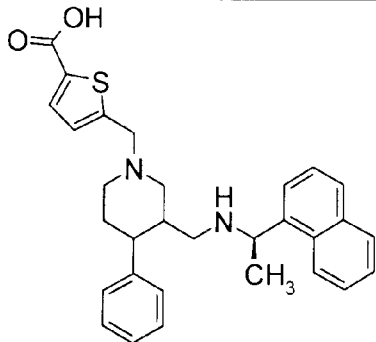
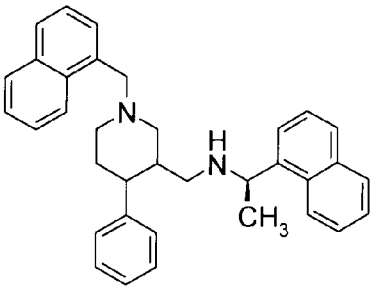
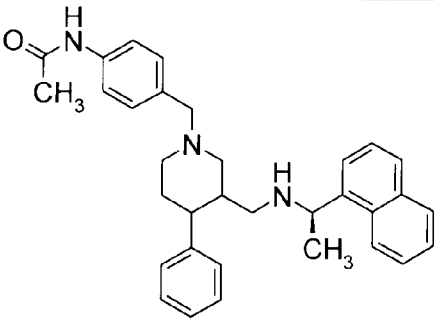
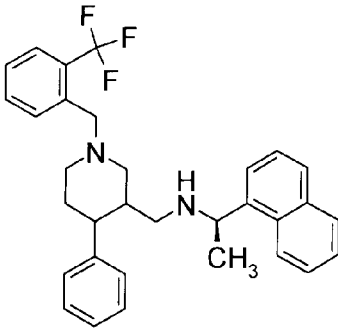
231		3,4-trans diastereo mixture
232		3,4-trans diastereo mixture
233		3,4-trans diastereo mixture
234		3,4-trans diastereo mixture
235		3,4-trans diastereo mixture

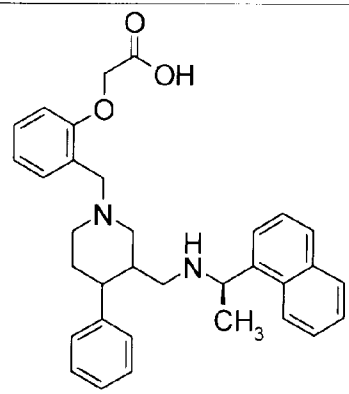
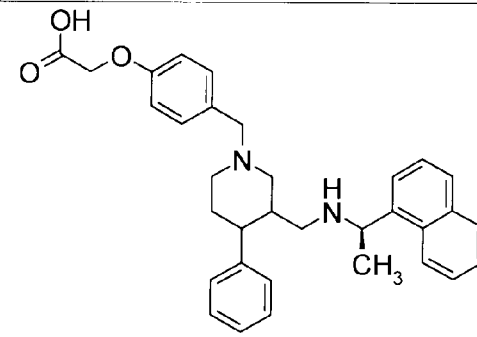
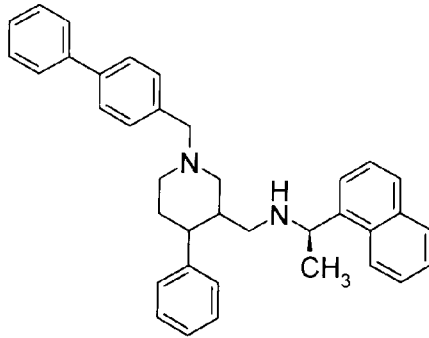
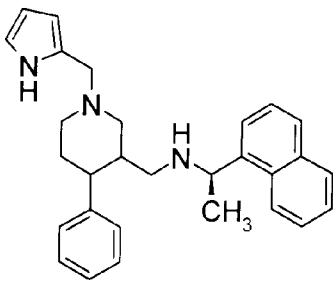
236		3,4-trans diastereo mixture
237		3,4-trans diastereo mixture
238		3,4-trans diastereo mixture
239		3,4-trans diastereo mixture

[0207] [表64]

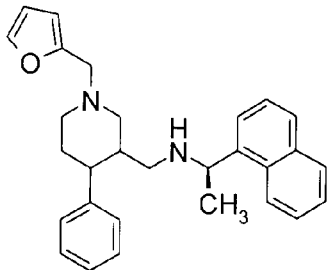
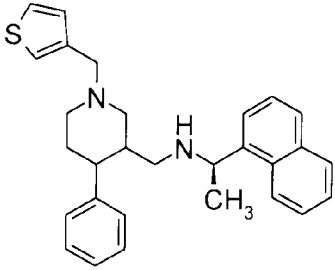
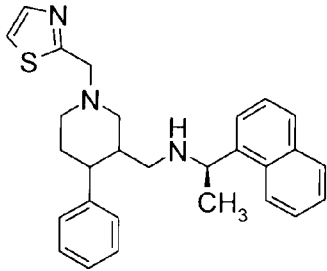
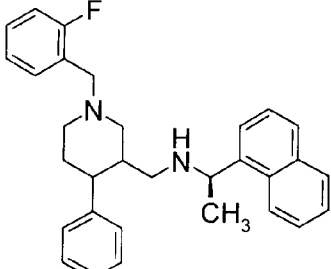
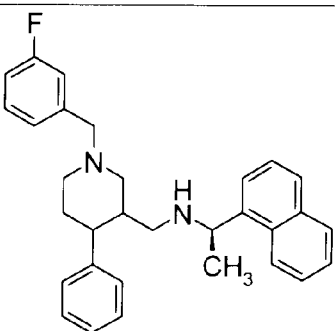
240		3,4-trans diastereo mixture
241		3,4-trans diastereo mixture
242		3,4-trans diastereo mixture
243		3,4-trans diastereo mixture

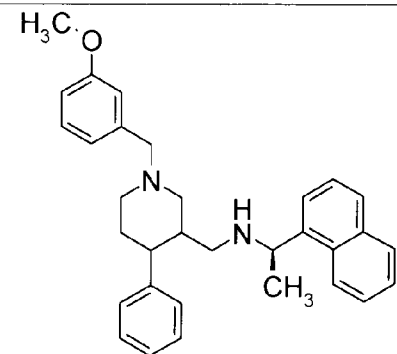
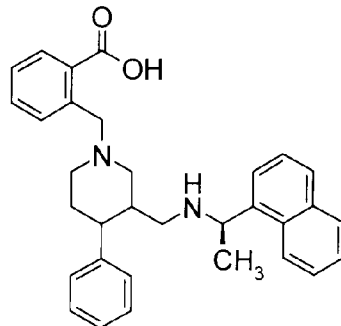
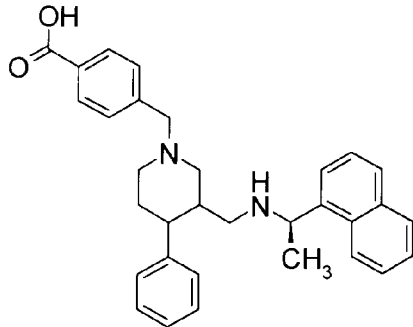
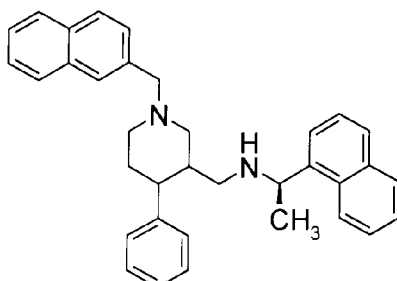
[0208] [表65]

244		3,4-trans diastereo mixture
245		3,4-trans diastereo mixture
246		3,4-trans diastereo mixture
247		3,4-trans diastereo mixture

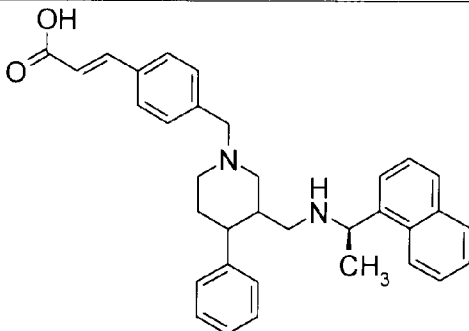
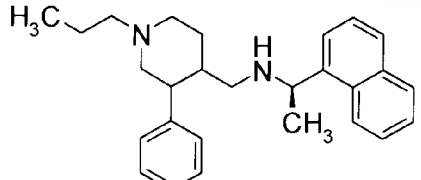
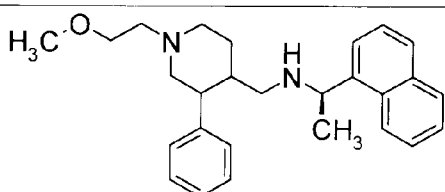
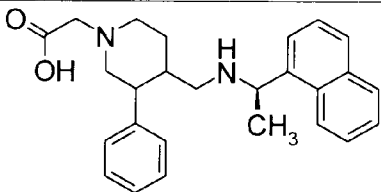
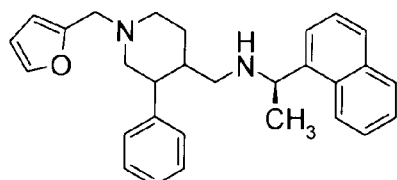
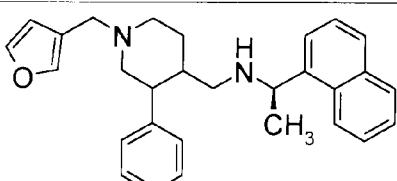
248		3,4-trans diastereo mixture
249		3,4-trans diastereo mixture
250		3,4-trans diastereo mixture
251		3,4-trans diastereo mixture

[0210] [表67]

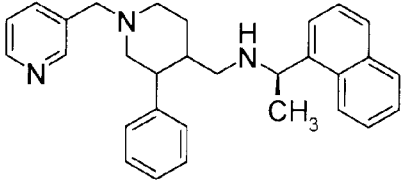
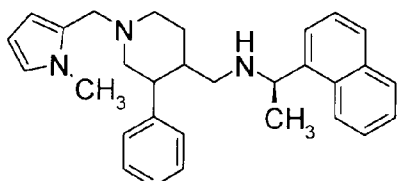
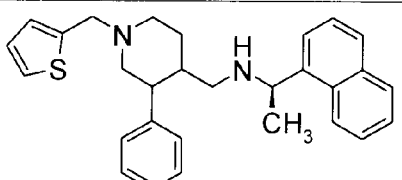
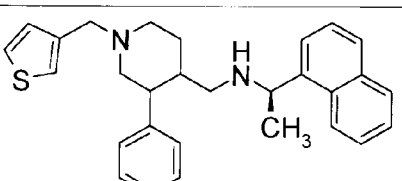
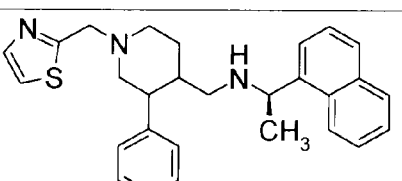
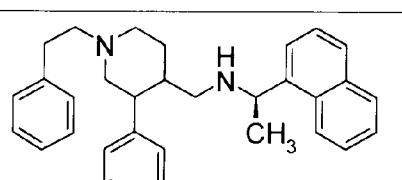
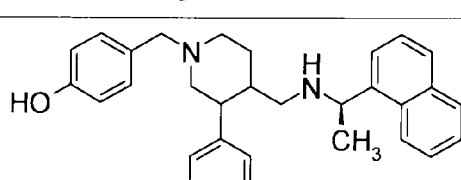
252		3,4-trans diastereo mixture
253		3,4-trans diastereo mixture
254		3,4-trans diastereo mixture
255		3,4-trans diastereo mixture
256		3,4-trans diastereo mixture

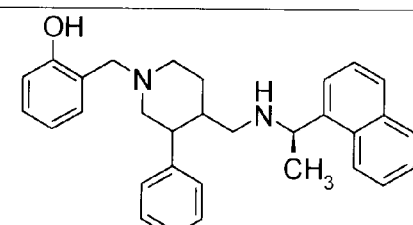
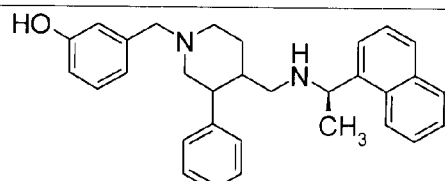
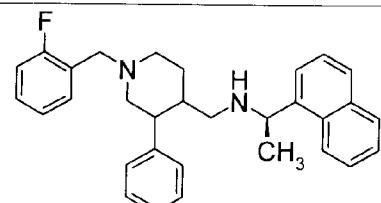
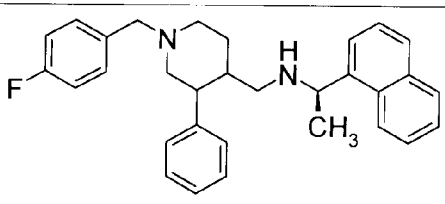
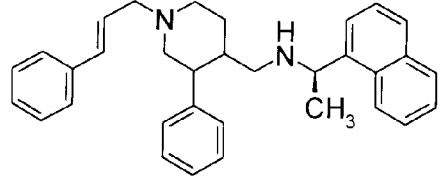
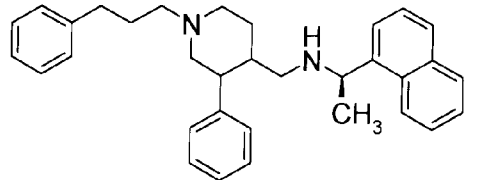
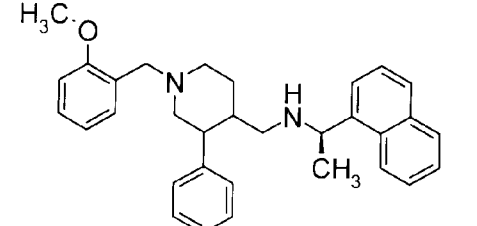
257		3,4-trans diastereo mixture
258		3,4-trans diastereo mixture
259		3,4-trans diastereo mixture
260		3,4-trans diastereo mixture

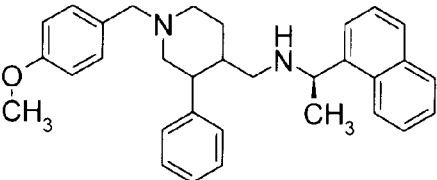
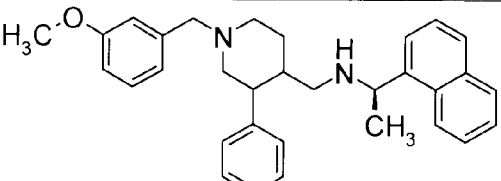
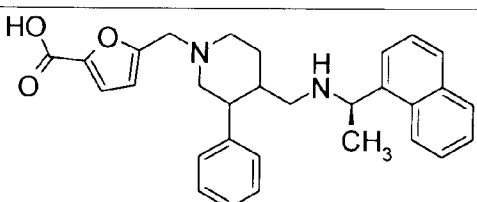
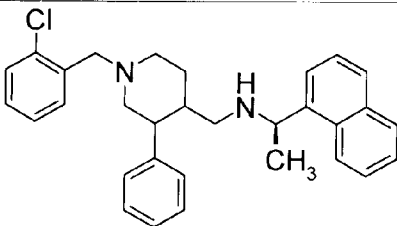
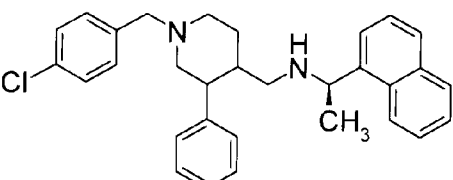
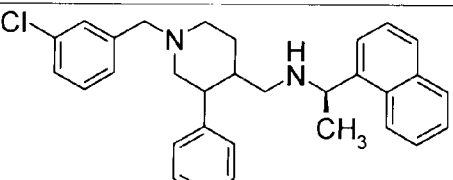
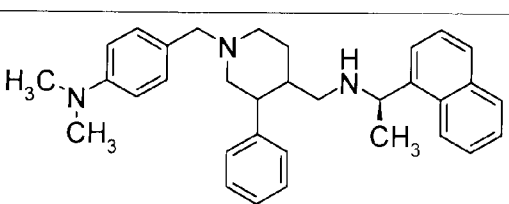
[0212] [表69]

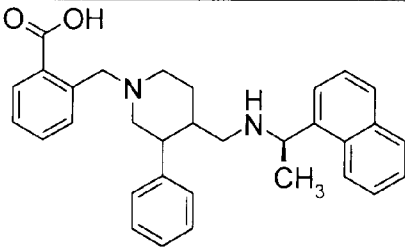
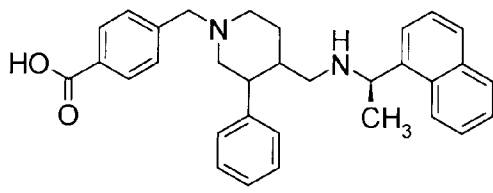
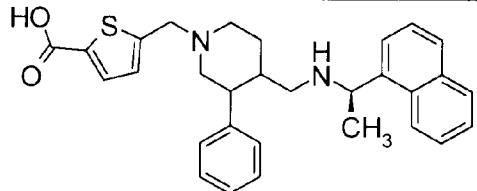
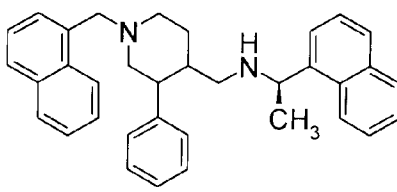
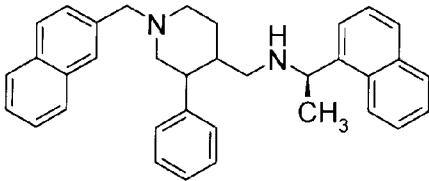
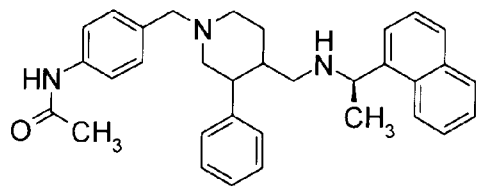
261		3,4-trans diastereo mixture
262		3,4-trans diastereo mixture
263		3,4-trans diastereo mixture
264		3,4-trans diastereo mixture
265		3,4-trans diastereo mixture
49		3,4-trans diastereo mixture

[0213] [表70]

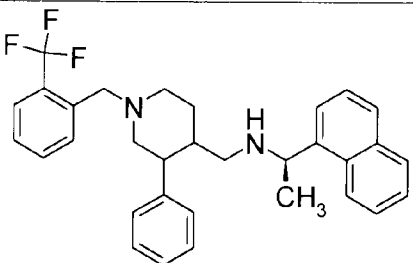
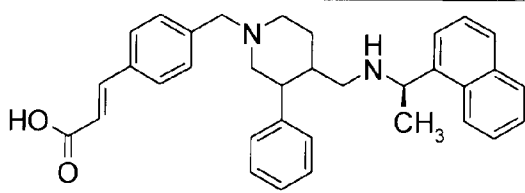
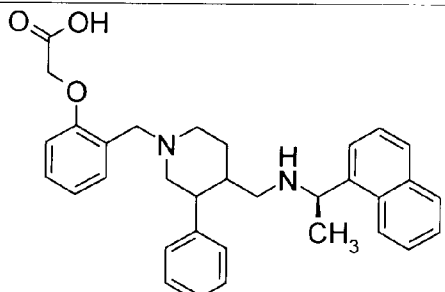
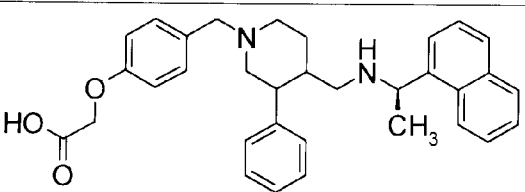
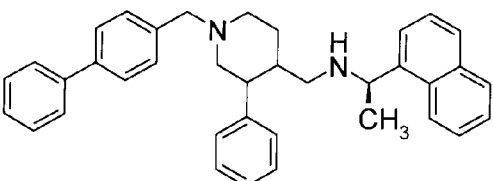
266		3,4-trans diastereo mixture
267		3,4-trans diastereo mixture
268		3,4-trans diastereo mixture
269		3,4-trans diastereo mixture
270		3,4-trans diastereo mixture
271		3,4-trans diastereo mixture
272		3,4-trans diastereo mixture

273		3,4-trans diastereo mixture
274		3,4-trans diastereo mixture
275		3,4-trans diastereo mixture
276		3,4-trans diastereo mixture
277		3,4-trans diastereo mixture
278		3,4-trans diastereo mixture
279		3,4-trans diastereo mixture

280		3,4-trans diastereo mixture
281		3,4-trans diastereo mixture
282		3,4-trans diastereo mixture
283		3,4-trans diastereo mixture
284		3,4-trans diastereo mixture
285		3,4-trans diastereo mixture
286		3,4-trans diastereo mixture

287		3,4-trans diastereo mixture
288		3,4-trans diastereo mixture
289		3,4-trans diastereo mixture
290		3,4-trans diastereo mixture
291		3,4-trans diastereo mixture
292		3,4-trans diastereo mixture

[0217] [表74]

293		3,4-trans diastereo mixture
294		3,4-trans diastereo mixture
295		3,4-trans diastereo mixture
296		3,4-trans diastereo mixture
297		3,4-trans diastereo mixture

[0218] [表75]

Ex	Syn	Data
1	1	FAB+ : 441
55	1(1) 1(2)	ESI+ : 459
56	1(1) 1(2)	ESI+ : 459
2-1	2	FAB+ : 441 NMR1 : 1.37-1.68 (4H, m), 1.70-1.84 (1H, m), 2.09-2.37 (1H, m), 2.52-2.96 (3H, m), 3.16-3.38 (2H, m), 3.82-5.23 (3H, m), 6.73-6.96 (2H, m), 7.02-7.19 (3H, m), 7.46-7.65 (3H, m), 7.78-8.09 (4H, m), 9.40-9.96 (2H, m)
2-2	2	FAB+ : 441 NMR1 : 1.44-1.72 (4H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.25-3.40 (6H, m), 3.84-5.20 (3H, m), 7.02-7.23 (5H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.83-7.99 (2H, m), 8.02-8.12 (1H, m), 9.13 (1H, brs), 9.75-10.06 (1H, m)
4	4	ESI+ : 345
5	5	API+ : 541
6	6	ESI+ : 523
7	7	ESI+ : 522
57	7	ESI+ : 522
58	7	ESI+ : 536
8	8	ESI+ : 556
59	8	ESI+ : 552
9	9	FAB+ : 487
60	9	FAB+ : 487
10	10	FAB+ : 509
11	11	FAB+ : 527
61	10(2) 10(3)	FAB+ : 527
12	12	FAB+ : 538
13	13	ESI+ : 526 NMR1 : 1.41-1.79 (5H, m), 2.11-2.64 (4H, m), 2.65-2.88 (2H, m), 4.16-4.33 (1H, m), 4.90-5.36 (2H, m), 6.66-6.98 (3H, m), 7.06-7.18 (1H, m), 7.39-7.62 (3H, m), 7.76-8.19 (8H, m), 9.26-10.14 (3H, m), 12.55 (1H, brs)

[0219] [表76]

14	14	FAB+:501 ; NMR1: 1.45-1.60 (3H, m), 1.62-1.85 (2H, m), 2.25-3.20 (7H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 5.04-5.22 (1H, m), 6.90-7.18 (5H, m), 7.39-8.12 (9H, m), 8.92-9.32 (1H, m), 9.48-9.76 (1H, m), 13.30 (1H, brs)
15	15	FAB+ : 525
62	15	FAB+ : 557
16	16	FAB+ : 509
17	17	ESI+ : 527 NMR2 : 1.63 (3H, d, J = 5.4 Hz), 1.71-1.89 (2H, m), 2.05-3.16 (6H, m), 4.25-5.14 (3H, m), 6.79-8.24 (15H, m)
63	3	FAB+ : 508
64	3	FAB+ : 508
65	3	ESI+ : 508 NMR1 : 1.29 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.48-1.72 (2H, m), 1.84-2.08 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.34-2.46 (1H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 3.16-3.48 (3H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 7.02-7.22 (5H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.60-7.76 (3H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 8.12-8.20 (1H, m), 8.92 (1H, s)
66	3	ESI+ : 542 NMR2 : 1.61 (3H, d, J = 5.7 Hz), 1.73-1.97 (2H, m), 2.18-2.38 (2H, m), 2.54-2.94 (4H, m), 4.48-4.98 (3H, m), 7.04-8.10 (16H, m)
3	3	ESI+ : 538 NMR2 : 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.77-1.84 (2H, m), 2.08-2.36 (3H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.65-2.91 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.24-4.35 (1H, m), 4.60-4.74 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.09-7.23 (3H, m), 7.43-7.52 (5H, m), 7.60-7.79 (3H, m), 7.82-7.90 (1H, m), 8.00-8.13 (2H, m)
45	45	FAB+ : 560 NMR2 : 1.57 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.77-1.98 (2H, m), 2.22-2.38 (1H, m), 2.56-2.93 (5H, m), 4.50-4.94 (3H, m), 6.90-8.15 (15H, m)
50	50	FAB+ : 519
67	17	ESI+ : 527
18	18	ESI+ : 441
68	18	ESI+ : 447
69	18	FAB+ : 421
19	19	ESI+ : 459
70	19	ESI+ : 459

71	51	FAB+ : 487
51	51	FAB+ : 487 NMR1 : 0.94-1.25 (7H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.15-2.70 (10H, m), 2.87-3.17 (1H, m), 3.70-4.66 (2H, m), 5.24 (1H, brs), 6.79-6.89 (2H, m), 7.03-7.16 (3H, m), 7.45-7.64 (3H, m), 7.80-8.06 (3H, m), 8.12-8.22 (1H, m), 9.26 (1H, brs), 9.71 (1H, brs), 12.01 (1H, brs)
20	20	ESI+ : 493
21	21	ESI+ : 493
22	22	ESI+ : 460
72	23	FAB+ : 477
73	23	FAB+ : 491
74	23	FAB+ : 505
24	24	FAB+ : 582 NMR1: 1.10-1.31 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.74 (10H, m), 2.98-3.20 (1H, m), 3.64-4.15 (1H, m), 4.15-4.57 (1H, m), 5.16-5.34 (1H, m), 6.52-6.60 (1H, m), 6.70-6.81 (1H, m), 6.81-6.88 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 6.94-7.05 (1H, m), 7.07-7.21 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.83-7.89 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.96-8.05 (1H, m), 8.09-8.20 (1H, m), 8.87-9.12 (1H, m), 9.41-9.66 (1H, m), 10.21-10.33 (1H, m)
23	23	FAB+ : 463 NMR1: 0.95-1.26 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.11-2.76 (10H, m), 3.08 (1H, m), 3.61-4.11 (1H, m), 4.52 (1H, m), 5.25 (1H, m), 6.69-6.81 (1H, m), 6.81-6.94 (1H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.07-7.22 (1H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.73-7.87 (1H, m), 7.87-7.96 (1H, m), 7.96-8.06 (1H, m), 8.09-8.21 (1H, m), 8.95-9.27 (1H, m), 9.49-9.81 (1H, m), 11.62-12.23 (1H, m)
75	21	FAB+ : 517
76	23	FAB+ : 519
25	25	FAB+ : 509 NMR1 : 1.18-1.48 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.18-3.44 (7H, m), 3.76-4.39 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 6.80-6.98 (2H, m), 7.04-7.32 (5H, m), 7.45-7.68 (3H, m), 7.77-8.08 (5H, m), 8.13-8.24 (1H, m), 9.25 (1H, brs), 9.70 (1H, brs)
77	25	FAB+ : 515 NMR1 : 1.22-1.48 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.20-2.70 (5H, m), 2.82-3.28 (2H, m), 3.79-4.40 (2H, m), 4.88 (1H, brs), 6.89-7.00 (2H, m), 7.06-7.30 (5H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.85-8.09 (5H, m), 9.42 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 12.94 (1H, brs)

[0221] [表78]

78	25	FAB+ : 527 NMR1 : 1.20-1.45 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.16-2.37 (2H, m), 2.37-2.75 (3H, m), 2.83-3.43 (2H, m), 3.75-4.08 (1H, m), 4.08-4.40 (1H, m), 5.29 (1H, brs), 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.01 (1H, dt, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.09-7.31 (3H, m), 7.55 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 3.1, 6.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.88-7.99 (3H, m), 7.99-8.06 (1H, m), 8.11-8.22 (1H, m), 8.81-9.07 (1H, m), 9.41 (1H, brs), 12.97 (1H, brs)
79	25	FAB+ : 527
80	26	FAB+ : 465
26	26	FAB+ : 527 NMR1: 1.11-1.44 (1H, m), 1.44-1.69 (3H, m), 2.08-2.76 (6H, m), 2.80-3.49 (1H, m), 3.78-4.07 (1H, m), 4.07-4.42 (1H, m), 4.98-5.48 (1H, m), 6.76-6.89 (1H, m), 6.89-7.05 (2H, m), 7.09-7.24 (1H, m), 7.30-7.43 (1H, m), 7.43-7.69 (5H, m), 7.69-7.84 (2H, m), 7.87-8.04 (2H, m), 8.09-8.21 (1H, m), 8.78-9.17 (1H, m), 9.25-9.66 (1H, m)
27	27	ESI+ : 508 NMR1: 1.16-1.32 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.12-2.56 (5H, m), 2.69-2.81 (1H, m), 2.86-2.99 (1H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 5.26 (1H, brs), 6.82-6.91 (2H, m), 7.02-7.18 (3H, m), 7.45-7.66 (5H, m), 7.73-8.23 (6H, m), 8.89 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 9.65 (1H, brs), 12.51 (1H, brs)
81	27	FAB+ : 514
82	27	ESI+ : 508
28	28	FAB+ : 542 NMR1 : 1.19-1.35 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.16-2.39 (2H, m), 2.40-2.60 (3H, m), 2.74-2.85 (1H, m), 2.92-3.05 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 5.26 (1H, brs), 6.82-6.90 (2H, m), 7.04-7.18 (3H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79-8.06 (5H, m), 8.14-8.23 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.21 (1H, brs), 9.67 (1H, brs), 13.06 (1H, brs)
83	28	ESI+ : 538
29	29	FAB+ : 560 NMR1 : 1.14-1.36 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.29 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.40-2.60 (3H, m), 2.88 (1H, t, J = 7.4 Hz), 2.99 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.89-4.08 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 5.26 (1H, brs), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 12.6 Hz), 6.98 (1H, dt, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.15 (1H, q, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56-7.65 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78-7.88 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97-8.06 (1H, m), 8.12-8.22 (1H, m), 8.41 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 9.68 (1H, brs), 13.07 (1H, brs)

84	28	FAB+ : 560
85	27	ESI+ : 526
86	27	FAB+ : 464
42	42	ESI+ : 498
52	52	FAB+ : 501 NMR1 : 1.37-1.51 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.25 (1H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.45-2.69 (3H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 3.12-3.42 (2H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 5.21-5.34 (1H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 7.02-7.15 (3H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.57-7.66 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.99-8.06 (1H, m), 8.17-8.24 (1H, m), 9.16 (1H, brs), 9.56 (1H, brs), 13.2 (1H, brs)
87	52	FAB+ : 507 NMR1 : 1.36-1.52 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.13-2.35 (2H, m), 2.42-2.70 (3H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.14-3.42 (2H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 4.84-4.96 (1H, m), 6.86-6.95 (2H, m), 7.05-7.18 (3H, m), 7.40-7.52 (4H, m), 7.95-8.09 (3H, m), 9.31 (1H, brs), 9.42 (1H, brs), 13.19 (1H, brs)
88	31	ESI+ : 466
31	31	ESI+ : 500 NMR1 : 1.37-1.51 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.18-2.70 (5H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.81-3.93 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84-6.95 (2H, m), 7.03-7.17 (3H, m), 7.47-7.66 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99-8.09 (2H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.17 (1H, brs), 9.62 (1H, brs), 13.14 (1H, brs)
89	31	ESI+ : 534 NMR1 : 1.20-1.35 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.27-2.59 (5H, m), 2.86-2.99 (1H, m), 3.06-3.19 (1H, m), 4.34-4.48 (1H, m), 4.58-4.74 (1H, m), 5.18-5.33 (1H, m), 6.86-6.96 (2H, m), 7.04-7.20 (4H, m), 7.45-7.64 (3H, m), 7.82-8.03 (3H, m), 8.13-8.24 (1H, m), 8.67 (1H, s), 9.14-9.38 (1H, m), 9.58-9.90 (1H, m)
90	52	FAB+ : 519 NMR1 : 1.32-1.52 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.10-2.25 (1H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.40-2.63 (2H, m), 2.63-2.76 (1H, m), 3.09 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.14-3.41 (2H, m), 3.50 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.28 (1H, brs), 6.74 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.85 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.96 (1H, dt, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.13 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.98-8.05 (1H, m), 8.13-8.23 (1H, m), 9.06 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 13.18 (1H, brs)

34	34	ESI+ : 465 NMR1 : 1.38-1.54 (1H, m), 1.62 (3H, d), 2.19-2.36 (1H, m), 2.38-3.10 (6H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.86-3.96 (1H, m), 5.18-5.32 (1H, m), 6.86-6.97 (2H, m), 7.04-7.18 (3H, m), 7.24-7.66 (7H, m), 7.84-8.06 (3H, m), 8.15-8.22 (1H, m), 9.24-9.45 (1H, m), 9.74-9.95 (1H, m)
91	34	ESI+ : 465
92	31	ESI+ : 544
93	31	ESI+ : 518
94	52	FAB+ : 519
95	52	ESI+ : 483
96	52	ESI+ : 499
97	31	ESI+ : 480
98	31	ESI+ : 552 NMR1: 1.15-1.33 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.27-2.60 (5H, m), 2.96-3.18 (2H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 4.59-4.72 (1H, m), 5.25 (1H, brs), 6.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87-7.02 (2H, m), 7.07-7.21 (2H, m), 7.46-7.62 (3H, m), 7.82-8.03 (3H, m), 8.10-8.19 (1H, m), 8.67 (1H, s), 9.09-9.24 (1H, m), 9.76 (1H, brs)
99	31	ESI+ : 500
100	31	ESI+ : 500
37	37	ESI+ : 490 NMR1: 1.26-1.45 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.19-2.40 (2H, m), 2.40-2.61 (2H, m), 2.61-2.76 (1H, m), 3.10 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.20 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 5.18-5.35 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.96-7.05 (1H, m), 7.18 (1H, q, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56-7.62 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.09-8.20 (1H, m), 8.97-9.23 (1H, m), 9.48-9.73 (1H, m)
101	31	ESI+ : 496
102	31	ESI+ : 484
103	31	FAB+ : 518
104	31	ESI+ : 484 NMR1: 1.19-1.40 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.27-2.60 (4H, m), 2.64-2.78 (1H, m), 2.96 (1H, t, J = 12.2 Hz), 3.06 (1H, t, J = 12.2 Hz), 4.27-4.46 (1H, d), 4.54-4.72 (1H, d), 5.18-5.38 (1H, m), 6.87-7.00 (3H, m), 7.05 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.17-7.27 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.54-7.64 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.86-7.97 (2H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.09-8.22 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.99-9.23 (1H, m), 9.49-9.73 (1H, m), 12.23-12.75 (1H, m)

32	32	FAB+ : 518 NMR1: 1.37-1.53 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.25-2.63 (4H, m), 2.80-3.14 (3H, m), 3.81-3.97 (1H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 5.18-5.30 (1H, m), 6.83-6.99 (2H, m), 6.99-7.09 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.55-7.65 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.13-8.23 (1H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz)
105	31	ESI+ : 506
106	31	ESI+ : 496
107	34	ESI+ : 471
38	38	FAB+ : 490 NMR1: 1.27-1.44 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.24-2.60 (m), 2.62-2.76 (1H, m), 3.20 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.30 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.46-4.17 (m), 5.18-5.33 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.95-7.04 (1H, m), 7.17 (1H, q, J = 7.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 15.4 Hz), 7.55-7.63 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.96-8.04 (1H, m), 8.11-8.19 (1H, m), 9.06-9.32 (1H, m), 9.65-9.90 (1H, m)
108	34	FAB+ : 483 NMR1: 1.27-1.48 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.30 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 2.42-2.62 (2H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.81 (1H, t, J = 12.1 Hz), 2.93 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.45-4.21 (2H, m), 5.19-5.34 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.16 (1H, q, J = 7.6 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.55-7.66 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.91-7.97 (1H, m), 7.91-8.03 (1H, m), 8.11-8.22 (1H, m), 9.01-9.25 (1H, m), 9.57-9.80 (1H, m)
35	35	FAB+ : 483 NMR1: 1.35-1.50 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.27-2.63 (4H, m), 2.77-3.03 (3H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 6.86-6.99 (2H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, brs), 7.52 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.55-7.64 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 9.14-9.34 (1H, m), 9.66-9.88 (1H, m)
33	33	ESI+ : 480 NMR1: 1.32-1.47 (1H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.44 (4H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.91-3.14 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.87-3.98 (1H, m), 4.17-4.33 (2H, m), 6.90 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.30 (7H, m), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.13-9.38 (1H, m), 9.55-9.78 (1H, m)

30	30	FAB+ : 466 NMR1: 1.20-1.34 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.17-2.57 (5H, m), 2.68-2.79 (1H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 4.24-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, brd, J = 13.2 Hz), 5.15-5.35 (1H, m), 6.80-6.95 (2H, m), 7.02-7.18 (4H, m), 7.27 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.52-7.69 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.15-8.23 (1H, m), 9.16-9.34 (1H, m), 9.60-9.80 (1H, m), 12.45-12.80 (1H, m)
109	52	ESI+ : 483
110	52	ESI+ : 489
111	52	ESI+ : 510
112	34	ESI+ : 471
113	31	ESI+ : 472
114	31	ESI+ : 540
115	31	ESI+ : 484
116	31	ESI+ : 484
117	31	FAB+ : 466
36	36	FAB+ : 500 NMR1: 1.21-1.36 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.22-2.45 (2H, m), 2.45-2.61 (3H, m), 2.88 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.06 (1H, t, J = 12.1 Hz), 4.09-4.22 (1H, m), 4.37-4.53 (1H, m), 5.15-5.35 (1H, m), 6.85-7.01 (3H, m), 7.04-7.23 (4H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55-7.66 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.11-8.23 (1H, m), 8.81-9.21 (1H, m), 9.28-9.67 (1H, m)
39	39	ESI+ : 472 NMR1: 1.30-1.46 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.18-2.65 (5H, m), 2.93-3.06 (1H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.66-3.78 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 5.27 (1H, brs), 6.84-6.96 (2H, m), 7.04-7.19 (3H, m), 7.45-7.65 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.98-8.05 (1H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 9.19 (1H, brs), 9.62 (1H, brs), 12.61 (1H, brs)
118	39	ESI+ : 472
119	31	ESI+ : 500 NMR1: 1.18-1.32 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.21-2.57 (5H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 4.26-4.43 (1H, m), 4.51-4.65 (1H, m), 5.26 (1H, brs), 6.90 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.04-7.18 (3H, m), 7.46-7.64 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.87-8.06 (2H, m), 8.12-8.24 (1H, m), 8.59 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 9.60 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)
120	39	ESI+ : 486

[0226] [表83]

40	40	FAB+ : 524 NMR1: 1.32-1.46 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.23-2.65 (4H, m), 2.65-2.78 (1H, m), 3.22 (1H, t, J = 12.2 Hz), 3.30 (1H, t, J = 12.2 Hz), 3.93-4.05 (1H, m), 4.23-4.40 (1H, m), 5.15-5.36 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.97-7.06 (1H, m), 7.19 (1H, q, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.55-7.62 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.96-8.04 (1H, m), 8.10-8.21 (1H, m), 8.94-9.27 (1H, m), 9.53-9.78 (1H, m)
121	36	FAB+ : 480
122	39	ESI+ : 452
123	39	ESI+ : 452
124	40	FAB+ : 524
125	37	FAB+ : 504
41	41	FAB+ : 523 NMR1: 1.37-1.55 (1H, m), 1.64 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.24-3.77 (7H, m), 3.96-4.09 (1H, m), 4.36-4.53 (1H, m), 5.13-5.38 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.88-6.99 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.17 (1H, q, J = 7.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.55 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.80-8.05 (5H, m), 8.10-8.24 (1H, m), 9.34-9.60 (1H, m), 9.90-10.14 (1H, m)
126	30	ESI+ : 484 NMR1: 1.13-1.33 (1H, m), 1.54-1.67 (3H, m), 2.18-2.59 (5H, m), 2.74-3.02 (2H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 5.20-5.32 (1H, m), 6.73-6.81 (1H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 6.94-7.03 (1H, m), 7.06-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.45-7.69 (4H, m), 7.75-8.03 (3H, m), 8.12-8.20 (1H, m)
127	30	ESI+ : 484 NMR1: 1.21-1.37 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.28-2.58 (4H, m), 2.65-3.01 (3H, m), 4.29-4.39 (1H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 5.22-5.33 (1H, m), 6.85-7.31 (6H, m), 7.47-7.70 (4H, m), 7.76-7.86 (1H, m), 7.89-8.05 (2H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 9.15 (1H, brs), 9.66 (1H, brs)
128	30	ESI+ : 446
43	43	ESI+ : 484 NMR1: 1.29-1.43 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.26-2.62 (5H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.07-3.21 (1H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 5.26 (1H, brs), 6.83-6.92 (2H, m), 7.04-7.17 (3H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.71-8.06 (4H, m), 7.15-8.23 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m), 9.24 (1H, brs), 9.75 (1H, brs), 12.93 (1H, brs)

44	44	ESI+ : 477 NMR1: 1.20-1.34 (2H, m), 1.41-1.55 (2H, m), 1.55-1.79 (5H, m), 2.12-2.73 (m), 2.79-3.19 (4H, m), 3.20-3.67 (m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.04 (1H, dt, J = 2.3, 5.4 Hz), 7.09-7.27 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54-7.64 (1H, m), 7.94 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.98-8.06 (1H, m), 8.08-8.20 (1H, m), 9.39-9.55 (1H, m), 10.01-10.19 (1H, m), 10.50-10.70 (1H, m), 11.65-12.31 (1H, m)
53	53	FAB+ : 525 NMR1 : 1.38-1.53 (1H, m), 1.63 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 2.34-2.69 (4H, m), 2.94-3.55 (4H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 6.79-6.86 (2H, m), 7.01-7.14 (3H, m), 7.46-7.76 (5H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99-8.06 (1H, m), 8.18-8.26 (1H, m), 9.35 (1H, brs), 9.79 (1H, brs)
129	53	FAB+ : 531
130	53	ESI+ : 490
54	54	ESI+ : 541 NMR1: 1.37-1.53 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.12-2.25 (1H, m), 2.30-2.41 (1H, m), 2.45-2.69 (3H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.12-3.42 (2H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 5.23-5.34 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.04-7.16 (3H, m), 7.40-7.55 (3H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00-8.06 (1H, m), 8.17-8.25 (1H, m), 9.14 (1H, brs), 9.54 (1H, brs), 12.97 (1H, brs)
131	46	ESI+ : 431
132	46	ESI+ : 443
133	46	ESI+ : 445
134	46	ESI+ : 457
135	46	ESI+ : 459
136	46	ESI+ : 473
137	46	ESI+ : 473
138	46	ESI+ : 473
139	46	ESI+ : 485
140	46	ESI+ : 485
141	46	ESI+ : 485
142	46	ESI+ : 485
143	46	ESI+ : 487
46	46	ESI+ : 493
144	46	ESI+ : 493
145	46	ESI+ : 494

146	46	ESI+ : 494
147	46	ESI+ : 494
148	46	ESI+ : 497
149	46	ESI+ : 499
150	46	ESI+ : 499
151	46	ESI+ : 499
152	46	ESI+ : 499
153	46	ESI+ : 499
154	46	ESI+ : 501
155	46	ESI+ : 502
156	46	ESI+ : 507
157	46	ESI+ : 509
158	46	ESI+ : 509
159	46	ESI+ : 515
160	46	ESI+ : 516
161	46	ESI+ : 519
162	46	ESI+ : 519
163	46	ESI+ : 521
164	46	ESI+ : 522
165	46	ESI+ : 527
166	46	ESI+ : 529
167	46	ESI+ : 535
168	46	ESI+ : 538
169	46	ESI+ : 538
170	46	ESI+ : 545
171	46	ESI+ : 556
172	46	ESI+ : 557
173	46	ESI+ : 564
174	46	ESI+ : 565
175	46	ESI+ : 576
176	46	ESI+ : 443
177	46	ESI+ : 482
178	47	ESI+ : 431
179	47	ESI+ : 443
180	47	ESI+ : 445
181	47	ESI+ : 457

[0229] [表86]

182	47	ESI+ : 459
183	47	ESI+ : 473
184	47	ESI+ : 473
185	47	ESI+ : 473
186	47	ESI+ : 485
187	47	ESI+ : 485
188	47	ESI+ : 485
47	47	ESI+ : 493
189	47	ESI+ : 493
190	47	ESI+ : 494
191	47	ESI+ : 494
192	47	ESI+ : 494
193	47	ESI+ : 499
194	47	ESI+ : 499
195	47	ESI+ : 499
196	47	ESI+ : 499
197	47	ESI+ : 499
198	47	ESI+ : 501
199	47	ESI+ : 501
200	47	ESI+ : 502
201	47	ESI+ : 507
202	47	ESI+ : 515
203	47	ESI+ : 516
204	47	ESI+ : 519
205	47	ESI+ : 519
206	47	ESI+ : 521
207	47	ESI+ : 522
208	47	ESI+ : 527
209	47	ESI+ : 529
210	47	ESI+ : 535
211	47	ESI+ : 535
212	47	ESI+ : 538
213	47	ESI+ : 538
214	47	ESI+ : 545
215	47	ESI+ : 557
216	47	ESI+ : 564

[0230] [表87]

217	47	ESI+ : 565
218	47	ESI+ : 576
219	47	ESI+ : 443
220	47	ESI+ : 482
221	48	ESI+ : 435
222	48	ESI+ : 387
223	48	ESI+ : 401
224	48	ESI+ : 403
225	48	ESI+ : 403
48	48	ESI+ : 425
226	48	ESI+ : 436
227	48	ESI+ : 436
228	48	ESI+ : 438
229	48	ESI+ : 441
230	48	ESI+ : 449
231	48	ESI+ : 451
232	48	ESI+ : 451
233	48	ESI+ : 451
234	48	ESI+ : 453
235	48	ESI+ : 461
236	48	ESI+ : 463
237	48	ESI+ : 465
238	48	ESI+ : 465
239	48	ESI+ : 469
240	48	ESI+ : 469
241	48	ESI+ : 469
242	48	ESI+ : 469
243	48	ESI+ : 478
244	48	ESI+ : 485
245	48	ESI+ : 485
246	48	ESI+ : 492
247	48	ESI+ : 503
248	48	ESI+ : 509
249	48	ESI+ : 509
250	48	ESI+ : 511
251	48	ESI+ : 424

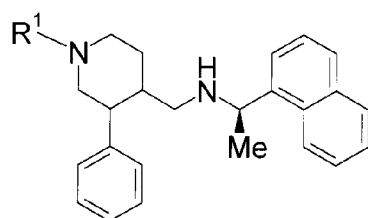
[0231] [表88]

252	48	ESI+ : 425
253	48	ESI+ : 441
254	48	ESI+ : 442
255	48	ESI- : 453
256	48	ESI+ : 453
257	48	ESI+ : 465
258	48	ESI+ : 479
259	48	ESI+ : 479
260	48	ESI+ : 485
261	48	ESI+ : 505
262	49	ESI+ : 387
263	49	ESI+ : 403
264	49	ESI+ : 403
265	49	ESI+ : 425
49	49	ESI+ : 425
266	49	ESI+ : 436
267	49	ESI+ : 438
268	49	ESI+ : 441
269	49	ESI+ : 441
270	49	ESI+ : 442
271	49	ESI+ : 449
272	49	ESI+ : 451
273	49	ESI+ : 451
274	49	ESI+ : 451
275	49	ESI+ : 453
276	49	ESI+ : 453
277	49	ESI+ : 461
278	49	ESI+ : 463
279	49	ESI+ : 465
280	49	ESI+ : 465
281	49	ESI+ : 465
282	49	ESI+ : 469
283	49	ESI+ : 469
284	49	ESI+ : 469
285	49	ESI+ : 469
286	49	ESI+ : 478

[0232] [表89]

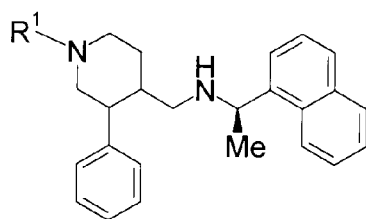
287	49	ESI+ : 479
288	49	ESI+ : 479
289	49	ESI+ : 485
290	49	ESI+ : 485
291	49	ESI+ : 485
292	49	ESI+ : 492
293	49	ESI+ : 503
294	49	ESI+ : 505
295	49	ESI+ : 509
296	49	ESI+ : 509
297	49	ESI+ : 511

[0233] [表90]



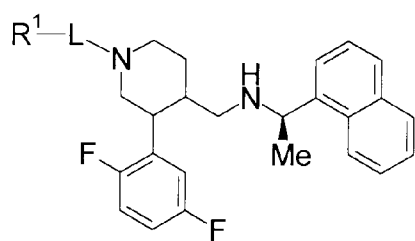
No	R¹	No	R¹
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

[0234] [表91]



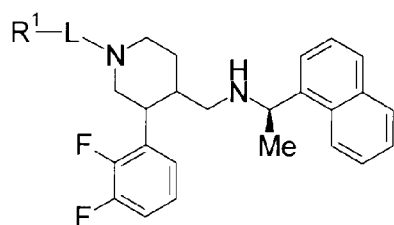
No	R ¹	No	R ¹
17		25	
18		26	
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	

[0235] [表92]



No	R¹-L-	No	R¹-L-
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

[0236] [表93]

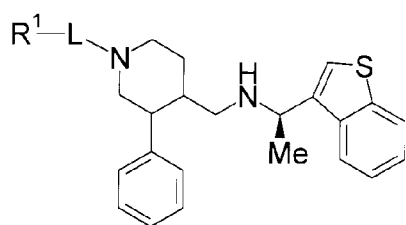


No	R¹-L-	No	R¹-L-
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

[0237] [表94]

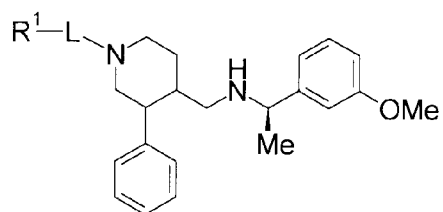
No	Structure
49	

[0238] [表95]



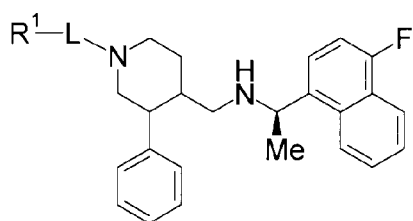
No	R¹-L-	No	R¹-L-
50		52	
51			

[0239] [表96]



No	R¹-L-	No	R¹-L-
53		56	
54		57	
55			

[0240] [表97]



No	R¹-L-	No	R¹-L-
58		62	
59		63	
60		64	
61		65	

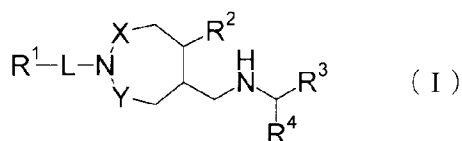
産業上の利用可能性

[0241] 本発明化合物は、CaSR作動的調節作用に優れ、また、薬物相互作用を起こす懸念のあるCYP2D6の阻害作用との選択性に優れることから、CaSRが関与する疾患(副甲状腺機能亢進症、腎性骨異常栄養症、高カルシウム血症等)の治療剤として有用である。

請求の範囲

- [1] 一般式(I)で示されるピペリジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩。

[化19]



[式中の記号は以下の意味を示す。

X及びY:どちらか一方が $-\text{CH}_2-$ であり、他方が単結合。

L:単結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})-$ 。ただし、*は R^1 への結合を示す。

R^0 : $-\text{H}$ 又は低級アルキル。

R^1 : $-\text{H}$ 又はそれぞれ置換されていてもよい C_{1-12} アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール若しくはヘテロ環基。

R^2 : C_{1-12} アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはヘテロアリール。

R^3 :それぞれ置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール。

R^4 :低級アルキル。]

- [2] R^4 がメチルである請求の範囲1記載の化合物またはその塩。
- [3] Xが単結合であり、Yが $-\text{CH}_2-$ である請求の範囲2記載の化合物またはその塩。
- [4] R^3 が $-\text{O}-$ 低級アルキルで置換されていてもよいアリール、又は、ベンゾチエニルである請求の範囲3記載の化合物またはその塩。
- [5] R^2 が、ハロゲン、低級アルキル及びハロゲン低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニルである請求の範囲4記載の化合物またはその塩。
- [6] Lが単結合である請求の範囲5記載の化合物またはその塩。
- [7] R^1 が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾールからなる群より選択される基でそれぞれ置換されているアリール又はヘテロアリール(ただし、前記アリール及びヘテロアリールは低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル及び $-\text{O}-$ 低級アルキルから選択される基でさらにそれぞれ置換されていてもよい)である請求の範囲6記載の化合物またはその塩

- 。
- [8] 3-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]安息香酸、
5-クロロ-6-[4-([(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸、
6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸、
6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸、
6-[3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸、
6-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ニコチン酸、
3-[3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]安息香酸、
2-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、
4-クロロ-6-[4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]-3-フェニルピペリジン-1-イル]ニコチン酸、
6-[3-(3-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸、
6-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸、及び、
5-クロロ-6-[3-(2-フルオロフェニル)-4-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]ニコチン酸
からなる群より選択される請求の範囲1記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [9] 請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容

される担体とからなる医薬組成物。

- [10] カルシウム感知受容体調節薬である請求の範囲9記載の医薬組成物。
- [11] 副甲状腺機能亢進症治療薬である請求の範囲9記載の医薬組成物。
- [12] 腎性骨異栄養症治療薬である請求の範囲9記載の医薬組成物。
- [13] 高カルシウム血症治療薬である請求の範囲9記載の医薬組成物。
- [14] カルシウム感知受容体調節薬、副甲状腺機能亢進症治療薬、腎性骨異栄養症治療薬または高カルシウム血症治療薬の製造のための、請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。
- [15] 請求の範囲1記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、副甲状腺機能亢進症、腎性骨異栄養症または高カルシウム血症の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/072063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D211/26(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61P5/18(2006.01)i, A61P5/22(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i, C07D407/06(2006.01)i,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D211/26, A61K31/451, A61K31/4545, A61P5/18, A61P5/22, A61P13/12, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/10, C07D407/06, C07D409/06, C07D409/12, C07D409/14, C07D417/06

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 07-506380 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL), 13 July, 1995 (13.07.95), All references; particularly, Claim 32; Fig. 36 & WO 94/018959 A1 & AU 9337770 A & EP 637237 A1 & RU 2146132 C1 & KR 296899 B & EP 1366764 A1 & EP 637237 B1 & DE 69333527 E & DE 69333527 T2 & JP 2006-068008 A & EP 1366764 B1 & DE 69334043 T2 & DE 69334043 E	1-14
A	WO 2005/115975 A1 (TANABE SEIYAKU CO., JP), 08 December, 2005 (08.12.05), All references; particularly, Abstract; Par. No. [0005] & EP 1757582 A1	1-14

☒ 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
08 January, 2008 (08.01.08)

Date of mailing of the international search report
22 January, 2008 (22.01.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/072063

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/123725 A1 (ASTELLAS PHARMA INC., JP), 23 November, 2006 (23.11.06), (Family: none)	1-14
A	JP 06-500076 A (NOVO-NORDISK AS), 06 January, 1994 (06.01.94), Particularly, Claim 1 & WO 92/001672 A & AU 9182241 A & PT 98375 A & ZA 9105647 A & CN 1058207 A & FI 9300171 A & NO 9300143 A & EP 558487 A1 & NZ 238990 A & US 5328917 A & AU 661276 B & NO 179974 B & IL 98757 A & EP 558487 B1 & DE 69130326 E	1-14
A	WO 2006/004195 A1 (TANABE SEIYAKU CO.), 12 January, 2006 (12.01.06), All references; particularly, description, page 6 & JP 2006-045208 A & EP 1765780 A1	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/072063

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D409/06(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
C07D417/06(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/072063

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.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D211/26, A61K31/451, A61K31/4545, A61P5/18, A61P5/22, A61P13/12, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/10, C07D407/06, C07D409/06, C07D409/12, C07D409/14, C07D417/06			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 8 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 8 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 8 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP 07-506380 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 1995. 07. 13, 全文献、特に特許請求の範囲 3 2、図 3 6 などを参照。 & WO 94/018959 A1 & AU 9337770 A & EP 637237 A1 & RU 2146132 C1 & KR 296899 B & EP 1366764 A1 & EP 637237 B1 & DE 69333527 E & DE 69333527 T2 & JP 2006-068008 A & EP 1366764 B1 & DE 69334043 T2 & DE 69334043 E	1 - 1 4	
A	WO 2005/115975 A1 (TANABE SEIYAKU CO, JP) 2005. 12. 08, 全文献、特に要約、【0005】などを参照。 & EP 1757582 A1	1 - 1 4	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 8 . 0 1 . 2 0 0 8		国際調査報告の発送日 2 2 . 0 1 . 2 0 0 8	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官（権限のある職員） 齋藤 恵 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 9 1 6 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	WO 2006/123725 A1 (ASTELLAS PHARMA INC, JP) 2006. 11. 23, (ファ ミリーなし)	1 - 1 4
A	JP 06-500076 A (NOVO-NORDISK AS) 1994. 01. 06, 特に、特許請求の 範囲 1 などを参照。 & WO 92/001672 A & AU 9182241 A & PT 98375 A & ZA 9105647 A & CN 1058207 A & FI 9300171 A & NO 9300143 A & EP 558487 A1 & NZ 238990 A & US 5328917 A & AU 661276 B & NO 179974 B & IL 98757 A & EP 558487 B1 & DE 69130326 E	1 - 1 4
A	WO 2006/004195 A1 (TANABE SEIYAKU CO) 2006. 01. 12, 全文献、特 に明細書 6 頁などを参照。 & JP 2006-045208 A & EP 1765780 A1	1 - 1 4

発明の属する分野の分類

C07D211/26(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61P5/18(2006.01)i, A61P5/22(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/06(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i, C07D407/06(2006.01)i,
C07D409/06(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
C07D417/06(2006.01)i

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。