

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-508393

(P2007-508393A)

(43) 公表日 平成19年4月5日(2007.4.5)

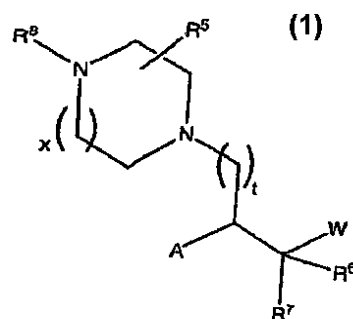
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/14 (2006.01)	C O 7 D 209/14 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 295/08 (2006.01)	C O 7 D 295/08 A	4 C O 5 4
C O 7 D 333/28 (2006.01)	C O 7 D 333/28	4 C O 5 5
C O 7 D 333/58 (2006.01)	C O 7 D 333/58	4 C O 8 6
C O 7 D 215/14 (2006.01)	C O 7 D 215/14	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 263 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-535599 (P2006-535599)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月12日 (2006.6.12)		W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/033671		アメリカ合衆国07940-0874 ニ
(87) 国際公開番号	W02005/037283		ュージャージー州マディソン、ファイブ・
(87) 国際公開日	平成17年4月28日 (2005.4.28)		ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/510,811	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116311
(31) 優先権主張番号	60/561,447		弁理士 元山 忠行
(32) 優先日	平成16年4月12日 (2004.4.12)	(74) 代理人	100122301
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 憲史
(31) 優先権主張番号	60/570,056		
(32) 優先日	平成16年5月11日 (2004.5.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 縮合アリールおよびヘテロアリール誘導体およびその使用方法

(57) 【要約】

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

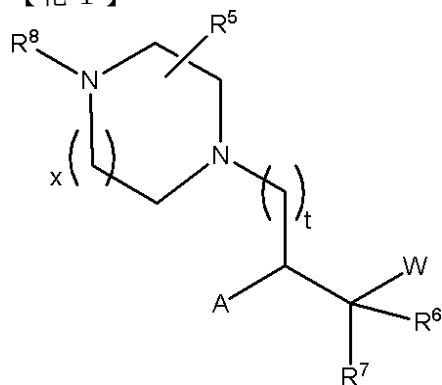


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

〔式中：

Aはナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサンテニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾチオフェニルであり、ここで該Aの1ないし3個のいずれの炭素原子も窒素原子と置き換えられていてもよく、そして該Aは1個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよく；

WはHまたは OR^9 であり；

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

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

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

R^6 および R^7 は一緒になって炭素数4ないし8の環を形成し；

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

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

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

R^8 はHまたは $(C_1 - C_6)$ アルキル、ベンジル（ベンジルオキシまたはフェニルオキシで置換されていてもよい）、ナフチルメチル（1個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、フェニル $(C_2 - C_6)$ アルキル（ R^1 で置換されていてもよい）、ヘテロアリールメチル（ R^1 で置換されていてもよい）、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル（ここで、炭素原子はいずれもN、SまたはOと置き換えることができ、そのシクロアルキルメチルはOH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）、シクロアルケニルメ

10

20

30

40

50

チル（ここで、炭素原子はいずれもN、SまたはOと置き換えることができ、そのシクロアルケニルメチルはOH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）であるか；あるいは

R^5 および R^8 は、 R^8 が結合する窒素原子と一緒にあって、 R^5 で置換されていてもよい環を形成し；

R^9 はH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルまたは $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル-C(=O)であり；

t は1、2または3であり；および

x は0、1または2である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項2】

Aがナフチル、ベンゾチエニル、チエニル、キノリニルまたはインドリルであるところの、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項3】

R^1 が水素、OH、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルおよび $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシであるところの、請求項1または請求項2記載の式Iの化合物。

【請求項4】

R^6 および R^7 が、4、5、6、7または8員環を形成するところの、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項5】

R^6 および R^7 がシクロヘキシル環を形成し、そのうちの一の炭素が窒素であってもよいところの、請求項4記載の式Iの化合物。

20

【請求項6】

R^6 および R^7 により形成される環がHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルで置換されているところの、請求項4または請求項5記載の式Iの化合物。

【請求項7】

R^6 および R^7 が独立してメチルまたはエチルであるところの、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項8】

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

30

【請求項9】

t が1または2であるところの、請求項1ないし8のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項10】

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

【請求項11】

R^8 がHまたは $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル（特に、メチル、エチル、プロピルまたはブチル）、

ベンジル、ナフチルメチル、フェニル $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリールメチル、シクロアルキル（特に、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシル）、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル、シクロアルケニルメチルであるところの、請求項1ないし10のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

40

【請求項12】

Aがナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾチオフェニルであり、ここで該Aの1ないし3個のいずれの炭素原子も窒素原子と置き換えられていてもよく、そして該Aは1個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよく；

WがHまたは OR^9 であり；

R^1 が、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ア

50

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

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

10

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

R^8 が H または $(C_1 - C_6)$ アルキル、ベンジル（ベンジルオキシまたはフェニルオキシで置換されていてもよい）、ナフチルメチル（１個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、フェニル $(C_2 - C_6)$ アルキル $(R^1$ で置換されていてもよい)、ヘテロアリールメチル $(R^1$ で置換されていてもよい)、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル（ここで、炭素原子はいずれも N、S または O と置き換えることができ、そのシクロアルキルメチルは OH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）、シクロアルケニルメチル（ここで、炭素原子はいずれも N、S または O と置き換えることができ、そのシクロアルケニルメチルは OH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたは

20

アルカノイルオキシで置換されていてもよい）であるか；あるいは

R^5 および R^8 が、 R^8 が結合する窒素原子と一緒にあって、 R^5 で置換されていてもよい環を形成し；

R^9 が H であり；

t が 1 または 2 であり；および

x が 1 または 2 である、ところの、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

化合物が以下に示す化合物の一つであるところの、請求項 1 記載の化合物：

- 1 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；
- 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；
- 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロペンタノール；
- 3 - エチル - 2 - (1 - ナフチル) - 1 - ピペラジン - 1 - イルペンタン - 3 - オール；
- 1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (1 - ナフチル) エチル] シクロペンタノール；
- 1 - メチル - 4 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] ピペラジン - 4 - オール；
- 1 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；
- 1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール；
- 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール；
- 1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (1 - ナフチル) エチル] シクロブタノール；
- 4 - tert - ブチル - 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；
- 3 - エチル - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 - ナフチル) ペンタン - 3 - オール；
- 4 - エチル - 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；
- 4 - メチル - 1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

30

40

50

4-tert-ブチル-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(5-クロロチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(5-ブロモチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(5-クロロチエン-3-イル)エチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(1H-インドール-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩;
 1-[1-(2-クロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール;
 [(1R)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール;
 1-[(1S)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(1-ベンゾチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-(2-ピペラジン-1-イル-1-キノリン-3-イルエチル)シクロヘキサノール;
 1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロオクタノール;
 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロオクタノール;
 1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘプタノール;
 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘプタノール;
 1-[1-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 1-[1-(4-ブロモチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール;
 4-エチル-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール;
 4-メチル-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール;
 1-(2-ピペラジン-1-イル-1-ピリジン-3-イルエチル)シクロヘキサノール;
 1-(2-ピペラジン-1-イル-1-ピリジン-3-イルエチル)シクロヘキサノール;

10

20

30

40

50

1 - [1 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール；または二塩酸塩を含む、その医薬上許容される塩。

【請求項 1 4】

a：請求項 1 ないし 1 3 に記載の少なくとも一つの化合物；および

b：少なくとも一つの医薬上許容される担体を含む、組成物。

【請求項 1 5】

その必要とする対象におけるモノアミン再取り込みにより改善される症状の治療または
10 予防方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその
医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 6】

モノアミン再取り込みにより改善される症状が、血管運動症状、性的機能不全、胃腸および
泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み
み合わせからなる群より選択されるところの、請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

モノアミン再取り込みにより改善される症状が、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性
および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わ
20 せからなる群より選択されるところの、請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 8】

その必要とする対象における少なくとも一つの血管運動症状を治療または予防する方法
であって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上
許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 9】

該血管運動症状が体熱感であるところの、請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 0】

対象がヒトであるところの、請求項 1 8 または請求項 1 9 記載の方法。

【請求項 2 1】

ヒトが女性であるところの、請求項 2 0 記載の方法。
30

【請求項 2 2】

女性が月経閉止前であるところの、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

女性が閉経前後であるところの、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 4】

女性が閉経後であるところの、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 5】

ヒトが男性であるところの、請求項 2 0 記載の方法。

【請求項 2 6】

男性が自然に、化学的に、または術的に男性更年期であるところの、請求項 2 5 記載の
40 方法。

【請求項 2 7】

その必要とする対象における少なくとも一つの鬱病性障害を治療または予防する方法で
あって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許
容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 2 8】

鬱病性障害が大鬱病性障害、不安、睡眠障害または対人恐怖であるところの、請求項 2
7 記載の方法。

【請求項 2 9】

その必要とする対象における少なくとも一つの性的機能不全を治療または予防する方法
50

であって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 0】

該性的機能不全が欲望に関連するか、または性的興奮に関連するところの、請求項 2 9 記載の方法。

【請求項 3 1】

対象がヒトであるところの、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

その必要とする対象における疼痛を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。 10

【請求項 3 3】

その必要とする対象における胃腸または泌尿生殖器障害を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 4】

該障害が腹圧性尿失禁および急迫性尿失禁であるところの、請求項 3 2 記載の方法。

【請求項 3 5】

その必要とする対象における慢性疲労症候群を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。 20

【請求項 3 6】

その必要とする対象における線維筋肉痛症候群を治療または予防する方法であって、該対象に請求項 1 ないし 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 7】

該対象がヒトであるところの、請求項 2 7 ないし 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

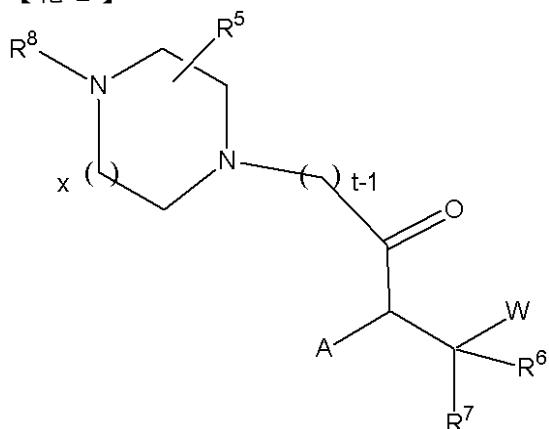
【請求項 3 8】

請求項 1 に記載の式 I の化合物の製法であって、以下の一の工程：

a) 式 I :

30

【化 2】



40

[式中、 $R^5 - R^8$ 、 x 、 t 、 A および W は請求項 1 の記載と同意義である]
 で示される化合物を還元して式 I の化合物を得；必要ならば、反応の間、いずれかの反応基または部位を保護基で保護し、その後に除去するか；または
 b) R^8 が水素である式 I の化合物をアルキル化剤を用いてアルキル化し、 R^8 が水素を除いて請求項 1 の記載と同意義である、式 I の化合物を得るか；または
 c) 反応性置換基を有する式 I の化合物を異なる置換基を有する式 I の化合物に変換するか；または

50

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

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、その内容を出典明示により本明細書の一部とする、2003年10月14日付け出願の米国出願番号60/510811、2004年4月12日付け出願の米国出願番号60/561447、および2004年5月11日付け出願の米国出願60/570056号の利益を主張する、2004年10月12日付け出願の米国出願番号10/_____ 10

【0002】

(技術分野)

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

【0003】

(従来技術)

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

【0004】

体熱感は、いくつかの理由: 1) 乳癌の手術をした患者の多くはタモキシフェンを服用しており、その最も一般的な副作用が体熱感である、2) 乳癌の治療を受けた女性の多くは化学療法に由来する初期更年期を経験する、3) 乳癌の病歴のある女性は、乳癌の再発を心配するため、一般にエストロゲン療法を拒絶する(Loprinziら、Lancet、2000、356(9247): 2059-2063)から、乳癌の治療を受けた女性ではなおのこと厳しいものである。 40

【0005】

男性もステロイドホルモン(アンドロゲン)の使用中止後に体熱感を経験する。このことは、加齢に伴ったアンドロゲン減少のケースにおいて(Katovichら、Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine、1990、193(2): 129-35)ならびに前立腺癌の治療に付随するホルモン不足の極端なケースにおいて(Berend 50

senら、European Journal of Pharmacology、2001、419(1):47-54) 実際に起こる。これらのうち三分の一の患者は著しい不快および不便を引き起こすのに十分な強度の持続的かつ頻出な症状を経験するであろう。

【0006】

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

【0007】

エストロゲン治療(例えば、エストロゲン置換療法)が該症状を緩和するという事実が、これら症状とエストロゲン欠乏との間の関係を確立している。例えば、更年期は広範囲に及ぶ上記の他の急性症状と関係しており、これらの症状は一般にエストロゲンに対して感受的である。 10

【0008】

エストロゲンがノルエピネフリン(NE)および/またはセロトニン(5-HT)系の両方の活性を刺激していると可能性があると示唆されている(J. Pharmacology & Experimental Therapeutics、1986、236(3):646-652)。エストロゲンがNEおよび5-HTレベルを制御し、視床下部の体温調節中枢にて恒常性を付与すると仮定されている。視床下部から脳幹/脊髄および副腎を介して皮膚に至る下行経路は皮膚の温度を正常に維持するのに関係している。NEおよび5-HT再吸収阻害剤の作用がCNSおよび末梢神経系(PNS)の両方にて影響を及ぼすことが知られている。VMSの病態生理学には中枢機構および末梢機構の両方が介在し、したがって、CNSとPNSの間にある相互作用により体温調節機能不全の治療における二元作用性のSRI/NRIの効能が説明されうる。実際、VMSにおける生理学的観点およびCNS/PNSの関係により、鬱病の行動的側面を治療するのに使用される用量と比べて、VMSを治療するのに提案される用量が低いことが説明されうる(Loprinziら、Lancet、2000、356:2059-2063; Stearnsら、JAMA、2003、289:2827-2834)。VMSの病態生理学におけるCNS/PNSの相互作用およびこの書類に示されるデータは、VMSを治療するのにノルエピネフリン系を標的としうる、主張を支持するのに使用された。 20

【0009】

VMSは、通常、(経口、経皮またはインプラントを介する)ホルモン療法で治療されるが、患者の何人かはエストロゲン治療に耐えることができない(Berendsen、Maturitas、2000、36(3):155-164、Finkら、Nature、1996、383(6598):306)。加えて、ホルモン置換療法は、一般に、ホルモン活性に感受的な癌(例えば、乳癌または前立腺癌)の、あるいはその危険のある男性または女性には薦められない。かくして、臨床的には、非ホルモン療法(例えば、フルオキセチン、パロキセチン[SRI]およびクロニジン)が評価されている。WO9944601はフルオキセチンを投与することで女性の体熱感を減少させる方法を開示する。ステロイド、アルファードレナリン作動性アゴニスト、およびベータブロッカーを含む、体熱感の治療について、成功の程度が様々な別の選択肢も研究されてきた(Waldingerら、Maturitas、2000、36(3):165-168)。 40

【0010】

α_2 -アドレナリン作動性受容体が体温調節機能不全にて一の役割を果たすことが報告されている(Freedmanら、Fertility & Sterility、2000、74(1):20-3)。これらの受容体はシナプス前部および後部の両方に存在し、中枢および末梢神経系における阻害作用を媒介する。アドレナリン作動性 α_2 受容体には4種のサブタイプ、すなわち、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} および α_{2D} がある(Mackinnonら、TIPS、1994、15:119; French、Pharmacol. Ther. 1995、68:175)。非選択的 α_2 -アドレノセプターアンタゴニスト、ヨヒンビンが紅潮を誘発し、 α_2 -アドレナリン作動性受容体アゴニスト、クロニジンがヨヒンビンの作用を軽減すると報告されている(Katovich 30

ら、Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 1990、193(2):129-35、Freedmanら、Fertility & Sterility 2000、74(1):20-3)。体熱感を治療するのにクロニジンが使用されてきた。しかしながら、かかる治療法の使用は、本明細書に記載され、かつ関連する分野にて知られている体熱感を和らげるのに高用量を必要とするため望ましくない多くの副作用を惹起する。

【0011】

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

10

【0012】

発明の開示

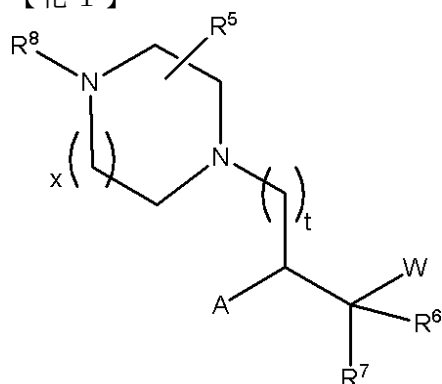
本発明は縮合アリールおよびヘテロアリール誘導体、これら誘導体を含有する組成物、ならびにモノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状(VMS)、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびそれらの組み合わせ、特に、大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される症状の予防および治療のためのそれらの使用に向けられる。

【0013】

一の実施形態において、本発明は、式I：

20

【化1】



30

I

[式中:]

Aはナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾチオフェニルであり、ここで該Aの1ないし3個のいずれの炭素原子も窒素原子と置き換えられていてもよく、そして該Aは1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよく；

40

WはHまたはOR⁹であり；

R¹は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ(1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい)、フェニルオキシ(1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい)、ナフチルオキシ(1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい)、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホン、スルホンアミド、フェニル(1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい)、ヘテロアリール(1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい)、ヘテロアリールオキシ(1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい)、ヘテロアリールメチルオキシ(1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい)、アルカノイル、アルコキシ

50

カルボニル、アルキルアミノカルボニルまたはアミノであり；

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

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

R^6 および R^7 は一緒になって炭素数4ないし8の環を形成し；

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

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

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

R^8 はHまたは $(C_1 - C_6)$ アルキル、ベンジル（ベンジルオキシまたはフェニルオキシで置換されていてもよい）、ナフチルメチル（1個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、フェニル $(C_2 - C_6)$ アルキル（ R^1 で置換されていてもよい）、ヘテロアリールメチル（ R^1 で置換されていてもよい）、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル（ここで、炭素原子はいずれもN、SまたはOと置き換えることができ、そのシクロアルキルメチルはOH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）、シクロアルケニルメチル（ここで、炭素原子はいずれもN、SまたはOと置き換えることができ、そのシクロアルキルメチルはOH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）であるか；あるいは

R^5 および R^8 は、 R^8 が結合する窒素原子と一緒にあって、 R^5 で置換されていてもよい環を形成し；

R^9 はH、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルキル-C(=O)であり；

t は1、2または3であり；および

x は0、1または2である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に向けられる。

【0014】

さらに別の実施形態において、本発明は、

- a. 少なくとも一つの式Iの化合物；および
- b. 少なくとも一つの医薬上許容される担体を含む組成物に向けられる。

【0015】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

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

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

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

【0016】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

その必要とする対象における血管運動症状の治療または予防方法であって、

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

【0017】

もう一つ別の実施形態において、本発明は、

10

20

30

40

50

その必要とする対象における鬱障害の治療または予防方法であって、
該対象に式 I の少なくとも一つの化合物またはその医薬上許容される塩を有効量投与する工程を含む、方法に向けられる。

【0018】

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

【0019】

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

10

【0020】

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

【0021】

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

20

【0022】

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

【0023】

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

30

【0024】

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

【0025】

図 2 はノルエピネフリンおよびセロトニンと、その個々の受容体 (5-HT_{2a} 、 α_1 および α_2 - アドレナリン作動性受容体) の相互作用を示す略図である。

【0026】

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

40

【0027】

以下の定義は本願明細書にて使用される用語を最大限理解するために提供される。

【0028】

50

本願明細書および添付した特許請求の範囲にて使用される場合の単数形は、その内容を明記しない限り、複数形を包含するものである。かくして、例えば、「一のアンタゴニスト」への言及は複数のかかるアンタゴニストを含むものであり、「一の化合物」への言及は一またはそれ以上の化合物および当業者に公知の均等物等に言及するものである。

【0029】

本明細書中の略語は、以下のように、尺度、技法、性質または化合物の単位に相当するものである。「m i n」は分を意味し、「h」は時間を意味し、「μ L」はマイクロリットルを意味し、「m L」はミリリットルを意味し、「m M」はミリモルを意味し、「M」はモルを意味し、「m m o l e」はミリモルを意味し、「c m」はセンチメートルを意味し、「S E M」は平均の標準誤差を意味し、「I U」は国際単位を意味する。「Δ℃」および「ΔE D₅₀ 値」は観察される症状または作用を50%減少させる用量（50%平均最大終点）を意味する。

10

【0030】

「ノルエピネフリン輸送体」はN E Tと略する。

「ヒトノルエピネフリン輸送体」はh N E Tと略する。

「セロトニン輸送体」はS E R Tと略する。

「ヒトセロトニン輸送体」はh S E R Tと略する。

「ノルエピネフリン再取り込み阻害剤」はN R Iと略する。

「選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤」はS N R Iと略する。

「セロトニン再取り込み阻害剤」はS R Iと略する。

20

「選択的セロトニン再取り込み阻害剤」はS S R Iと略する。

「ノルエピネフリン」はN Eと略する。

「セロトニン」は5 - H Tと略する。

「皮下」はs cと略する。

「腹腔内」はi pと略する。

「経口」はp oと略する。

【0031】

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

30

【0032】

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

【0033】

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

40

【0034】

治療を開始する前の体熱感の人数と比べて体熱感の人数が減少するように、本発明の化合物を一定の用量で、一定期間投与することが好ましい。かかる治療はまた、治療を開始

50

する前の体熱感の重度と比べて依然として経験している体熱感の全体としての重度または強度の分配を減少させるのに有益である。鬱病、性的機能不全および疼痛に関して、本発明の化合物は、症状または状態の予防、軽減または排除があるような用量で一定期間投与される。

【0035】

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

10

【0036】

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

【0037】

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

20

【0038】

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

【0039】

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

30

【0040】

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

40

【0041】

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

50

【0042】

本明細書中で使用する場合の「投与する」なる語、本発明の化合物または組成物を直接投与するか、または体内にて等量の活性化化合物または活性物質を形成するであろう、プロドラッグ、誘導体またはアナログを投与するかのいずれかを意味する。

【0043】

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

【0044】

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

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

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

【0050】

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

【0051】

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

10

20

30

40

50

【0052】

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

【0053】

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

【0054】

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

10

【0055】

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

【0056】

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

20

【0057】

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

30

【0058】

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

40

50

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

【0059】

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

【0060】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリールメチルオキシ」とは、Rが上記したヘテロアリール基であるところの、 $R-CH_2-O$ -基をいう。

【0061】

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

【0062】

本明細書中で用いる場合の「ヘテロアリールメチルオキシ」とは、Rが上記したヘテロアリール基であるところの、 $R-CH_2-O$ -基をいう。

【0063】

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

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

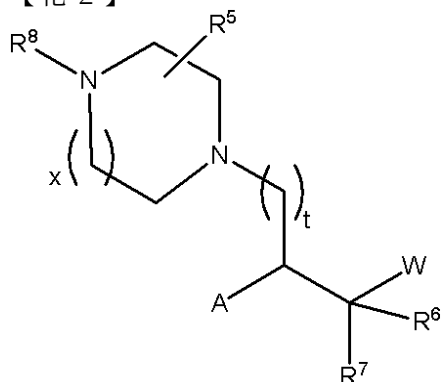
50

50

50

50

50



1

50

A はナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾチオフェニルであり、ここで該 A の 1 ないし 3 個のいずれの炭素原子も窒素原子と置き換えられていてもよく、そして該 A は 1 個またはそれ以上の R¹ で置換されていてもよく

;

WはHまたはOR⁹であり;

R¹は、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、フェニル（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ヘテロアリールメチルオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、アルカノイル、アルコシカルボニル、アルキルアミノカルボニルまたはアミノであり;

R⁵はH、(C₁ - C₆)アルキルまたはトリフルオロメチルであり;

R⁶およびR⁷は、独立して、(C₁ - C₆)アルキルまたは(C₃ - C₆)シクロアルキルであるか;または

R⁶およびR⁷は一緒になって炭素数4ないし8の環を形成し;

ここで、該R⁶およびR⁷のいずれの炭素原子もN、SまたはOと置き換えられていてもよく;

ここで、R⁶およびR⁷はR⁵またはOHで置換されていてもよく;または

ここで、R⁶およびR⁷は炭素数4ないし6のシクロアルキル環に縮合した炭素数4ないし8の環を形成することができ;

R⁸はH、(C₁ - C₆)アルキル、ベンジル（ベンジルオキシまたはフェニルオキシで置換されていてもよい）、ナフチルメチル（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、フェニル(C₂ - C₆)アルキル（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ヘテロアリールメチル（R¹で置換されていてもよい）、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル（ここで、炭素原子はいずれもN、SまたはOと置き換えることができ、そのシクロアルキルメチルはOH、CF₃、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）、シクロアルケニルメチル（ここで、炭素原子はいずれもN、SまたはOと置き換えることができ、そのシクロアルケニルメチルはOH、CF₃、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベン

Jルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）であるか;あるいはR⁵およびR⁸は、R⁸が結合する窒素原子と一緒に、R⁵で置換されていてもよい環を形成し;

R⁹はHであり;

tが1、2または3であり;および

xが0、1または2である]

で示される化合物またはその医薬上の塩に向けられる。

【0072】

特定の好ましい実施形態において、

Aがナフチル、チオフェニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キサントニル、ピロリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾチオフェニルであり、ここで該Aの1ないし3個のいずれの炭素原子も窒素原子と置き換えられていてもよく、そして該Aは1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよく;

WがHまたはOR⁹であり;

R¹が、独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、アルカノイルオキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、フェニルオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ナフチルオキシ（1個またはそれ以上のR¹で置換されていてもよい）、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホキシド、スルホニ

ル、スルホンアミド、フェニル（１個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、ヘテロアリール（１個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、ヘテロアリールオキシ（１個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、ヘテロアリールメチルオキシ（１個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニルまたはアミノであり；

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

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

R^8 が H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ベンジル（ベンジルオキシまたはフェニルオキシで置換されていてもよい）、ナフチルメチル（１個またはそれ以上の R^1 で置換されていてもよい）、フェニル $(C_2 - C_6)$ アルキル $(R^1$ で置換されていてもよい)、ヘテロアリールメチル $(R^1$ で置換されていてもよい)、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル（ここで、炭素原子はいずれも N、S または O と置き換えることができ、そのシクロアルキルメチルは OH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）、シクロアルケニルメチル（ここで、炭素原子はいずれも N、S または O と置き換えることができ、そのシクロアルケニルメチルは OH、 CF_3 、ハロ、アルコキシ、アルキル、ベンジルオキシまたはアルカノイルオキシで置換されていてもよい）であるか；あるいは

10

R^5 および R^8 が、 R^8 が結合する窒素原子と一緒にあって、 R^5 で置換されていてもよい環を形成し；

R^9 が H であり；

20

t が 1 または 2 であり；および

x が 1 または 2 である。

【0073】

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

【0074】

特定の好ましい実施形態において、W は H である。特定の別の好ましい実施形態において、W は OR^9 である。

【0075】

30

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

【0076】

特定の好ましい実施形態において、 R^5 は H または $(C_1 - C_6)$ アルキル（特に、メチル、エチル、プロピルおよびブチル）である。

40

【0077】

特定の好ましい実施形態において、 R^6 および R^7 は、独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル（特に、メチル、エチル、プロピルおよびブチル）または $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル（特に、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシル）である。

【0078】

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

【0079】

特定の好ましい実施形態において、 R^8 は H または $(C_1 - C_6)$ アルキル（特に、メ

50

チル、エチル、プロピルまたはブチル)、ベンジル、ナフチルメチル、フェニル ($C_2 - C_6$) アルキル、ヘテロアリールメチルまたはシクロアルキル (特に、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシル)、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル、シクロアルケニルメチルである。

【0080】

特定の好ましい実施形態において、 R^5 および R^8 は、 R^8 が結合する窒素原子と一緒にあって、 R^5 で置換されていてもよい環を形成する。

【0081】

特定の好ましい実施形態において、 R^9 はHまたは ($C_1 - C_4$) アルキル (特に、メチルまたはエチル) である。

10

【0082】

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

【0083】

特定の好ましい実施形態においては x が0である。別の特定の好ましい実施形態においては x が1である。さらに別の特定の好ましい実施形態においては x が2である。

【0084】

特定の好ましい実施形態において、 A はナフチル、ベンゾチエニル、チエニル、キノリニルまたはインドリルである。

【0085】

特定の好ましい実施形態において、 R^1 は水素、OH、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルコキシである。

20

【0086】

特定の好ましい実施形態において、 R^6 および R^7 は、例えば、4、5、6、7または8員環、例えば、シクロヘキシル環を形成してもよく、そのうちの一つの炭素が窒素であってもよい。 R^6 および R^7 により形成される環は、例えば、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてもよい。

【0087】

特定の好ましい実施形態において、 R^6 および R^7 がアルキルである場合、それは、独立して、メチルまたはエチルである。

30

【0088】

特定の好ましい実施形態において、 W はOHである。

【0089】

特定の好ましい実施形態において、 t は1または2である。

【0090】

特定の好ましい実施形態において、 x は1である。

【0091】

特定の好ましい実施形態において、 R^8 はHまたは ($C_1 - C_6$) アルキル (特に、メチル、エチル、プロピルまたはブチル)、ベンジル、ナフチルメチル、フェニル ($C_2 - C_6$) アルキル、ヘテロアリールメチル、シクロアルキル (特に、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシル)、シクロアルケニル、シクロアルキルメチル、シクロアルケニルメチルである。

40

【0092】

式 I の好ましい化合物は：

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

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩；

1-[1-(1H-インドール-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩；

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

1-[1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩；

[(1R)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩；

1-[(1S)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩；

1-[1-(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩；

10

20

30

40

50

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

1 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - キノリン - 3 - イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩；

1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロオクタノール・二塩酸塩；

1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (1 - ナフチル) エチル] シクロオクタノール・二塩酸塩；

1 - [1 - (1 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘプタノール・二塩酸塩；

1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (1 - ナフチル) エチル] シクロヘプタノール・二塩酸塩；

1 - [1 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩；

1 - [1 - (4 - プロモチエン - 2 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩；

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

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

1 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル) シクロヘキサノール・三塩酸塩；

1 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル) シクロヘキサノール・三塩酸塩；

1 - [1 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール；

1 - [1 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール；およびその医薬上許容される塩

を包含する。

【0093】

本発明の化合物のいくつかは不斉中心を有していてもよく、かかる化合物は立体異性体（すなわち、エナンチオマー）の形態において存在してもよい。本発明はかかるすべての立体異性体およびラセミ混合物を包含するその混合物を含むものである。立体異性体のラセミ混合物ならびに実質的に純粋な立体異性体は本発明の範囲内にある。本明細書中使用する「実質的に純粋な」なる語は、他の可能な立体異性体に対して、少なくとも約90モル%、より好ましくは少なくとも約95モル%、最も好ましくは少なくとも約98モル%の所望の立体異性体が存在することをいう。好ましいエナンチオマーは、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に既知の方法によりラセミ混合物より単離されてもよく、あるいは本明細書に記載の方法により調製されてもよい。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilensky, S.H.ら、Tetrahedron, 33: 2725 (1977)；Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds, (McGraw-Hill, NY, 1962)；Wilensky, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268頁 (E.L. Eliel編、University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。

【0094】

本発明は式Iの化合物のプロドラッグを包含する。本明細書中使用する「プロドラッグ」とは、代謝作用により（例えば、加水分解により）インビボにて式Iの化合物に変換可能な化合物を意味する。例えば、Bundgaard（編）、Design of Prodrugs, Elsevier (1985)；Widderら（編）、Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (19

10

20

30

40

50

85) ; Krogsgaard-Larsenら (編)、「Design and Application of Prodrugs」 Text book of Drug Design and Development、第5章、113-191 (1991) ; Bundgaardら、Journal of Drug Delivery Reviews、1992、8: 1-38、Bundgaard、J. of Pharmaceutical Sciences、1988、77: 285 以下参照 ; およびHiguchiおよびStella (編) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems、American Chemical Society (1975) に開示されるように、種々の形態のプロドラッグが当該分野にて知られている。

【0095】

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

10

【0096】

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

【0097】

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

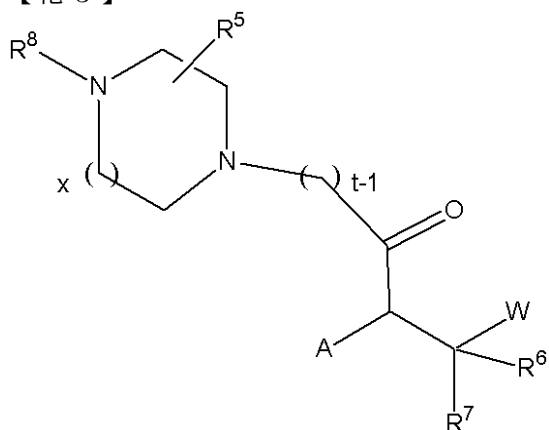
20

【0098】

本発明はまた、式Iの化合物の製法であって、以下の一の工程：

a) 式I：

【化3】



30

40

[式中、 $R^5 - R^8$ 、 x 、 t 、 A および W は本明細書の記載と同意義である]

で示される化合物を還元して式Iの化合物を得；必要ならば、反応の間、いずれかの反応基または部位を保護基で保護し、その後に除去するか；または

b) R^8 が水素である式Iの化合物をアルキル化剤を用いてアルキル化し、 R^8 が水素を除いて上記と同意義である、式Iの化合物を得るか；または

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

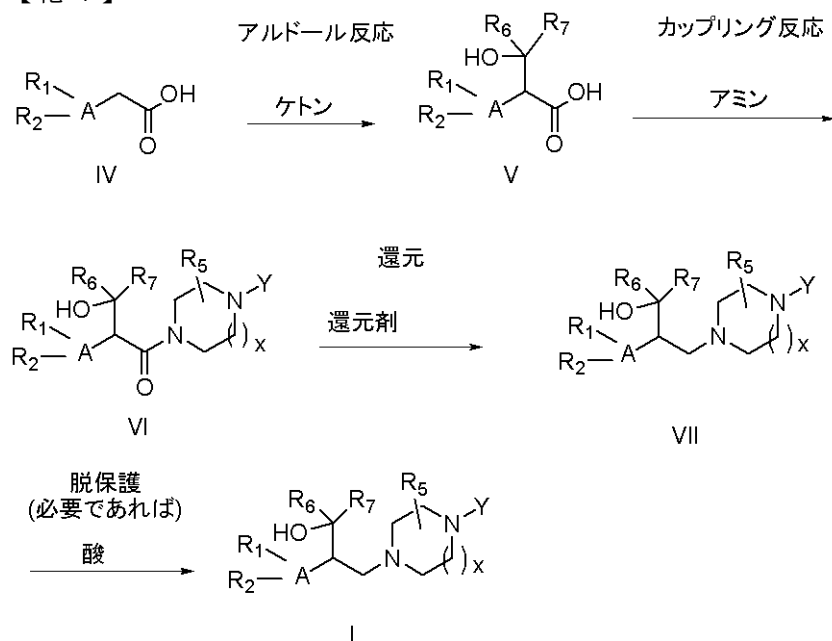
d) 式Iの塩基性化合物を医薬上許容される塩あるいはその逆に変換することを含む、方法を提供する。

【0099】

50

例えば、本発明の化合物は、適当には、以下の一般的記載および具体的な実施例に従って調製される。使用される可変基は、特に限定しない限り、式 I の記載と同じである。本発明の化合物の調製に使用される試薬は市販されているか、あるいは文献に記載の標準的操作により調製することができる。本発明によれば、式 I の化合物は以下の反応スキーム（スキーム 1 - 5）により製造される。

【化 4】



スキーム1

ここで、

Y = H、R₈ または P である；

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

A は上記したとおりであり、1 個またはそれ以上の R₁ で置換されていてもよい。

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ および x は上記したとおりである。

【0100】

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

【0101】

式 V I の化合物は式 V の化合物を適宜置換された第二または第三アミンとカップリングさせることで調製される。反応はカルボン酸を活性化し、アミドを形成する一般的方法により行われる。本発明の好ましい実施形態において、カルボン酸は、適宜置換された第二または第一アミンとトリエチルアミンの存在下、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートで処理される。

【0102】

式 V の化合物は、適宜置換されたケトンと式 I V のアリールまたはヘテロアリール酢酸とアルドール反応を介して反応させることで調製される。式 I V のアリールまたはヘテロアリール酢酸は商業上入手可能であるか、あるいは文献記載の標準的方法により調製される。式 I V の化合物は、ケトンとの反応がこのカルボン酸のアルファ炭素原子で起こる

10

20

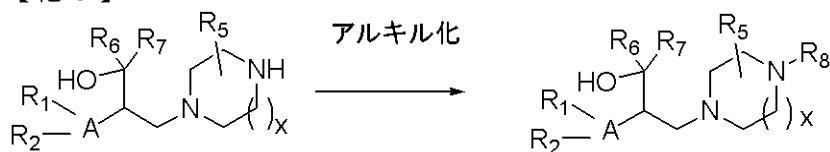
30

40

50

ように、アルファ炭素原子を有する有機酸である。この反応はカルボン酸のアルファ炭素原子をケトンと反応させるいずれか一般的な方法により行われる。一般に、これらアルドール反応においては、ケトンを経酸のジアニオンと反応させる。該アニオンはリチウムジイソプロピルアミドなどの強有機塩基、ならびに他の有機リチウム塩基を用いて生成される。この反応は、好ましくは、テトラヒドロフランなどの低沸点溶媒中、 -80°C ないし約 -50°C の低温で行われる。

【化5】



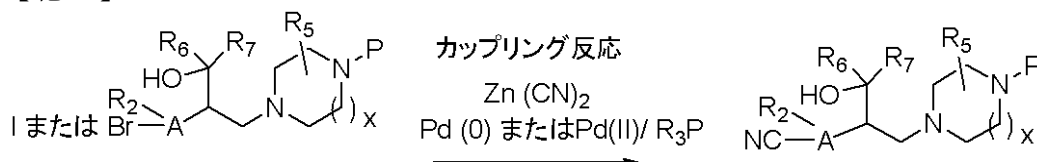
10

スキーム2

式VIIの化合物を生成することを意図とする場合、その化合物は式Iの化合物（ $Y = H$ ）をアルキルハライドでのアルキル化を介して、あるいはアルデヒドまたはケトンでの還元アミノ化を介して形成される。第二アミンをアルキルハライドでアルキル化するいずれの一般的な方法も利用する。加えて、還元的アミノ化を行ういずれの一般的な方法も利用する。本発明の好ましい実施形態によれば、 R_8 がメチルである式VIIである化合物を形成することを意図とする場合、アミンとホルムアルデヒドのギ酸中混合物を 60°C ないし 80°C で加熱する。 R_8 がメチル以外の低級アルキルである式VIIの化合物を形成することを意図とする場合、アミンと適宜置換されたアルデヒドまたはケトンの塩化メチレン中混合物をホウ水素化トリシアセトキシで処理する。

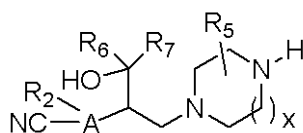
20

【化6】



30

脱保護
酸



X

スキーム3

【0103】

R_1 がニトリルである式Xの化合物を製造することを意図とする場合、該化合物は、Pがアミン保護基である、限定されるものではないが、好ましくはtert-ブトキシカルボニルである、式IXの化合物より形成される。Pがtert-ブトキシカルボニルであるケースでは、この変換にカルバマーを脱保護する一般的な方法を利用する。本発明の好ましい実施形態によれば、脱保護はプロトン酸、すなわち、塩酸を用いて実施される。

40

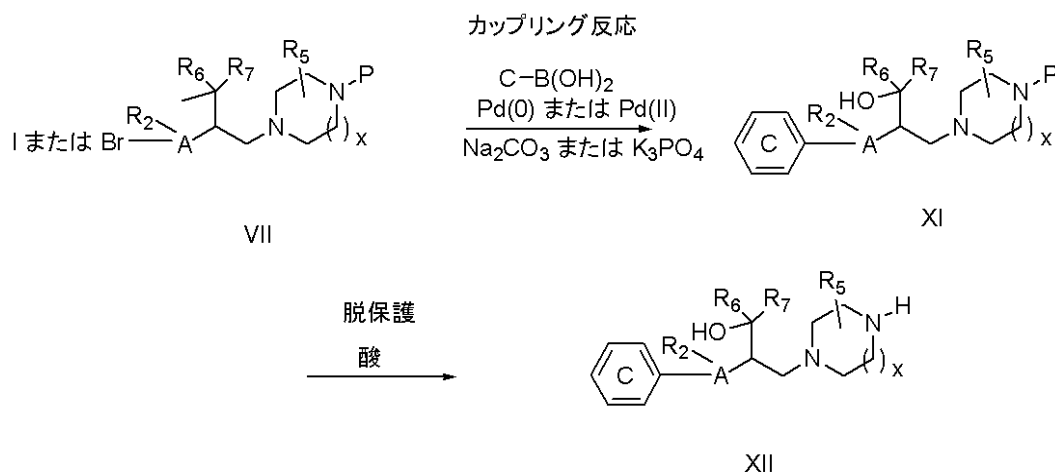
【0104】

式IXの化合物は、 R_1 がヨウ素または臭素であり、YがPである、式VIIの化合物より形成される（スキーム1を参照）。ヨウダイドまたはブロミドをアリールニトリルに変換するいずれの一般的な方法もこの変換に利用される。本発明の好ましい実施形態によれば、式VIIのアリールブロミドをシアン化亜鉛、1,1'-ビス（ジフェニルホス

50

フィノ) フェロシン、亜鉛粉および触媒としてのトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムと反応させる。この反応は、N, N-ジメチルホルムアミドなどの高沸点溶媒中、窒素下、高温、好ましくは100℃から約150℃までで実施される。式VIIの化合物はスキーム1で調製される。式Xの化合物から式VIIの化合物を形成することを意図とする場合、スキーム2に記載の操作に従うことができる。

【化7】



10

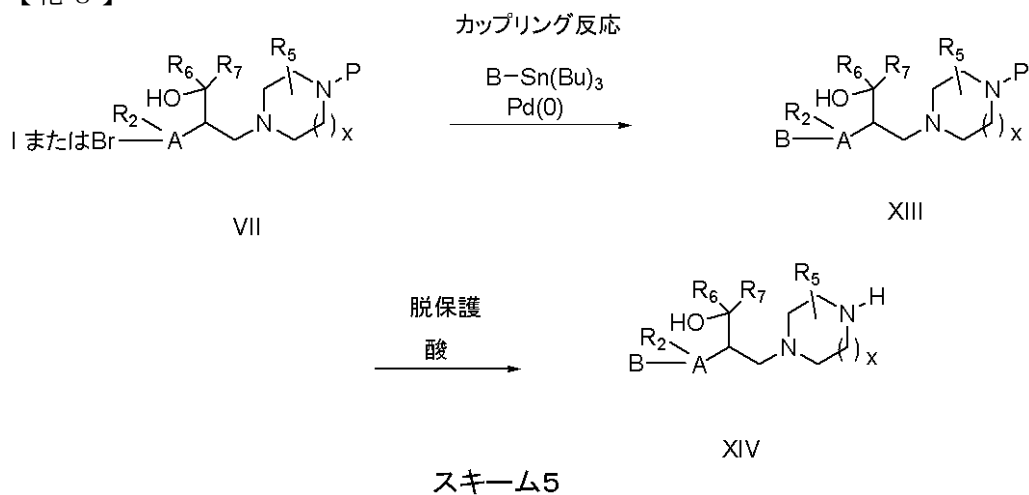
20

【0105】

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

30

【化8】



40

50

式中、Bはアルケニルまたはアルキニルである。

【0106】

Bがアルキニルまたはアルケニルである式XIVの化合物の製造を意図とする場合、該化合物は、R₁が臭素またはヨウ素であり、YがPである化合物（スキーム1を参照）より形成されうる。式XIIIの化合物は、R₁が臭素またはヨウ素である式VIIの化合物と、適宜置換されたアルケニルまたはアルキニルスタンنانのいずれかとのクロスカップリング反応を介して形成されうる。ヨウ化アリールまたは臭化アリールとアルケニルまたはアルキニルスタンنانとのクロスカップリングのいずれの一般的方法を利用することもできる。本発明の好ましい実施形態によれば、式VIIのヨウ化アリールまたは臭化アリールを、適宜置換されたアルケニルまたはアルキニルスタンنانおよび触媒としてのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）と反応させる。この反応は、N，N-ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの高沸点溶媒中、窒素下、高温、好ましくは90℃から約120℃の温度で実施される。式XIVの化合物はスキーム1に記載されるように式XIVの化合物より形成される。式XIVの化合物から式VIIの化合物を形成することを意図とする場合、スキーム2に記載の操作に従うことができる。

10

20

【0107】

式Iの化合物は不斉炭素原子を有する。本発明によれば、好ましい立体配置はS配置である。式Iの化合物のRまたはS異性体を生成することを意図とする場合、これらの化合物は一般的手段により所望の異性体として単離されうる。好ましい手段には、式VIまたは式VIIのアミド（Y=P）または式Iまたは式VIIIのアミンのいずれかの異性体を高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）を介して、あるいは超臨界流体クロマトグラフィーを介してその異性体を分離するものがある。

【0108】

RおよびS異性体の分離は、式Vのフェニル酢酸の低級アルキルエステルを形成することにより達成されうる。カルボン酸からエステルを形成するいずれの一般的方法も利用されうる。分離は式Vの化合物に対応する低級アルキルエステルを接触エステル加水分解に付して行われ（例えば、Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R. Tetrahedron Lett., 1989, 7053）、それにより対応するキラル酸とキラルエステルが形成される。エステルと酸はエステルから酸を分離する一般的方法により分離される。

【0109】

30

他の実施形態において、該発明は、

- a. 少なくとも一つの式Iの化合物またはその医薬上許容される塩；および
 - b. 少なくとも一つの医薬上許容される担体
- を含む、医薬組成物に向けられる。

一般に、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、約0.1重量%ないし約90重量%の濃度で存在するであろう。好ましくは、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約1重量%の濃度で存在するであろう。より好ましくは、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約5重量%の濃度で存在するであろう。さらにより好ましくは、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約10重量%の濃度で存在するであろう。その上さらに好ましくは、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩は、医薬組成物の全重量に基づいて、少なくとも約25重量%の濃度で存在するであろう。

40

【0110】

かかる組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Alfonoso R. Genaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)に開示されているような、許容される製剤操作に従って調製される。医薬上許容される担体はその処方中の他の成分と適合し、生物学的に許容されるものである。

【0111】

本発明の化合物は、ニートにて、あるいは通常の医薬担体と組み合わせて、経口または

50

非経口的に投与されてもよい。適用しうる固体担体は、矯味矯臭剤、滑沢剤、可溶化剤、沈殿防止剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤または錠剤崩壊剤あるいはカプセル化材料としても作用しうる1種またはそれ以上の物質を包含しうる。散剤においては、担体は微細化活性成分と混合される微細化固体である。錠剤においては、活性成分は必要な圧縮特性を有する担体と適当な割合で混合され、所望の形状および大きさに圧縮される。散剤および錠剤は99%までの活性成分を含有することが好ましい。適当な固体担体として、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、低融点ワックスおよびイオン交換樹脂が挙げられる。

10

【0112】

液体担体は、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップおよびエリキシルを調製するのに用いられてもよい。本発明の活性成分は、水、有機溶媒、その混合物または医薬上許容される油脂などの医薬上許容される液体担体中に溶解または懸濁させることができる。液体担体は可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味剤、矯味矯臭剤、沈殿防止剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定化剤または浸透圧調節剤などの他の適当な添加剤を含有しうる。経口または非経口投与用の液体担体の適当な例として、水（特に、上記した添加剤、例えばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含有する）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、例えばグリコールを含む）およびその誘導体、および油類（例えば、分別ココヤシ油および落花生油）が挙げられる。非経口投与の場合、担体はまた、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどの油状エステルでもありうる。滅菌液体担体は非経口投与用の滅菌液体形態の組成物に用いられる。

20

【0113】

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

【0114】

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

30

【0115】

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

40

【0116】

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

【0117】

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

50

【0118】

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

【0119】

本発明は、モノアミン再取り込みにより改善される症状、とりわけ、血管運動症状（VMS）、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせ、特に大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状の治療、軽減、阻害および／または予防の分野において実質的な飛躍的進歩を付与する。 10

【0120】

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

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

モノアミン再取り込みにより改善される症状として、血管運動症状、性的機能不全、胃腸および泌尿生殖器障害、慢性疲労症候群、線維筋肉痛症候群、神経系障害およびその組み合わせからなる群より選択される症状、特に大鬱病性障害、血管運動症状、腹圧性および急迫性尿失禁、線維筋痛、疼痛、糖尿病性ニューロパシーおよびその組み合わせからなる群より選択される症状が挙げられる。 20

【0121】

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

【0122】

「体熱感」なる語は、典型的には、一般に、一の対象において発汗を伴う、突然の皮膚の紅潮からなる体温の一時的な障害をいう。 30

【0123】

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

【0124】

本明細書にて使用される「胃腸および泌尿生殖器障害」は、過敏性腸症候群、症候性 GERD、食道過敏症、非潰瘍性消化不良、非心臓性胸痛、胆管ジスキネジア、オッディ括約筋の機能不全、尿失禁（すなわち、急迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、真性腹圧性尿失禁および混合尿失禁）（無意識の排便および排尿、ならびに括約筋支配の病理変化、認知機能の喪失、膀胱の過度の膨満、過反射および／または無意識の尿道括約筋弛緩、膀胱または神経異常に伴う筋肉の低下を含むが、これに限定されるものではない、一またはそれ以上の原因による可能性のある糞または尿の滴下または漏れを含む）、間質性膀胱炎（神経性膀胱）および慢性の骨盤痛（外陰病変、前立腺痛および直腸痛を含むが、これに限定されない）を包含する。 40

【0125】

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

【0126】

本明細書にて使用される「線維筋痛症候群」（FMS）は、FMS、ならびに鬱病、身 50

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

【0127】

本明細書にて使用される「神経系障害」は、嗜癮障害（アルコール、ニコチンおよび他の精神活性物質による障害を含む）および禁断症候群、加齢関連の学習および精神障害（アルツハイマー病を含む）、拒食症、過食症、注意力欠如障害（多動性障害を伴うまたは伴わない）、双極性障害、疼痛（腰痛、非典型的胸痛、群発性頭痛などの頭痛、片頭痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、骨盤痛、筋膜面痛、異痛、頸痛、中心性疼痛、歯痛、オピオイド耐性痛、内臓痛、手術性痛、骨損傷痛、陣痛と出産の間の疼痛、やけどに由来する疼痛、産後の痛み、狭心症の痛み、末梢神経障害および糖尿病性神経障害などの神経障害性の痛み、術後の痛みおよび本明細書に記載の神経系障害との共同の病的な疼痛からなる群より選択される慢性の痛みを含む）、循環病、鬱病（大鬱病性障害、難治性の鬱病、青年期の鬱病および小鬱病を含む）、気分変調性障害、全身性不安障害（GAD）、肥満（すなわち、肥満体または太りすぎの患者の体重を減少させる）、強迫障害および関連スペクトル障害、反抗的行為障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害（すなわち、月経前症候群および後期黄体期不快気分障害）、精神異常（統合失調症、統合失調性感情障害および統合失調症様障害を含む）、季節性情動障害、睡眠障害（例えば、ナルコレプシーおよび夜尿症）、対人恐怖（社会不安障害を含む）、選択性セロトニン再取り込み阻害（SSRI）「ポップアウト」症候群（すなわち、初期の満足のいく反応の後に、患者がSSRI治療に対して満足のいく反応を維持できないところの障害）を包含する。

10

20

【0128】

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

【0129】

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

30

【0130】

脳幹の周核体にて合成されるノルエピネフリンは視床下部および脳幹にある神経末端で放出される。視床下部にて、NEは体温調節中枢に存在するニューロンの活性を調節する。脳幹において、NEはセロトニン作動性ニューロン（5HT）を刺激し、アドレナリン作動性 α_1 およびアドレナリン作動性 α_2 後シナプス受容体を介して作用し、セロトニン作動性システムの活性を刺激する。応答において、5-HTニューロンも、体温調節中枢およびNEニューロンへのフィードバックを調節する。このフィードバックとの関係を紹介して、5-HT $_{2A}$ 受容体を介して作用する5-HTはNEニューロンの活性を阻害する。シナプス間隙にあるノルエピネフリンはまた、NEニューロンに位置するNE輸送体（NET）により吸収される。該輸送体はNEをリサイクルし、複数の神経伝達に利用できるようにする（図2）。

40

【0131】

本発明は、ノルエピネフリンの減少した活性を回復させることで、血管運動症状と治療する方法を提供する。視床下部または脳幹におけるノルエピネフリンの活性は、（i）NE輸送体の活性を遮断すること、（ii）前シナプスアドレナリン作動性 α_2 受容体の活

50

性をアンタゴニストで遮断すること、または (i i i) N E ニューロンに対する 5 - H T の活性を 5 - H T _{2 a} アンタゴニストで遮断すること、により亢進されうる。

【 0 1 3 2 】

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

【 0 1 3 3 】

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

10

【 0 1 3 4 】

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

【 0 1 3 5 】

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

【 0 1 3 6 】

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

20

【 0 1 3 7 】

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

【 0 1 3 8 】

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

30

【 0 1 3 9 】

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

【 0 1 4 0 】

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

40

【 0 1 4 1 】

より好ましい実施形態において、本発明の有用な化合物は、本願明細書に記載の方法に

50

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

10

【0142】

上記したように、本発明の方法は、実際には、体性痛および／または内臓痛である疼痛の治療に使用されうる。例えば、本発明の方法に従って治療されうる体性痛は、手術、歯科処理、やけどまたは外傷性身体損傷の間に経験した構造組織または軟組織の損傷に付随する疼痛を包含する。本発明の方法に従って治療されうる内臓痛の例が、潰瘍性結腸炎、過敏性腸症候群、神経性膀胱、クローン病、リウマチ（関節痛）、腫瘍、胃炎、脾炎、器官の炎症または胆管疾患あるいはそれらの組み合わせなどの内部器官の疾患に関連するか、またはかかる疾患から由来の型の疼痛を包含する。当業者であればまた、本発明の方法により治療される疼痛がまた痛覚過敏、異痛またはその両方の症状に関連付けられることを理解するであろう。加えて、慢性の痛みは末梢性および／または中枢性感作を伴ってもよく、あるいは伴わなくてもよい。

20

【0143】

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

30

【0144】

（実施例）

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

40

参考例 1 - a : アルドール反応 : 酸中間体の調製

【0145】

窒素下、ジイソプロピルアミン（7.87 mL、56.2 ミリモル）の乾燥テトラヒドロフラン（50 mL）中溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムの溶液（ヘキサン中2.5 M、22 mL、55.0 ミリモル）で滴下処理した。得られた溶液を0℃に加温し、15分間攪拌した。該溶液を-78℃に再び冷却し、カニューレを介して、3-クロロフェニル酢酸（4.0 g、23.4 ミリモル）のテトラヒドロフラン（20 mL）中溶液で処理した。ついで、該反応物を25℃にまで加温させて、それを45分間攪拌し、ついで-78℃に再び冷却した。ついで、シクロヘキサノン（3.65 mL、35.3 mL）のテト

50

ラヒドロフラン（10 mL）中溶液をカニューレを介して添加し、得られた混合物を -78°C で1.5時間攪拌した。ついで、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応物をクエンチさせ、テトラヒドロフランを真空下で除去した。得られた残渣を水酸化ナトリウムの2 N水溶液（30 mL）に溶かし、酢酸エチル（1 x 30 mL）で洗浄した。ついで、該水層に2 N塩酸水溶液を添加してpH 1となるまで酸性化した。生成物を酢酸エチル（3 x 30 mL）で抽出し、合した有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、6.05 g（96%）の純粋な（3-クロロフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸を白色固体として得た。HRMS： $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ として、計算値：268.0866；測定値（ESI-FT）：291.0748。

b) 同様の方法において、（3-ブロモフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸を3-ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。HRMS： $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$ として、計算値：312.0361；測定値（ESI-FT）：350.99924。

c) 同様の方法において、（1-ヒドロキシシクロブチル）（2-ナフチル）酢酸を2-ナフチル酢酸およびシクロブタノンから調製した。HRMS： $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ として、計算値：256.1099；測定値（ESI-FT）：279.09927。

d) 同様の方法において、3,4-ジクロロ- α -（1-ヒドロキシシクロヘキシル）ベンゼン酢酸を3,4-ジクロロフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS（ESI） m/z 301/303/305（ $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ ）；元素分析： $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3$ として：計算値（%）：C, 55.46；H, 5.32；N, 0.00；測定値（%）：C, 55.42；H, 5.30；N, 0.00。

e) 同様の方法において、（1-ヒドロキシシクロヘキシル）（1-ナフチル）酢酸を1-ナフチル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS（ESI） m/z 283（ $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ ）；HRMS： $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ として、計算値：284.1412；測定値（ESI-FT）：307.13001。

f) 同様の方法において、（1-ヒドロキシシクロヘキシル）[3-（トリフルオロメトキシ）フェニル]酢酸を3-トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。HRMS： $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ として、計算値：318.1079；測定値（ESI）、317.1013。

g) 同様の方法において、（1-ヒドロキシシクロヘキシル）[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]酢酸を4-トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS（ESI） m/z 317（ $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ ）。

h) 同様の方法において、（4-ブロモフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸を4-ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS（ESI） m/z 313/315（ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ）；元素分析： $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$ として：計算値（%）：C, 53.69；H, 5.47；N, 0.00；測定値：C, 53.87；H, 5.42；N, 0.00。

i) 同様の方法において、（3,4-ジクロロフェニル）（4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）酢酸を3,4-ジクロロフェニル酢酸および1-メチル-4-ピペリドンより調製した。HRMS： $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として、計算値：353.0352；測定値（ESI-FT）：318.0653。

j) 同様の方法において、（3-ブロモフェニル）（1-ヒドロキシシクロブチル）酢酸を3-ブロモフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS： $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ として、計算値：284.0048；測定値（ESI-FT）：306.99337。

k) 同様の方法において、（1-ヒドロキシシクロブチル）[3-（トリフルオロメトキシ）フェニル]酢酸を3-トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS： $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$ として、計算値：290.0766；測定値（ESI）：289.0686。

l) 同様の方法において、（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）（1-ヒドロキシシク

ロヘキシル) 酢酸を 3-ブロモ-4-メトキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 341/343 ($[M-H]^-$); HRMS: $C_{15}H_{19}BrO_4$ として、計算値: 342.0467; 測定値 (ESI-FT): 341.03897。

m) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸を 3-トリフルオロメチルフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 301 ($[M-H]^-$); HRMS: $C_{15}H_{17}F_3O_3$ として、計算値: 302.1130; 測定値 (ESI-FT): 325.1024。

n) 同様の方法において、(4-ベンジルオキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を 4-ベンジルオキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。

10

o) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロブチル) (1-ナフチル) 酢酸を 1-ナフチル酢酸およびシクロブタノンより調製した。

p) 同様の方法において、(3,4-ジクロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロブチル) 酢酸を 3,4-ジクロロフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。HRMS: $C_{12}H_{12}Cl_2O_3$ として、計算値: 274.0163; 測定値 (ESI-FT): 273.00881。

q) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) 酢酸を 2-ナフチル酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。HRMS: $C_{18}H_{20}O_3$ として、計算値: 284.1412; 測定値 (ESI-FT): 323.10414。

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

20

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

50

- a a) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸を3-クロロフェニル酢酸およびデカヒドロナフタレン-1-オンより調製した。MS (ESI) m/z 321/323 ($[M-H]^-$)。
- b b) 同様の方法において、(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸を3-ブロモ-4-メトキシフェニル酢酸および4-tert-ブチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 397/399 ($[M-H]^-$) ; HRMS : $C_{19}H_{27}BrO_4$ として、計算値 : 398.1093 ; 測定値 (ESI-FT) : 421.09875。
- c c) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸を3-クロロフェニル酢酸およびデカヒドロナフタレン-2-オンより調製した。MS (ESI) m/z 321/323 ($[M-H]^-$)。 10
- d d) 同様の方法において、(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸を1-ナフチル酢酸および4-tert-ブチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 339 ($[M-H]^-$) ; HRMS : $C_{22}H_{28}O_3$ として、計算値 : 340.2038 ; 測定値 (ESI-FT) : 363.19309。
- e e) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を3-クロロフェニル酢酸およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オンより調製した。MS (ESI) m/z 269 ($[M-H]^-$) ; HRMS : $C_{13}H_{15}ClO_4$ として、計算値 : 270.0659 ; 測定値 (ESI-FT) : 293.05499。 20
- f f) 同様の方法において、(3-ブロモフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸を3-ブロモフェニル酢酸および4-tert-ブチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 367/369 ($[M-H]^-$) ; HRMS : $C_{18}H_{25}BrO_3$ として、計算値 : 368.0987 ; 測定値 (ESI-FT) : 391.0878。
- g g) 同様の方法において、2-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサン酸を3-ブロモフェニル酢酸および4-ヘプタノンより調製した。MS (ESI) m/z 327/329 ($[M+H]^+$)。
- h h) 同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-3,3-ジシクロプロピル-3-ヒドロキシプロパン酸を3-クロロフェニル酢酸およびジシクロプロピルケトンより調製した。MS (ESI) m/z 279.0801 ($[M-H]^-$) ; HRMS : $C_{15}H_{17}ClO_3$ として、計算値 : 280.0866 ; 測定値 (ESI) : 279.0801 ; 元素分析 : $C_{15}H_{17}ClO_3$ として、計算値 (%) : C, 64.17 ; H, 6.10 ; N, 0.00 ; 測定値 (%) : C, 64.05 ; H, 6.31 ; N, 0.00。 30
- i i) 同様の方法において、(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸を3-ブロモフェニル酢酸および3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 367/369 ($[M-H]^-$)。
- j j) 同様の方法において、(4-エチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-(1-ナフチル)酢酸を1-ナフチル酢酸および4-エチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 311 ($[M-H]^-$)。 40
- k k) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸を3-クロロフェニル酢酸および4-tert-ブチルシクロヘキサノンより調製した。
- l l) 同様の方法において、(4-メチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-(1-ナフチル)酢酸を1-ナフチル酢酸および4-メチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 297 ($[M-H]^-$)。
- m m) 同様の方法において、(3-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を3-ブロモフェニル酢酸およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オンより調製した。MS (ESI) m/z 313/315 ($[M+H]^+$) ; 50

HRMS: $C_{13}H_{15}BrO_4$ として、計算値: 314.0154; 測定値 (ESI-FT): 315.02244。

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

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

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

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

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

ss) 同様の方法において、(5-プロモチエン-2-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を5-プロモ-2-チオフエン酢酸 (実施例143) およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 317/319 ($[M+H]^+$)。

tt) 同様の方法において、1-ベンゾチエン-3-イル (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を1-ベンゾチエン-3-イル酢酸およびシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 289 ($[M-H]^-$)。

uu) 同様の方法において、(2-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を2-ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 311/313 ($[M-H]^-$)。

vv) 同様の方法において、(4-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を4-ブロモフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 313/315 ($[M+H]^+$); 元素分析; $C_{14}H_{17}BrO_3$ として: 計算値 (%): C, 53.69; H, 5.47; N, 0.00; 測定値 (%): C, 53.87; H, 5.42; N, 0.00。

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

xx) 同様の方法において、(1-メチル-1H-インドール-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸をN-メチル-3-インドール酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。

yy) 同様の方法において、(1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-1H-インドール-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸を[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-1H-インドール-3-イル]-酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。

zz) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1,1'-ビフェニル-4-イル) 酢酸を4-ビフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 309 ($[M-H]^-$)。

aaa) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロブチル) [4-トリフルオロメトキシ]フェニル] 酢酸を4-トリフルオロメトキシフェニル酢酸およびシクロブタノンより調製した。MS (ESI) m/z 289 ($[M-H]^-$)。

bbb) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-フェノキシフェニル] 酢酸を4-フェノキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 325 ($[M-H]^-$)。

ccc) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-フェノキシフェ

10

20

30

40

50

ニル] 酢酸を 3-フェノキシフェニル酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 325 ([M-H]⁻)。元素分析; C₂₀H₂₂O₄・0.1H₂O として、計算値(%): C, 73.19; H, 6.82; 測定値(%): C, 73.04; H, 6.88。

ddd) 同様の方法において、(1-ナフチル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)酢酸を 1-ナフチル酢酸およびシクロオクタノンより調製した。

eee) 同様の方法において、[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸を [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]酢酸 (DE 2556474、1976、M.Kucher; B.Brunova; J.Grimova; N.Oldrich) およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 373。

fff) 同様の方法において、(1-ナフチル)(1-ヒドロキシシクロヘプチル)酢酸を 1-ナフチル酢酸およびシクロヘプタノンより調製した。

ggg) 同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸を 3-クロロフェニル酢酸およびアセトンより調製した。MS (ES) m/z 226.9。

hhh) 同様の方法において、(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸を 3-クロロフェニル酢酸および 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノンより調製した。MS (ES) m/z 323.2。

iii) 同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-酢酸を 5-メトキシベンゾ[b]チオフェン酢酸 (Campaigne, E.; Kim, C.S.; Pinza, M.; Pifferi, G.; J. Heterocyclic Chem. 1983、20、1697-1703) およびシクロヘキサノンより調製した。HRMS: C₁₅H₁₇F₃O₄ として、計算値: 318.1079; 測定値 (ESI): 317.1013。

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

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

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

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

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

mmm) 工程 1: 3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル酢酸 (0.85 g、3.62 ミリモル) および臭化ベンジル (1.30 g、7.60 ミリモル) を N,N'-ジメチルホルムアミド (20 mL) 含有のフラスコに添加した。ついで、炭酸カリウム (1.25 g、9.

10

20

30

40

50

0.0ミリモル)を添加し、該溶液を50℃で4時間加熱した。2N水酸化ナトリウム(10mL)水溶液を添加し、加熱を付加的に16時間維持した。この時間の最後に、該溶液を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで2回洗浄した。そのエーテル性抽出液を捨て、水層を濃塩酸でpHが1に達するまで酸性化した。ついで、生成物をジエチルエーテル(2x50mL)で抽出した。合したエーテル層を硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮し、0.95gの4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル酢酸を得、次の工程にそのまま使用した。MS(ESI)m/z 325。

工程2:(参考例1-aと)同様の方法において、[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸を[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル]酢酸およびシクロヘキサノンから調製した。MS(ESI)m/z 357。 10

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

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

工程2:(参考例1-aと)同様の方法において、[3-クロロ-4-(3-メトキシベンジルオキシ)-フェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸を{3-クロロ-4-[(3-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。 20

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

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

qqq)同様の方法において、[(3R)-1-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル][3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸を(3-トリフルオロメトキシフェニル)-酢酸および3(R)-メチルシクロペンタノンより調製した。 30

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

sss)同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸を(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸(Harrison,Ian Thomas;Lewis,Brian;Nelson,Peter;Rooks,Wendell;Roszkowski,Adolph;Tomolonis,Albert;Fried,John H. J. Med. Chem. 1970,13,203-5)およびシクロヘキサノンより調製した。MS(ES)m/z 313.0;HRMS:C₁₉H₂₂O₄+H⁺として、計算値:315.15909;測定値(ESI,[M+H]⁺):315.159。 40

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

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

vvv)工程1:参考例1-mmmの工程1と同様の方法において、{4-[2-(4-フルオロフェニル)-エトキシ]-フェニル}-酢酸を(4-ヒドロキシフェニル)酢酸および臭化2-(4-フルオロフェニル)エチルより調製した。MS(ESI)m/z 50

273 ($[M-H]^-$)。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

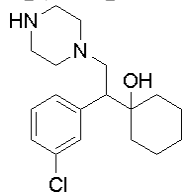
aaaa) 工程1：参考例1-zzzの工程1と同様の方法において、4-((1S)-1-フェニルエトキシフェニル)酢酸を(4-ヒドロキシフェニル)酢酸およびR-(α)-sec-フェネチルアルコールより調製した。MS (ESI) m/z 253 ($[M-H]^-$)。

工程2：(参考例1-aと)同様の方法において、(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-((1S)-1-フェニルエトキシフェニル)酢酸を4-((1S)-1-フェニル

エトキシフェニル) 酢酸およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ESI) m/z 353 ($[M-H]^-$)。

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

【化 9】



10

【0146】

工程 1: (3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-a) (5.4 g、20.1 ミリモル)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (14.22 g、32.15 ミリモル) および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチル (5.99 g、32.15 ミリモル) の塩化メチレン (20 mL) 中溶液をトリエチルアミン (8.4 mL、60.3 ミリモル) と反応させた。反応物を 25 °C で 16 時間攪拌させ、その後で溶媒を真空下で除去し、生成物を Biotage Horizon (FLASH 40 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから 30 % EtOAc / ヘキサンへの勾配) を介して精製し、7.10 g (81 %) の 4-[(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを白色泡沫体として得た。HRMS: $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$ として、計算値: 436.2129; 測定値 (ESI-FT): 437.21996。

20

【0147】

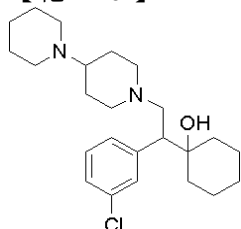
工程 2: 4-[(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.46 ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液を、窒素下、ボラン溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、1.60 mL、1.60 ミリモル) で滴下処理した。得られた溶液を 70 °C で 2 時間加熱し、その時間の経過後に該反応物を水浴で冷却し、2 N 塩酸水溶液 (1 mL) で滴下処理した。該反応物を再び 70 °C で 1 時間加熱し、ついで冷却し、メタノール (1 mL) で処理した。溶媒を真空下で除去した後、得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

30

40

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

【化 10】



【0148】

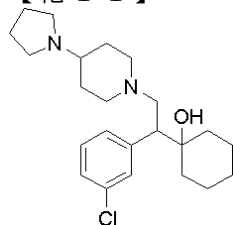
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-
イル)-1-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル] シクロヘキサノールを (3 10
 (3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-a) および N-(4-ピペリジン) ピペリジンから調製した。MS (ESI) m/z 419/421 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{35}ClN_2O_2$ として、計算値 : 418.2387 ; 測定値 (ESI) : 419.2451。

【0149】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-
イル)-1-(3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[
 2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(3-クロロフェニル)-2-オキ
 ソエチル] シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 405/407 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 20
 476.2128 ; 測定値 (ESI) : 405.2664。

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

【化 11】



【0150】

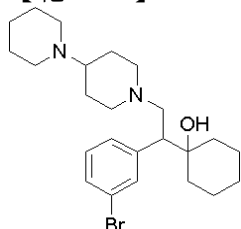
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(
4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)-2-オキシエチル] シクロヘキサノ
 ールを (3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-a)
 および 4-(1-ピロリジニル) ピペリジンより調製した。

【0151】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(
4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸
 塩を 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-
 1-イル)-2-オキシエチル] シクロヘキサノールから調製した。MS (ESI) m/z 391/393 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{23}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 462.1971 ; 測定値 (ESI) : 391.2497。 40

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

【化 1 2】



【0 1 5 2】

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

10

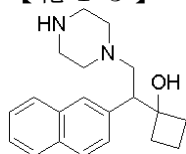
【0 1 5 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-
イル)-1-(3-ブロモフェニル)エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[
 2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(3-ブロモフェニル)-2-オキ
 ソエチル] シクロヘキサノールより調製した。MS m/z 449/451 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 520.1
 623; 測定値 (ESI): 449.2149。

20

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

【化 1 3】



【0 1 5 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロブチル) (2
-ナフチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシ
 クロブチル) (2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-c) および 1-ピペラジincarボン酸 te
 rt-ブチルから調製した。HRMS: $C_{25}H_{32}N_2O_4$ として、計算値: 424.2
 362; 測定値 (ESI-FT): 425.24337。

30

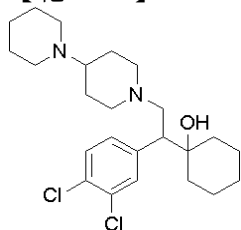
【0 1 5 5】

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

40

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

【化 1 4】



【0 1 5 6】

50

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

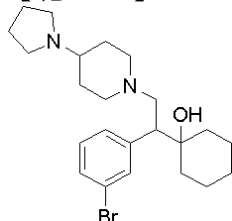
【0157】

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

10

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

【化 15】



20

【0158】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)エチル] シクロヘキサノールを（3-ブロモフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（参考例 1-b）および 4-（1-ピロリジニル）ピペリジンから調製した。MS (ESI) m/z 449 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{23}H_{33}BrN_2O_2$ として、計算値 : 448.1725 ; 測定値 (ESI) : 449.1789。

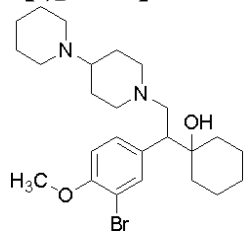
【0159】

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

30

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

【化 16】



40

【0160】

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

【0161】

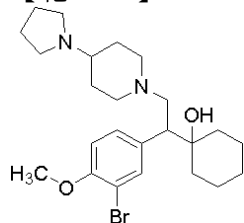
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-

50

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

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

【化17】



10

【0162】

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

20

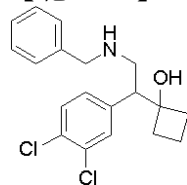
【0163】

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

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

30

【化18】



【0164】

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

40

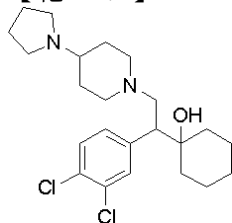
【0165】

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

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

50

【化 19】



【0166】

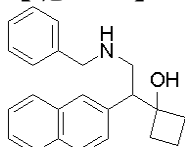
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル] シクロヘキサノールを 3,4-ジクロロ- α -((1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸 (参考例 1-d) および 4-(1-ピロリジニル)ピペリジンから調製した。 10

【0167】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル] シクロヘキサノールから調製した。MS m/z 425/427/429 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 496.1582; 測定値 (ESI): 425.2129。 20

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

【化 20】



【0168】

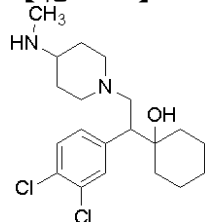
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N-ベンジル-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-(2-ナフチル)アセトアミドを (1-ヒドロキシシクロブチル) (2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-c) および ベンジルアミンから調製した。HRMS: $C_{23}H_{23}NO_2$ として、計算値: 345.1729; 測定値 (ESI-FT): 346.17885。 30

【0169】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(ベンジルアミノ)-1-(2-ナフチル)エチル] シクロブタノール・塩酸塩を N-ベンジル-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-(2-ナフチル)アセトアミドから調製した。HRMS: $C_{23}H_{25}NO \cdot HCl$ として、計算値: 367.1703; 測定値 (ESI-FT): 332.20146。 40

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

【化 21】



【0170】

工程 1: 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[1-(3,4-ジクロロフェニル) 50

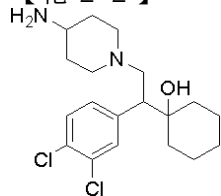
）（１－ヒドロキシシクロヘキシル）アセチル〕ピペリジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチルを3,4-ジクロロ-アルファー（１－ヒドロキシシクロヘキシル）ベンゼン酢酸（参考例１－d）および4-N-boc-アミノピペリジンから調製した。MS（ES）m/z 485.2（[M+H]⁺）；HRMS：C₂₄H₃₄Cl₂N₂O₄として、計算値：484.1896；測定値（ESI）：485.1987。

【0171】

工程2：{1-[(3,4-ジクロロフェニル)（１－ヒドロキシシクロヘキシル）アセチル]ピペリジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチル（364mg、0.75ミリモル）の窒素下にある乾燥テトラヒドロフラン（1mL）中溶液をボラン溶液（テトラヒドロフラン中1.0M、2.62mL、2.62ミリモル）で処理した。反応物を74℃で2時間加熱し、その後で該反応物を冷却し、メタノール（4mL）を加えてクエンチした。真空下で溶媒を除去し、生成物をBiotage Horizon（FLASH25M、シリカ、10%EtOAc／ヘキサンから90%EtOAc／ヘキサンへの勾配）を介して精製し、最初に溶出した白色泡沫体として187mg（53%）の{1-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-2-（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペリジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチルを得、次に溶出した無色油として88mg（31%）の1-〔1-（3,4-ジクロロフェニル）-2-〔4-（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル〕エチル〕シクロヘキサノールを得た。{1-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-2-（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペリジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチル：MS（ES）m/z 471.3（[M+H]⁺）；HRMS：C₂₄H₃₆Cl₂N₂O₃として、計算値：470.2103；測定値（ESI）：471.2165。1-〔1-（3,4-ジクロロフェニル）-2-〔4-（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル〕エチル〕シクロヘキサノール：MS m/z 385／387／389（[M+H]⁺）。1-〔1-（3,4-ジクロロフェニル）-2-〔4-（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル〕エチル〕シクロヘキサノールを塩酸およびジエチルエーテルのメタノール性溶液を用いて・二塩酸塩に変換し、45mg（41%）の1-〔1-（3,4-ジクロロフェニル）-2-〔4-（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS：C₂₀H₃₀Cl₂N₂O・2.00HClとして、計算値：456.1269；測定値（ESI）：385.183。

実施例14：1-〔2-（4-アミノピペリジン－１－イル）-1-（3,4-ジクロロフェニル）エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化22】

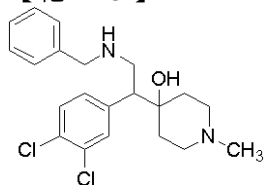


【0172】

{1-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-2-（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペリジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチル（130mg、0.28ミリモル）（実施例13）のジエチルエーテル（2mL）中溶液を塩化水素のジオキサン（1mL）中4N溶液で処理した。得られた溶液を25℃で16時間貯蔵し、その間に結晶形成が始まった。該混合物を冷蔵庫に移し、そこでさらに16時間貯蔵した。得られた結晶を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて101mg（82%）の1-〔2-（4-アミノピペリジン－１－イル）-1-（3,4-ジクロロフェニル）エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS m/z 371／373／375（[M+H]⁺）；HRMS：C₁₉H₂₈Cl₂N₂O・2.00HClとして、計算値：442.1112；測定値（ESI）：371.1642。

実施例15：4-〔2-（ベンジルアミノ）-1-（3,4-ジクロロフェニル）エチル〕-1-メチルピペリジン－４－オール・二塩酸塩

【化 2 3】



【0173】

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

10

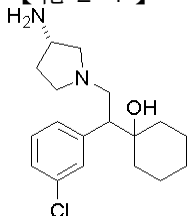
【0174】

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

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

20

【化 2 4】



【0175】

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

30

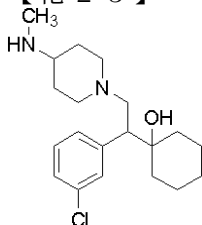
【0176】

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

40

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

【化 2 5】



50

【0177】

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

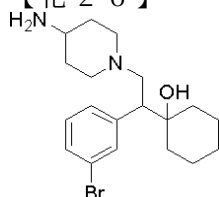
【0178】

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

10

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

【化26】



20

【0179】

実施例1の工程1と同様の方法において、{1-[(3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸tert-ブチルを (3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例1-b) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ES) m/z 495.2 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{35}BrN_2O_4$ として、計算値 : 494.1780 ; 測定値 (ESI) : 495.1864。

【0180】

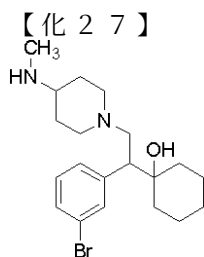
実施例13の工程2と同様の方法において、{1-[2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペリジン-4-イル} カルバミン酸tert-ブチルを {1-[(3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 481.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{37}BrN_2O_3$ として、計算値 : 480.1988 ; 測定値 (ESI) : 481.2081。

30

【0181】

実施例14と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1-[2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペリジン-4-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。HRMS : $C_{19}H_{29}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 452.0997 ; 測定値 (ESI) : 381.1525。
実施例19 : 1-{1-(3-ブロモフェニル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

40



【0182】

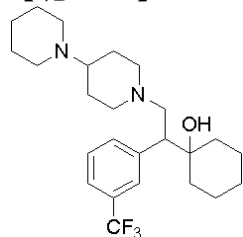
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを (3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸 (参考例 1-b) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 495.2 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{35}BrN_2O_4$ として、計算値 : 494.1780 ; 測定値 (ESI) : 495.1864。

【0183】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-(3-ブロモフェニル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1-[(3-ブロモフェニルフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 395 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{20}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 466.1153 ; 測定値 (ESI) : 395.1708。

実施例 20 : 1-{2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 8】



【0184】

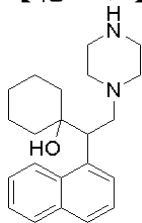
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-{2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-オキシエチル}シクロヘキサノールを (1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (参考例 1-f) および N-(4-ピペリジン)ピペリジンから調製した。

【0185】

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

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

【化 2 9】



【0 1 8 6】

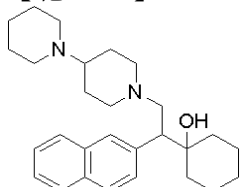
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸(参考例 1-e)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 453 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{27}H_{36}N_2O_4$ として、計算値 : 452.2675 ; 測定値 (ESI-FT) : 453.27518。 10

【0 1 8 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 339 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl$ として、計算値 : 374.2125 ; 測定値 (ESI-FT) : 339.24268。 20

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

【化 3 0】



【0 1 8 8】

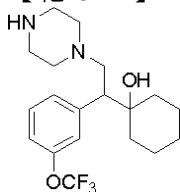
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-ナフチル)酢酸(参考例 1-q)およびN-(4-ピペリジン)ピペリジンより調製した。 30

【0 1 8 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS m/z 421 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{28}H_{40}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 492.2674 ; 測定値 (ESI) : 421.3224。 40

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

【化 3 1】



【0 1 9 0】

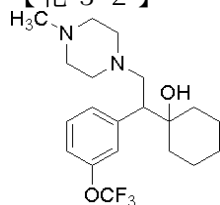
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(参考例 1-f)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5$ として、計算値: 486.2342; 測定値(ESI): 487.2398。

【0191】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 444.1558; 測定値(ESI): 373.2095。

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

【化 32】

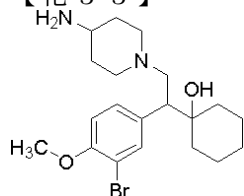


【0192】

1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール(590mg、1.59ミリモル)(実施例 23を参照のこと)のギ酸(3.1mL)中50℃での溶液をホルムアルデヒド水溶液(水中37%、1.3mL、1.94ミリモル)と反応させた。反応物を70℃で1.5時間加熱し、その時間の経過後、該反応物を水(50mL)中に注ぎ、水酸化ナトリウムの2N水溶液を添加して塩基性化してpHを10とした。ついで、該生成物を酢酸エチル(3x20mL)で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮し、442mg(72%)の1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを無色油として得た。該生成物をメタノール(0.5mL)に溶かし、得られた溶液を塩酸の飽和メタノール性溶液(0.5mL)で、つづいてジエチルエーテル(2mL)で処理した。該溶液を冷蔵庫中で16時間貯蔵した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、299mg(57%)の1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 458.1715; 測定値(ESI): 387.2263。

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

【化 33】



【0193】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[3-ブロモ-4-メトキシフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル}ピペリジン-4-イル}カルバミン酸

tert-ブチルを（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（参考例1-1）および4-N-boc-アミノピペリジンから調製した。MS（ES） m/z 525.2（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{25}H_{37}BrN_2O_5$ として、計算値：524.1886；測定値（ESI）：525.1971。

【0194】

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

10

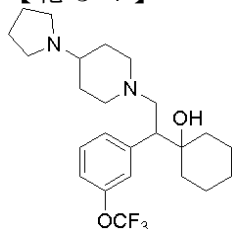
【0195】

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

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

20

【化34】



【0196】

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

30

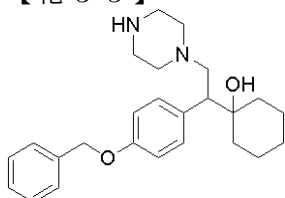
【0197】

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

40

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

【化35】



50

【0198】

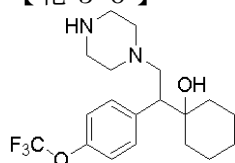
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-ベンジルオキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-n)および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 509 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{30}H_{40}N_2O_5$ として、計算値 : 508.2937 ; 測定値 (ESI) : 509.3027。

【0199】

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

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

【化36】



20

【0200】

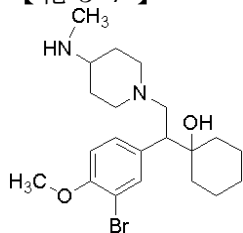
実施例1の工程1と同様の方法において、4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(参考例1-g)および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 487 ($[M+H]^+$)。

【0201】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 373 ($[M+H]^+$) ; 元素分析 : $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl \cdot 2.10H_2O$ として : 計算値 (%) C, 47.23 ; H, 6.93 ; N, 5.80 ; 測定値 (%) : C, 46.93 ; H, 6.80。

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

【化37】



40

【0202】

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

50

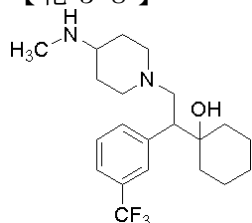
て、計算値：524.1886；測定値（ESI）：525.1971。

【0203】

実施例13の工程2と同様の方法において、1- {1- (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) -2- [4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1- [(3-ブロモ-4-メトキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 425 ([M+H]⁺)；HRMS：C₂₁H₃₃BrN₂O₂・2.00HClとして、計算値：496.1259；測定値（ESI）：425.1793。

実施例30：1- {2- [4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 10

【化38】



【0204】

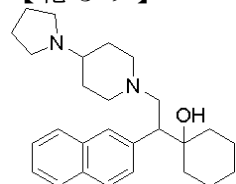
実施例1の工程1と同様の方法において、1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル} カルバミン酸tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (参考例1-m) および4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ES) m/z 485.3 ([M+H]⁺)；HRMS：C₂₅H₃₅F₃N₂O₄として、計算値：484.2549；測定値（ESI）：485.2612。 20

【0205】

実施例13の工程2と同様の方法において、1- {2- [4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を (1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 385 ([M+H]⁺)；HRMS：C₂₁H₃₁F₃N₂O・2.00HClとして、計算値：456.1922；測定値（ESI）：385.2454。 30

実施例31：1- [1- (2-ナフチル) -2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化39】



【0206】

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

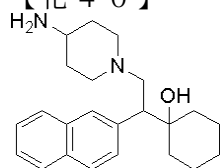
【0207】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- [1- (2-ナフチル) -2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- [1- (2-ナフチル) -2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) -2-オキソエチル] シクロヘキサノールより調製した。MS m/z 407 ([M+H]⁺) 50

]⁺) ; HRMS : C₂₇H₃₈N₂O · 2.00HCl として、計算値 : 478.2518 ; 測定値 (ESI) : 407.3055。

実施例 32 : 1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 40】



10

【0208】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-q) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 467.3 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₈H₃₈N₂O₄ として、計算値 : 466.2832 ; 測定値 (ESI) : 467.2902。

【0209】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、{1-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(2-ナフチル)エチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを {1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 453.4 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₈H₄₀N₂O₃ として、計算値 : 452.3039 ; 測定値 (ESI) : 453.3095。

20

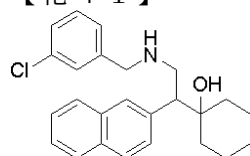
【0210】

実施例 14 と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(2-ナフチル)エチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 353 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₃H₃₂N₂O · 2.00HCl として、計算値 : 424.2048 ; 測定値 (ESI) : 353.2598。

30

実施例 33 : 1-[2-[(3-クロロベンジル) アミノ] -1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 41】



【0211】

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

40

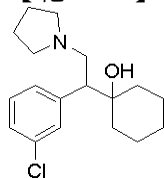
【0212】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-[(3-クロロベンジル) アミノ] -1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩を N-(3-クロロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(2-ナフチル)アセトアミドより調製した。MS m/z 394/396 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₅H₂₈ClNO · HCl として、計算値 : 429.1626 ; 測定値 (ESI) : 394.191

50

実施例 34：1-〔1-（3-クロロフェニル）-2-ピロリジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 4 2】



【0 2 1 3】

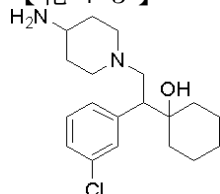
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-〔1-（3-クロロフェニル）-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノールを（3-クロロフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（参考例 1-a）およびピロリジンより調製した。MS（ESI） m/z 322/324（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{18}H_{24}ClNO_2$ として、計算値：321.1496；測定値（ESI-FT）：322.15603。 10

【0 2 1 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-〔1-（3-クロロフェニル）-2-ピロリジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・塩酸塩を1-〔1-（3-クロロフェニル）-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノールから調製した。HRMS： $C_{18}H_{26}ClNO \cdot HCl$ として、計算値：343.1470；測定値（ESI-FT）：308.17736。 20

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

【化 4 3】



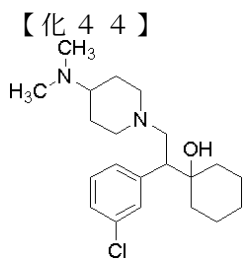
【0 2 1 5】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-〔（3-クロロフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）アセチル〕ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを（3-クロロフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（参考例 1-a）および4-N-boc-アミノピペリジンから調製した。MS m/z 451/453（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{24}H_{35}ClN_2O_4$ として、計算値：450.2285；測定値（ESI）：451.2353。 30

【0 2 1 6】

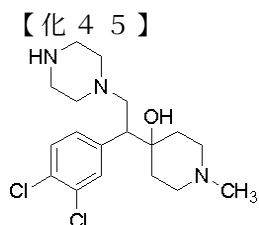
実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1-〔2-（4-アミノピペリジン-1-イル）-1-（3-クロロフェニル）エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を{1-〔（3-クロロフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）アセチル〕ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルから調製した。MS m/z 337/339（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{19}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値：408.1502；測定値（ESI）：337.2022。 40

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



【0 2 1 7】

1-〔2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル〕シクロヘキサノール (50 mg、0.15 ミリモル) (実施例 35 を参照のこと) のギ
 酸 (0.28 mL) 中溶液をホルムアルデヒド水溶液 (水中 37%、0.12 mL) で処理
 した。反応物を 70℃ で 1 時間加熱し、その期間の経
 過後に反応物を水 (3 mL) で希釈し、水酸化ナトリウムの 2 N 水溶液で塩基性化して p
 H を 10 とした。該生成物を酢酸エチル (4 x 5 mL) で抽出し、合した有機抽出液を硫
 酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた無色油をメタノール性塩酸お
 よびジエチルエーテルで処理し、32 mg (53%) の 1-〔1-(3-クロロフェニル)
)-2-〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕エチル〕シクロヘキサノール
 ・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS: $C_{21}H_{33}ClN_2O \cdot HCl$ として、
 計算値: 400.2048; 測定値 (ESI): 365.2349。
 実施例 37: 4-〔1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕-1-メチルピペリジン-4-オール・三塩酸塩

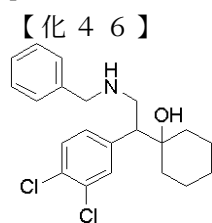


【0 2 1 8】

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

【0 2 1 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4-〔1-(3,4-ジクロロフェニル)-
 2-ピペラジン-1-イルエチル〕-1-メチルピペリジン-4-オール・三塩酸塩を 4-
 〔(3,4-ジクロロフェニル)(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)
)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{18}H_{27}Cl_2N_3O \cdot 3.00HCl$ として、計算値: 479.0831; 測定値 (ESI
 -FT): 372.16065。
 実施例 38: 1-〔2-(ベンジルアミノ)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル〕シクロヘキサノール・塩酸塩



【0 2 2 0】

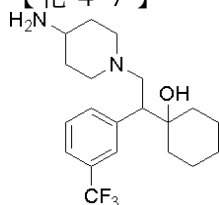
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを 3,4-ジクロロ- α -フェニル-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸 (参考例 1-d) およびベンジルアミンより調製した。HRMS: $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2$ として、計算値: 391.1106; 測定値 (ESI-FT): 392.11598。

【0221】

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

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

【化 47】



20

【0222】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、(1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (参考例 1-m) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 485.3 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{35}F_3N_2O_4$ として、計算値: 484.2549; 測定値 (ESI): 485.2612。

【0223】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、(1-{2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを (1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 471.4 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{37}F_3N_2O_3$ として、計算値: 470.2756; 測定値 (ESI): 471.2852。

30

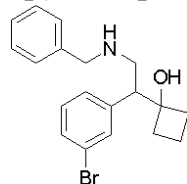
【0224】

実施例 14 と同様の方法において、1-{2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を (1-{2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 371 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 442.1766; 測定値 (ESI): 371.2309。

40

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

【化 48】



50

【0225】

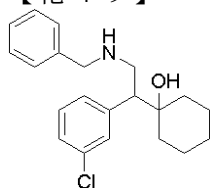
実施例1の工程1と同様の方法において、N-ベンジル-2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)アセトアミドを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸(参考例1-j)およびベンジルアミンより調製した。HRMS: $C_{19}H_{20}BrNO_2$ として、計算値: 373.0677; 測定値(ESI-FT): 374.07415。

【0226】

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

実施例41: 1-[2-(ベンジルアミノ)-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩

【化49】



【0227】

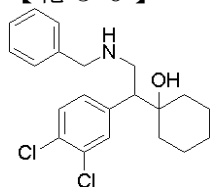
実施例1の工程1と同様の方法において、N-ベンジル-2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-a)およびベンジルアミンより調製した。HRMS: $C_{21}H_{24}ClNO_2$ として、計算値: 357.1496; 測定値(ESI-FT): 358.15607。

【0228】

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

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

【化50】



【0229】

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

【0230】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(シクロヘキシルアミノ)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩をN-シクロヘキシル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセト

10

20

30

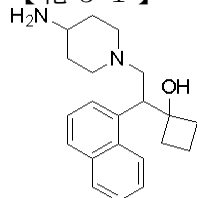
40

50

アミドより調製した。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ (370/372/374) ; HRMS : $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$ として、計算値 : 405.1393 ; 測定値 (ESI) : 370.1687 ; 元素分析 : $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$ として、計算値 (%) : C, 59.05 ; H, 7.43 ; N, 3.44、測定値 (%) : C, 59.00 ; H, 7.49 ; N, 3.37。

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

【化 5 1】



10

【0231】

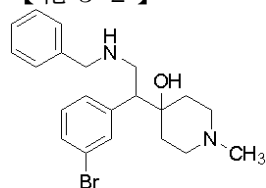
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1- [(1-ヒドロキシシクロブチル) (1-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロブチル) (1-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-o) および 4-N-boc-アミノピペリジンから調製した。MS (ES) m/z 439.3 ($[M+H]^+$)。

【0232】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [2- (4-アミノピペリジン-1-イル) -1- (1-ナフチル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩を {1- [(1-ヒドロキシシクロブチル) (1-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 325.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 396.1735 ; 測定値 (ESI) : 325.2272。

実施例 44 : 4- [2- (ベンジルアミノ) -1- (3-ブロモフェニル) エチル] -1-メチルピペリジン-4-オール・二塩酸塩

【化 5 2】



30

【0233】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N-ベンジル-2- (3-ブロモフェニル) -2- (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミドを (3-ブロモフェニル) (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 (参考例 1-r) およびベンジルアミンより調製した。HRMS : $C_{21}H_{25}BrN_2O_2$ として、計算値 : 416.1099 ; 測定値 (ESI-FT) : 417.11652。

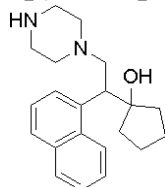
40

【0234】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4- [2- (ベンジルアミノ) -1- (3-ブロモフェニル) エチル] -1-メチルピペリジン-4-オール・二塩酸塩を N-ベンジル-2- (3-ブロモフェニル) -2- (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミドより調製した。HRMS : $C_{21}H_{27}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 474.0840 ; 測定値 (ESI-FT) : 403.13802。

実施例 45 : 1- [1- (1-ナフチル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロペンタノール・二塩酸塩

【化 5 3】



【0 2 3 5】

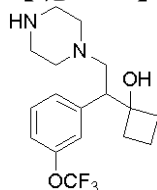
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロフェニル) (1-ナフチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロフェニル) (1-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-s) および 1-ピペラジニカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 439 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{26}H_{34}N_2O_4$ として、計算値 : 438.2519 ; 測定値 (ESI) : 439.2563。 10

【0 2 3 6】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロペンタノール・二塩酸塩を 4-[(1-ヒドロキシシクロフェニル) (1-ナフチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 325 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 396.1735 ; 測定値 (ESI) : 325.2267。 20

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

【化 5 4】



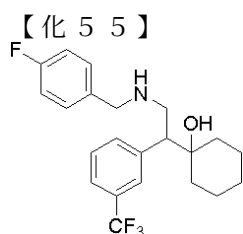
【0 2 3 7】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-{(1-ヒドロキシシクロブチル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロブチル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1-k) および 1-ピペラジニカルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS : $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5$ として、計算値 : 458.2029 ; 測定値 (ESI) : 459.2118。 30

【0 2 3 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩を 4-{(1-ヒドロキシシクロブチル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS : $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 416.1245 ; 測定値 (ESI) : 345.1801。 40

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



【0 2 3 9】

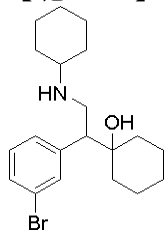
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸 (参考例 1-m) および 4-フルオロベンジルアミンより調製した。MS (ESI) m/z 410 ($[M+H]^+$)。 10

【0 2 4 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{2-[(4-フルオロベンジル) アミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・塩酸塩を N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 396 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{25}F_4NO \cdot HCl$ として、計算値 : 431.1639 ; 測定値 (ESI) : 396.1931。 20

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

【化 5 6】



【0 2 4 1】

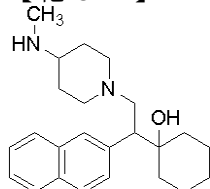
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2-(3-ブロモフェニル)-N-シクロヘキシル-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを (3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-b) およびシクロヘキシルアミンより調製した。MS (ESI) m/z 394 / 396 ($[M+H]^+$)。 30

【0 2 4 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-(シクロヘキシルアミノ)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩を 2-(3-ブロモフェニル)-N-シクロヘキシル-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 380 / 382 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{20}H_{30}BrNO \cdot HCl$ として、計算値 : 415.1278 ; 測定値 (ESI) : 380.1574。 40

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

【化 5 7】



【0 2 4 3】

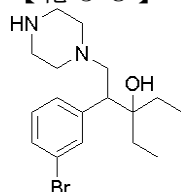
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-c) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 467.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{28}H_{38}N_2O_4$ として、計算値 : 466.2832 ; 測定値 (ESI) : 467.2902。

【0244】

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

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

【化 58】



【0245】

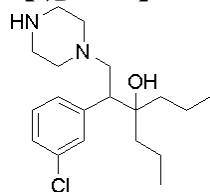
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[2-(3-ブロモフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 2-(3-ブロモフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸 (参考例 1-t) および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 469 / 471 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{33}BrN_2O_4$ として、計算値 : 468.1624 ; 測定値 (ESI-FT) : 469.17071。

【0246】

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

実施例 51 : 4-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] ヘプタン-4-オール・二塩酸塩

【化 59】



【0247】

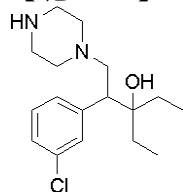
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノイル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノ酸 (参考例 1-u) および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 453 / 455 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{37}ClN_2O_4$ として、計算値 : 452.2442 ; 測定値 (ESI-FT) : 453.25255。

【0248】

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

実施例52 : 2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オール・二塩酸塩

【化60】



10

【0249】

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

20

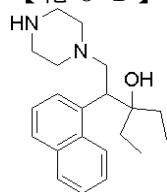
【0250】

実施例1の工程2と同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オール・二塩酸塩を4-[2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 311/313 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{17}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$ として、計算値 : 346.1579 ; 測定値 (ESI-FT) : 311.18803。

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

30

【化61】



【0251】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-ナフチル)ペンタン酸 (参考例1-w) および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 441.2766 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{26}H_{36}N_2O_4$ として、計算値 : 440.2675 ; 測定値 (ESI) : 441.2766。

40

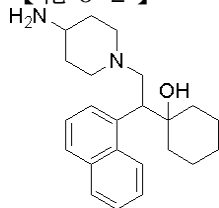
【0252】

実施例1の工程2と同様の方法において、3-エチル-2-(1-ナフチル)-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オール・二塩酸塩を4-[2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタノイル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 327 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 398.1892 ; 測定値 (ESI) : 327.2426。

50

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

【化 6 2】



【0253】

10

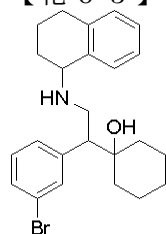
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-e) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 467 ($[M+H]^+$)。

【0254】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 353 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 424.2048 ; 測定値 (ESI) : 353.2583。 20

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

【化 6 3】



30

【0255】

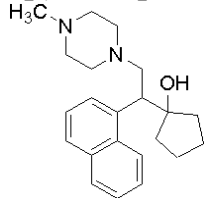
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアセトアミドを (3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-b) および 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミンより調製した。MS (ESI) m/z 442 / 444 ($[M+H]^+$)。

【0256】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩を 2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアセトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 428 / 430 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{30}BrNO \cdot HCl$ として、計算値 : 463.1278 ; 測定値 (ESI) : 428.1593。 40

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

【化 6 4】



【0 2 5 7】

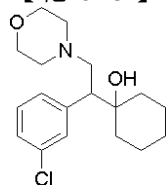
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)-2-オキシエチル] シクロペンタノールを (1-ヒドロキシシクロフェニル) (1-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-s) および N-メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 353 ($[M+H]^+$)。 10

【0 2 5 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル] シクロペンタノール・二塩酸塩を 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)-2-オキシエチル] シクロペンタノールより調製した。MS m/z 339 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 410.1892 ; 測定値 (ESI) : 339.2419。

実施例 57 : 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル] シクロヘキサノール・塩酸塩 20

【化 6 5】



【0 2 5 9】

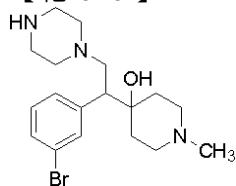
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル] シクロヘキサノールを (3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-b) およびモルホリンより調製した。HRMS : $C_{18}H_{24}ClNO_3$ として、計算値 : 337.1445 ; 測定値 (ESI-FT) : 338.1521。 30

【0 2 6 0】

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

実施例 58 : 4-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-1-メチルピペリジン-4-オール・二塩酸塩 40

【化 6 6】



【0 2 6 1】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(3-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert- 50

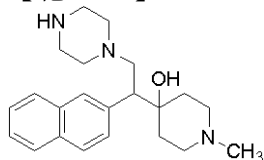
ブチルを（3-ブロモフェニル）（4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）酢酸（参考例1-r）および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS：C₂₃H₃₄BrN₃O₄として、計算値：495.1733；測定値（ESI-FT）：496.18082。

【0262】

実施例1の工程2と同様の方法において、4-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-1-メチルピペリジン-4-オール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS：C₁₈H₂₈BrN₃O・3.00HClとして、計算値：489.0716；測定値（ESI-FT）：382.14952。 10

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

【化67】



【0263】

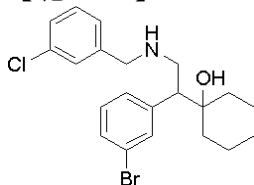
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)(2-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを（4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）（2-ナフチル）酢酸（参考例1-x）および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS：C₂₇H₃₇N₃O₄として、計算値：467.2784；測定値（ESI-FT）：468.28561。 20

【0264】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-メチル-4-[1-(2-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]ピペリジン-4-オール・二塩酸塩を4-[(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)(2-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS：C₂₂H₃₁N₃O・3.00HClとして、計算値：461.1767；測定値（ESI-FT）：354.25401。 30

実施例60：1-{1-(3-ブロモフェニル)-2-[(3-クロロベンジル)アミノ]エチル}シクロヘキサノール・塩酸塩

【化68】



【0265】

実施例1の工程1と同様の方法において、2-(3-ブロモフェニル)-N-(3-クロロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを（3-ブロモフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（参考例1-b）および3-クロロベンジルアミンより調製した。MS（ESI）m/z 436/438/440（[M+H]⁺）。 40

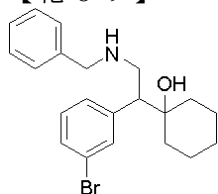
【0266】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{1-(3-ブロモフェニル)-2-[(3-クロロベンジル)アミノ]エチル}シクロヘキサノール・塩酸塩を2-(3-ブロモフェニル)-N-(3-クロロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ア 50

セトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 422/424/426 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{25}BrClNO \cdot HCl$ として、計算値: 457.0575; 測定値 (ESI): 422.0873。

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

【化 69】



10

【0267】

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

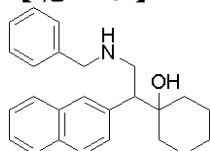
【0268】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(ベンジルアミノ)-1-(3-ブロモフェニル)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩を N-ベンジル-2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドより調製した。HRMS: $C_{21}H_{26}BrNO \cdot HCl$ として、計算値: 423.0965; 測定値 (ESI-FT): 388.12785。

20

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

【化 70】



30

【0269】

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

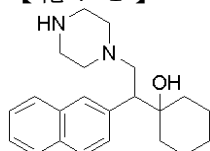
【0270】

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

40

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

【化 71】



【0271】

50

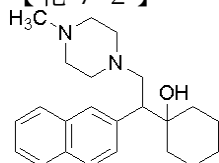
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - c) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 453 ([M+H]⁺)。

【0272】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 339 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₂H₃₀N₂O · 2 · 00HCl として、計算値 : 410.1892 ; 測定値 (ESI-FT) : 339.2426。 10

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

【化72】

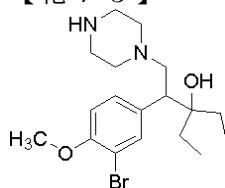


【0273】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [1 - (2 - ナフチル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 63 を参照のこと) より調製した。MS (ESI) m/z 353 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₃H₃₂N₂O · 2 · 00HCl として、計算値 : 424.2048 ; 測定値 (ESI-FT) : 353.25994。 20

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

【化73】



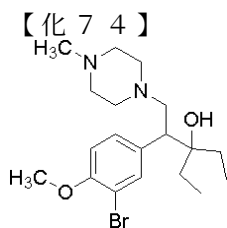
【0274】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタノイル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタン酸 (参考例 1 - y) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 499/501 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₃H₃₅BrN₂O₅ として、計算値 : 498.1729 ; 測定値 (ESI) : 499.1793。 40

【0275】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - エチル - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ペンタン - 3 - オール・二塩酸塩を 4 - [2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンタノイル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS m/z 385/387 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₁₈H₂₉BrN₂O₂ · 2 · 00HCl として、計算値 : 456.0946 ; 測定値 (ESI) : 385.1494。

実施例 66 : 2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - エチル - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ペンタン - 3 - オール・二塩酸塩 30



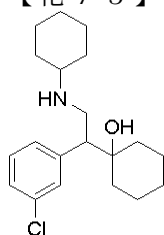
【0 2 7 6】

実施例 2 4 と同様の方法において、2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-3-エチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタン-3-オール・二塩酸塩を2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-3-エチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタン-3-オール(実施例 6 5 を参照のこと)より調製した。MS (ESI) m/z 399/401 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{31}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 470.1102; 測定値 (ESI): 399.1632

10

実施例 6 7: 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(シクロヘキシルアミノ)エチル]シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 7 5】



20

【0 2 7 7】

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

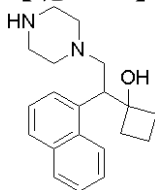
【0 2 7 8】

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

30

実施例 6 8: 1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩

【化 7 6】



40

【0 2 7 9】

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

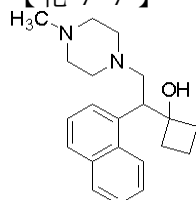
【0 2 8 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジ

50

ン-1-イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロブチル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 311 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値：382.1579 ; 測定値 (ESI) : 311.2127。
 実施例69 : 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル] シクロブタノール・二塩酸塩

【化77】



10

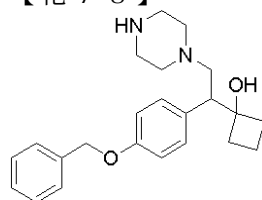
【0281】

実施例24と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル] シクロブタノール・二塩酸塩を1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロブタノール (実施例68を参照のこと) より調製した。MS (ESI) m/z 325.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値：396.1735 ; 測定値 (ESI) : 325.2278。

20

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

【化78】



【0282】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル](1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-ベンジルオキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸 (参考例1-z) および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 481 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{28}H_{36}N_2O_5$ として、計算値：480.2624 ; 測定値 (ESI) : 481.2716。

30

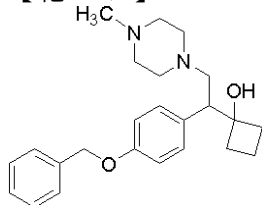
【0283】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロブタノール・二塩酸塩を4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル](1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS : $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値：438.1841 ; 測定値 (ESI) : 367.2389。

40

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

【化 79】

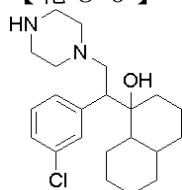


【0284】

実施例 24 と同様の方法において、1- [1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロブタノール・二塩酸塩を 1- { 10
1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] - 2- ピペラジン-1-イルエチル} シクロブ
タノール (実施例 70 を参照のこと) より調製した。HRMS : $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 452.1997 ; 測定値 (ESI) : 381.2526

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

【化 80】



20

【0285】

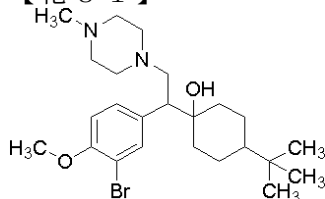
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [1- (3-クロロフェニルフェニル)
(1-ヒドロキシデカヒドロナフチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブ
チルを (3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシデカヒドロナフチル) 酢酸 (参考例 1-
a a) および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 491 / 493 ($[M+H]^+$)。

【0286】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- ピ
ペラジン-1-イルエチル] デカヒドロナフタレン-1-オール・二塩酸塩を 4- [1-
(3-クロロフェニルフェニル) (1-ヒドロキシデカヒドロナフチル) アセチル] ピ
ペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 377.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 :
448.1815 ; 測定値 (ESI) : 377.2351。

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

【化 81】



40

【0287】

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

50

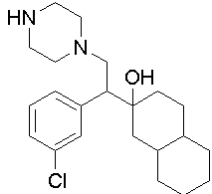
【0288】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 467/469 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{39}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 538.1728; 測定値 (ESI): 467.2258。

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

10

【化82】



【0289】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[1-(3-クロロフェニルフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-クロロフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸(参考例1-c c)および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 491/493 ($[M+H]^+$)。

20

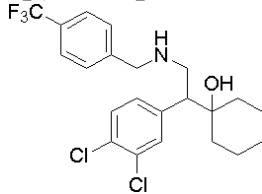
【0290】

実施例1の工程2と同様の方法において、2-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩を4-[1-(3-クロロフェニルフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 377 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 448.1815; 測定値 (ESI): 377.2346。

30

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

【化83】



【0291】

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

40

【0292】

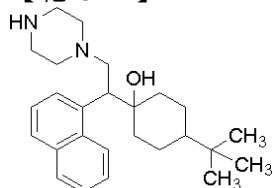
実施例1の工程2と同様の方法において、1-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)シクロヘキサノール・塩酸塩を2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 446/448/450 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{24}Cl_2F$

50

₃ NO・HClとして、計算値：481.0954；測定値（ESI）：446.1232；元素分析：C₂₂H₂₄Cl₂F₃NO・HClとして、計算値（%）：C, 54.73；H, 5.22；N, 2.90；測定値（%）：C, 54.69；Hとして、計算値：4.99；N, 2.78。

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

【化84】



10

【0293】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸(参考例1-dd)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 509([M+H]⁺)；HRMS：C₃₁H₄₄N₂O₄として、計算値：508.3301；測定値(ESI)：509.3354。

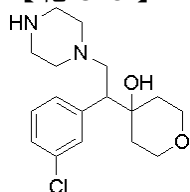
【0294】

実施例1の工程2と同様の方法において、4-tert-ブチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 395([M+H]⁺)；HRMS：C₂₆H₃₈N₂O・2.00HClとして、計算値：466.2518；測定値(ESI)：395.3055。

20

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

【化85】



30

【0295】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(3-クロロフェニル)(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-クロロフェニル)(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(参考例1-ee)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 439/441([M+H]⁺)；HRMS：C₂₂H₃₁ClN₂O₅として、計算値：438.1921；測定値(ESI-FT)：439.19884。

40

【0296】

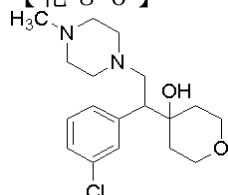
実施例1の工程2と同様の方法において、4-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール・二塩酸塩を4-[(3-クロロフェニル)(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 325/327([M+H]⁺)；HRMS：C₁₇H₂₅ClN₂O₂・2.00HClとして、計算値：396.1138；測定値(ESI-FT)：325.16764。

実施例78：4-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル

50

ル) エチル] テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール・二塩酸塩

【化 8 6】

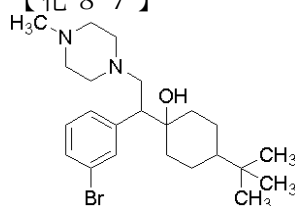


【0 2 9 7】

実施例 24 と同様の方法において、4-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール・二塩酸塩を4-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(実施例77を参照のこと)より調製した。MS(ESI) m/z 339 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 410.1295; 測定値(ESI): 339.1844。

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

【化 8 7】



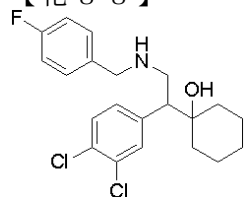
【0 2 9 8】

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

【0 2 9 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノールより調製した。MS(ESI) m/z 437/439 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 508.1623; 測定値(ESI): 437.2154。
実施例 80: 1-{1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(4-フルオロベンジル)アミノ]エチル}シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 8 8】



【0 3 0 0】

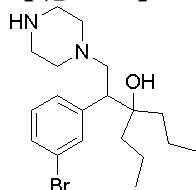
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを3,4-ジクロロ-アルファー(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸(参考例 1-d)および4-フルオロベンジルアミンより調製した。MS(ESI) m/z 410/412/414 ($[M+H]^+$)。

【0301】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-〔1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-〔(4-フルオロベンジル)アミノ〕エチル〕シクロヘキサノール・塩酸塩を2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 396/398/400 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{21}H_{24}Cl_2FNO \cdot HCl$ として、計算値: 431.0986; 測定値 (ESI): 396.1277。

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

【化89】



10

【0302】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-〔2-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノイル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノ酸 (参考例1-gg) および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 497.2 ($[M+H]^+$)。 20

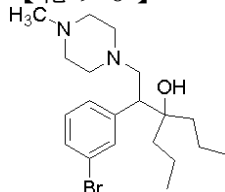
【0303】

実施例1の工程2と同様の方法において、4-〔1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕ヘプタン-4-オール・二塩酸塩を4-〔2-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノイル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 383.2 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{19}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 454.1153; 測定値 (ESI): 383.1705。

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

30

【化90】



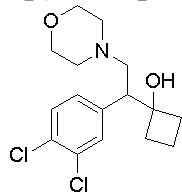
【0304】

実施例24と同様の方法において、4-〔1-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル〕ヘプタン-4-オール・二塩酸塩を4-〔1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕ヘプタン-4-オール (実施例81を参照のこと) より調製した。MS (ES) m/z 397.2 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{20}H_{33}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 468.1310; 測定値 (ESI): 397.1865。

40

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

【化 9 1】



【0305】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル]シクロブタノールを(3,4-ジクロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸(参考例 1-p)およびモルホリンより調製した。HRMS: $C_{16}H_{19}Cl_2NO_3$ として、計算値: 343.0742; 測定値(ESI-FT): 344.08102。

10

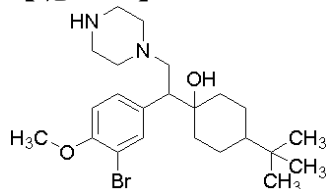
【0306】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル]シクロブタノール・塩酸塩を1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル]シクロブタノールより調製した。HRMS: $C_{16}H_{21}Cl_2NO_2 \cdot HCl$ として、計算値: 365.0716; 測定値(ESI-FT): 330.10064。

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

20

【化 9 2】



【0307】

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

30

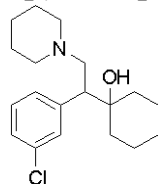
【0308】

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

40

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

【化 9 3】



50

【0309】

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

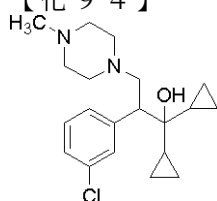
【0310】

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

10

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

【化94】



20

【0311】

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

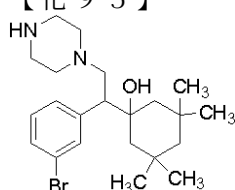
【0312】

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

30

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

【化95】



40

【0313】

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

【0314】

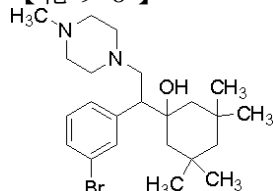
実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピ

50

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

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

【化96】



10

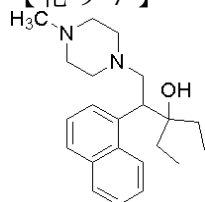
【0315】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノールより調製した(実施例87を参照のこと)。MS (ES) m/z 437.3 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 508.1623; 測定値 (ESI): 437.2162。

20

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

【化97】



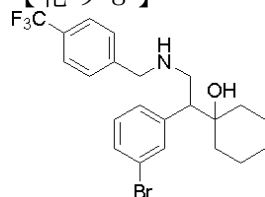
30

【0316】

実施例24と同様の方法において、3-エチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(1-ナフチル)ペンタン-3-オール・二塩酸塩を3-エチル-2-(1-ナフチル)-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オールより調製した(実施例53を参照のこと)。MS (ESI) m/z 341 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{32}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 412.2048; 測定値 (ESI): 341.2583。

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

【化98】



40

【0317】

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

50

／472 ($[M+H]^+$)。

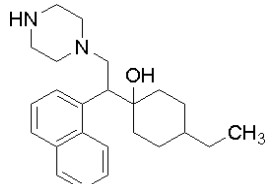
【0318】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(1-(3-ブロモフェニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)シクロヘキサノール・塩酸塩を2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 456/458 ($[M+H]^+$)；HRMS： $C_{22}H_{25}BrF_3NO \cdot HCl$ として、計算値：491.0838；測定値 (ESI)：456.1147。

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

10

【化99】



【0319】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[1-(1-ナフチル)-(4-エチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-エチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-(1-ナフチル)酢酸(参考例1-jj)および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 481 ($[M+H]^+$)。

20

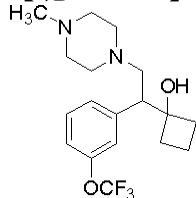
【0320】

実施例1の工程2と同様の方法において、4-エチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[1-(1-ナフチル)-(4-エチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 367 ($[M+H]^+$)；HRMS： $C_{24}H_{34}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値：438.2205；測定値 (ESI)：367.2749。

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

30

【化100】



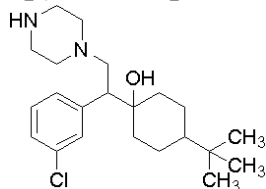
【0321】

実施例24と同様の方法において、1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩を1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロブタノール(実施例46を参照)より調製した。HRMS： $C_{18}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値：430.1402；測定値 (ESI)：359.1965。

40

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

【化 1 0 1】



【0 3 2 2】

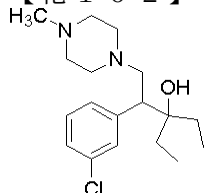
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(3-クロロフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (3-クロロフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル) 10
 酢酸 (参考例 1-k k) および 1-ピペラジニカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 493.4 ($[M+H]^+$)。

【0 3 2 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4-tert-ブチル-1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(3-クロロフェニル)アセチル] 20
 ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 379 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{35}ClN_2O$ として、計算値 : 378.2438 ; 測定値 (ESI) : 379.2513。

実施例 9 4 : 2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタン-3-オール・二塩酸塩

【化 1 0 2】

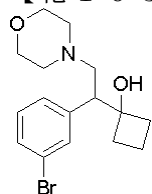


【0 3 2 4】

実施例 2 4 と同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンタン-3-オール・二塩酸塩を 2-(3-クロロフェニル)-3-エチル-1-ピペラジン-1-イルペンタン-3-オール (実施例 5 2 30
 を参照) より調製した。(ESI) m/z 325/327 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{18}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 396.1502 ; 測定値 (ESI) : 325.2032。

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

【化 1 0 3】



【0 3 2 5】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル]シクロブタノールを (3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1-j) およびモルホリンより調製した。HRMS : $C_{16}H_{20}BrNO_3$ として、計算値 : 353.0627 ; 測定値 (ESI-FT) : 354.06919。

【0 3 2 6】

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

10

20

30

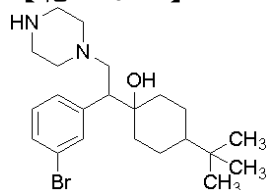
40

50

ルホリン-4-イルエチル] シクロブタノール・塩酸塩を4-[(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)(3-クロロフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{16}H_{22}BrNO_2 \cdot HCl$ として、計算値: 375.0601; 測定値(ESI-FT): 340.08898。

実施例96: 1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

【化104】



10

【0327】

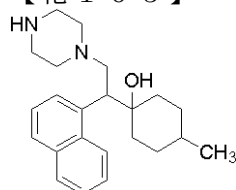
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(3-ブロモフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-ブロモフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-f f)および1-ピペラジニカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 537/539 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{27}H_{41}BrN_2O_4$ として、計算値: 536.2250; 測定値(ESI): 537.2324。

【0328】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-tert-ブチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモフェニル)(4-tert-ブチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 423/425 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{22}H_{35}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 494.1466; 測定値(ESI): 423.1994。

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

【化105】



30

【0329】

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

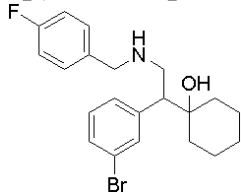
40

【0330】

実施例1の工程2と同様の方法において、4-メチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[1-(1-ナフチル)-(4-メチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 353 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 424.2048; 測定値(ESI): 353.2599。

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

【化 106】



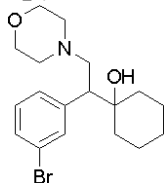
【0331】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2-((3-ブロモフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例 1-b)および 4-フルオロベンジルアミンより調製した。MS (ESI) m/z 420/422 ($[M+H]^+$) 10

【0332】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- $\{1-((3-ブロモフェニル)-2-[(4-フルオロベンジル)アミノ]エチル\}$ シクロヘキサノール・塩酸塩を 2-((3-ブロモフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミドより調製した。MS (ESI) m/z 406 ($[M+H]^+$) ; MS (ESI) m/z 408 ($[M-H]^-$) ; HRMS : $C_{21}H_{25}BrFNO \cdot HCl$ として、計算値 : 441.0870 ; 測定値 (ESI) : 406.1173。
実施例 99 : 1- $[1-((3-ブロモフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル)]$ シクロヘキサノール・塩酸塩 20

【化 107】



【0333】

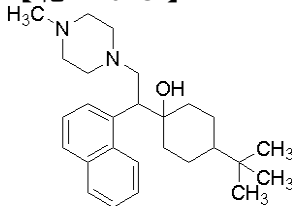
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- $[1-((3-ブロモフェニル)-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)]$ シクロヘキサノールを(3-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例 1-b)およびモルホリンより調製した。HRMS : $C_{18}H_{24}BrNO_3$ として、計算値 : 381.0940 ; 測定値 (ESI-FT) : 382.10032。 30

【0334】

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

実施例 100 : 4-tert-ブチル-1- $[2-((4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル)]$ シクロヘキサノール・二塩酸塩 40

【化 108】



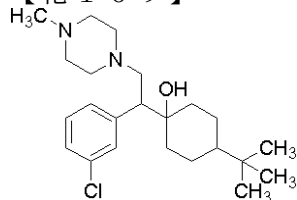
【0335】

実施例 24 と同様の方法において、4-tert-ブチル-1- $[2-((4-メチルピペラ 50$

ジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-tert-ブチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例76を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 409([M+H]⁺);HRMS:C₂₇H₄₀N₂O・2.00HClとして、計算値:480.2674;測定値(ESI):409.3207。

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

【化109】



10

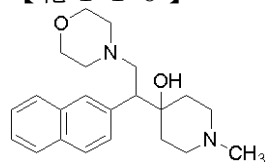
【0336】

実施例24と同様の方法において、4-tert-ブチル-1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-tert-ブチル-1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例93を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 393([M+H]⁺);HRMS:C₂₃H₃₇ClN₂O・2.00HClとして、計算値:464.2128;測定値(ESI):393.2673。

20

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

【化110】



【0337】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-メチル-4-[2-モルホリン-4-イル-1-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-オールを(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)(2-ナフチル)酢酸(参考例1-x)およびモルホリンより調製した。HRMS:C₂₂H₂₈N₂O₃として、計算値:368.2100;測定値(ESI-FT):369.21652。

30

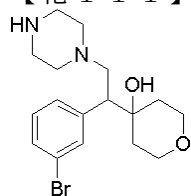
【0338】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-メチル-4-[2-モルホリン-4-イル-1-(2-ナフチル)エチル]ピペリジン-4-オール・塩酸塩を1-メチル-4-[2-モルホリン-4-イル-1-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]ピペリジン-4-オールより調製した。HRMS:C₂₂H₃₀N₂O₂・2.00HClとして、計算値:426.1841;測定値(ESI-FT):355.23761。

40

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

【化111】



【0339】

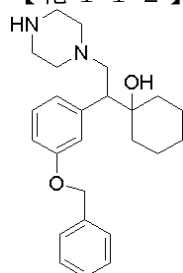
50

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

【0340】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4-[1-(3-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール・二塩酸塩を4-[(3-ブロモフェニル)(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 369/371 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{17}H_{25}BrN_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 440.0633 ; 測定値 (ESI) : 369.1166。
実施例 104 : 1-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化112】



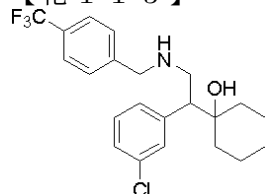
【0341】

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

【0342】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[[3-(ベンジルオキシ)フェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS : $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 466.2154 ; 測定値 (ESI) : 395.2676。
実施例 105 : 1-(1-(3-クロロフェニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}エチル)シクロヘキサノール・塩酸塩

【化113】



【0343】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミドを(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例 1-a)およ

び4-トリフルオロメチルベンジルアミンより調製した。MS (ESI) m/z 426 / 428 ($[M+H]^+$)。

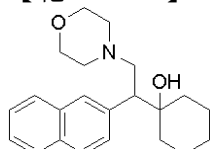
【0344】

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

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

10

【化114】



【0345】

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

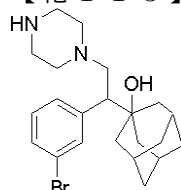
20

【0346】

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

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

【化115】



30

【0347】

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

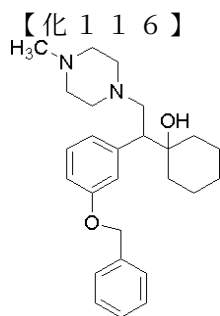
40

【0348】

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

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

50



【0349】

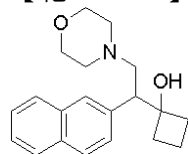
10

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

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

【化 1 1 7】

20



【0350】

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

【0351】

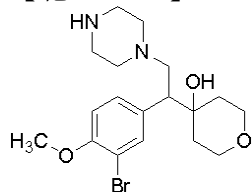
30

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

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

【化 1 1 8】

40



【0352】

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

50

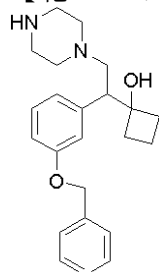
値 (ESI) : 513.16。

【0353】

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

実施例111 : 1-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロブタノール・二塩酸塩 10

【化119】



20

【0354】

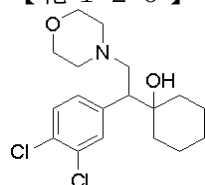
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[[3-(ベンジルオキシ)フェニル] (1-ヒドロキシシクロブチル) アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-ベンジルオキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-q q)および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 481 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{28}H_{36}N_2O_5$ として、計算値 : 480.2624 ; 測定値 (ESI) : 481.272。

【0355】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロブタノール・二塩酸塩を4-[[3-(ベンジルオキシ)フェニル] (1-ヒドロキシシクロブチル) アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS : $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 438.1841 ; 測定値 (ESI) : 367.2357。 30

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

【化120】



40

【0356】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル]シクロヘキサノールを3,4-ジクロロ- α -アルファー(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンゼン酢酸(参考例1-d)およびモルホリンより調製した。HRMS : $C_{18}H_{23}Cl_2NO_3$ として、計算値 : 371.1055 ; 測定値 (ESI-FT) : 372.11122。

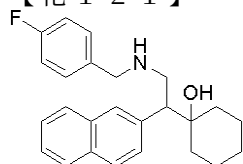
【0357】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル]シクロヘキサノール・塩酸塩を1-[1-(3,4- 50

ジクロロフェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] シクロヘキサノールより調製した。HRMS: $C_{18}H_{25}Cl_2NO_2 \cdot HCl$ として、計算値: 393.1029; 測定値 (ESI-FT): 358.13358。

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

【化 121】



10

【0358】

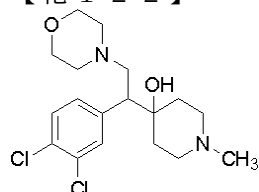
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、N - (4-フルオロベンジル) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (2-ナフチル) アセトアミド を (1-ヒドロキシシクロブチル) (2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - c) および 4-フルオロベンジルアミンより調製した。MS (ESI) m/z 372 ($[M+H-H_2O]^+$)。

【0359】

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

20

【化 122】



30

【0360】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール を (3,4-ジクロロフェニル) (4-ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (参考例 1 - i) および モルホリンより調製した。HRMS: $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ として、計算値: 386.1164; 測定値 (ESI-FT): 387.12304。

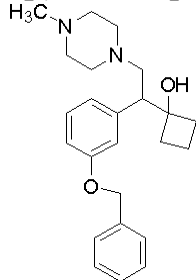
【0361】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4 - [1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール・二塩酸塩を 4 - [1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オールより調製した。HRMS: $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 444.0905; 測定値 (ESI-FT): 373.14421。

40

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

【化 1 2 3】

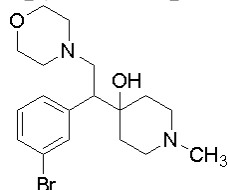


【0 3 6 2】

10

実施例 2 4 と同様の方法において、1-〔1-〔3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル〕シクロブタノール・二塩酸塩を1-〔1-〔3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロブタノール(実施例 1 1 1 を参照)より調製した。HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 \cdot 00HCl$ として、計算値: 452.1997; 測定値(ESI): 381.2524。
 実施例 1 1 6: 4-〔1-(3-ブロモフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル〕-1-メチルピペリジン-4-オール・二塩酸塩

【化 1 2 4】



20

【0 3 6 3】

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

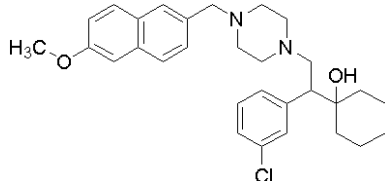
【0 3 6 4】

30

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

実施例 1 1 7: 1-(1-(3-クロロフェニル)-2-〔4-〔(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル〕ピペラジン-1-イル〕エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 2 5】



40

【0 3 6 5】

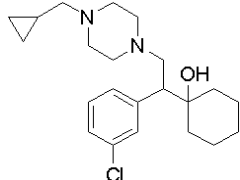
1-〔1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール(実施例 1 を参照)(200 mg、0.62 ミリモル)および6-メトキシ-2-ナフトアルデヒド(173 mg、0.93 ミリモル)のジクロロエタン(4 mL)中溶液をトリシアセトキシホウ水素化ナトリウム(195 mg、0.92 ミリモル)で処理した。該反応物を攪拌器に乗せ、そこで16時間攪拌した。ついで、該反応物を2 Nの塩酸水溶液(2 x 2 mL)で洗浄し、有機層を25℃で16時間貯蔵した。得られた沈殿物を集

50

め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて194mg (64%) の1- (1- (3-クロロフェニル) -2- {4- [(6-メトキシ-2-ナフチル) メチル] ピペラジン-1-イル} エチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 493/495 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 564.2077 ; 測定値 (ESI-FT) : 493.2632。

実施例118 : 1- {1- (3-クロロフェニル) -2- [4- (シクロプロピルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化126】



10

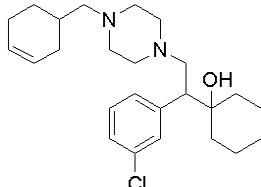
【0366】

実施例117と同様の方法において、1- {1- (3-クロロフェニル) -2- [4- (シクロプロピルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- [1- (3-クロロフェニル) -2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例1を参照) およびシクロプロパンカルボキシアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ (377/379) ; HRMS : $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 448.1815 ; 測定値 (ESI) : 377.2347。

20

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

【化127】



30

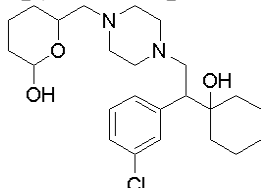
【0367】

実施例117と同様の方法において、1- {1- (3-クロロフェニル) -2- [4- (シクロヘキサ-3-エン-1-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- [1- (3-クロロフェニル) -2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例1を参照) および3-シクロヘキセン-1-カルボキシアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ (417/419) ; HRMS : $C_{25}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 488.2128 ; 測定値 (ESI) : 417.2655。

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

40

【化128】



【0368】

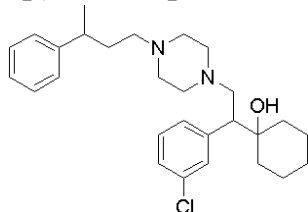
実施例117と同様の方法において、6- ({4- [2- (3-クロロフェニル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-イル} メチル) テトラヒ

50

ドロ-2H-ピラン-2-オール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例1を参照)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシアルデヒドより調製した。HRMS: $C_{24}H_{37}ClN_2O_3 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 508.2026; 測定値(ESI): 419.2455。

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

【化129】



10

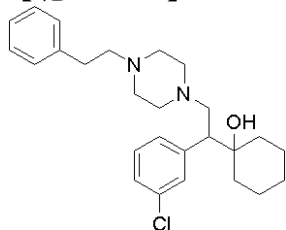
【0369】

実施例117と同様の方法において、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-(3-フェニルブチル)ピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例1を参照)および3-フェニルブチルアルデヒドより調製した。MS(ESI) m/z 455/457 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{28}H_{39}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 526.2284; 測定値(ESI-FT): 455.28235。

20

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

【化130】



30

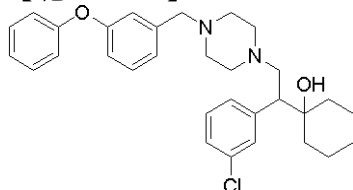
【0370】

実施例117と同様の方法において、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例1を参照)およびフェニルアセトアルデヒドより調製した。MS(ESI) m/z 427/429 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 498.1971; 測定値(ESI): 427.2505。

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

40

【化131】



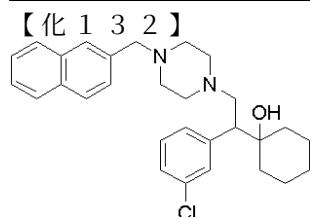
【0371】

実施例117と同様の方法において、1-{1-(3-クロロフェニル)-2-[4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘ

50

キサノール（実施例 1 を参照）および 3-フェノキシベンズアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z 505/507 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{31}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 576.2077 ; 測定値 (ESI-FT) : 505.26266。

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

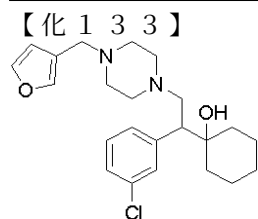


10

【0372】

実施例 117 と同様の方法において、1- { 1- (3-クロロフェニル) - 2- [4- (2-ナフチルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール（実施例 1 を参照）および 2-ナフトアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z 463/465 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{29}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 534.1971 ; 測定値 (ESI) : 463.2499。

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

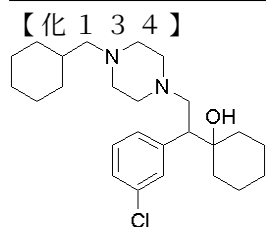


20

【0373】

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

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



40

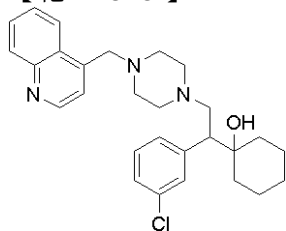
【0374】

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

50

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

【化 135】

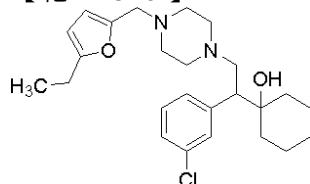


【0375】

実施例 117 と同様の方法において、1- {1- (3-クロロフェニル) -2- [4- (キノリン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) -2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 1 を参照) および 4-キノリンカルボキシアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z 464/466 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{28}H_{34}ClN_3O \cdot 3.00HCl$ として、計算値 : 571.1691 ; 測定値 (ESI-FT) : 464.24693。

実施例 128: 1- (1- (3-クロロフェニル) -2- {4- [(5-エチル-2-フリル) メチル] ピペラジン-1-イル} エチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 136】

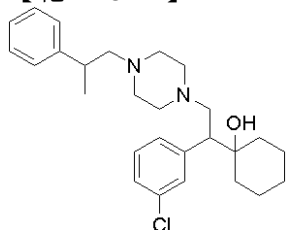


【0376】

実施例 117 と同様の方法において、1- (1- (3-クロロフェニル) -2- {4- [(5-エチル-2-フリル) メチル] ピペラジン-1-イル} エチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) -2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 1 を参照) および 5-エチル-2-フルアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ (431/433) ; HRMS : $C_{25}H_{35}ClN_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 502.1921 ; 測定値 (ESI) : 431.2454。

実施例 129: 1- {1- (3-クロロフェニル) -2- [4- (2-フェニルpropyl) ピペラジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 137】



【0377】

実施例 117 と同様の方法において、1- {1- (3-クロロフェニル) -2- [4- (2-フェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) -2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 1 を参照) および 2-フェニルプロピオンアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z 441/443 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{27}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 512.2128 ; 測定値 (ESI) : 441.2662。

10

20

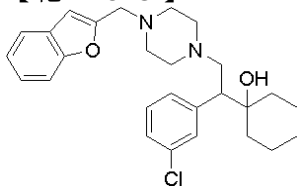
30

40

50

実施例 130: 1- [2- [4- (1-ベンゾフラン-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 138】

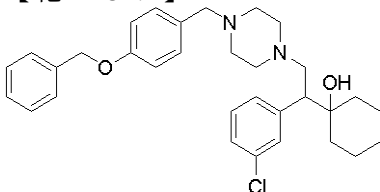


【0378】

実施例 117と同様の方法において、1- [2- [4- (1-ベンゾフラン-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- [1- (3-クロロフェニル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例1を参照) およびベンゾ [b] フラン-2-カルボキシアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (453/455); HRMS: C₂₇H₃₃ClN₂O₂ · 2.00HClとして、計算値: 524.1764; 測定値 (ESI): 453.2296。

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

【化 139】

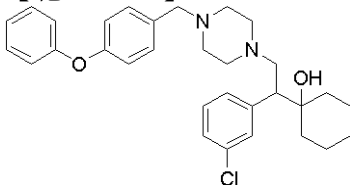


【0379】

実施例 117と同様の方法において、1- [2- {4- [4- (ベンジルオキシ) ベンジル] ピペラジン-1-イル} -1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- [1- (3-クロロフェニル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例1を参照) および4-ベンジルオキシベンズアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z 519/521 ([M+H]⁺); HRMS: C₃₂H₃₉ClN₂O₂ · 2.00HClとして、計算値: 590.2234; 測定値 (ESI-FT): 519.27544。

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

【化 140】



【0380】

実施例 117と同様の方法において、1- {1- (3-クロロフェニル) -2- [4- (4-フェノキシベンジル) ピペラジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- [1- (3-クロロフェニル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例1を参照) および4-フェノキシベンズアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z 505/507 ([M+H]⁺); HRMS: C₃₁H₃₇ClN₂O₂ · 2.00HClとして、計算値: 576.2077; 測定値 (ESI-FT): 505.26224。

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

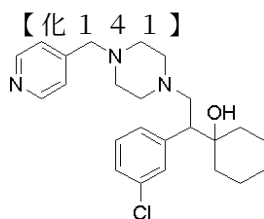
10

20

30

40

50

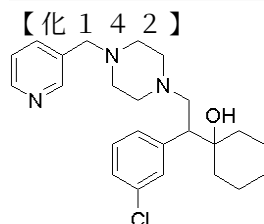


【0381】

実施例 117 と同様の方法において、1- { 1- (3-クロロフェニル) - 2- [4- (ピリジン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 1 を参照) および 4-ピリジンカルボキシアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (414/416) ; HRMS : C₂₄H₃₂ClN₃O · 2.00HCl として、計算値 : 485.1767 ; 測定値 (ESI) : 414.2307。

10

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



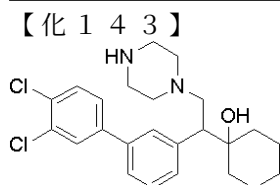
20

【0382】

実施例 117 と同様の方法において、1- { 1- (3-クロロフェニル) - 2- [4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 1 を参照) および 3-ピリジンカルボキシアルデヒドより調製した。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (414/416) ; HRMS : C₂₄H₃₂ClN₃O · 2.00HCl として、計算値 : 485.1767 ; 測定値 (ESI) : 414.2301。

30

実施例 135 : 1- [1- (3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩



【0383】

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [(3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-b) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS : C₂₃H₃₃BrN₂O₄ として、計算値 : 480.1624 ; 測定値 (ESI-FT) : 481.16857。

40

【0384】

工程 2 : 4- [(3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.12 g, 4.40 ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を、窒素下、ボラン溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、13.2 mL、13.2 ミリモル) で滴下処理した。得られた溶液を 70 °C で 2 時間加熱し、その後で該反応物を氷浴中にて冷却し、メタノール (15 mL) で滴下処理して濃縮した。得られた粘性の無色油を酢酸エチル (25 mL) に再び溶かし、炭酸水素ナトリウ

50

ムの飽和水溶液、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して白色固体を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、10%酢酸エチル／ヘキサンから20%酢酸エチル／ヘキサンへの勾配）で精製し、2.02 g（98%）の4-[2-(3-プロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを白色固体として得た。MS (ESI) m/z 467/469 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₃H₃₅BrN₂O₃として、計算値 : 466.1831 ; 測定値 (ESI) : 467.1899 ; 元素分析 : C₂₃H₃₅BrN₂O₃として、計算値 (%) : C, 59.10 ; H, 7.55 ; N, 5.99、測定値 (%) : C, 59.14 ; H, 7.72 ; N, 5.77。

【0385】

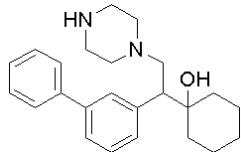
工程3 : 4-[2-(3-プロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.72 g、1.55ミリモル) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (37 mg、0.032ミリモル、10モル%) の1,2-ジメトキシエタン (30 mL) 中混合物を10分間室温で攪拌した。この混合物に、3,4-ジクロロフェニルボロン酸 (0.44 g、2.32ミリモル) および炭酸ナトリウムの2 M水溶液 (0.8 mL、1.6ミリモル、5当量) を連続して添加し、出発物質がすべて消費され、黒色パラジウムの沈殿が生じるまで (3時間)、該混合物を還流温度で加熱した。冷却後、水を添加し、反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、0%酢酸エチル／ヘキサンから30%酢酸エチル／ヘキサンへの勾配）を介して精製し、0.55 g (67%) の4-[2-(3',4'-ジクロロ-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを泡沫体として得、それを次工程にてそのまま使用した。

【0386】

工程4 : 4-[2-(3',4'-ジクロロ-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.39 g、0.73ミリモル) をジエチルエーテル (15 mL) に溶かし、ついで2 Nのエーテル性塩酸 (10 mL) 溶液を加えた。ついで、得られた沈殿物が溶解するまでメタノール (約1 mL) を添加し、その均質な溶液を18時間攪拌した。沈殿生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空オーブン中、50℃で乾燥させ、0.28 g (81%) の1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 433/435/437 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₄H₃₀N₂OCl₂・2.00HClとして、計算値 : 433.1813 ; 測定値 (ESI) : 433.1813。

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

【化144】



【0387】

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

【0388】

10

20

30

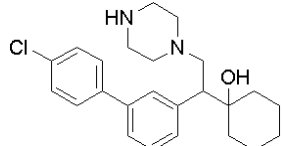
40

50

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (1,1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [2- (1,1'-ビフェニル-3-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (365); HRMS: C₂₄H₃₂N₂O · 2.00HCl として、計算値: 436.2048; 測定値 (ESI)、365.2575。

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

【化 145】



10

【0389】

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

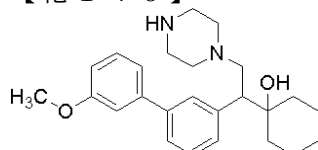
【0390】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [2- (4'-クロロ-ビフェニル-3-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 399/401 ([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₁ClN₂O · 2.00HCl として、計算値: 470.1658; 測定値 (ESI): 399.2203。

20

実施例 138: 1- [1- (3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 146】



30

【0391】

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

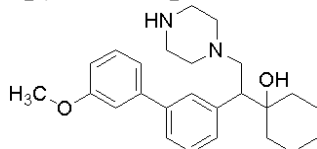
40

【0392】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [2- (3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 395 ([M+H]⁺); HRMS: C₂₅H₃₄N₂O₂ · 2.00HCl として、計算値: 466.2154; 測定値 (ESI): 395.269。

実施例 139: 1- [1- (3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 4 7】



【0 3 9 3】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 1 3 5 の工程 2 を参

10

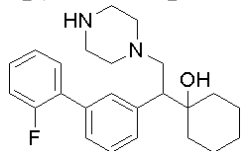
【0 3 9 4】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 399/401 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 470.1658 ; 測定値 (ESI) : 399.2183

実施例 1 4 0 : 1-[1-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・マレイン酸塩

20

【化 1 4 8】



【0 3 9 5】

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

30

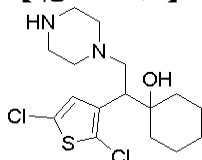
【0 3 9 6】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(2'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。化合物を 10% 水性炭酸カリウムで中和し、残渣をメタノールに溶かした。ついで、一当量のマレイン酸を加え、該溶液を濃縮した。生成物をジエチルエーテルでトリチュレートし、1-[1-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・マレイン酸塩を無色固体として得た。MS (ESI) m/z 383 ($[M+H]^+$) ; 元素分析 : $C_{24}H_{31}FN_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.50H_2O$ として、計算値 (%) : C, 66.25 ; H, 7.15 ; N, 5.52、測定値 (%) : C, 66.03 ; H, 7.38 ; N, 5.31。

40

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

【化 1 4 9】



【0 3 9 7】

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

10

【0 3 9 8】

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

20

【0 3 9 9】

工程 3：ジイソプロピルアミン（0.80 mL、5.6 ミリモル）の、窒素下、乾燥テトラヒドロフラン（10 mL）中溶液を -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウム溶液（ヘキサン中 1.6 M、3.5 mL、5.6 ミリモル）で滴下処理した。この反応物に、4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（1.7 g、4.5 ミリモル）のテトラヒドロフラン（10 mL）中溶液を滴下した。添加終了後、該溶液を -78℃ で 0.5 時間攪拌し、その後でシクロヘキサノン（0.57 mL、5.6 ミリモル）をシリンジを介して添加した。該溶液をさらに 0.5 時間攪拌した。該反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチさせ、室温にまで加温した。該溶液を酢酸エチルで希釈し；有機相を分離し、塩酸（1 x 10 mL）の 2 N 水溶液で洗浄した。有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮させた。残渣を Biotage（FLASH 40 M、シリカ、30% 酢酸エチル／ヘキサン）を介するクロマトグラフィーに付し、1.2 g（58%）の 4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボキシラート白色泡沫体として得た。MS（ESI）m/z 477/479/481（[M+H]⁺）、HRMS：C₂₁H₃₀Cl₂N₂O₄S として、計算値：476.1303；測定値（ESI）：477.1362。

30

【0 4 0 0】

工程 4：実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4-[2-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[(2,5-ジクロロチエン-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ESI）m/z 463/465/467（[M+H]⁺）、HRMS：C₂₁H₃₂Cl₂N₂O₃S として、計算値：462.1511；測定値（ESI）：463.1594。

40

【0 4 0 1】

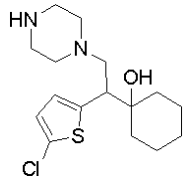
工程 5：実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(2,5-ジクロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製し、無色粉末として単離した。MS（ESI）m/z [M+H]⁺（363/365/367）；HRMS：C₁₆H₂₄Cl₂N₂OS・2.00 HCl として、計算値：434.0520；測定値（

50

ESI) : 363.1035。

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

【化 150】



【0402】

10

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

【0403】

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

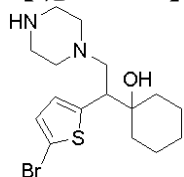
【0404】

20

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (5-クロロチエン-2-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩の生成物を 4- [(5-クロロチエン-2-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 329/331 ([M+H]⁺) ; 元素分析 : C₁₆H₂₅ClN₂OS · 2.00HCl として、計算値 (%) : C, 47.83 ; H, 6.77 ; N, 6.97、測定値 (%) : C, 48.31 ; H, 7.40 ; N, 6.21。

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

【化 151】



30

【0405】

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

【0406】

40

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

【0407】

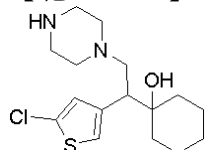
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (5-ブロモチエン-2-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [(5-ブロモチエン-2-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 373/375 ([M+H]

50

]⁺)。元素分析：C₁₆H₂₅BrN₂OS・2.00HClとして、計算値(%)：C, 43.06；H, 6.10；N, 6.28、測定値(%)：C, 43.76；H, 6.12；N, 5.60。

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

【化152】



10

【0408】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(5-クロロチエン-3-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを5-クロロチオフェン-3-酢酸および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 289.0([M+H-C₄H₈]⁺)；HRMS：C₁₅H₂₁ClN₂O₃Sとして、計算値：344.0961；測定値(ESI)：345.1018。

【0409】

実施例141の工程3と同様の方法において、4-[2-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(5-クロロチエン-3-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよびシクロヘキサノンより調製した。MS(ESI)m/z 429([M+H]⁺)；HRMS：C₂₁H₃₃ClN₂O₃Sとして、計算値：428.1900；測定値(ESI)：429.1973。

20

【0410】

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

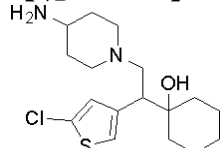
【0411】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 329/331([M+H]⁺)；HRMS：C₁₆H₂₅ClN₂OS・2.00HClとして、計算値：400.0910；測定値(ESI)：329.1444。

30

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

【化153】



40

【0412】

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

【0413】

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

50

チル] - ピペリジン - 4 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチル および シクロヘキサノン より調製した。

【0414】

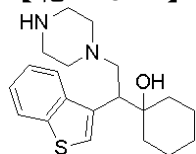
実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、{1 - [2 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] - ピペリジン - 4 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチル を {1 - [2 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] - ピペリジン - 4 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチル より調製した。

【0415】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を {1 - [2 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] - ピペリジン - 4 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 343/345 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{17}H_{27}ClN_2OS \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 414.1066 ; 測定値 (ESI) : 343.1594。

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

【化154】



【0416】

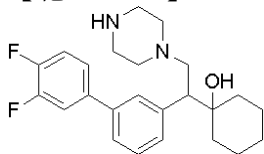
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [1 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル] を 1 - ベンゾチエン - 3 - イル (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - tt) および 1 - ピペラジincarボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 487/489 ($[M+H]^+$) 。

【0417】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [1 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ (345) ; HRMS : $C_{20}H_{28}N_2OS \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 416.1456 ; 測定値 (ESI) : 345.2024。

実施例 147 : 1 - [1 - (3',4'-ジフルオロ - 1,1'-ビフェニル - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化155】



【0418】

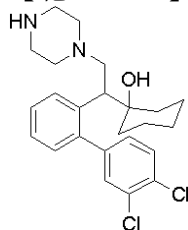
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [2 - (3',4'-ジフルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 135 の工程 2 を参照) および 3,4 - ジフルオロフェニルボロン酸 より調製した。

【0419】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (3', 4'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [2- (3', 4'-ジフルオロ-ビフェニル-3-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ (401) ; HRMS : C₂₄ H₃₀ F₂ N₂ O · 2.00 HCl として、計算値 : 472.1860 ; 測定値 (ESI) : 401.2378。

実施例 148 : 1- [1- (3', 4'-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 156】



【0420】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [(2-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を (2-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-u u) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 481 / 483 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₃ H₃₃ Br N₂ O₄ として、計算値 : 480.1624 ; 測定値 (ESI) : 481.1689。

【0421】

実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4- [2- (2-ブロモフェニル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [(2-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 467 / 469 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₃ H₃₅ Br N₂ O₃ として、計算値 : 466.1831 ; 測定値 (ESI) : 467.1895。

【0422】

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

【0423】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (3', 4'-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [3', 4'-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 433.3 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₄ H₃₀ Cl₂ N₂ O · 2.00 HCl として、計算値 : 504.1269 ; 測定値 (ESI) : 433.1797。

実施例 149 : 1- [1- (1, 1'-ビフェニル-2-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

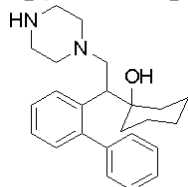
10

20

30

40

【化 1 5 7】



【0 4 2 4】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-〔1,1'-ビフェニル-2-イル）-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔2-（2-ブロモフェニル）-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 1 4 8、工程 2 を参照）およびフェニルボロン酸より調製した。

10

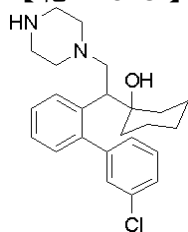
【0 4 2 5】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-〔1-（1,1'-ビフェニル-2-イル）-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔1,1'-ビフェニル-2-イル）-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ESI） m/z 365.4（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値：436.2048；測定値（ESI）：365.2601。

実施例 1 5 0：1-〔1-（3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-2-イル）-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化 1 5 8】



【0 4 2 6】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-〔3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-2-イル）-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔2-（2-ブロモフェニル）-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 1 4 8、工程 2 を参照）および 3-クロロフェニルボロン酸より調製した。

30

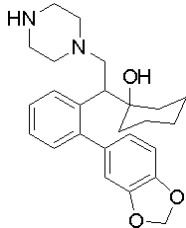
【0 4 2 7】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-〔1-（3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-2-イル）-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-2-イル）-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ESI） m/z 561/563/565（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値：470.1658；測定値（ESI）：399.2211。

40

実施例 1 5 1：1-〔1-〔2-（1,3-ベンゾジオキソール-5-イル）フェニル〕-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 5 9】



【0 4 2 8】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-〔1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔2-(2-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 1 4 8、工程 2 を参照) および 3,4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸より調製した。

10

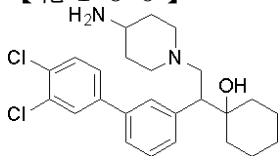
【0 4 2 9】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-{1-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 409.3 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{32}N_2O_3 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 480.1946; 測定値 (ESI): 409.2483。

20

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

【化 1 6 0】



【0 4 3 0】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、{1-[(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルを {1-[(3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチル (実施例 1 8、工程 1 を参照) および 3,4-ジクロロフェニルボロン酸より調製した。MS (ESI) m/z 561/563/565 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{30}H_{38}Cl_2N_2O_4$ として、計算値: 560.2209; 測定値 (ESI): 561.2263。

30

【0 4 3 1】

実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、{1-[2-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルを {1-[(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 547.3 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_3$ として、計算値: 546.2416; 測定値 (ESI): 547.2473。

40

【0 4 3 2】

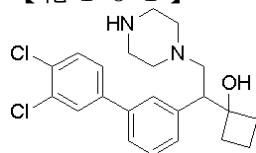
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1-[2-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 447.2 ($[M+H]^+$)

50

⁺) ; HRMS : C₂₅ H₃₂ Cl₂ N₂ O · 2.00 HCl として、計算値 : 518.1425 ; 測定値 (ESI) : 447.1962。

実施例 153 : 1- [1- (3', 4'-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

【化 161】



【0433】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [(3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を (3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロブチル) 酢酸 (参考例 1-j) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS : C₂₁ H₂₉ Br N₂ O₄ として、計算値 : 452.1311 ; 測定値 (ESI-FT) : 453.13746。

【0434】

実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4- [2- (3-ブロモフェニル) -2- (1-ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [(3-ブロモフェニル) (1-ヒドロキシシクロブチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル および 3, 4-ジクロロフェニルボロン酸より調製した。

【0435】

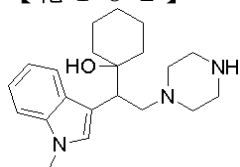
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4- [2- (3', 4'-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [2- (3-ブロモフェニル) -2- (1-ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル および 3, 4-ジクロロフェニルボロン酸より調製した。

【0436】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (3', 4'-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4- [2- (3', 4'-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル-3-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 405.1499 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₂ H₂₆ Cl₂ N₂ O · 2.00 HCl として、計算値 : 476.0956 ; 測定値 (ESI) : 405.1499。

実施例 154 : 1- [1- (1-メチル-1H-インドール-3-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 162】



【0437】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を (1-メチル-1H-インドール-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-xx) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 456 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₆ H₃₇ N₃ O₄ として、計算値 : 455.2784 ; 測定値 (ESI-FT) : 456.28501。

【0438】

10

20

30

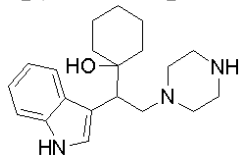
40

50

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 342 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₁H₃₁N₃O · 2.00 HCl として、計算値 : 413.2001 ; 測定値 (ESI-FT) : 342.25347。

実施例 155 : 1- [1- (1H-インドール-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 163】



10

【0439】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1- (tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-1H-インドール-3-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を (1- (tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-1H-インドール-3-イル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-yy) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。

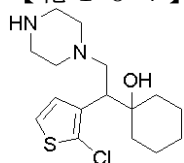
【0440】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (1H-インドール-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1- (tert-ブチル-ジメチル-シラニル)-1H-インドール-3-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 328 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₀H₂₉N₃O · 2.00 HCl として、計算値 : 399.1844 ; 測定値 (ESI-FT) : 328.23696。

20

実施例 156 : 1- [1- (2-クロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 164】



30

【0441】

実施例 141 の工程 1 と同様の方法において、(2-クロロチエン-3-イル) 酢酸 を 2-チオフエン酢酸および 1 当量の N-クロロスクシニミドより調製した。MS (ESI) m/z 175 / 177 ([M+H]⁺)。

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [(2-クロロチエン-3-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を (2-クロロチエン-3-イル) 酢酸および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 289.0 ([M+H-C₄H₈]⁺) ; HRMS : C₁₅H₂₁ClN₂O₃S として、計算値 : 344.0961 ; 測定値 (ESI) : 345.1057。

40

【0442】

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

【0443】

50

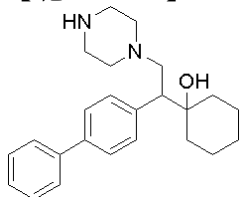
実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4-〔2-(2-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔(2-クロロチエン-3-イル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 429/431 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{21}H_{33}ClN_2O_3S$ として、計算値 : 428.1900 ; 測定値 (ESI) : 429.1967。

【0444】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1-〔1-(2-クロロチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔2-(2-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 329/331 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{16}H_{25}ClN_2OS \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 400.0910 ; 測定値 (ESI) : 329.1442。

実施例 157 : 1-〔1-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 165】



【0445】

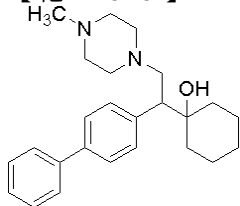
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-〔1,1'-ビフェニル-4-イル(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1,1'-ビフェニル-4-イル)酢酸 (参考例 1-zz) および 1-ピペラジニカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 479 ($[M+H]^+$) ; 元素分析 : $C_{29}H_{38}N_2O_4$ として、計算値 : C, 72.77 ; H, 8.00 ; N, 5.85、測定値 : C, 72.69 ; H, 8.39 ; N, 5.80。

【0446】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1-〔1-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔1,1'-ビフェニル-4-イル(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 365 ($[M+H]^+$) HRMS : $C_{24}H_{32}N_2O \cdot HCl$ として、計算値 : 400.2281 ; 測定値 (ESI-FT) : 365.25908。

実施例 158 : 1-〔1-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 166】



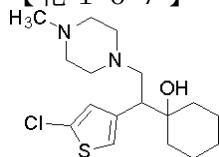
【0447】

実施例 24 と同様の方法において、1-〔1-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-〔1-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘ

キサノール（実施例 1 を参照 57）より調製した。MS (ESI) m/z 379 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{25}H_{34}N_2O \cdot HCl$ として、計算値 : 414.2438 ; 測定値 (ESI-FT) : 379.27468。

実施例 159 : 1 - [1 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 167】



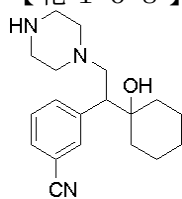
10

【0448】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [1 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1 - [1 - (5 - クロロチエン - 3 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール（実施例 1 を参照 44）より調製した。MS (ES) m/z 343.2 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{17}H_{27}ClN_2OS \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 414.1066 ; 測定値 (ESI) : 343.1596。

実施例 160 : 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 168】



20

【0449】

工程 1 : 4 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル（実施例 135 の工程 2 を参照）（467 mg、1.00 ミリモル）、シアン化亜鉛（141 mg、1.20 ミリモル）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（46 mg、0.0500 ミリモル）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（55 mg、0.100 ミリモル）および亜鉛粉（16 mg、0.25 ミリモル）の無水 N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中混合物を、すべての出発物質が消費されるまで（5 時間）、窒素下、125℃で加熱した。室温に冷却した後、水（10 mL）および水酸化アンモニウムの 2 N 水溶液（5 mL）を添加し、該混合物を酢酸エチル（1 x 20 mL）で抽出した。合した有機抽出液をブライン（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色固体を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、5% 酢酸エチル／ヘキサンから 30% 酢酸エチル／ヘキサンへの勾配）を介して精製し、345 mg（84%）の 4 - [2 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 414 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{35}N_3O_3$ として、計算値 : 413.2678 ; 測定値 (ESI) : 414.2745。

30

40

【0450】

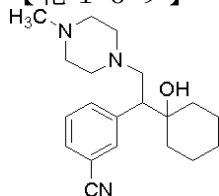
工程 2 : 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4 - [2 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 314 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{19}H_{27}N_3O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 385.1688 ; 測定値 (ESI) : 314.2225。

実施例 161 : 1 - [1 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 -

50

イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 6 9】

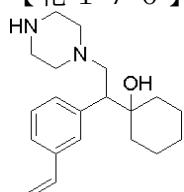


【0 4 5 1】

実施例 2 4 と同様の方法において、1- [1- (3-シアノフェニル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-シアノフェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 1 を参照 6 0) より調製した。MS (ESI) m/z 328.2 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{20}H_{29}N_3O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 399.1844 ; 測定値 (ESI) : 328.2383。

実施例 1 6 2 : 1- [2- ピペラジン-1-イル-1- (3-ビニルフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 7 0】



【0 4 5 2】

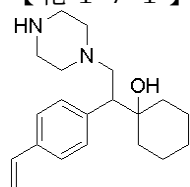
工程 1 : 4- [2- (3-ブロモフェニル) - 2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 1 3 5 の工程 2 を参照) (141 mg、0.300 ミリモル)、トリブチル (ビニル) 錫 (114 mg、0.360 ミリモル、1.2 当量) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (17 mg、0.015 ミリモル、5 モル%) のトルエン (3 mL) 中混合物を、出発物質がすべて消費され、黒色パラジウムの沈殿が生じるまで (1-2 時間)、窒素下、還流温度で加熱した。セライト (登録商標) を介して濾過し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、0% 酢酸エチル/ヘキサンから 10% 酢酸エチル/ヘキサンへの勾配) を介して精製して 111 mg (90%) の 4- [2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2- (3-ビニルフェニル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を粘性無色油として得た。MS (ESI) m/z 415.4 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{25}H_{38}N_2O_3$ として、計算値 : 414.2882 ; 測定値 (ESI) : 415.2966。

【0 4 5 3】

工程 2 : 実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1- [2- ピペラジン-1-イル-1- (3-ビニルフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2- (3-ビニルフェニル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 315 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{20}H_{30}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 386.1892 ; 測定値 (ESI) : 315.242。

実施例 1 6 3 : 1- [2- ピペラジン-1-イル-1- (4-ビニルフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 7 1】



【0454】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(4-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1-h)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 481/483 ($[M+H]^+$) ; 元素分析: $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$ として、計算値: C, 57.38; H, 6.91; N, 5.82、測定値: C, 57.06; H, 6.69; N, 5.73。

【0455】

実施例135の工程2と同様の方法において、4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(4-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 467/469 ($[M+H]^+$)。

10

【0456】

実施例162の工程1と同様の方法において、4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-ビニルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 415.4 ($[M+H]^+$) ; HRMS: $C_{25}H_{38}N_2O_3$ として、計算値: 414.2882; 測定値(ESI): 415.2975。

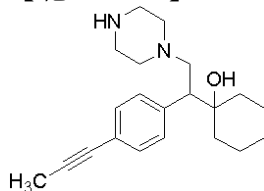
20

【0457】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-ビニルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-ビニルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 315.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS: $C_{20}H_{30}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 386.1892; 測定値(ESI): 315.2424。

実施例164: 1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-プロパー1-イニルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化172】



30

【0458】

実施例162の工程1と同様の方法において、4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-プロパー1-イニルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、(1-プロピニル)トリブチル錫を用い、4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例163の工程2を参照)より調製した。MS(ESI) m/z 427 ($[M+H]^+$) ; HRMS: $C_{26}H_{38}N_2O_3$ として、計算値: 426.2882; 測定値(ESI): 427.2945。

40

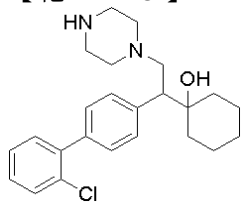
【0459】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-プロパー1-イニルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-プロパー1-イニルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 327 ($[M+H]^+$) ; HRMS: $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 398.1892; 測定値(ESI): 327.2425。

50

実施例 165: 1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 173】



【0460】

工程 1: 実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 163 の工程 2 を参照) から 2-クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 499 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$ として、計算値: 498.2649; 測定値 (ESI): 499.2745。

10

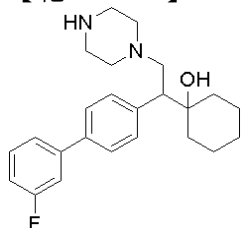
【0461】

工程 2: 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 399 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 470.1658; 測定値 (ESI)、399.2200。

20

実施例 166: 1-[1-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 174】



30

【0462】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 3-フルオロフェニルボロン酸を用いて 4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 163 の工程 2 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 483 ($[M+H]^+$)。

40

【0463】

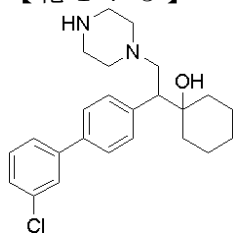
実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 383.3 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{24}H_{31}FN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 454.1954; 測定値 (ESI): 383.2494。

実施例 167: 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピ

50

ペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化175】



【0464】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例163の工程2を参照)から3-クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS(ESI)m/z 499.3([M+H]⁺); HRMS: C₂₉H₃₉ClN₂O₃として、計算値: 498.2649; 測定値(ESI): 499.2738。

10

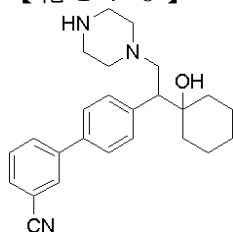
【0465】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 399/401([M+H]⁺); HRMS: C₂₄H₃₁ClN₂O・2.00HClとして、計算値: 470.1658; 測定値(ESI): 399.2211。

20

実施例168: 1-[1-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化176】



【0466】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例163の工程2を参照)より3-シアノフェニルボロン酸を用いて調製した。MS(ESI)m/z 490([M+H]⁺)。

30

40

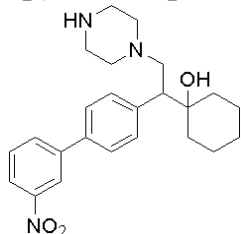
【0467】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 390.3([M+H]⁺); HRMS: C₂₅H₃₁N₃O・2.00HClとして、計算値: 461.2001; 測定値(ESI): 390.2532。

実施例169: 1-[1-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

50

【化 1 7 7】



【0 4 6 8】

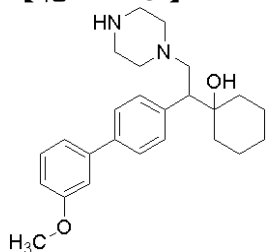
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-〔2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 1 6 3 の工程 2 を参照) より 3-ニトロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m/z 510.3 ([M+H]⁺)。 10

【0 4 6 9】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-〔1-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 410.3 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₄H₃₁N₃O₃・2.00HCl として、計算値 : 481.1899 ; 測定値 (ESI) : 410.2452。 20

実施例 1 7 0 : 1-〔1-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 7 8】



【0 4 7 0】

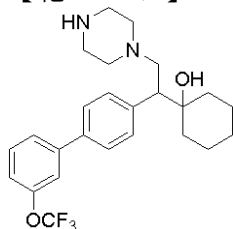
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-〔2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 1 6 3 の工程 2 を参照) より 3-メトキシフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m/z 495.4 ([M+H]⁺)。 40

【0 4 7 1】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-〔1-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 395.4 ([M+H]⁺) ; HRMS : C₂₅H₃₄N₂O₂・2.00HCl として、計算値 : 466.2154 ; 測定値 (ESI) : 395.2697。 50

実施例 1 7 1 : 1-〔2-ピペラジン-1-イル-1-〔3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 7 9】



【0 4 7 2】

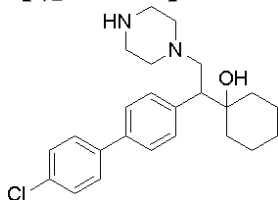
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4- {2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2- [3'- (トリフルオロメトキシ) - 1,1'-ビフェニル-4-イル] エチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [2- (4-ブロモフェニル) - 2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 1 6 3 の工程 2 を参照) より 3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 549.4 ($[M+H]^+$)。 10

【0 4 7 3】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1- {2-ピペラジン-1-イル-1- [3'- (トリフルオロメトキシ) - 1,1'-ビフェニル-4-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- {2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2- [3'- (トリフルオロメトキシ) - 1,1'-ビフェニル-4-イル] エチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 449.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 520.1871 ; 測定値 (ESI) : 449.2389。 20

実施例 1 7 2 : 1- [1- (4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) - 2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 8 0】



【0 4 7 4】

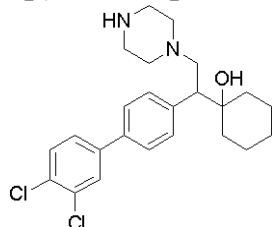
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4- [2- (4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) - 2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [2- (4-ブロモフェニル) - 2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 1 6 3 の工程 2 を参照) より 4-クロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 499 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$ として、計算値 : 498.2649 ; 測定値 (ESI) : 499.2718。 30

【0 4 7 5】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) - 2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [2- (4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) - 2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 399 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 470.1658 ; 測定値 (ESI) : 399.2209。 40

実施例 1 7 3 : 1- [1- (3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) - 2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 8 1】



【0 4 7 6】

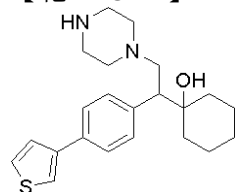
実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 1 6 3 の工程 2 を参照）より 3,4-ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS m/z 533/535/537 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{29}H_{38}Cl_2N_2O_3$ として、計算値 : 532.2259 ; 測定値 (ESI) : 533.2329。 10

【0 4 7 7】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 433 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 504.1269 ; 測定値 (ESI) : 433.1793。 20

実施例 1 7 4 : 1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 1 8 2】



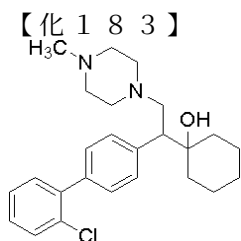
【0 4 7 8】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 1 6 3 の工程 2 を参照）より 3-チオフェンボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m/z 471.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{27}H_{38}N_2O_3S$ として、計算値 : 470.2603 ; 測定値 (ESI) : 471.2678。 30

【0 4 7 9】

実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-チエン-3-イルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 371 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{30}N_2OS \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 442.1612 ; 測定値 (ESI) : 371.2144。 40

実施例 1 7 5 : 1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

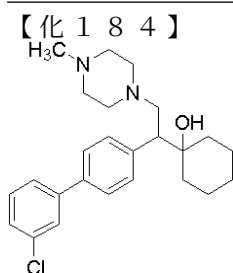


【0 4 8 0】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[1-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール（実施例 1 6 5 を参照）より調製した。MS (ESI) m/z 413/415 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 484.1815 ; 測定値 (ESI) : 413.2365。

10

実施例 1 7 6 : 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩



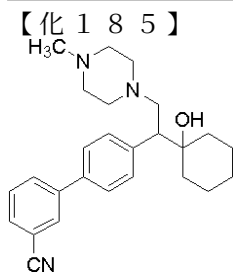
20

【0 4 8 1】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール（実施例 1 6 7 を参照）より調製した。MS (ESI) m/z 413/415 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 484.1815 ; 測定値 (ESI) : 413.2347。

30

実施例 1 7 7 : 1-[1-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩



40

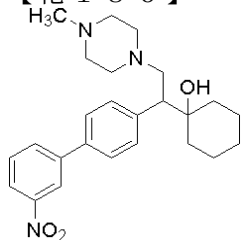
【0 4 8 2】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[1-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[1-(3'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール（実施例 1 6 8 を参照）より調製した。MS (ESI) m/z 404 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{26}H_{33}N_3O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 475.2157 ; 測定値 (ESI) : 404.2708。

50

実施例 178: 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 186】



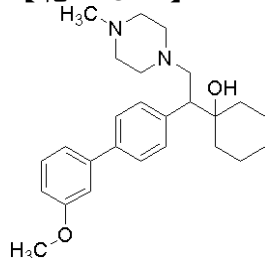
10

【0483】

実施例 24 と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[1-(3'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール (実施例 169 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 424 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{33}N_3O_3 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 495.2055; 測定値 (ESI): 424.2603。

実施例 179: 1-[1-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 187】



20

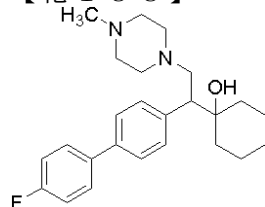
【0484】

実施例 24 と同様の方法において、1-[1-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[1-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール (実施例 170 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 409 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 480.2310; 測定値 (ESI): 409.2844。

30

実施例 180: 1-[1-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 188】



40

【0485】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(4-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノールを 4-[(4-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 163 の工程 1 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 367/369 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{18}H_{27}BrN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値: 438.0840; 測定値 (ESI): 367.1365。

50

【0486】

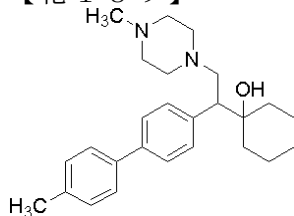
実施例24と同様の方法において、1-[1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノールを1-[1-(4-ブロモフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 381/383 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{19}H_{29}BrN_2O$ として、計算値 : 380.1463 ; 測定値 (ESI) : 381.1525。

【0487】

実施例135の工程3と同様の方法において、1-[1-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノールより4-フルオロフェニルボロン酸を用いて調製した。塩形成 : 1-[1-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノールのジエチルエーテル (2 mL) 中溶液を塩化水素のジオキサン中4 N溶液 (1 mL) で処理し、冷蔵庫で16時間貯蔵した。得られた結晶を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて1-[1-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を得た。MS (ESI) m/z 397 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{25}H_{33}FN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 468.2110 ; 測定値 (ESI) : 397.2639。

実施例181 : 1-[1-(4'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化189】

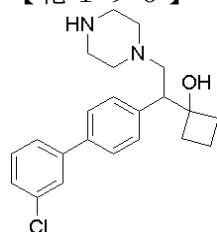


【0488】

実施例135の工程3と同様の方法において、1-[1-(4'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール (実施例180の工程3を参照) より4-トリルボロン酸を用いて調製した。塩形成 : 1-[1-(4'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノールのジエチルエーテル中溶液 (2 mL) を塩化水素のジオキサン中4 N溶液 (1 mL) で処理し、冷蔵庫で16時間貯蔵した。得られた結晶を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて1-[1-(4'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を得た。MS (ESI) m/z 393 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{26}H_{36}N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 464.2361 ; 測定値 (ESI) : 393.2913。

実施例182 : 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩

【化190】



10

20

30

40

50

【0489】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(4-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(4-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)酢酸(参考例1-ww)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 453/455 ($[M+H]^+$)。

【0490】

実施例135の工程2と同様の方法において、4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(4-ブロモフェニル)(1-ヒドロキシシクロブチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 439/441 ($[M+H]^+$)。

10

【0491】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより3-クロロフェニル硼酸を用いて調製した。MS(ESI) m/z 471.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{27}H_{35}ClN_2O_3$ として、計算値 : 470.2336 ; 測定値(ESI) : 471.2405。

20

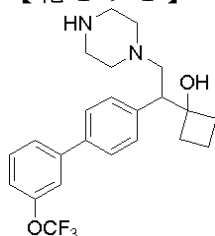
【0492】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール・二塩酸塩を4-[2-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 371.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 442.1345 ; 測定値(ESI) : 371.1897。

実施例183 : 1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩

30

【化191】



【0493】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-{2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例182の工程2を参照)より3-トリフルオロメトキシフェニル硼酸を用いて調製した。MS(ESI) m/z 521.4 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{28}H_{35}F_3N_2O_4$ として、計算値 : 520.2549 ; 測定値(ESI) : 521.2639。

40

【0494】

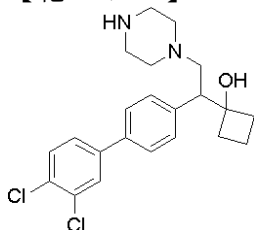
実施例135の工程4と同様の方法において、1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩を4-{2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-[3'-(ト

50

リフルオロメトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] エチル} ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 421.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 492.1558 ; 測定値 (ESI) : 421.2097。

実施例 184 : 1 - [1 - (3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

【化 192】



10

【0495】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [2 - (3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 182 の工程 2 を参照) より 3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m/z 505.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3$ として、計算値 : 504.1946 ; 測定値 (ESI) : 505.2036。

20

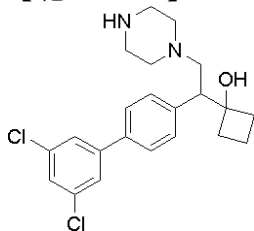
【0496】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [1 - (3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4 - [2 - (3', 4' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 405.3 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 476.0956 ; 測定値 (ESI) : 405.1486。

実施例 185 : 1 - [1 - (3', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩

30

【化 193】



【0497】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4 - [2 - (3', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル を 4 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 182 の工程 2 を参照) より 3, 5 - ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ES) m/z 505.2 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3$ として、計算値 : 504.1946 ; 測定値 (ESI) : 505.2007。

40

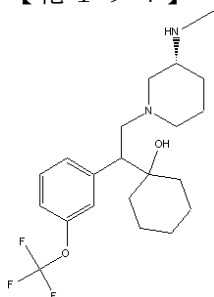
【0498】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1 - [1 - (3', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロブタノール・二塩酸塩 を 4 - [2 - (3', 5' - ジクロロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 2 -

50

(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 405.2 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00HCl$ として、計算値 : 476.0956 ; 測定値 (ESI) : 405.151。

実施例186 : 1- { 2- [(3R) - 3- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩
【化194】



10

【0499】

実施例1の工程1と同様の方法において、((3R) - 1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピペリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例1-f) および (R) - (+) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 (21)、3919-3926) より調製した。MS (ES) m/z 501.1。

20

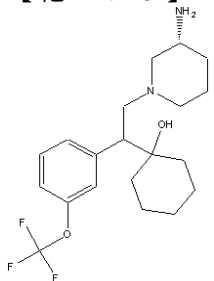
【0500】

実施例13の工程2と同様の方法において、1- { 2- [(3R) - 3- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を ((3R) - 1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピペリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 401 ; HRMS : $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値 : 401.24159 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 401.2406。

30

実施例187 : 1- { 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化195】



40

【0501】

実施例1の工程1と同様の方法において、((3R) - 1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピペリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例1-f) および (R) - (+) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 (21)、3919-3926) より調製した。MS (ES) m/z 501.1。

【0502】

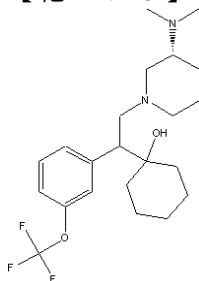
実施例1の工程2と同様の方法において、1- { 2- [(3R) - 3-アミノピペリジ

50

ン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を((3R)-1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 387.22594; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 387.2248。

実施例188: 1-{2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化196】



10

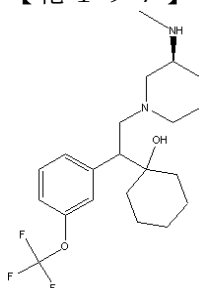
【0503】

実施例36と同様の方法において、1-{2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール(実施例187を参照)より調製した。MS(ESI) m/z 415; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 415.25724; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 415.2596。

20

実施例189: 1-{2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化197】



30

【0504】

実施例1の工程1と同様の方法において、((3S)-1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(参考例1-f)および(S)-(+)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926)より調製した。MS(ESI) m/z 501.1。

40

【0505】

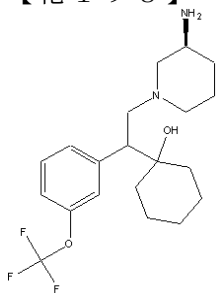
実施例13の工程2と同様の方法において、1-{2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を((3S)-1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 401; HRMS: $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 401.24159; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 4

50

012419。

実施例190：1- {2- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -1- [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化198】



10

【0506】

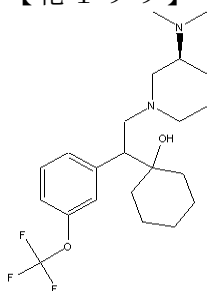
実施例1の工程1と同様の方法において、((3S)-1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピペリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例1-f) および (S)-(+)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21)、3919-3926) より調製した。MS (ESI) m/z 501.1。

【0507】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -1- [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を((3R)-1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピペリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₂+Hとして、計算値: 387.22594; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 387.2248。

実施例191：1- {2- [(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -1- [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化199】



30

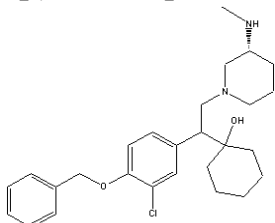
【0508】

実施例36と同様の方法において、1- {2- [(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -1- [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- {2- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -1- [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例190を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 415; HRMS: C₂₂H₃₃F₃N₂O₂+Hとして、計算値: 415.25724; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 415.2549。

40

実施例192：1- {1- [4-(ベンジルオキシ) -3-クロロフェニル] -2- [(3R)-3-(メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 0 0】



【0 5 0 9】

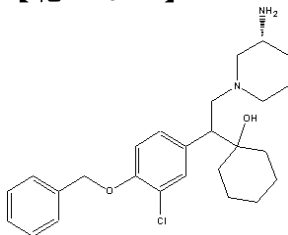
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルを [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - e e e) および (R) - (+) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S. ; Lee, S., Synth. Commun. 1 9 9 8, 2 8 (2 1), 3 9 1 9 - 3 9 2 6) より調製した。MS (E S) m / z 5 5 7 . 1 。 10

【0 5 1 0】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m / z 4 5 7 ; HRMS : C₂₇H₃₇ClN₂O₂ + H として、計算値 : 4 5 7 . 2 6 2 1 8 ; 測定値 (E S I , [M + H]⁺) : 4 5 7 . 2 6 2 2 。 20

実施例 1 9 3 : 1 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 0 1】



【0 5 1 1】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルを [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - e e e) および (R) - (+) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S. ; Lee, S., Synth. Commun. 1 9 9 8, 2 8 (2 1), 3 9 1 9 - 3 9 2 6) より調製した。MS (E S) m / z 5 5 7 . 1 。 40

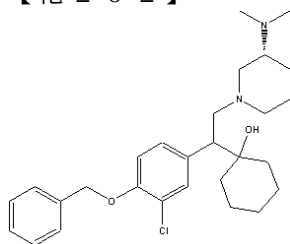
【0 5 1 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m / z 4 4 3 ; HRMS : C₂₆H₃₅ClN₂O₂ + H として、計算値 : 4 4 3 . 2 4 6 5 3 ; 測定値 (E S I , [M + H]⁺) : 4 4 3 . 2 4 8 7 。

実施例 1 9 4 : 1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - [(50

3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル} シクロヘキサノール・
二塩酸塩

【化 2 0 2】



10

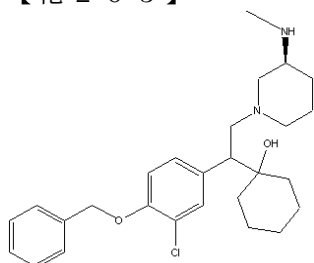
【0 5 1 3】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] エチル } シクロヘキサノール (実施例 1 9 3 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 415; HRMS: $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 471.27783; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 471.2767。

実施例 1 9 5: 1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化 2 0 3】



【0 5 1 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 S) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルを [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - e e e) および (S) - (+) - 3 - t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 (21), 3919-3926) より調製した。MS (ES) m/z 557.1。

30

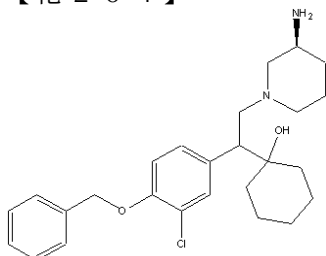
【0 5 1 5】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 S) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 457; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 457.26218; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 457.2619。

40

実施例 1 9 6: 1 - { 2 - [(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 0 4】



【0 5 1 6】

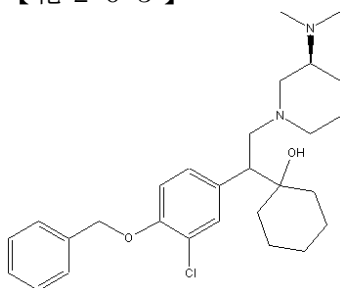
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 S) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - e e e) および (S) - (+) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン (Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28 (21), 3919 - 3926) より調製した。MS (ES) m/z 557.1。

【0 5 1 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 S) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m/z 443; HRMS: C₂₆H₃₅ClN₂O₂ + Hとして、計算値: 443.24653; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 443.2482。

実施例 197: 1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 0 5】

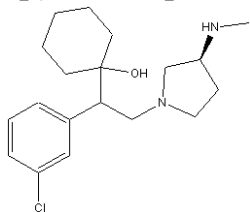


【0 5 1 8】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] エチル } シクロヘキサノール (実施例 196 を参照) より調製した。HRMS: C₂₈H₃₉ClN₂O₂ + Hとして、計算値: 471.27783; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 471.2766。

実施例 198: 1 - 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 0 6】



【0 5 1 9】

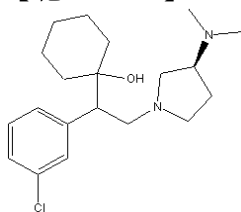
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 S) - 1 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 a) および (3 S) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 437.0。 10

【0 5 2 0】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 S) - 1 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ES) m/z 337.2; HRMS: C₁₉H₂₉ClN₂O + Hとして、計算値: 337.20467; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 337.2034。 20

実施例 199: 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 0 7】

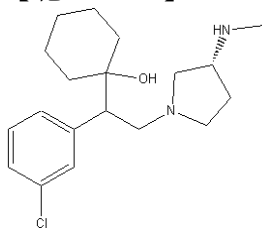


【0 5 2 1】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール (実施例 198 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 351.1; HRMS: C₂₀H₃₁ClN₂O + Hとして、計算値: 351.22031; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 351.2189。 30

実施例 200: 1 - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 0 8】



【0 5 2 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [(3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (3 - クロロフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 a) および (3 R) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調 50

製した。MS m/z 437。

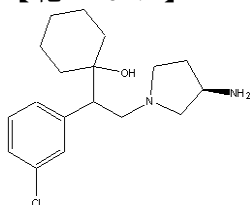
【0523】

実施例13の工程2と同様の方法において、1- {1- (3-クロロフェニル) - 2- [(3R) - 3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3R) - 1- [(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 337.1; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O+H$ として、計算値: 337.20467; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 337.2043。

実施例201: 1- [2- [(3R) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化209】



【0524】

実施例1の工程1と同様の方法において、{ (3R) - 1- [(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルを (3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例1a) および (3R) - (-) - 3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS m/z 437。

20

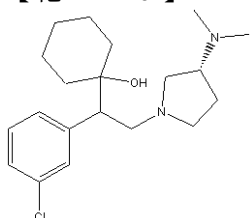
【0525】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- [2- [(3R) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3R) - 1- [(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 323; HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2O+H$ として、計算値: 323.18901; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 323.1895。

30

実施例202: 1- {1- (3-クロロフェニル) - 2- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化210】



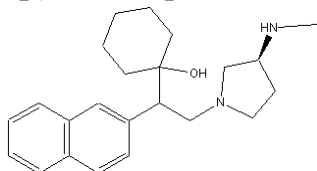
【0526】

実施例36と同様の方法において、1- {1- (3-クロロフェニル) - 2- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [2- [(3R) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール (実施例201を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 351; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O+H$ として、計算値: 351.22031; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 351.2193。

40

実施例203: 1- [2- [(3S) - 3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1- (2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 1 1】



【0 5 2 7】

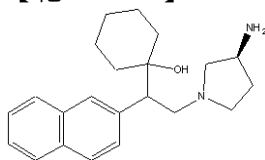
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 S) - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 q) および (3 S) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS m/z 437。 10

【0 5 2 8】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 S) - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 353; HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O + H$ として、計算値: 353.25929; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 353.2582。 20

実施例 2 0 4: 1 - [2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 1 2】



【0 5 2 9】

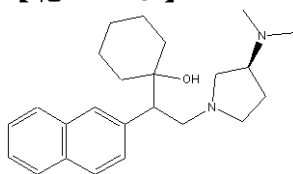
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 S) - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 q) および (3 S) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS m/z 437。 30

【0 5 3 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 S) - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O + H$ として、計算値: 339.24364; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 339.2441。 40

実施例 2 0 5: 1 - [2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 1 3】



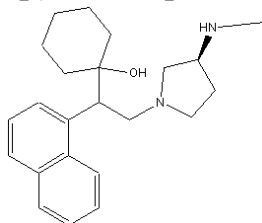
【0 5 3 1】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - [2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピ 50

ロリジン-1-イル]-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール(実施例204を参照)より調製した。MS(ESI) m/z 367.1; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O+H$ として、計算値: 367.27494; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 367.2729。

実施例206: 1-[2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化214】



10

【0532】

実施例1の工程1と同様の方法において、{(3S)-1-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸(参考例1-e)および(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンより調製した。MS(ESI) m/z 453.2。

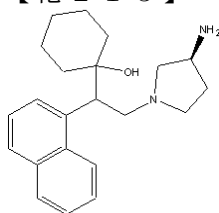
20

【0533】

実施例13の工程2と同様の方法において、1-[2-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3S)-1-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 353; HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O+H$ として、計算値: 353.25929; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 353.2589。

実施例207: 1-[2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化215】



30

【0534】

実施例1の工程1と同様の方法において、{(3S)-1-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)酢酸(参考例1-e)および(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンより調製した。MS(ESI) m/z 453.2。

40

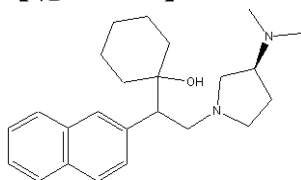
【0535】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3S)-1-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(1-ナフチル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O+H$ として、計算値: 339.24364; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 339.2421。

実施例208: 1-[2-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

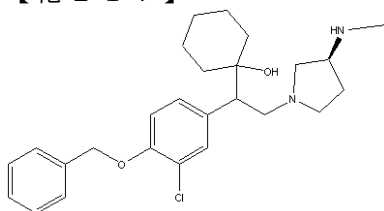
50

【化 2 1 6】



10

【化 2 1 7】



20

30

40

Chemical structure of compound 10: c1ccccc1COc2ccc(Cl)cc2C3CCCCC3C4CCNCC4

50

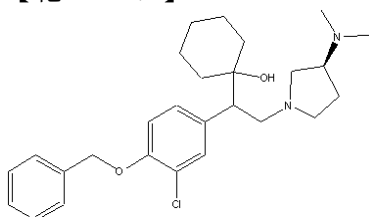
)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルを [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 e e e) および (3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 543。

【0540】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3S)-1-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 429.0; HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 429.23088; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 429.232。

実施例 211: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化219】

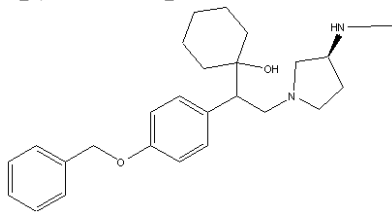


【0541】

実施例 36 と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 210 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 457.0; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$ として、計算値: 457.26218; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 457.2636。

実施例 212: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(3S)-3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化220】



【0542】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3S)-1-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルを (4-ベンジルオキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 n) および (3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 509.0。

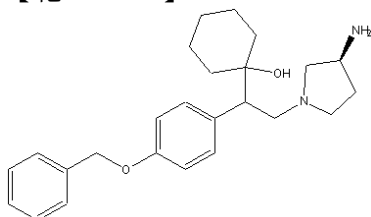
【0543】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(3S)-3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3S)-1-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル] (1

ーヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 409.1; HRMS: C₂₆H₃₆N₂O₂ + Hとして、計算値: 409.28550; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 409.2841。

実施例 213: 1- {2- [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1- [4-(ベンジルオキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 1】



10

【0544】

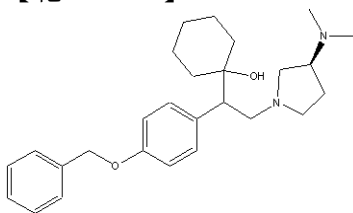
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3S)-1- [[4-(ベンジルオキシ) フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルを (4-ベンジルオキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1n) および (3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 509.0。

【0545】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1- [4-(ベンジルオキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3S)-1- [[4-(ベンジルオキシ) フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 395.1; HRMS: C₂₅H₃₄N₂O₂ + Hとして、計算値: 395.26985; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 395.2696。

実施例 214: 1- {1- [4-(ベンジルオキシ) フェニル] -2- [(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 2】



30

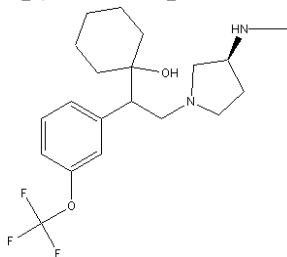
【0546】

実施例 36 と同様の方法において、1- {1- [4-(ベンジルオキシ) フェニル] -2- [(3S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- {2- [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1- [4-(ベンジルオキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 213 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 423.1; HRMS: C₂₇H₃₈N₂O₂ + Hとして、計算値: 423.30115; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 423.302。

40

実施例 215: 1- {2- [(3S)-3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -1- [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 3】



【0 5 4 7】

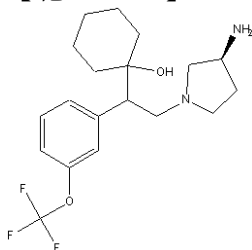
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、((3 S) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル を (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1 f) および (3 S) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 487.0。 10

【0 5 4 8】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 を ((3 S) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 387.1; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₂ + Hとして、計算値: 387.22594; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 387.2255。 20

実施例 2 1 6: 1 - { 2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 4】



【0 5 4 9】

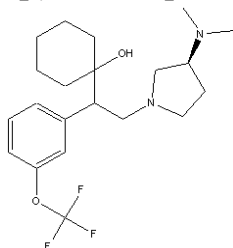
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、((3 S) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル を (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1 f) および (3 S) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 487.0。 30

【0 5 5 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 を ((3 S) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 373; HRMS: C₁₉H₂₇F₃N₂O₂ + Hとして、計算値: 373.21029; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 373.2106。 40

実施例 2 1 7: 1 - { 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 5】

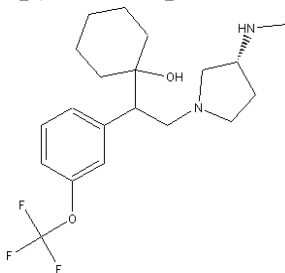


【0 5 5 1】

実施例 3 6 と同様の方法において、1- {2- [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- {2- [(3 S) - 3 - アミノピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 2 1 6 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O₂ + H として、計算値: 401.24159; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 401.2413。

実施例 2 1 8: 1- {2- [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 6】



【0 5 5 2】

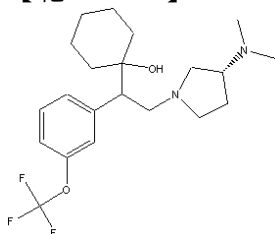
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、((3 R) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1 f) および (3 R) - (-) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 487.0。

【0 5 5 3】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を ((3 R) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 387; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₂ + H として、計算値: 387.22594; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 387.225。

実施例 2 1 9: 1- {2- [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 7】

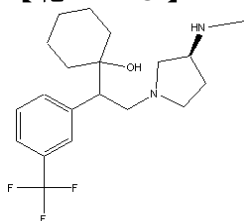


【0 5 5 4】

実施例 3 6 と同様の方法において、1- {2- [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- {2- [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 2 1 8 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O₂ + H として、計算値: 401.24159; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 401.2397。

実施例 2 2 0: 1- {2- [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 2 8】



【0 5 5 5】

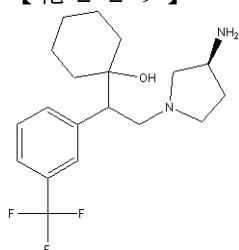
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、((3 S) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (参考例 1 m) および (3 S) - (-) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 471.1。

【0 5 5 6】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- [(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を ((3 S) - 1 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 371; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O + H として、計算値: 371.23102; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 371.2293。

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

【化 2 2 9】



【0 5 5 7】

10

20

30

40

50

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、((3S) - 1 - { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル を (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (参考例 1 m) および (3S) - (-) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 471.1。

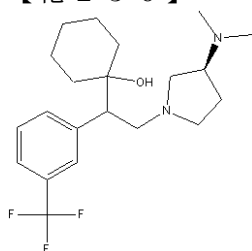
【0558】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1 - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 を ((3S) - 1 - { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 357; HRMS: C₁₉H₂₇F₃N₂O + H

10

として、計算値: 357.21537; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 357.2139。
実施例 222: 1 - { 2 - [(3S) - 3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化230】



20

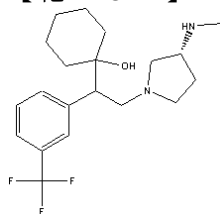
【0559】

実施例 36 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3S) - 3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1 - { 2 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1 - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール (実施例 221 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 385.1; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O + H

30

として、計算値: 385.24667; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 385.2454。
実施例 223: 1 - { 2 - [(3R) - 3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化231】



40

【0560】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、((3R) - 1 - { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル を (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (参考例 1 m) および (3R) - (-) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 471.0。

【0561】

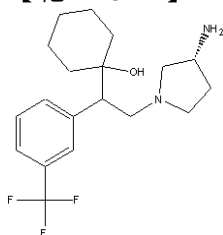
実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3R) - 3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] - 1 - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 を ((3R) - 1 - { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [

50

3-（トリフルオロメチル）フェニル] アセチル} ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 371.1; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O+Hとして、計算値: 371.23102; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 371.2296。

実施例 224: 1- {2- [(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1- [3-（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 232】



10

【0562】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、((3R)-1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-（トリフルオロメチル）フェニル] アセチル} ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-（トリフルオロメチル）フェニル] 酢酸 (参考例 1m) および (3R)-(-)-3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 471.0。

20

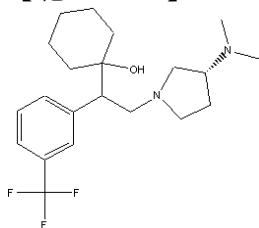
【0563】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- [(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1- [3-（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を ((3R)-1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-（トリフルオロメチル）フェニル] アセチル} ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 357.1; HRMS: C₁₉H₂₇F₃N₂O+Hとして、計算値: 357.21537; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 357.2154。

実施例 225: 1- {2- [(3R)-3-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル] -1- [3-（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化 233】



【0564】

実施例 36 と同様の方法において、1- {2- [(3R)-3-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル] -1- [3-（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- {2- [(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] -1- [3-（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 224 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 385; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O+Hとして、計算値: 385.24667; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 385.2454。

40

参考例 2-a: アルキル化反応: 酸中間体の調製

【0565】

ジイソプロピルアミン (1.80 mL、12.9 ミリモル) の、窒素下にある乾燥テトラヒドロフラン (6 mL) 中溶液を -78 °C に冷却し、n-ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2.4 M、5.4 mL、12.9 ミリモル) で滴下処理した。得られた溶液を 0 °C に加温

50

し、15分間加熱した。該溶液を -78°C に再び冷却し、カニューレを介して、3-クロロフェニル酢酸 (1.0 g、5.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (6 mL) 中溶液で処理した。ついで、該反応物を放置して 25°C まで温め、45分間攪拌し、ついで再び -78°C に冷却した。ついで、臭化シクロペンチル (0.76 mL、7.1ミリモル) をシリンジを介して加え、得られた混合物を -78°C で1時間攪拌した。該反応混合物を放置して室温にまで温め、ついで一夜攪拌した。ついで、塩化アンモニウム飽和水溶液を添加して該反応物をクエンチさせ、真空下でテトラヒドロフランを除去した。得られた残渣を水酸化ナトリウムの2 N水溶液 (30 mL) に溶かし、酢酸エチル (1 x 15 mL) で洗浄した。ついで、該水層に塩酸の2 N水溶液を添加してpHが1になるまで酸性化した。生成物を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、該生成物をBiotage Horizon (FLASH 25 M、シリカ、0 % EtOAc / ヘキサンから40 % EtOAc / ヘキサンmでの勾配) を介して精製し、1.08 g (79 %) の (3-クロロフェニル) (シクロペンチル) 酢酸 を透明な油として得た。HRMS : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2 - \text{H}$ として、計算値 : 237.06823 ; 測定値 (ESI、 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$) : 237.0682

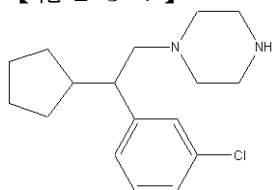
ss) 同様の方法において、(3-クロロフェニル) (シクロヘキシル) 酢酸 を3-クロロフェニル酢酸および臭化シクロヘキシルより調製した。HRMS : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_2 - \text{H}$ として、計算値 : 251.0817 ; 測定値 (ESI、 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$) : 251.0849。

tt) 同様の方法において、(3-クロロフェニル) (シクロヘプチル) 酢酸 を3-クロロフェニル酢酸および臭化シクロヘプチルより調製した。HRMS : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_2 - \text{H}$ として、計算値 : 265.0974 ; 測定値 (ESI、 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$) : 265.0985。

uu) 同様の方法において、(3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 を3-クロロフェニル酢酸および酸化シクロヘキセンより調製した。HRMS : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3 - \text{H}$ として、計算値 : 267.0766 ; 測定値 (ESI、 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$) : 267.0779。

実施例 226 : 1 - [2 - (3-クロロフェニル) - 2-シクロペンチルエチル] ピペラジン・二塩酸塩

【化 234】



【0566】

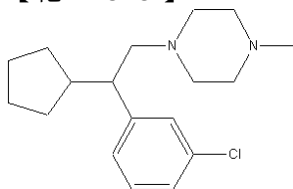
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(3-クロロフェニル) (シクロペンチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を (3-クロロフェニル) (シクロペンチル) 酢酸 (参考例 2-a) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS : $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3 + \text{H}$ として、計算値 : 407.2123 ; 測定値 (ESI、 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) : 407.2094。

【0567】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - (3-クロロフェニル) - 2-シクロペンチルエチル] ピペラジン・二塩酸塩 を 4 - [(3-クロロフェニル) (シクロペンチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS : $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2 + \text{H}$ として、計算値 : 293.17845 ; 測定値 (ESI、 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) : 293.1776。

実施例 227 : 1 - [2 - (3-クロロフェニル) - 2-シクロペンチルエチル] - 4-メチルピペラジン・二塩酸塩

【化 2 3 5】

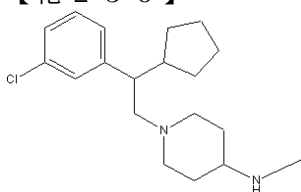


【0 5 6 8】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチルエチル]-4-メチルピペラジン・二塩酸塩を 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチルエチル] ピペラジン（実施例 2 2 6 を参照）より調製した。MS (ES) m/z 307.2; HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$ として、計算値: 307.19410; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 307.1935。

実施例 2 2 8: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

【化 2 3 6】



【0 5 6 9】

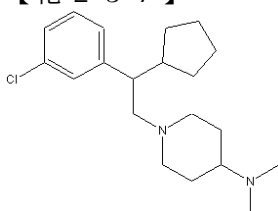
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(3-クロロフェニル) (シクロペンチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを (3-クロロフェニル) (シクロペンチル) 酢酸（参考例 2-a）および 4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。HRMS: $C_{23}H_{33}ClN_2O_3 + H$ として、計算値: 421.2280; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 421.2269。

【0 5 7 0】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩を {1-[(3-クロロフェニル) (シクロペンチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 321.2; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$ として、計算値: 321.20975; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 321.2088。

実施例 2 2 9: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチルエチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

【化 2 3 7】



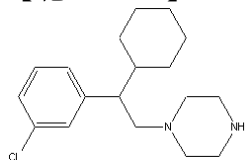
【0 5 7 1】

実施例 3 6 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチルエチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩を 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン（実施例 2 2 8 を参照）より調製した。MS (ES) m/z 335.2; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ として、計算値: 335.22540; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 335.2243。

実施例 2 3 0: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル] ピペラ

ジン・二塩酸塩

【化238】



【0572】

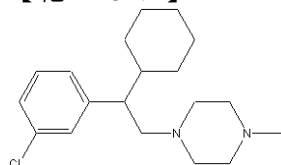
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(3-クロロフェニル)(シクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(3-クロロフェニル)(シクロヘキシル)酢酸(参考例2-b)および1-ピペラジニカルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{23}H_{33}ClN_2O_3 + H$ として、計算値: 421.2280; 測定値(ESI, $[M+H]^+$): 421.2261。

【0573】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]ピペラジン・二塩酸塩を4-[(3-クロロフェニル)(シクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$ として、計算値: 307.19410; 測定値(ESI, $[M+H]^+$): 307.1943。

実施例231: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-4-メチルピペラジン・二塩酸塩

【化239】

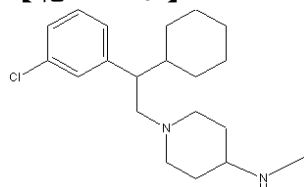


【0574】

実施例24と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-4-メチルピペラジン・二塩酸塩を1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]ピペラジン(実施例230を参照)より調製した。MS(ES) m/z : 321.2; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$ として、計算値: 321.20975; 測定値(ESI, $[M+H]^+$): 321.2108。

実施例232: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

【化240】



【0575】

実施例1の工程1と同様の方法において、{1-[(3-クロロフェニル)(シクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(3-クロロフェニル)(シクロヘキシル)酢酸(参考例2-b)および4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。HRMS: $C_{24}H_{35}ClN_2O_3 + H$ として、計算値: 435.2436; 測定値(ESI, $[M+H]^+$): 435.2422。

【0576】

実施例13の工程2と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩を{1-[(3

10

20

30

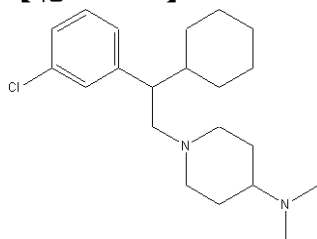
40

50

ークロロフェニル) (シクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 335.3; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ として、計算値: 335.22540; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 335.2245。

実施例 233: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

【化 241】



10

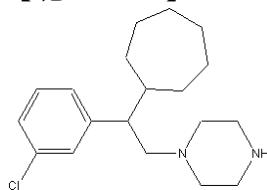
【0577】

実施例 36 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩を 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン (実施例 232 を参照) より調製した。HRMS: $C_{21}H_{33}ClN_2 + H$ として、計算値: 349.24105; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 349.2422。

20

実施例 234: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]ピペラジン・二塩酸塩

【化 242】



【0578】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(3-クロロフェニル)(シクロヘプチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (3-クロロフェニル)(シクロヘプチル)酢酸 (参考例 2-c) および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 379。

30

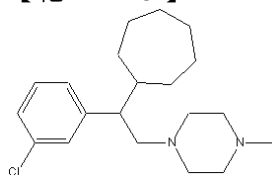
【0579】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]ピペラジン・二塩酸塩を 4-[(3-クロロフェニル)(シクロヘプチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 321.2; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$ として、計算値: 321.20975; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 321.2105。

実施例 235: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]-4-メチルピペラジン・二塩酸塩

40

【化 243】



【0580】

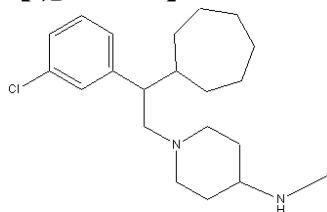
実施例 24 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]-4-メチルピペラジン・二塩酸塩を 1-[2-(3-クロロフェニル)

50

－2－シクロヘプチルエチル] ピペラジン (実施例 234 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 335.2; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$ として、計算値: 335.22540; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 335.2253。

実施例 236: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

【化 244】



10

【0581】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(3-クロロフェニル) (シクロヘプチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを (3-クロロフェニル) (シクロヘプチル) 酢酸 (参考例 2-c) および 4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。MS m/z 449。

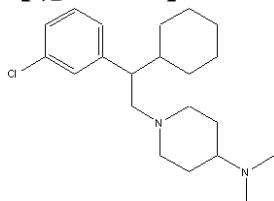
【0582】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩を {1-[(3-クロロフェニル) (シクロヘプチル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 349.2; HRMS: $C_{21}H_{33}ClN_2 + H$ として、計算値: 349.24105; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 349.2412。

20

実施例 237: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

【化 245】



30

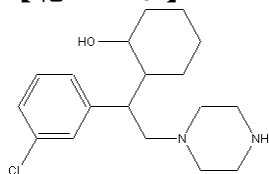
【0583】

実施例 36 と同様の方法において、1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩を 1-[2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘプチルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン (実施例 236 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 363.3; HRMS: $C_{22}H_{35}ClN_2 + H$ として、計算値: 363.25670; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 363.2578。

40

実施例 238: 2-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 246】



【0584】

工程 1: (3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 2-d

50

)(1.25 g、4.66ミリモル)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(3.1 g、7.0ミリモル)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(0.87 g、4.66ミリモル)の塩化メチレン(12 mL)中溶液をトリエチルアミン(0.98 mL、7.0ミリモル)で処理した。その反応物を25℃で16時間攪拌し、その後で該溶液を真空下で除去し、生成物をBiotage Horizon (FLASH 40 M、シリカ、0% EtOAc/ヘキサンから25% EtOAc/ヘキサンまでの勾配)に付して精製し、0.97 g (83%)のラクトン、3-(3-クロロフェニル)ヘキサヒドロ-1-ベンゾフラン-2(3H)-オンを透明な油として得た。HRMS: $C_{14}H_{15}ClO_2 + H$ として、計算値: 251.0861; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 251.0844。

10

【0585】

工程2: 3-(3-クロロフェニル)ヘキサヒドロ-1-ベンゾフラン-2(3H)-オン(540 mg、2.19ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン(7 mL)中溶液を窒素下で-78℃に冷却し、DiBAL溶液(トルエン中1.0 M、3.07 mL、3.07ミリモル)で滴下処理した。得られた溶液を-78で2時間攪拌し、その後で該反応物を硫酸の1 M水溶液で処理し、沈殿した塩を溶解させた。該反応混合物を放置して室温にまで温め、ジエチルエーテルと水の間に分配した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をBiotage Horizon (FLASH 25 M、シリカ、0% EtOAc/ヘキサンから35% EtOAc/ヘキサンまでの勾配)に付して精製し、0.38 g (69%)のラクツール、3-(3-クロロフェニル)オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-2-オールを白色泡沫体として得た。HRMS: $C_{14}H_{17}ClO_2 - H$ として、計算値: 251.0817; 測定値 (ESI, $[M-H]^-$): 251.0835。

20

【0586】

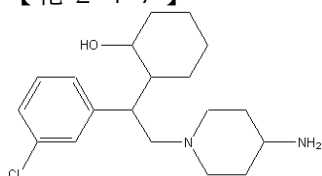
工程3: 3-(3-クロロフェニル)オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-2-オール(175 mg、0.69ミリモル)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(128 mg、0.69ミリモル)のジクロロエタン(3 mL)中溶液をトリスアセトキシホウ水素化ナトリウム(220 mg、1.04ミリモル)で処理した。反応物を室温で16時間攪拌させた。ついで、該反応物を塩化メチレンで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液で(3回)洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、生成物をBiotage Horizon (FLASH 25 M、シリカ、0% EtOAc/ヘキサンから30% EtOAc/ヘキサンまでの勾配)に付して精製した。この物質をメタノール(0.5 mL)に溶かし、塩酸の飽和メタノール性溶液(0.5 mL)で、つづいてジエチルエーテルで処理した。冷蔵庫中で16時間結晶化させた後、得られた固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて250 mg (83%)の2-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。HRMS: $C_{18}H_{27}Cl_2N_2O + H$ として、計算値: 323.18901; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 323.1891。

30

実施例239: 2-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化247】



【0587】

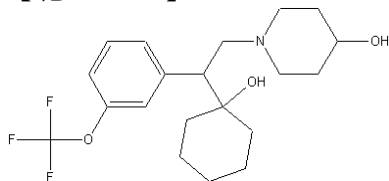
実施例238の工程3と同様の方法において、2-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を3-(3-クロロフェニル)オクタヒドロ-1-ベンゾフラン-2-オール(実施例238、工

50

程 2 を参照) および N-Boc-4-アミノピペリジンより調製した。HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$ として、計算値: 337.20467; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 337.2031。

実施例 240: 1- {2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} ピペリジン-4-オール・塩酸塩

【化 248】



10

【0588】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-オールを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1-f) および 4-ヒドロキシピペリジンより調製した。MS (ES) m/z 402.0。

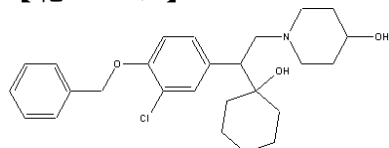
【0589】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} ピペリジン-4-オール・塩酸塩を 1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-オールより調製した。MS (ES) m/z 388.0; HRMS: $C_{20}H_{28}F_3NO_3 + H$ として、計算値: 388.20995; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 388.2103。

20

実施例 241: 1- [2- [4- (ベンジルオキシ) -3-クロロフェニル] -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペリジン-4-オール・塩酸塩

【化 249】



30

【0590】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- [[4- (ベンジルオキシ) -3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-オールを [4- (ベンジルオキシ) -3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-eee) および 4-ヒドロキシピペリジンより調製した。MS (ES) m/z 458.0。

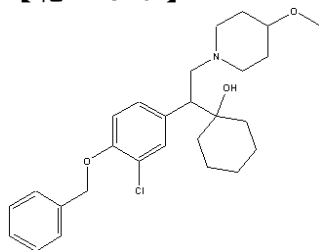
【0591】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [2- [4- (ベンジルオキシ) -3-クロロフェニル] -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペリジン-4-オール・塩酸塩を 1- [[4- (ベンジルオキシ) -3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-オールより調製した。MS (ES) m/z 444.1; HRMS: $C_{26}H_{34}ClNO_3 + H$ として、計算値: 444.23055; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 444.2316。

40

実施例 242: 1- [1- [4- (ベンジルオキシ) -3-クロロフェニル] -2- (4-メトキシピペリジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・塩酸塩

【化 2 5 0】



【0 5 9 2】

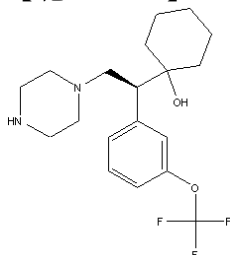
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- [1- [4- (ベンジルオキシ) - 3- クロロフェニル] - 2- (4-メトキシピペリジン-1-イル) - 2-オキソエチル] シクロヘキサノールを [4- (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 e e e) および 4-メトキシピペリジン (Baker, W.R.; Fung, A.K.I; Kleinhart, H.D.ら、J. Med. Chem. 1992、35 (10)、1722-1734) より調製した。MS m/z 379。 10

【0 5 9 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- [4- (ベンジルオキシ) - 3- クロロフェニル] - 2- (4-メトキシピペリジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・塩酸塩を 1- [1- [4- (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル] - 2- (4-メトキシピペリジン-1-イル) - 2-オキソエチル]シクロヘキサノールより調製した。HRMS: $C_{27}H_{36}ClNO_3 + H$ として、計算値: 458.24620; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 458.2443。 20

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

【化 2 5 1】



【0 5 9 4】

ラセミ体の 4- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (実施例 2 3、工程 1 を参照) をメタノールに略 50 mg/mL の濃度で溶かした。得られた溶液を 750 μ L の注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5 μ 、250 mm x 4.6 mm ID カラムを 2.0 mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー (Berger Instrument 40 s, Inc. Newark, DE USA) を用いて測定した。

SFC 装置: Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

カラム: Chiralpak AD-H; 5 μ ; 250 mm L x 2.0 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度: 35 $^{\circ}$ C

SFC 修飾剤: 10% EtOH

流速: 50 mL/分

出口圧: 100 バール

検出因子: 220 nm での UV

4- { (2R) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルをピーク1で単離した。MS (ESI) m/z 487.2; HRMS: C₂₄H₃₃F₃N₂O₅ + Hとして、計算値: 487.2442 + H; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 487.2428; [α]_D²⁵ = +23° (c = 0.00116 G/mL、EtOH);

4- { (2S) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルをピーク2で単離した。MS (ESI) m/z 487; HRMS: C₂₄H₃₃F₃N₂O₅ + Hとして、計算値: 487.2442; 測定値 (ESI、[M+H]⁺)、[α]_D²⁵ = -19° (c = 0.0112 G/mL、MeOH)。

10

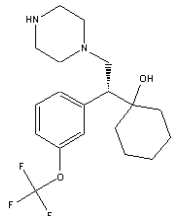
【0595】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- { (1S) - 2 - ピペラジン-1-イル - 1 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を4- { (2R) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 373.2; HRMS: C₁₉H₂₇F₃N₂O₂ + Hとして、計算値: 373.21029; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 373.2094; [α]_D²⁵ = +2.2° (c = 0.0099 G/mL、MeOH)。

実施例244: 1- { (1R) - 2 - ピペラジン-1-イル - 1 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化252】



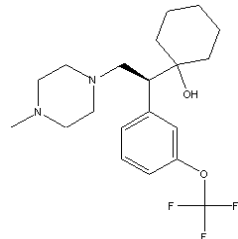
【0596】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- { (1R) - 2 - ピペラジン-1-イル - 1 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を4- { (2S) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例243を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 373.1; HRMS: C₁₉H₂₇F₃N₂O₂ + Hとして、計算値: 373.21029; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 373.2102。

30

実施例245: 1- { (1S) - 2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 1 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化253】



40

【0597】

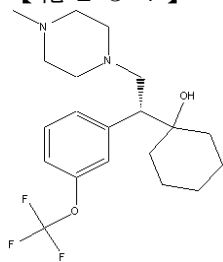
実施例24と同様の方法において、1- { (1S) - 2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 1 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- { (1S) - 2 - ピペラジン-1-イル - 1 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例243を参照) より調製した。

50

MS (ESI) m/z 387.2; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 387.22594; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 387.2249。

実施例 246: 1-{(1R)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 254】



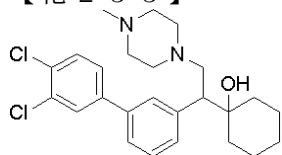
10

【0598】

実施例 24と同様の方法において、1-{(1R)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{(1R)-2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール(実施例 244を参照)より調製した。HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 387.22594; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 387.2269。

実施例 247: 1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 255】

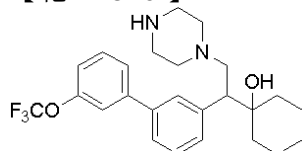


【0599】

実施例 24と同様の方法において、1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール(実施例 135を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 447; HRMS: $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O + H$ として、計算値: 447.19699; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 447.1979。

実施例 248: 1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 256】



40

【0600】

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

【0601】

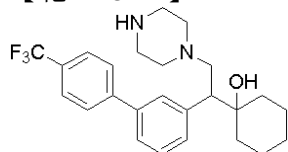
実施例 135の工程 4と同様の方法において、1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例 135の工程 2を参照)および3-トリフルオロメトキシフェニル硼酸より調製した。

50

イル) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 449; HRMS: $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 449.24159; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 449.2434。

実施例 249: 1- {2-ピペラジン-1-イル-1- [4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 257】



10

【0602】

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

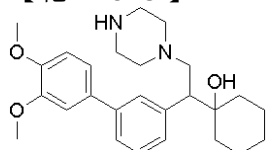
【0603】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- {2-ピペラジン-1-イル-1- [4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [2- (4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル) - 2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 433; HRMS: $C_{25}H_{31}F_3N_2O + H$ として、計算値: 433.24667; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 433.2474。

20

実施例 250: 1- [1- (3',4'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル) - 2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 258】



30

【0604】

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

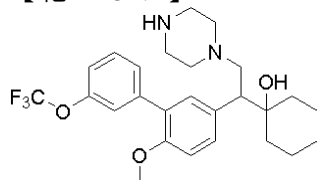
【0605】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- [1- (3',4'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル) - 2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [2- (3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル) - 2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 425; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H$ として、計算値: 425.28042; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 425.2801。

実施例 251: 1- {1- [6-メトキシ-3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル] - 2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化 2 5 9】



【0 6 0 6】

工程 1：実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (3-ブロモ-4-メトキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸 (参考例 1-1) および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。 10

【0 6 0 7】

工程 2：実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4-[2-(3-ブロモ、4-メチルオキシフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。

【0 6 0 8】

工程 3：実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(6-メトキシ-3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルおよび 3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸より調製した。 20

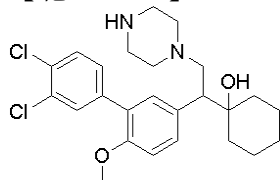
【0 6 0 9】

工程 4：実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-{1-[6-メトキシ-3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(6-メトキシ-3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。 30

MS (ESI) m/z 479; HRMS: $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$ として、計算値: 479.25215; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 479.2529。

実施例 2 5 2: 1-[1-(3',4'-ジクロロ-6-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 6 0】



【0 6 1 0】

実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(3',4'-ジクロロ-6-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[2-(3-ブロモ、4-メトキシフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 2 5 1 の工程 2 を参照) および 3,4-ジクロロフェニルボロン酸より調製した。MS m/z 563; HRMS: $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_4$ として、計算値: 562.2365; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 563.2471。

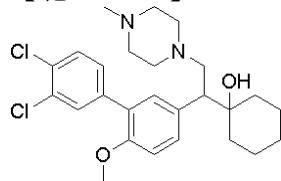
【0 6 1 1】

。MS (ES) m/z 395.2; HRMS: $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H$ として、計算値: 395.2695; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 395.2693。

実施例 255: 1-[1-(3',4'-ジクロロ-6-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・

二塩酸塩

【化 263】



10

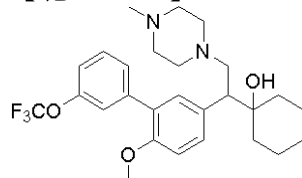
【0616】

実施例 24と同様の方法において、1-[1-(3',4'-ジクロロ-6-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3',4'-ジクロロ-6-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール (実施例 252を参照) より調製した。MS (ES) m/z 477.2; HRMS: $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_2 + H$ として、計算値: 477.20756; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 477.2064。

実施例 256: 1-[1-[6-メトキシ-3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化 264】



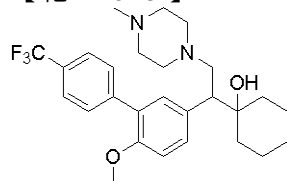
【0617】

実施例 24と同様の方法において、1-[1-[6-メトキシ-3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3'-トリフルオロメトキシ-6-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール (実施例 251を参照) より調製した。MS m/z 493; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H$ として、計算値: 493.26780; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 493.2692。

30

実施例 257: 1-[1-[6-メトキシ-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 265】



40

【0618】

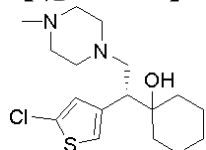
実施例 24と同様の方法において、1-[1-[6-メトキシ-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(6-メトキシ-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]

50

シクロヘキサノール（実施例 253 を参照）より調製した。MS m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H$ として、計算値: 477.27289; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 477.2728。

実施例 258: 1-[(1R)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 266】



10

【0619】

R-tert-ブチル 4-[2-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを 4-[2-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 144 を参照）よりキラルカラムクロマトグラフィー（Chiral OD-H、100%アセトニトリル、16 ml/分）より単離した。溶出時間 = 9.9 分、(-) - CD

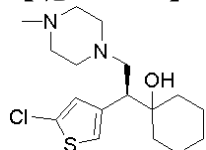
【0620】

実施例 24 と同様の方法において、1-[(1R)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記単離した生成物より調製した。 $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ$ ($c = 0.0092$ g/mL, MeOH); MS (ESI) m/z 343.1627; HRMS: $C_{17}H_{27}ClN_2OS + H$ として、計算値: 343.16108; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 343.1627。

20

実施例 259: 1-[(1S)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 267】



30

【0621】

S-tert-ブチル 4-[2-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを 4-[2-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 144 を参照）よりキラルカラムクロマトグラフィー（Chiral OD-H、100%アセトニトリル、16 ml/分）に付して単離した。溶出時間 = 11.8 分、(+) - CD

【0622】

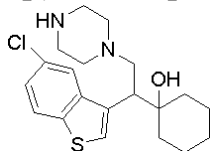
実施例 24 と同様の方法において、1-[(1S)-1-(5-クロロチエン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記単離の生成物より調製した。 $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ ($c = 0.0081$ g/mL, MeOH);

40

MS (ESI) m/z 343; HRMS: $C_{17}H_{27}ClN_2OS + H$ として、計算値: 343.16108; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 343.1606。

実施例 260: 1-[1-(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 6 8】



【0 6 2 3】

工程 1：実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 5-クロロベンゾチオフェン-3-酢酸および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 395.0; HRMS: C₁₉H₂₃ClN₂O₃S, 394.1118; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 395.1201。 10

【0 6 2 4】

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

【0 6 2 5】

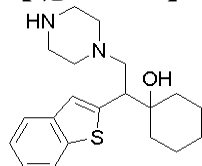
工程 3：実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。 20

【0 6 2 6】

工程 4：実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製し、無色粉末として単離した。MS m/z 379; HRMS: C₂₀H₂₇ClN₂OS+Hとして、計算値: 379.16108; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 379.1607。 30

実施例 2 6 1：1-[1-(1-ベンゾチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 6 9】



【0 6 2 7】

工程 1：ベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒド (1.0 g、6.17 ミリモル) および四臭化炭素 (3.1 g、9.25 ミリモル) の塩化メチレン (50 mL) 中溶液を 0 °C に冷却した。トリフェニルホスフィン (4.86 g、18.3 ミリモル) の塩化メチレン (20 mL) 中溶液を滴下した。半時間後、該溶液をシリカゲルプラグ上に置き、20% 酢酸エチル：ヘキサンで溶出した。その溶出液を濃縮して 1.3 g (67%) の 2-(2,2-ジブロモビニル)-ベンゾ [b] チオフェン を黄色油として単離し、それをそのまま次工程に使用した。 40

【0 6 2 8】

工程 2：50 mL の丸底フラスコに 2-(2,2-ジブロモビニル)-ベンゾ [b] チオフェン (1.0 g、3.17 ミリモル)、1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチル (0.09 g、4.76 ミリモル) および水酸化カリウム (0.71 g、12.5 ミリモル) を充填した。テトラヒドロフラン：水 (4：1) の溶液を添加し、該溶液を 70 °C で 18 時間 50

加熱した。この時間の最後に、該溶液を濃縮し、残渣を塩酸の2N水溶液で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチルを乾燥させ、濃縮して残渣をBiotage (FLASH 40M、シリカ、60%酢酸エチル/ヘキサン)を介するクロマトグラフィーに付し、0.75g (65%)の4-[2-(1-ベンゾチエン-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを灰白色固体として得た。MS (ES) m/z 305.1; HRMS: C₁₉H₂₆N₂O₃Sとして、計算値: 362.1664; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 361.1569。

【0629】

工程3: 実施例141の工程3と同様の方法において、4-[(1-ベンゾチエン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(1-ベンゾチエン-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製し、そのまま次工程に使用した。

10

【0630】

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

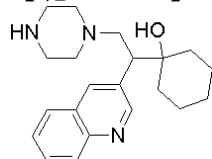
【0631】

工程5: 実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(1-ベンゾチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ベンゾチエン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 345.2; HRMS: C₂₀H₂₈N₂O₃S+Hとして、計算値: 345.20006; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 345.199。

20

実施例262: 1-(2-ピペラジン-1-イル-1-キノリン-3-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化270】



30

【0632】

工程1: 実施例261の工程1と同様の方法において、3-(2,2-ジブロモビニル)-キノリンをキノリン-3-カルボキシアルデヒドより調製した。

【0633】

工程2: 実施例261の工程2と同様の方法において、4-(キノリン-3-イルアセチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを3-(2,2-ジブロモビニル)-キノリンより調製した。MS m/z 356; HRMS: C₂₀H₂₅N₃O₃として、計算値: 355.1896; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 356.1963。

40

【0634】

工程3: 実施例261の工程3と同様の方法において、4-[(2-キノリン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(キノリン-3-イルアセチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

【0635】

工程4: 実施例261の工程4と同様の方法において、4-[(2-キノリン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(2-キノリン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

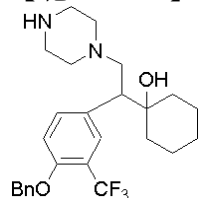
50

【0636】

工程5：実施例261の工程5と同様の方法において、1-(2-ピペラジン-1-イル-1-キノリン-3-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(2-キノリン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 340; HRMS: C₂₁H₂₉N₃O+Hとして、計算値: 340.23889; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 340.2402。

実施例263：1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化271】



10

【0637】

工程1：2-トリフルオロメチルフェノール (5.0 g, 30.86ミリモル) およびヘキサメチレンテトラミン (8.64 g, 61.72ミリモル) のトリフルオロ酢酸 (50 mL) 中溶液を65℃で18時間加熱した。この時間の最後に、該溶液を濃縮し、塩酸の2N水溶液で希釈した。酸相を酢酸エチルで2回抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮した。残渣をBiotage (FLASF40M、シリカ、20%酢酸エチル/ヘキサン) を介するクロマトグラフィーに付し、2.1 g (36%) の4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを得た。MS (ESI) m/z 188.9; HRMS: C₈H₅F₃O₂, 190.0242; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 191.0324。

20

【0638】

工程2：4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.5 g, 8.0ミリモル)、臭化ベンジル (1.51 g, 8.8ミリモル) および炭酸カリウム (1.66 g, 12.0ミリモル) のジメチルホルムアミド (20 mL) 中溶液を水 (100 mL) と共に攪拌し、酢酸エチルで3回洗浄した。酢酸エチルの抽出液を合し、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。真空下で濃縮して1.7 g の4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒドを得、それをそのまま次工程に用いた。

30

【0639】

工程3：実施例261の工程1と同様の方法において、1-ベンジルオキシ-4-(2,2-ジブromo-ビニル)-2-トリフルオロメチルベンゼンを4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒドより調製した。

【0640】

工程4：実施例261の工程2と同様の方法において、4-{[4-(ベンジルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを1-ベンジルオキシ-4-(2,2-ジブromo-ビニル)-2-トリフルオロメチルベンゼンより調製した。

40

【0641】

工程5：実施例135の工程2と同様の方法において、4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-{ [4-(ベンジルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 577; HRMS: C₃₁H₃₉F₃N₂O₅として、計算値: 576.2811; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 577.2901。

【0642】

50

工程 6：実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-〔2-〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕（1-ヒドロキシシクロヘキシル）アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ES）m/z 563.1；HRMS：C₃₁H₄₁F₃N₂O₄として、計算値：562.3018；測定値（ESI、[M+H]⁺）：563.3096。

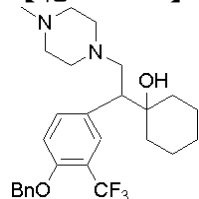
【0643】

工程 7：実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-〔1-〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔2-〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ES）m/z 463.0；HRMS：C₂₆H₃₃F₃N₂O₂+Hとして、計算値：463.25724；測定値（ESI、[M+H]⁺）：463.2554。

10

実施例 2 6 4：1-〔1-〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 7 2】



20

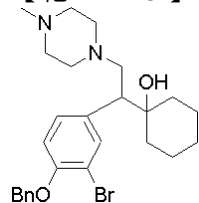
【0644】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-〔1-〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔2-〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-2-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ES）m/z 477.1；HRMS：C₂₇H₃₅F₃N₂O₂+Hとして、計算値：477.27289；測定値（ESI、[M+H]⁺）：477.2711。

30

実施例 2 6 5：1-〔1-〔4-（ベンジルオキシ）-3-ブロモフェニル〕-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 7 3】



40

【0645】

工程 1：実施例 2 6 3 の工程 2 と同様の方法において、4-ベンジルオキシ-3-ブromo-ベンズアルデヒドを 3-ブromo-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドより調製した。

【0646】

工程 2：実施例 2 6 1 の工程 1 と同様の方法において、1-ベンジルオキシ-4-（2,2-ジブromo-ビニル）-2-ブromo-ベンゼンを 4-ベンジルオキシ-3-ブromo-ベンズアルデヒドより調製した。

【0647】

50

工程 3：実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4- { [4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] アセチル } ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 1-ベンジルオキシ-4- (2, 2-ジブロモ-ビニル) -2-ブロモ-ベンゼンより調製した。
MS (ES) m/z 432.9; HRMS: $C_{24}H_{29}BrN_2O_4$ として、計算値: 488.1311; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 489.1394。

【0648】

工程 4：実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- { [4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] アセチル } ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 587.0; HRMS: $C_{30}H_{39}BrN_2O_5$ として、計算値: 86.2042; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 587.2139。 10

【0649】

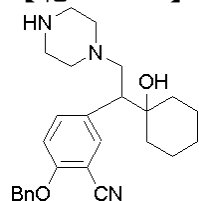
工程 5：実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。

【0650】

工程 6：実施例 2 4 と同様の方法において、1- [1- [4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 487.0; HRMS: $C_{26}H_{35}BrN_2O_2 + H$ として、計算値: 487.19601; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 487.1978。 20

実施例 2 6 6：2- (ベンジルオキシ) -5- [1- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] ベンゾニトリル・二塩酸塩

【化 2 7 4】



30

【0651】

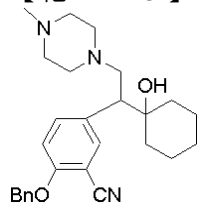
工程 1：実施例 1 6 0 の工程 1 と同様の方法において、4- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-シアノフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-ブロモフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 2 6 5 の工程 5 を参照) より調製した。 40

【0652】

工程 2：実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、2- (ベンジルオキシ) -5- [1- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] ベンゾニトリル・二塩酸塩 を 4- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-シアノフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 420.1; HRMS: $C_{26}H_{33}N_3O_2 + H$ として、計算値: 420.26510; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 420.263。

実施例 2 6 7：2- (ベンジルオキシ) -5- [1- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] ベンゾニトリル・二塩酸塩

【化 2 7 5】



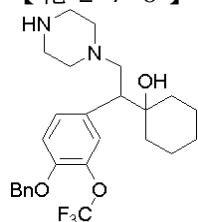
【0 6 5 3】

実施例 2 4 と同様の方法において、2-（ベンジルオキシ）-5-〔1-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル〕ベンゾニトリル・二塩酸塩を 2-（ベンジルオキシ）-5-〔1-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）-2-ピペラジン-1-イルエチル〕ベンゾニトリル・二塩酸塩（実施例 2 6 7 を参照）より調製した。MS m/z 434; HRMS: $C_{27}H_{35}N_3O_2 + H$ として、計算値: 434.28075; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 434.2821。

実施例 2 6 8: 1-〔1-〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化 2 7 6】



20

【0 6 5 4】

工程 1: 実施例 2 6 3 の工程 1 と同様の方法において、4-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを 2-トリフルオロメトキシフェノールより調製した。MS (ESI) m/z 204.9; HRMS: $C_8H_5F_3O_3$ として、計算値: 206.0191; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 207.0279。

【0 6 5 5】

工程 2: 実施例 2 6 3 の工程 2 と同様の方法において、4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメトキシベンズアルデヒドを 4-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド より調製した。

30

【0 6 5 6】

工程 3: 実施例 2 6 1 の工程 1 と同様の方法において、1-ベンジルオキシ-4-（2,2-ジブロモ-ビニル）-2-（トリフルオロメトキシ）-ベンゼンを 4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメトキシベンズアルデヒドより調製した。HRMS: $C_{16}H_{11}Br_2F_3O_2$ として、計算値: 449.9078; 測定値 (EI、 M^+): 449.9079。

【0 6 5 7】

工程 4: 実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4-〔〔4-（ベンジルオキシ）-3-トリフルオロメトキシフェニル〕アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 1-ベンジルオキシ-4-（2,2-ジブロモ-ビニル）-2-（トリフルオロメトキシ）-ベンゼンより調製した。

40

【0 6 5 8】

工程 5: 実施例 1 3 5 の工程 2 と同様の方法において、4-〔〔4-（ベンジルオキシ）-3-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕（1-ヒドロキシシクロヘキシル）アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔〔4-（ベンジルオキシ）-3-トリフルオロメトキシフェニル〕アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。

【0 6 5 9】

50

工程 6：実施例 1 3 5 の工程 3 と同様の方法において、4-〔2-〔4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-〔〔4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。

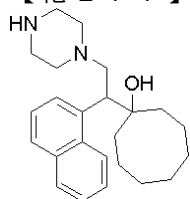
【0660】

工程 7：実施例 1 3 5 の工程 4 と同様の方法において、1-{1-〔4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔2-〔4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 479.0; HRMS : $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$ として、計算値：479.25215; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$) : 479.2506。

10

実施例 2 6 9：1-〔1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロオクタノール・二塩酸塩

【化 2 7 7】



20

【0661】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-〔(1-ヒドロキシシクロオクチル)(1-ナフチル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (1-ナフチル)(1-ヒドロキシシクロオクチル)酢酸 (参考例 1-d d d) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 481。

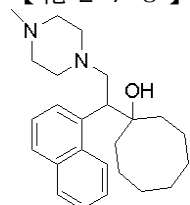
【0662】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-〔1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロオクタノール・二塩酸塩を 4-〔(1-ヒドロキシシクロオクチル)(1-ナフチル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 367; HRMS : $C_{24}H_{34}N_2O + H$ として、計算値：367.27494; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$) : 367.2732。

30

実施例 2 7 0：1-〔2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル〕シクロオクタノール・二塩酸塩

【化 2 7 8】



40

【0663】

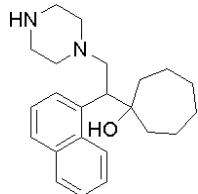
実施例 2 4 と同様の方法において、1-〔2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル〕シクロオクタノール・二塩酸塩を 1-〔1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロオクタノール・二塩酸塩 (実施例 2 6 9 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 381; HRMS : $C_{25}H_{36}N_2O + H$ として、計算値：381.29059; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$) : 381.2893。

実施例 2 7 1：1-〔1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロ

50

ヘプタノール・二塩酸塩

【化 2 7 9】



【0 6 6 4】

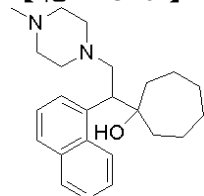
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘプチル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(1-ナフチル)(1-ヒドロキシシクロヘプチル)酢酸(参考例 1-f f f)および 1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 467.4。 10

【0 6 6 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘプチル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 353.3; HRMS: C₂₃H₃₂N₂O+Hとして、計算値: 353.25929; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 353.2609。 20

実施例 2 7 2: 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩

【化 2 8 0】

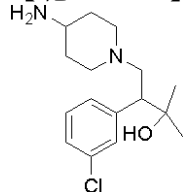


【0 6 6 6】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩を1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘプタノール・二塩酸塩(実施例 2 7 1を参照)より調製した。MS (ES) m/z 367.3; HRMS: C₂₄H₃₄N₂O+Hとして、計算値: 367.27494; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 367.2733。 30

実施例 2 7 3: 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メチルブタン-2-オール・二塩酸塩

【化 2 8 1】



【0 6 6 7】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(参考例 1-g g g)および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 411.0。 40

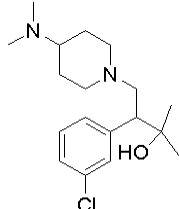
【0 6 6 8】

50

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4-（4-アミノピペリジン-1-イル）-3-（3-クロロフェニル）-2-メチルブタン-2-オール・二塩酸塩を {1- [2-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ESI） m/z 297；HRMS：C₁₆H₂₅ClN₂O+Hとして、計算値：297.17337；測定値（ESI、[M+H]⁺）：297.1734。

実施例 274：3-（3-クロロフェニル）-4- [4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール・二塩酸塩

【化 282】



10

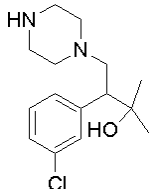
【0669】

実施例 24 と同様の方法において、3-（3-クロロフェニル）-4- [4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール・二塩酸塩を 4-（4-アミノピペリジン-1-イル）-3-（3-クロロフェニル）-2-メチルブタン-2-オール・二塩酸塩（実施例 273 を参照）より調製した。MS（ESI） m/z 325；HRMS：C₁₈H₂₉ClN₂O+Hとして、計算値：325.20467；測定値（ESI、[M+H]⁺）：325.2063。

20

実施例 275：3-（3-クロロフェニル）-2-メチル-4-ピペラジン-1-イルブタン-2-オール・二塩酸塩

【化 283】



30

【0670】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [2-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 2-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸（参考例 1-g g g）および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ESI） m/z 397.0。

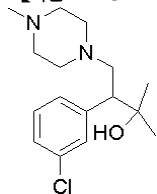
【0671】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、3-（3-クロロフェニル）-2-メチル-4-ピペラジン-1-イルブタン-2-オール・二塩酸塩を 4- [2-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ES） m/z 283.0；HRMS：C₁₅H₂₃ClN₂O+Hとして、計算値：283.15772；測定値（ESI、[M+H]⁺）：283.1581。

40

実施例 276：3-（3-クロロフェニル）-2-メチル-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）ブタン-2-オール・二塩酸塩

【化 2 8 4】

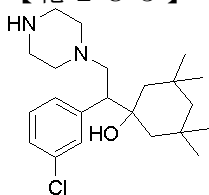


【0 6 7 2】

実施例 2 4 と同様の方法において、3-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタン-2-オール・二塩酸塩を 3-(3-クロロフェニル)-2-メチル-4-ピペラジン-1-イルブタン-2-オール・二塩酸塩（実施例 2 7 5 を参照）より調製した。MS (ESI) m/z 297.0; HRMS: $C_{16}H_{25}ClN_2O + H$ として、計算値: 297.17337; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 297.1719。

実施例 2 7 7: 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 8 5】



【0 6 7 3】

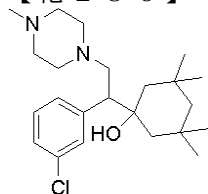
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸（参考例 1-h h h）および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。

【0 6 7 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 379.3; HRMS: $C_{22}H_{35}ClN_2O + H$ として、計算値: 379.25161; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 379.2527。

実施例 2 7 8: 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 2 8 6】



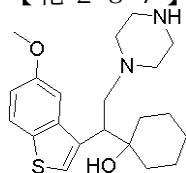
【0 6 7 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール・二塩酸塩（実施例 2 7 7 を参照）より調製した。MS (ESI) m/z 393; HRMS: $C_{23}H_{37}ClN_2O + H$ として、計算値: 393.26727; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 393.2653。

実施例 2 7 9: 1-[1-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラ

ジーン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化287】



【0676】

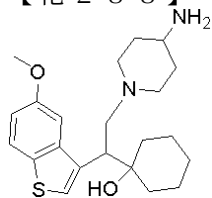
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(1-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル]を(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(5-メトキシ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-酢酸(参考例1-iii)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ES)m/z 489.0。 10

【0677】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ES)m/z 375.1; HRMS: C₂₁H₃₀N₂O₂S+Hとして、計算値: 375.21062; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 375.2117。 20

実施例280: 1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化288】



【0678】

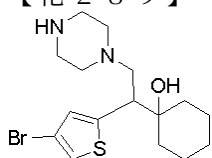
実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(1-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル]を(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(5-メトキシ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-酢酸(参考例1-iii)および4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。 30

【0679】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-(5-メトキシ-1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル]ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS(ES)m/z 389.0; HRMS: C₂₂H₃₂N₂O₂S+Hとして、計算値: 389.22627; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 389.2262。 40

実施例281: 1-[1-(4-プロモチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化289】



【0680】

工程1: 実施例261の工程1と同様の方法において、4-ブロモ-2-(2,2-ジブ 50

ロモビニル) チオフェンを 4-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒドより調製した。

【0681】

工程 2：実施例 261 の工程 2 と同様の方法において、4-[(4-ブロモチエン-2-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-ブロモ-2-(2,2-ジブロモビニル) チオフェンより調製した。

【0682】

工程 3：実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4-[2-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[(4-ブロモチエン-2-イル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。 10

【0683】

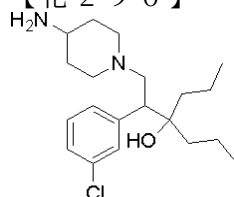
工程 4：実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボキシラートを 4-[2-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボキシラートより調製した。

【0684】

工程 5：実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1-[1-(4-ブロモチエン-2-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 372.9; HRMS: C₁₆H₂₅BrN₂O₂S+H として、計算値: 373.09492; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 373.0932。 20

実施例 282：4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル] ヘプタン-4-オール・二塩酸塩

【化290】



30

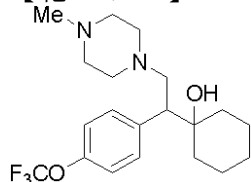
【0685】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノイル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを 2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキサノ酸 (参考例 1-u) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 411.0。

【0686】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル] ヘプタン-4-オール・二塩酸塩を {1-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 353.3; HRMS: C₂₀H₃₃ClN₂O+H として、計算値: 353.23597; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 353.237。 40

実施例 283：1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

CCN(C)C

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-メチル-4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-トリフルオロメトキシ] フェニル} アセチル} ピペラジンを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1-g) および 1-メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 401 ([M+H]⁺)。

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- { 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1-メチル-4- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 387 ([M+H]⁺)。

実施例 284：1- {2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

COc1ccc(cc1C2CCN(C2)CC3CCCCC3O)N4CCCCC4

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、 $\frac{1 - \{2 - (4 - \text{ピペリジン} - 1 - \text{イルピペリジン} - 1 - \text{イル}) - 1 - [4 - (\text{トリフルオロメトキシ}) \text{フェニル}] - 2 - \text{オキソエチル}\}}{(1 - \text{ヒドロキシシクロヘキシル}) [4 - (\text{トリフルオロメトキシ}) \text{フェニル}]}$ 酢酸 (参考例 1 - g) および 4 - ピペリジノピペリジンより調製した。
MS (ESI) m/z 469 ($[M+H]^+$)。

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、 $1 - \{2 - (1, 4' - \text{ビピペリジン} - 1' - \text{イル}) - 1 - [4 - (\text{トリフルオロメトキシ}) \text{フェニル}] \text{エチル}\}$ シクロヘキサノール・二塩酸塩 を $1 - \{2 - (4 - \text{ピペリジン} - 1 - \text{イルピペリジン} - 1 - \text{イル}) - 1 - [4 - (\text{トリフルオロメトキシ}) \text{フェニル}] - 2 - \text{オキソエチル}\}$ シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 455 ($[M+H]^+$)。元素分析：C₂₅H₃₇F₃N₂O₂・2HCl・0.1H₂O として、計算値 (%)：C, 56.92；H, 7.45；N, 5.31、測定値 (%)：C, 56.39；H, 7.64；N, 5.28。

実施例 285：1- {2- [4- (1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) ピペ
ラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘ
キサノール・二塩酸塩

COc1ccc(cc1C2(O)CCCCC2)CN3CCN(CC3Cc4ccc5c(c4)OCO5)C6

【0691】

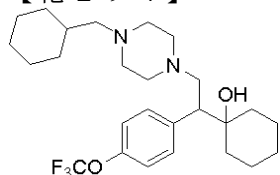
実施例1の工程1と同様の方法において、1- {2- [4- (1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- [4-トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例1-g) および1-ピペロニルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 521 ($[M+H]^+$)。

【0692】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- [4- (1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- {2- [4- (1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- [4-トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 507 ($[M+H]^+$)。元素分析: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として、計算値(%) : C, 55.53; H, 6.13; N, 4.80、測定値(%) : C, 55.29; H, 6.14; N, 4.74。

実施例286: 1- {2- [4- (シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化294】



【0693】

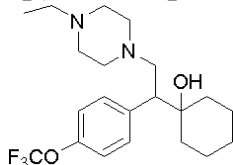
実施例1の工程1と同様の方法において、1- {2- [4- (シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例1-g) および1-シクロヘキシルメチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 483 ($[M+H]^+$)。

【0694】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- [4- (シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- {2- [4- (シクロヘキシルメチル) ピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 469 ($[M+H]^+$)。元素分析: $C_{26}H_{39}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$ として、計算値(%) : C, 57.67; H, 7.63; N, 5.17、測定値(%) : C, 57.23; H, 7.64; N, 4.86。

実施例287: 1- {2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化295】



【0695】

実施例1の工程1と同様の方法において、1- {2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例1-g) および1-エチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z

10

20

30

40

50

m/z 415 ($[M+H]^+$).

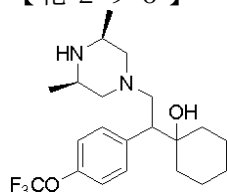
【0696】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- {2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 401 ($[M+H]^+$)。元素分析： $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として、計算値(%)：C, 52.78；H, 7.06；N, 5.86、測定値(%)：C, 52.48；H, 6.93；N, 5.81。

実施例288：1- {2- [シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化296】



【0697】

実施例1の工程1と同様の方法において、1- {2- [シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸(参考例1-g)およびシス-2,6-ジメチルピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$)。

20

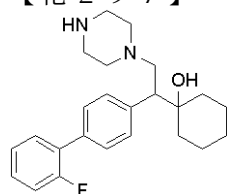
【0698】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- [シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- {2- [シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 401 ($[M+H]^+$)。元素分析： $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.33H_2O$ として、計算値(%)：C, 52.62；H, 7.08；N, 5.84、測定値(%)：C, 52.69；H, 6.97；N, 5.61。

30

実施例289：1- [1- (2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化297】



【0699】

実施例135の工程3と同様の方法において、4- [2- (2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを4- [2- (4-ブロモフェニル) -2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(実施例163、工程2)より2-フルオロフェニル硼酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 483 ($[M+H]^+$)；HRMS： $C_{29}H_{39}FN_2O_3 + H$ として、計算値：483.3023；測定値(ESI、 $[M+H]^+$)：483.3006。

40

【0700】

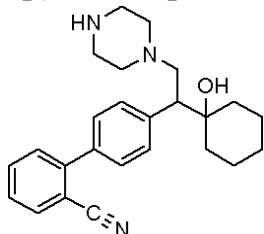
実施例135の工程4と同様の方法において、1- [1- (2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二

50

塩酸塩を4-[2-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 383 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{31}FN_2O+H$ として、計算値 : 383.2499 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 383.2499。

実施例290 : 4'-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボニトリル・二塩酸塩

【化298】



10

【0701】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(2'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例163、工程2）より2-シアノフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 490 ($[M+H]^+$)。

20

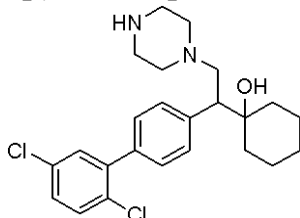
【0702】

実施例135の工程4と同様の方法において、4'-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボニトリル・二塩酸塩を4-[2-(2'-シアノ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 390 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{25}H_{31}N_3O+H$ として、計算値 : 390.2545 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 390.2532。

30

実施例291 : 1-[1-(2',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化299】



40

【0703】

実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-(2',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例163、工程2）より2,5-ジクロロフェニルボロン酸を用いて調製した。MS (ESI) m/z 533 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{29}H_{38}Cl_2N_2O_3+H$ として、計算値 : 533.2338 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 533.2332。

【0704】

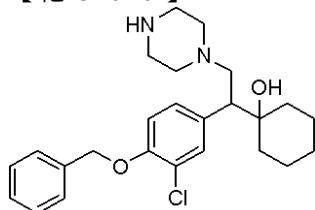
実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(2',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール

50

・二塩酸塩を4-[2-(2',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O+H$ として、計算値: 433.1813; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 433.1806。

実施例292: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化300】



10

【0705】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(参考例1eee)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 543 ($[M+H]^+$)。

【0706】

実施例135の工程2と同様の方法において、4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 529/531 ($[M+H]^+$)。

20

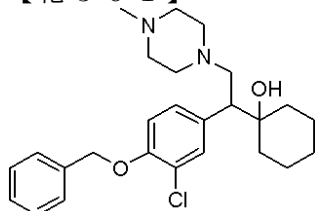
【0707】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI) m/z 429 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{25}H_{33}ClN_2O_2+H$ として、計算値: 429.2309; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 429.2318。

実施例293: 1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化301】



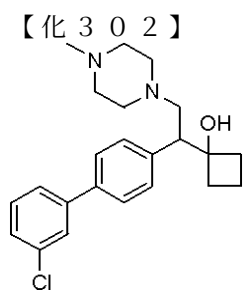
40

【0708】

実施例24と同様の方法において、1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール(実施例292)より調製した。MS(ESI) m/z 443 ($[M+H]^+$); HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2+H$ として、計算値: 443.2465; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 443.2459。

実施例294: 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩

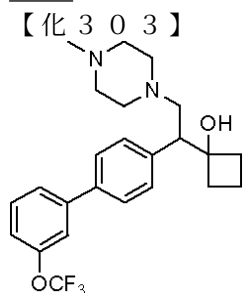
50



【0709】

実施例 24 と同様の方法において、1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩を 1-[1-(3'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール (実施例 182) より調製した。MS (ESI) m/z 385 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{23}H_{29}ClN_2O+H$ として、計算値 : 385.20467 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$)、385.2054。

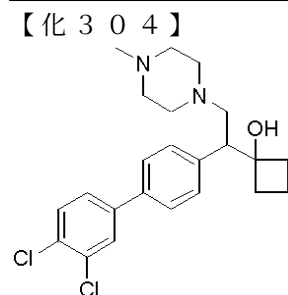
実施例 295 : 1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩



【0710】

実施例 24 と同様の方法において、1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]エチル}シクロブタノール・二塩酸塩を 1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル-4-イル]エチル}シクロブタノール (実施例 183) より調製した。MS (ESI) m/z 435 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{24}H_{29}F_3N_2O_2+H$ として、計算値 : 435.2259 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 435.2256。

実施例 296 : 1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩



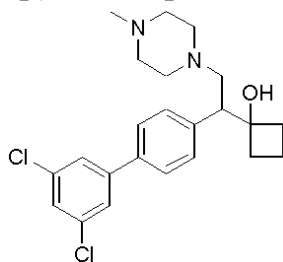
【0711】

実施例 24 と同様の方法において、1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩を 1-[1-(3',4'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール (実施例 184) より調製した。MS (ESI) m/z 419 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O+H$

Hとして、計算値：419.1657；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：419.1667。

実施例297：1-[1-(3',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩

【化305】



10

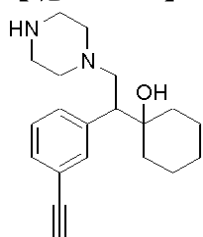
【0712】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(3',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロブタノール・二塩酸塩を1-[1-(3',5'-ジクロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロブタノール（実施例185）より調製した。MS（ESI） m/z 419（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O+H$ として、計算値：419.1657；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：419.1660。

20

実施例298：1-[1-(3-エチニルフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化306】



30

【0713】

実施例162の工程1と同様の方法において、4-(2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-{3-[(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}エチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(3-ブロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例135、工程2）より（トリメチルシリルエチニル）トリブチル錫より調製した。MS（ESI） m/z 485（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{28}H_{44}N_2O_3Si+H$ として、計算値：485.3200；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：485.3202。

【0714】

4-(2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-{3-[(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}エチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（104mg、0.215ミリモル）のメタノール（3mL）中溶液に、炭酸カリウム（300mg、2.17ミリモル）を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。該反応混合物を水性塩化アンモニウム（5mL）でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）させ、濾過して濃縮し、粗製油状物を得、それをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（10%酢酸エチル／ヘキサンから30%酢酸エチル／ヘキサンへの勾配）に付して精製し、70mg（80%）の4-[2-(3-エチニルフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを白色固体として得た。MS（ESI） m/z 413（ $[M+H]^+$ ）；HRMS： $C_{25}H_{36}N_2O_3+H$ として、計算値：413.2804；測定値（E

40

50

S I、 $[M+H]^+$) : 413.2809。

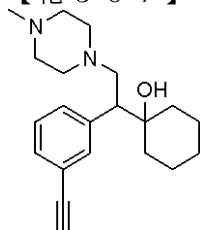
【0715】

実施例135の工程4と同様の方法において、1-[1-(3-エチニルフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(3-エチニルフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 313 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{20}H_{28}N_2O+H$ として、計算値 : 313.2280 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 313.2280。

実施例299 : 1-[1-(3-エチニルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化307】



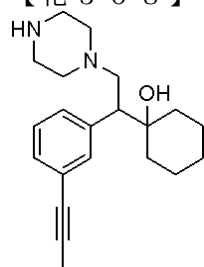
【0716】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(3-エチニルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-エチニルフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール (実施例298) より調製した。MS (ESI) m/z 327 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{21}H_{30}N_2O+H$ として、計算値 : 327.2436 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 327.2425。

20

実施例300 : 1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(3-プロパ-1-イニルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化308】



30

【0717】

実施例162の工程1と同様の方法において、4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(3-プロパ-1-イニルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[2-(3-プロモフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (実施例135、工程2) より (1-プロピニル)トリブチル錫を用いて調製した。MS (ESI) m/z 427 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{26}H_{38}N_2O_3+H$ として、計算値 : 427.2961 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 427.2967。

40

【0718】

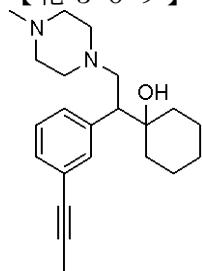
実施例135の工程4と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(3-プロパ-1-イニルフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(3-プロパ-1-イニルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 327 ($[M+H]^+$) ; HRMS : $C_{21}H_{30}N_2O+H$ として、計算値 : 327.2436 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 327.2421。

実施例301 : 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(3-プロパ-1

50

ーイニルフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 0 9】

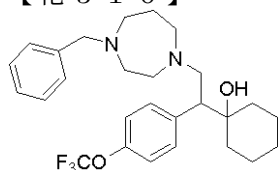


【0 7 1 9】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-〔2-（4-メチルピペラジン-1-イル）-1-（3-プロパ-1-イニルフェニル）エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-〔2-ピペラジン-1-イル-1-（3-プロパ-1-イニルフェニル）エチル〕シクロヘキサノール（実施例 3 0 0）より調製した。HRMS：C₂₂H₃₂N₂O+H⁺として、計算値：341.2593；測定値（ESI、[M+H]⁺）：341.2585。

実施例 3 0 2：1-〔2-（4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル）-1-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 0】



【0 7 2 0】

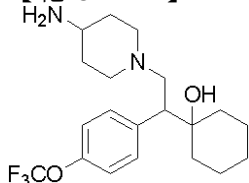
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-〔2-（4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル）-1-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-2-オキソエチル〕シクロヘキサノールを（1-ヒドロキシシクロヘキシル）〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕酢酸（参考例 1-g）および 1-ベンジル-ホモピペラジンより調製した。MS（ESI）m/z 491（[M+H]⁺）。

【0 7 2 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-〔2-（4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル）-1-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-〔2-（4-ベンジル-1,4-ジアゼパン-1-イル）-1-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-2-オキソエチル〕シクロヘキサノールより調製した。MS（ESI）m/z 477（[M+H]⁺）。元素分析：C₂₇H₃₅F₃N₂O₂・2HCl・1H₂Oとして：計算値（%）：C, 57.14；H, 6.93；N, 4.94、測定値（%）：C, 57.02；H, 7.44；N, 4.98。

実施例 3 0 3：1-〔2-（4-アミノピペリジン-1-イル）-1-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 1】



【0 7 2 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、（1-〔（1-ヒドロキシシクロヘキシル）〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕アセチル〕ピペリジン-4-イル）カルバミン酸 tert-ブチルを（1-ヒドロキシシクロヘキシル）〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕酢酸（参考例 1-g）および 4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した

10

20

30

40

50

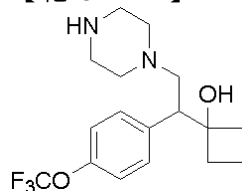
。MS (ESI) m/z 501 ($[M+H]^+$)。

【0723】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- (4-アミノピペリジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を(1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 387 ($[M+H]^+$)。元素分析： $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$ として、計算値(%) C, 52.29; H, 6.80; N, 6.10、測定値(%) : C, 52.22; H, 6.98; N, 5.98。

実施例304：1- {2-ピペラジン-1-イル-1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩 10

【化312】



【0724】

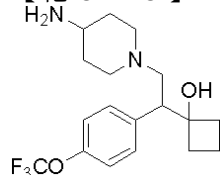
実施例1の工程1と同様の方法において、4- { (1-ヒドロキシシクロブチル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロブチル) [4-トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸(参考例1-a a a) および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 459 ($[M+H]^+$)。 20

【0725】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2-ピペラジン-1-イル-1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩を4- { (1-ヒドロキシシクロブチル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 345 ($[M+H]^+$)。元素分析： $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として、計算値(%) : C, 47.90; H, 6.15; N, 6.57、測定値(%) : C, 47.81; H, 5.92; N, 6.43。 30

実施例305：1- {2- (4-アミノピペリジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩

【化313】



【0726】

実施例1の工程1と同様の方法において、(1- { (1-ヒドロキシシクロブチル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロブチル) [4-トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸(参考例1-a a a) および4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 473 ($[M+H]^+$)。 40

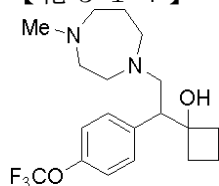
【0727】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- (4-アミノピペリジン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩を(1- { (1-ヒドロキシシクロブチル) [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (50

ESI) m/z 359 ($[M+H]^+$)。

実施例 306: 1- {2- (4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩

【化 314】



【0728】

10

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- {2- (4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソ-エチル} シクロブタノールを (1-ヒドロキシシクロブチル) [4-トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1-a a a) および 1-メチルホモピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 387 ($[M+H]^+$)。

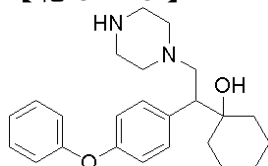
【0729】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- (4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロブタノール・二塩酸塩を 1- {2- (4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソ-エチル} シクロブタノールより調製した。MS (ESI) m/z 373 ($[M+H]^+$)。元素分析: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.60H_2O$ として、計算値 (%) : C, 50.03 ; H, 6.67 ; N, 6.10、測定値 (%) : C, 49.88 ; H, 6.58 ; N, 6.02。

20

実施例 307: 1- [1- (4-フェノキシフェニル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 315】



30

【0730】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4- (フェノキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-カルボン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-フェノキシフェニル] 酢酸 (参考例 1-b b b) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 495 ($[M+H]^+$)。

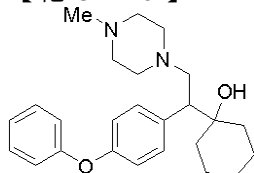
【0731】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (4-フェノキシフェニル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4- (フェノキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 381 ($[M+H]^+$)。元素分析: $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ として、計算値 (%) : C, 61.14 ; H, 7.89 ; N, 5.94、測定値 (%) : C, 60.96 ; H, 7.89 ; N, 5.96。

40

実施例 308: 1- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- (4-フェノキシフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 6】



【0 7 3 2】

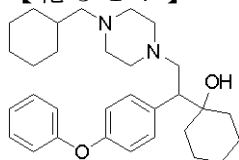
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-フェノキシフェニル]酢酸(参考例 1-b b b)および 1-メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 409 ($[M+H]^+$)。 10

【0 7 3 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 395 ($[M+H]^+$)。元素分析： $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$ として、計算値(%)：C, 62.08；H, 7.88；N, 5.79、測定値(%)：C, 62.26；H, 8.11；N, 5.70。 20

実施例 309：1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(4-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 7】



【0 7 3 4】

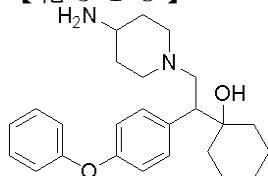
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(4-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-フェノキシフェニル]酢酸(参考例 1-b b b)および 1-(シクロヘキシルメチル)ピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 491 ($[M+H]^+$)。 30

【0 7 3 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(4-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(4-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 477 ($[M+H]^+$)。元素分析： $C_{31}H_{44}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ として、計算値(%)：C, 65.59；H, 8.52；N, 4.94、測定値(%)：C, 65.55；H, 8.79；N, 4.90。 40

実施例 310：1-{2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-フェノキシフェニル)エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 1 8】



【0736】

実施例1の工程1と同様の方法において、(1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-(フェノキシ)フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-フェノキシフェニル] 酢酸(参考例1-bbb)および4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 509 ($[M+H]^+$)。

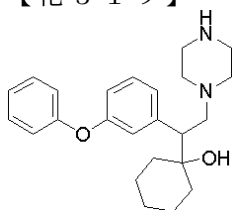
【0737】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-フェノキシフェニル) エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を(1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-(フェノキシ)フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 395 ($[M+H]^+$)。

10

実施例311: 1-[1-(3-フェノキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化319】



20

【0738】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(フェノキシ)フェニル] アセチル} ピペラジン-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-フェノキシフェニル] 酢酸(参考例1-ccc)および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 495 ($[M+H]^+$)。

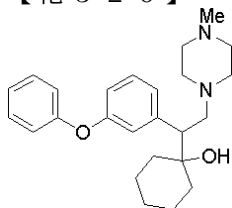
【0739】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-フェノキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(フェノキシ)フェニル] アセチル} ピペラジン-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 381 ($[M+H]^+$)。元素分析: $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.8H_2O$ として、計算値(%): C, 59.33; H, 7.80; N, 5.77、測定値(%): C, 59.09; H, 7.715; N, 5.48。

30

実施例312: 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-フェノキシフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化320】



40

【0740】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(3-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル] シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-フェノキシフェニル] 酢酸(参考例1-ccc)および1-メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 409 ($[M+H]^+$)。

50

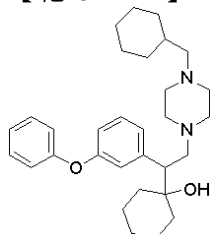
【0741】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(3-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 395 ($[M+H]^+$)。元素分析： $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$ として、計算値(%)：C, 62.08；H, 7.88；N, 5.79、測定値(%)：C, 62.26；H, 8.11；N, 5.70。

実施例313：1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(3-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化321】



【0742】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(3-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-フェノキシフェニル]酢酸(参考例1-c c c)および1-(シクロヘキシルメチル)ピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 491 ($[M+H]^+$)。

20

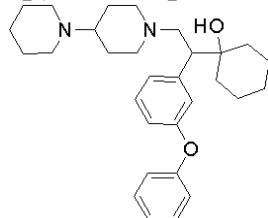
【0743】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(3-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-[4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル]-1-(3-フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 477 ($[M+H]^+$)。

30

実施例314：1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化322】



【0744】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-フェノキシフェニル]酢酸(参考例1-c c c)および4-ピペリジノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 477 ($[M+H]^+$)。

40

【0745】

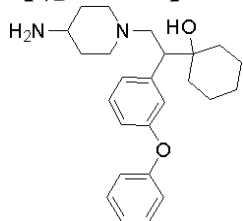
実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-[3-(フェノキシフェニル)-2-オキソエチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 46

50

3 ($[M+H]^+$)。元素分析：C₃₀H₄₂N₂O₂・2HCl・0.25H₂Oとして、計算値(%)：C, 66.72；H, 8.31；N, 5.18、測定値(%)：C, 66.96；H, 8.87；N, 4.32。

実施例 315：1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 3】



10

【0746】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(フェノキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-フェノキシフェニル]酢酸(参考例 1-c c c)および4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 509 ($[M+H]^+$)。

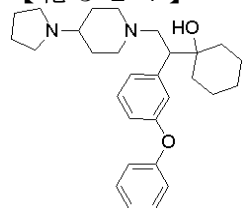
【0747】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-フェノキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を(1-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(フェノキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 395 ($[M+H]^+$)。

20

実施例 316：1-[1-(3-フェノキシフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 4】



30

【0748】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(3-フェノキシフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルシクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-フェノキシフェニル]酢酸(参考例 1-c c c)および4-ピロリジニルピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 463 ($[M+H]^+$)。

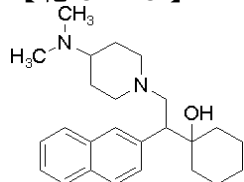
【0749】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[1-(3-フェノキシフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-フェノキシフェニル)-2-(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルシクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 449 ($[M+H]^+$)。

40

実施例 317：1-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-(2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 5】

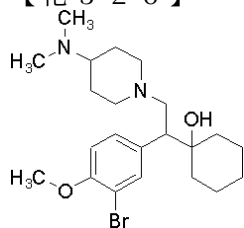


【0 7 5 0】

実施例 3 6 と同様の方法において、1-〔2-〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕-1-(2-ナフチル)エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-〔2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(2-ナフチル)エチル〕シクロヘキサノール (実施例 3 2 を参照) より調製した。HRMS: $C_{25}H_{36}N_2O + H$ として、計算値: 381.29059; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 381.2887。

実施例 3 1 8: 1-〔1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 6】

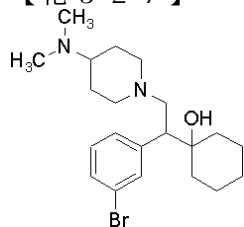


【0 7 5 1】

実施例 3 6 と同様の方法において、1-〔1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-〔2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エチル〕シクロヘキサノール (実施例 2 5 を参照) より調製した。HRMS: $C_{22}H_{35}BrN_2O_2 + H$ として、計算値: 439.19601; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 439.1938。

実施例 3 1 9: 1-〔1-(3-ブロモフェニル)-2-〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 7】

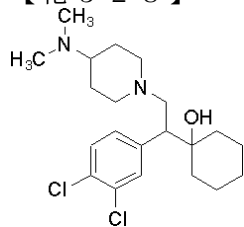


【0 7 5 2】

実施例 3 6 と同様の方法において、1-〔1-(3-ブロモフェニル)-2-〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-〔2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-ブロモフェニル)エチル〕シクロヘキサノール (実施例 1 8 を参照) より調製した。HRMS: $C_{21}H_{33}BrN_2O + H$ として、計算値: 409.18545; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 409.1841。

実施例 3 2 0: 1-〔1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 2 8】

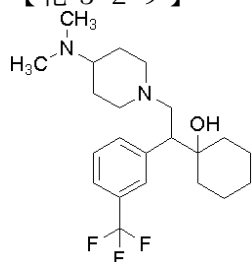


【0 7 5 3】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール (実施例 1 4 を参照) より調製した。HRMS : $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O + H$ として、計算値 : 399.19699 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 399.197。

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

【化 3 2 9】

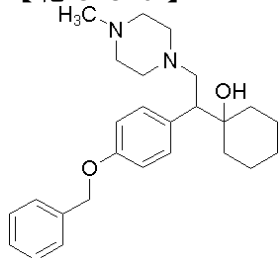


【0 7 5 4】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } シクロヘキサノール (実施例 3 9 を参照) より調製した。HRMS : $C_{22}H_{33}F_3N_2O + H$ として、計算値 : 399.26232 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 399.2607。

実施例 3 2 2 : 1 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - [4 - フェニルメトキシ] フェニル] エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 3 0】



【0 7 5 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - [4 - フェニルメトキシ] フェニル] エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール (実施例 2 7 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 409 ; HRMS : $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H$ として、計算値 : 409.28550 ; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 409.2831。

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

10

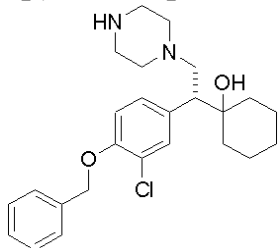
20

30

40

50

【化 3 3 1】



【0 7 5 6】

ラセミ体の 4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例292、工程1を参照)をメタノールに略50mg/mLの濃度で溶かした。得られた溶液を750μLの注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5μ、250mm x 4.6mm IDカラムを2.0mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)を用いて測定した。

SFC装置: Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702
カラム: Chiralpak AD-H; 5μ; 250mm L x 2.0mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度: 35℃

SFC修飾剤: 40% MeOH

流速: 60mL/分

出口圧: 100バール

検出因子: 220nmでのUV

4-[(2S)-2-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピーク1で単離した。MS(ESI)m/z 543.1; HRMS: C₃₀H₃₉ClN₂O₅ + Hとして、計算値: 543.26258; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 543.262。

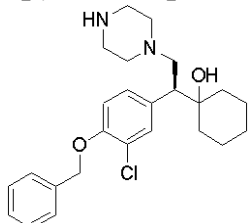
4-[(2R)-2-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルをピーク2で単離した。MS(ESI)m/z 543; HRMS: C₃₀H₃₉ClN₂O₅ + Hとして、計算値: 543.26258; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 543.263。

【0 7 5 7】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{(1R)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(2S)-2-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 429; HRMS: C₂₅H₃₃ClN₂O₂ + Hとして、計算値: 429.23088; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 429.3206。CD = (-) @ 260-280nm。

実施例324: 1-{(1S)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 3 2】

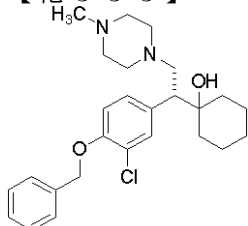


【0 7 5 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[(1S)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[(2R)-2-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 3 2 3 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 429.0; HRMS: C₂₅H₃₃ClN₂O₂ + H として、計算値: 429.23088; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 429.2319。CD = (+) @ 260-280 nm。 10

実施例 3 2 5: 1-[(1R)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 3 3】

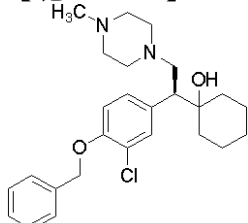


【0 7 5 9】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[(1R)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[(1R)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール (実施例 3 2 3 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 443; HRMS: C₂₆H₃₅ClN₂O₂ + H として、計算値: 443.24653; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 443.2474。CD = (-) @ 260-280 nm。 30

実施例 3 2 6: 1-[(1S)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 3 4】



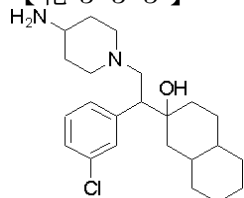
【0 7 6 0】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[(1S)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[(1S)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール (実施例 3 2 4 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 443.1; HRMS: C₂₆H₃₅ClN₂O₂ + H として、計算値: 443.24653; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 443.2473。CD = (+) @ 260-280 nm。 40

実施例 3 2 7: 2-[2-(4-アミノピペラジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)]シクロヘキサノール・二塩酸塩 50

ニル) エチル] デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩

【化 3 3 5】



【0 7 6 1】

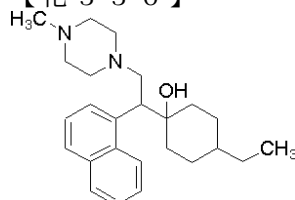
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシデカヒドロナフタレン-2-イル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを (3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシデカヒドロナフチル) 酢酸 (参考例 1-c c) および 4-N-b o c-アミノピペリジンより調製した。MS (ES) m/z 505.3。

【0 7 6 2】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、2-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル) エチル] デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩を {1-[(3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシデカヒドロナフタレン-2-イル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 391.4; HRMS: C₂₃H₃₅ClN₂O+Hとして、計算値: 391.25161; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 391.2527。

実施例 328: 4-エチル-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 3 6】

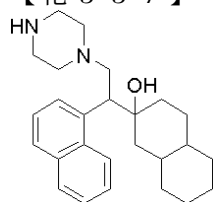


【0 7 6 3】

実施例 24 と同様の方法において、4-エチル-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-エチル-1-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール (実施例 91 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 381; HRMS: C₂₅H₃₆N₂O+Hとして、計算値: 381.29059; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 381.2888。

実施例 329: 2-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩

【化 3 3 7】



【0 7 6 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(2-ヒドロキシデカヒドロナフタレン-2-イル) (1-ナフチル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (3-クロロフェニル) (2-ヒドロキシデカヒドロナフチル) 酢酸 (参考例 1-j j j

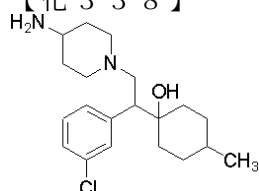
）および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 507。

【0765】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2-[1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩 を 4-[(2-ヒドロキシデカヒドロナフタレン-2-イル)(1-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 393; HRMS: $C_{26}H_{36}N_2O + H$ として、計算値: 393.29059; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 393.2891。

実施例 330: 1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル]-4-メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩 10

【化 338】



【0766】

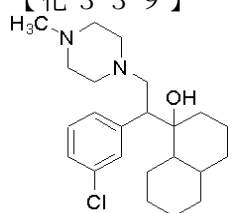
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチル を (3-クロロフェニル)(2-ヒドロキシデカヒドロナフチル)酢酸 (参考例 1-kkk) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 465.3。 20

【0767】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-クロロフェニル)エチル]-4-メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩 を {1-[(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 351; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$ として、計算値: 351.22031; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 351.2219。 30

実施例 331: 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル] デカヒドロナフタレン-1-オール・二塩酸塩

【化 339】

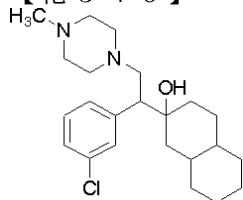


【0768】 40

実施例 24 と同様の方法において、1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル] デカヒドロナフタレン-1-オール・二塩酸塩 を 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] デカヒドロナフタレン-1-オール (実施例 72 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 391.3; RMS: $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$ として、計算値: 391.25161; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 391.2528。

実施例 332: 2-[1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル] デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩

【化 3 4 0】

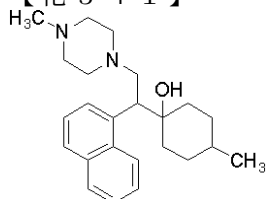


【0 7 6 9】

実施例 2 4 と同様の方法において、2-〔1-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル〕デカヒドロナフタレン-2-オール・二塩酸塩を 2-〔1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕デカヒドロナフタレン-2-オール（実施例 7 4 を参照）より調製した。MS m/z 391; HRMS: $C_{23}H_{35}ClN_2O+H$ として、計算値: 391.25161; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 391.2522。

実施例 3 3 3: 4-メチル-1-〔2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 4 1】

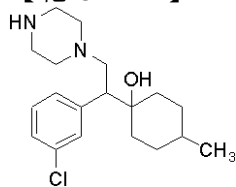


【0 7 7 0】

実施例 2 4 と同様の方法において、4-メチル-1-〔2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(1-ナフチル)エチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-メチル-1-〔1-(1-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕シクロヘキサノール（実施例 9 7 を参照）より調製した。MS m/z 367; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O+H$ として、計算値: 367.27494; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 367.2738。

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

【化 3 4 2】



【0 7 7 1】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-〔(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル}を (3-クロロフェニル)(4-メチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸（参考例 1-k k k）および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 451/453 ($[M+H]^+$)。

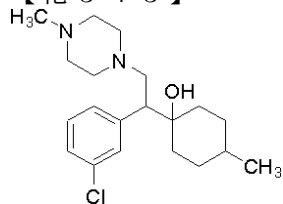
【0 7 7 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-〔1-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕-4-メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を {1-〔(3-クロロフェニル)(1-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル}より調製した。MS (ES) m/z 337.2; HRMS: $C_{19}H_{29}ClN_2O+H$ として、計算値: 337.20467; 測定値 (ES

I、 $[M+H]^+$: 337.20。

実施例 335 : 1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] - 4-メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 343】



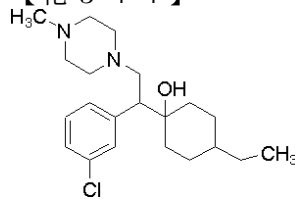
10

【0773】

実施例 24 と同様の方法において、1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] - 4-メチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] - 4-メチルシクロヘキサノール (実施例 335 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 351.3; HRMS : $C_{20}H_{31}ClN_2O+H$ として、計算値 : 351.22031; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 351.221。

実施例 336 : 1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] - 4-エチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 344】



20

【0774】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1- [(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシ-4-エチルシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル}を (3-クロロフェニル) (4-エチル-1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-111) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 465/467 ($[M+H]^+$)。30

【0775】

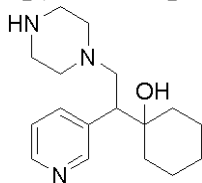
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] - 4-エチルシクロヘキサノールを {1- [(3-クロロフェニル) (1-ヒドロキシ-4-エチルシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル} より調製した。MS (ESI) m/z 351; HRMS : $C_{20}H_{31}ClN_2O+H$ として、計算値 : 351.22031; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 351.2209。

【0776】

実施例 24 と同様の方法において、1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] - 4-エチルシクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロフェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] - 4-エチルシクロヘキサノール より調製した。MS (ESI) m/z 365.4; HRMS : $C_{21}H_{33}ClN_2O+H$ として、計算値 : 365.23597; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$) : 365.236。40

実施例 337 : 1- (2-ピペラジン-1-イル-1-ピリジン-3-イルエチル) シクロヘキサノール・三塩酸塩

【化 3 4 5】



【0 7 7 7】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-(2-(1-(4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl)pyridin-3-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester をピリジン-3-イル-酢酸および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 306。

10

【0 7 7 8】

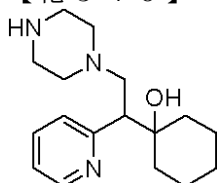
実施例 1 4 1 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(1-(4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl)pyridin-3-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester およびシクロヘキサノンより調製した。MS (ES) m/z 404.3。

【0 7 7 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-(2-piperidin-1-yl-1-pyridin-3-ylethyl)cyclohexanol · trihydrochloride を 4-[2-(1-(4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl)pyridin-3-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester] より調製した。MS m/z 290; HRMS: C₁₇H₂₇N₃O + H として、計算値: 290.22324; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 290.2221。
実施例 3 3 8: 1-(2-piperidin-1-yl-1-pyridin-3-ylethyl)cyclohexanol · trihydrochloride

20

【化 3 4 6】



【0 7 8 0】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-(2-(1-(4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl)pyridin-3-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester をピリジン-2-イル-酢酸および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。

30

【0 7 8 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、4-(2-(1-(4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl)pyridin-3-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester を 4-(2-piperidin-2-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester より調製した。

【0 7 8 2】

窒素下にある 4-(2-(1-(4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl)pyridin-3-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl (466 mg, 1.60 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (6 mL) 中溶液を -78 °C に冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M, 0.70 mL, 1.75 mmol) で滴下処理した。得られた溶液を -78 °C で 1 時間攪拌した。ついで、該反応物をシクロヘキサノン (174 mg, 1.77 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (0.8 mL) 中溶液で処理した。該反応物を -78 °C で 45 分間攪拌し、その時間の経過後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を添加して該反応物をクエンチし、テトラヒドロフランを真空下で除去した。得られた残渣を水と酢酸エチルの間に分配し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して生成物を Biotage Horizon (FLASH 2.5 M, シリカ, 0 % メタノール/EtOAc から 10 % メタノール/EtOAc までの勾配) を介して精製し、484 mg (78 %) の 4-[2-(1-(4-(2-piperidin-3-yl-1H-pyridin-3-yl)ethyl)pyridin-3-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester] を得た。

40

50

－２－イル－エチル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルを無色油として得た。

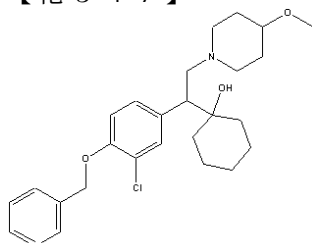
【０７８３】

実施例１３５の工程４と同様の方法において、１－（２－ピペラジン－１－イル－１－ピリジン－３－イルエチル）シクロヘキサノール・三塩酸塩を４－〔２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）－２－ピリジン－２－イル－エチル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルより調製した。MS（ESI） m/z 290；HRMS： $C_{17}H_{27}N_3O+H$ として、計算値：290.22324；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：290.2232。

実施例３３９：１－〔１－〔４－（ベンジルオキシ）－３－クロロフェニル］－２－（４－メトキシピペリジン－１－イル）エチル〕シクロヘキサノール・塩酸塩

10

【化３４７】



【０７８４】

実施例１の工程１と同様の方法において、１－〔１－〔４－（ベンジルオキシ）－３－クロロフェニル］－２－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル〕シクロヘキサノールを〔４－（ベンジルオキシ）－３－クロロフェニル〕（１－ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（参考例１－eee）および４－メトキシピペリジン（Baker、W.R.；Fung, A.K.I, Kleinhart, H.D.ら、J. Med. Chem. 1992、35（10）、1722－1734）より調製した。MS（ES） m/z 472.0；HRMS： $C_{27}H_{34}ClNO_4+H+$ として、計算値：472.22491；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：472.2238。

20

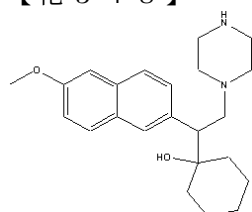
【０７８５】

実施例１の工程２と同様の方法において、１－〔１－〔４－（ベンジルオキシ）－３－クロロフェニル］－２－（４－メトキシピペリジン－１－イル）エチル〕シクロヘキサノール・塩酸塩を１－〔１－〔４－（ベンジルオキシ）－３－クロロフェニル］－２－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル〕シクロヘキサノールより調製した。HRMS： $C_{27}H_{36}ClNO_3+H+$ として、計算値：458.24565；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：458.2443。

30

実施例３４０：１－〔１－（６－メトキシ－２－ナフチル）－２－ピペラジン－１－イルエチル〕シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化３４８】



40

【０７８６】

実施例１の工程１と同様の方法において、４－〔（１－ヒドロキシシクロヘキシル）（６－メトキシ－２－ナフチル）アセチル〕ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルを（１－ヒドロキシシクロヘキシル）（６－メトキシ－２－ナフチル）酢酸（参考例１－sss）および１－ピペラジンカルボン酸tert－ブチルより調製した。HRMS： $C_{28}H_{38}N_2O_5+H+$ として、計算値：483.28535；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：483.2834。

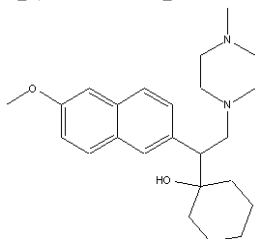
50

【0787】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。HRMS： $C_{23}H_{32}N_2O_2 + H^+$ として、計算値：369.25365；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：369.2525。

実施例341：1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化349】



10

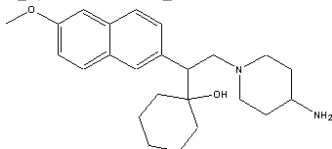
【0788】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール（実施例340を参照）より調製した。MS（ESI） m/z 383；HRMS： $C_{24}H_{34}N_2O_2 + H^+$ として、計算値：383.26930；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：383.2682。

20

実施例342：1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化350】



30

【0789】

実施例1の工程1と同様の方法において、{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)酢酸（参考例1-sss）および4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。HRMS： $C_{29}H_{40}N_2O_5 + H^+$ として、計算値：497.30100；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：497.3034。

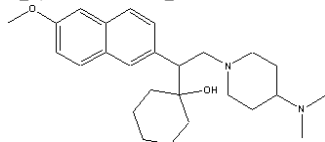
【0790】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(6-メトキシ-2-ナフチル)アセチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルより調製した。HRMS： $C_{24}H_{34}N_2O_2 + H^+$ として、計算値：383.26930；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：383.2704。

40

実施例343：1-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 5 1】

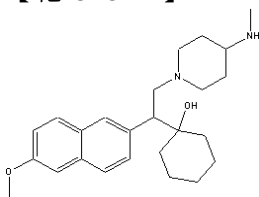


【0 7 9 1】

実施例 3 6 と同様の方法において、1-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール (実施例 3 4 2 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 411.2; HRMS: $C_{26}H_{38}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 411.30060; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 411.3002。

実施例 3 4 4: 1-{1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 5 2】



【0 7 9 2】

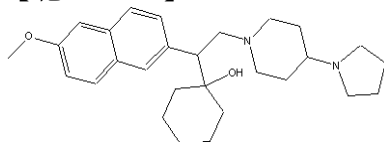
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-s s s) および 4-N-Boc-アミノピペリジンより調製した。HRMS: $C_{29}H_{40}N_2O_5 + H^+$ として、計算値: 497.30100; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 497.3034。

【0 7 9 3】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) アセチル] ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 397; HRMS: $C_{25}H_{36}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 397.28495; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 397.2863。

実施例 3 4 5: 1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 5 3】



【0 7 9 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノールを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-s s s) および 4-(1-ピロリジニル)ピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 451.2; HRMS: $C_{28}H_{38}N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 451.29552; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 451.2939。

【0 7 9 5】

10

20

30

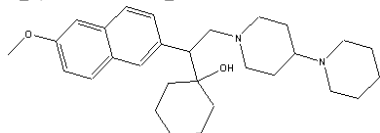
40

50

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (6-メトキシ-2-ナフチル)-2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1- [1- (6-メトキシ-2-ナフチル)-2-オキソ-2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノールより調製した。HRMS: $C_{28}H_{40}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 437.31625; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 437.3177。

実施例 346: 1- [2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1- (6-メトキシ-2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 354】



10

【0796】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- [2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1- (6-メトキシ-2-ナフチル)-2-オキソエチル] シクロヘキサノール を (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (6-メトキシ-2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-sss) および N- (4-ピペリジン) ピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 465.2; HRMS: $C_{29}H_{40}N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 465.31117; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 465.3096。

20

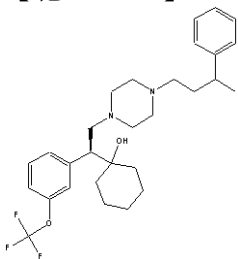
【0797】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1- (6-メトキシ-2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1- [2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1- (6-メトキシ-2-ナフチル)-2-オキソエチル] シクロヘキサノールより調製した。HRMS: $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 451.33190; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 451.3325。

実施例 347: 1- { (1S)-2- [4- (3-フェニルブチル) ピペラジン-1-イル] -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化 355】



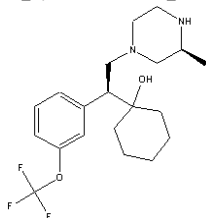
【0798】

実施例 117 と同様の方法において、1- { (1S)-2- [4- (3-フェニルブチル) ピペラジン-1-イル] -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 3-フェニルブチルアルデヒドおよび 1- { (1S)-2-ピペラジン-1-イル-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 243 を参照) より調製した。HRMS: $C_{29}H_{39}F_3N_2O_2$ として、計算値: 504.29636; 測定値 (ESI、 $[H+M]^+$): 505.3025。 $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$ (c = 0.0091 g/mL, MeOH); CD = + @ 268 nm。

40

実施例 348: 1- { (1S)-2- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 5 6】



【0 7 9 9】

工程 1 :

ラセミ体の (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1-f を参照) をメタノールに略 67 mg/mL の濃度で溶かした。得られた溶液を 1 mL の注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralpak AD-H、5 μ 、250 mm x 4.6 mm ID カラムを 2.0 mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA) を用いて測定した。

SFC 装置: Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)
カラム: Chiralpak AD-H; 5 μ ; 250 mm L x 2.0 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度: 35 $^{\circ}$ C

SFC 修飾剤: 10% MeOH

流速: 50 mL/分

出口圧: 100 バール

検出因子: 220 nm での UV

(2R) - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸をピーク 1 で単離した; MS (ESI) m/z 316.9; HRMS: C₁₅H₁₇F₃O₄ + H⁺ とし、計算値: 319.11517; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 319.1145; CD = + @ 281 nm; $[\alpha]_D^{25} = +36^{\circ}$ (c = 0.0113 g/mL, MeOH)。

【0 8 0 0】

工程 2: 実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1 - { (1R) - 2 - [(3S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノールを (2R) - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (実施例 348、工程 1) および (S) - (+) - 2 - メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS: C₂₀H₂₇F₃N₂O₃ + H⁺ とし、計算値: 401.20465; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 401.2044。

【0 8 0 1】

工程 3: 実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { (1S) - 2 - [(3S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { (1R) - 2 - [(3S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 387; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₂ + H⁺ とし、計算値: 387.22539; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 387.2241。 $[\alpha]_D^{25} = -2.3^{\circ}$ (c = 0.011 g/mL, MeOH); CD = + @ 267 nm。

実施例 349: 1 - { (1S) - 2 - [(3S) - 3,4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

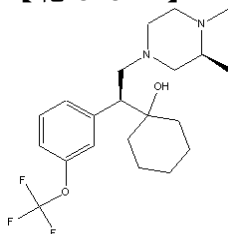
20

30

40

50

【化 3 5 7】

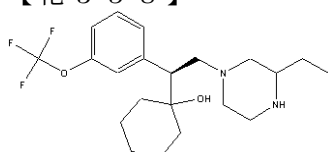


【0 8 0 2】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-{(1S)-2-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{(1S)-2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール (実施例 3 4 8 の工程 3 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O₂ として、計算値: 400.23376; 測定値 (ESI、[H+M]⁺): 400.2425。CD = + @ 281 nm。

実施例 3 5 0: 1-{(1S)-2-(3-エチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 5 8】



【0 8 0 3】

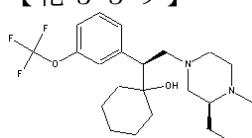
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-{(1R)-2-(3-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを (2R)- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ)フェニル] 酢酸 (実施例 3 4 8、工程 1) および 2-エチルピペラジンより調製した。HRMS: C₂₁H₂₉F₃N₂O₃ として、計算値: 414.21303; 測定値 (ESI、[H+M]⁺): 415.2225。CD = + @ 281 nm。

【0 8 0 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{(1S)-2-(3-エチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{(1R)-2-(3-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ES) m/z 401.2; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O₂ + H⁺ として、計算値: 401.24104; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 401.2409。

実施例 3 5 1: 1-{(1S)-2-[(3S)-3-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 5 9】



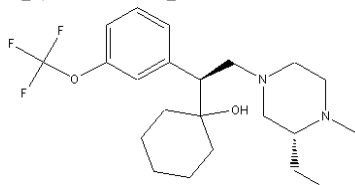
【0 8 0 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-{(1S)-2-[(3S)-3-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{(1S)-2-(3-エチルピペラジン-1

－イル)－1－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール
(実施例350を参照)より調製した。MS(ESI) m/z 415.2; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 415.25669; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 415.2561。

実施例352: 1－{(1S)－2－[(3R)－3－エチル－4－メチルピペラジン－1－イル]－1－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化360】



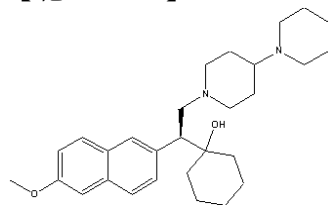
10

【0806】

実施例24と同様の方法において、1－{(1S)－2－[(3R)－3－エチル－4－メチルピペラジン－1－イル]－1－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1－{(1S)－2－(3－エチルピペラジン－1－イル)－1－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール(実施例350を参照)より調製した。HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 415.25669; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 415.2563。
実施例353: 1－[(1S)－2－(1,4'－ビピペリジン－1'－イル)－1－(6－メトキシ－2－ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

20

【化361】



【0807】

ラセミ体の1－[2－(1,4'－ビピペリジン－1'－イル)－1－(6－メトキシ－2－ナフチル)エチル]シクロヘキサノール(実施例346を参照)をメタノールに略50mg/mLの濃度で溶かした。得られた溶液を超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chiralcel OJ-H、5 μ 、250mm x 4.6mm IDカラムを2.0mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー(Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)を用いて測定した。

30

SFC装置: Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)
カラム: Chiralcel OJ-H; 5 μ ; 250mm L x 20mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

40

カラム温度: 35 $^{\circ}C$

SFC修飾剤: 0.75% DEAを含む15% MeOH

流速: 50mL/分

出口圧: 100バール

検出因子: 220nmでのUV

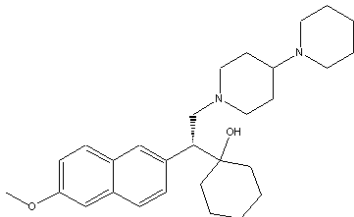
(実施例14と同様の方法において)塩酸塩を製造した後に、1－[(1S)－2－(1,4'－ビピペリジン－1'－イル)－1－(6－メトキシ－2－ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク1で単離した。MS(ESI) m/z 451; HRMS: $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 451.33190; 測定値(ESI、 $[M+H]^+$): 451.3327; CD = +@281nm; $[\alpha]_D^{25} = +$

50

17.4° (c = 0.009 g/mL, MeOH)。

実施例 354: 1-[(1R)-2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 362】



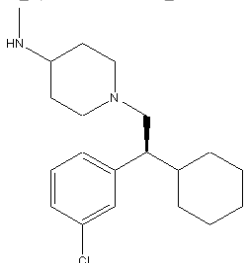
10

【0808】

(実施例 14 と同様の方法において) 塩酸塩を製造した後に、実施例 353 と同様の方法にて、1-[(1R)-2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク 2 にて単離した。HRMS: $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 451.33190; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 451.3322; $CD = -@281\text{ nm}$; $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$ (c = 0.0088 g/mL, MeOH)。

実施例 355: 1-[(2S)-2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

【化 363】



20

【0809】

ラセミ体の 1-[(2S)-2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン (実施例 232 を参照) をメタノールに略 50 mg/mL の濃度で溶かした。得られた溶液を分取用高性能液体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ HPLC 条件下、Chiralcel OD-H、5 μ 、250 mm x 4.6 mm ID カラムを 1.0 mL/分の流速で、HP1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA) を用いて測定した。

30

HPLC 装置: 2 Dynamax SD-300 pumps、Varian Prostar 420 Autosampler、Varian Prostar 345 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

カラム: Chiralcel OD-H; 5 μ ; 250 mm L x 2.0 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度: 室温

40

HPLC 溶媒: 2% IPA / 98% ヘキサン (0.2% DEA を含む)

流速: 2.0 mL/分

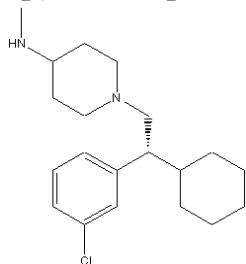
検出因子: 268 nm での UV

(実施例 14 と同様の方法において) 塩酸塩を製造した後に、1-[(2S)-2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩をピーク 1 で単離した。MS (ESI) m/z 335; HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H^+$ として、計算値: 335.22485; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 335.225; $CD = +@281\text{ nm}$ 。

実施例 356: 1-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩

50

【化 3 6 4】

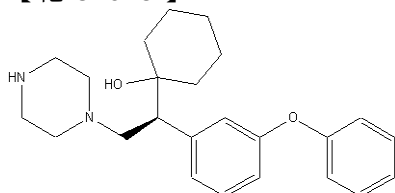


【0 8 1 0】

(実施例 1 4 と同様の方法において) 塩酸塩を製造した後に、実施例 3 5 5 と同様の方法にて、1-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシルエチル]-N-メチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩をピーク 2 で単離した。HRMS: $C_{20}H_{31}ClN_2 + H^+$ として、計算値: 335.22485; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 335.2244; $CD = -@281\text{ nm}$ 。

実施例 3 5 7: 1-[(1S)-1-(3-フェノキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 6 5】



【0 8 1 1】

ラセミ体の 1-[(1-((3-フェノキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール (実施例 3 1 1 を参照) をメタノールに略 50 mg/mL の濃度で溶かした。得られた溶液を分取用高性能液体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ HPLC 条件下、Chiralcel OD-H、5 μ 、250 mm x 4.6 mm ID カラムを 1.0 mL/分の流速で、HP 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA) を用いて測定した。

HPLC 装置: 2 Dynamax SD-300 pumps、Varian Prostar 420 Autosampler、Varian Prostar 345 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

カラム: Chiralcel OD-H; 5 μ ; 250 mm L x 20 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

カラム温度: 室温

HPLC 溶媒系: 25% EtOH / 75% ヘキサン (0.15% DEA を含む)

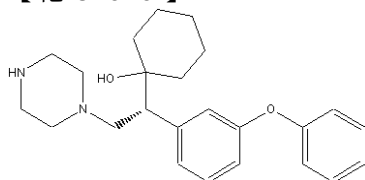
流速: 20 mL/分

検出因子: 225 nm での UV

(実施例 1 4 と同様の方法において) 塩酸塩を製造した後に、1-[(1S)-1-(3-フェノキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク 1 として単離した。MS (ESI) m/z 381; HRMS: $C_{24}H_{32}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 381.25365; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 381.2552; $CD = +@281\text{ nm}$ 。

実施例 3 5 8: 1-[(1R)-1-(3-フェノキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 6 6】

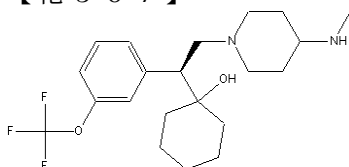


【0 8 1 2】

(実施例 1 4 と同様の方法において) 塩酸塩を製造した後に、実施例 3 5 7 と同様の方法にて、1 - [(1 R) - 1 - (3 - フェノキシフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イル エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク 2 として単離した。MS (ESI) m/z 381; HRMS: C₂₄H₃₂N₂O₂ + H⁺として、計算値: 381.25365; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 381.2538; CD = -@281 nm。 10

実施例 3 5 9: 1 - {(1 S) - 2 - [4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 6 7】



【0 8 1 3】

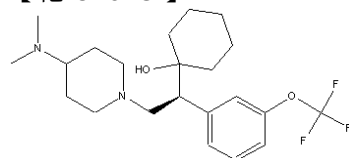
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、(1 - {(2 R) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert-ブチルを (2 R) - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (実施例 3 4 8、工程 1) および 4 - N - Boc - アミノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 501; HRMS: C₂₅H₃₅F₃N₂O₅ + H⁺として、計算値: 501.25708; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 501.2589。

【0 8 1 4】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - {(1 S) - 2 - [4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を (1 - {(2 R) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O₂ + H⁺として、計算値: 401.24104; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 401.2433; CD = +@281 nm。 30

実施例 3 6 0: 1 - {(1 S) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 6 8】



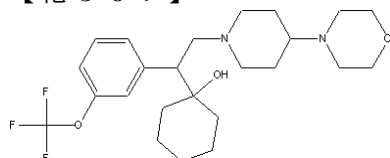
【0 8 1 5】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - {(1 S) - 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - {(1 S) - 2 - [4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール 50

(実施例 359 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 415; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 415.25669; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 415.259; CD = +@281 nm。

実施例 361: 1- {2- (4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 369】



10

【0816】

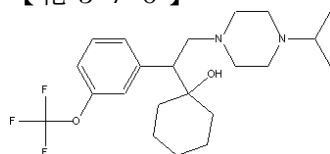
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- {2- (4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル) -2-オキソ-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1-f) および 4-ピペリジン-4-イル-モルホリンより調製した。MS (ESI) m/z 471.1; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_4 + H^+$ として、計算値: 471.24652; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 471.2455。

【0817】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- (4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- {2- (4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル) -2-オキソ-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 457; HRMS: $C_{24}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 457.26725; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 457.2688。

実施例 362: 1- {2- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 370】



30

【0818】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- {2- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) -2-オキソ-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1-f) および 1-イソプロピル-ピペラジンより調製した。HRMS: $C_{22}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 429.23595; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 429.2358。

40

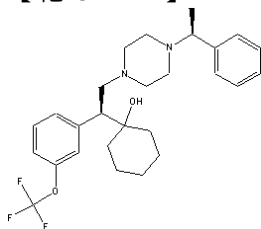
【0819】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- {2- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) -2-オキソ-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 415.1。

実施例 363: 1- { (1S) -2- {4- [(1S) -1-フェニルエチル] ピペラジン-1-イル} -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

50

【化 3 7 1】



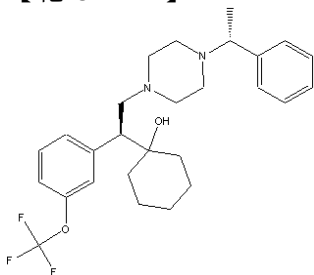
【0 8 2 0】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[(1R)-2-オキソ-2-{4-[(1S)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル}-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを (2R)- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ)フェニル] 酢酸 (実施例 3 4 8、工程 1) および 1-(1(S)-フェニルエチル) ピペラジン (Ley, S.V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 15; 1998; 2239-2242) より調製した。MS (ESI) m/z 492.2; HRMS: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 491.25160; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 491.2514。

【0 8 2 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[(1S)-2-{4-[(1S)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル}-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[(1R)-2-オキソ-2-{4-[(1S)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル}-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 477.27234; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 477.2718。CD = +@267 nm。
 実施例 3 6 4: 1-[(1S)-2-{4-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル}-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 7 2】



【0 8 2 2】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[(1R)-2-オキソ-2-{4-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル}-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを (2R)- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ)フェニル] 酢酸 (実施例 3 4 8、工程 1) および 1-(1(R)-フェニルエチル) ピペラジン (Ley, S.V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 15; 1998; 2239-2242) より調製した。MS (ESI) m/z 491.2; HRMS: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 491.25160; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 491.2537。

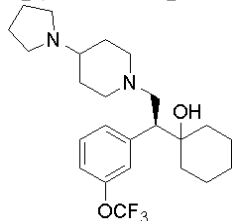
【0 8 2 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[(1S)-2-{4-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル}-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

ニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- { (1R) - 2-オキソ-2- { 4- [(1R) - 1-フェニルエチル] ピペラジン-1-イル} -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{36}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 477.2729; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 477.2720。CD = +@270 nm。

実施例 365: 1- { (1S) - 2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 373】



10

【0824】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- { (1R) - 2-オキソ-2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールを (2R) - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (実施例 348、工程 1) および 4- (1-ピロリジニル) ピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 455; HRMS: $C_{24}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 455.25160; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 455.252。

20

【0825】

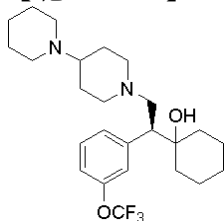
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- { (1S) - 2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- { (1R) - 2-オキソ-2- (4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 441; HRMS: $C_{24}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 441.27234; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 441.2716。

30

$[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ ($c = 0.01$ g/mL, MeOH); CD = +@267 nm。

実施例 366: 1- { (1S) - 2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 374】



40

【0826】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- { (1R) - 2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -2-オキソ-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールを (2R) - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (実施例 348、工程 1) および N- (4-ピペリジン) ピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 469; HRMS: $C_{25}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 469.26725; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 469.2656。

【0827】

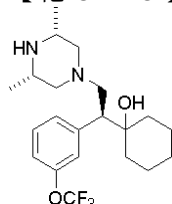
50

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[(1S)-2-[(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[(1R)-2-[(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 455; HRMS: C₂₅H₃₇F₃N₂O₂ + H⁺として、計算値: 455.28799; 測定値 (ESI-FTMS, [M+H]⁺): 455.28826。[α]_D²⁵ = -17° (0.01 g/mL, MeOH); CD = +@265 nm。

実施例 367: 1-[(1S)-2-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化 375】



【0828】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-[(1R)-2-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノールを (2R)-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (実施例 348、工程 1) および 2(S),6(R)-ジメチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 415; HRMS: C₂₁H₂₉F₃N₂O₃ + H⁺として、計算値: 415.22030; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 415.2202。

20

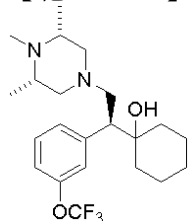
【0829】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[(1S)-2-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[(1R)-2-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O₂ + H⁺として、計算値: 401.24104; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 401.2418。[α]_D²⁵ = -10° (c = 0.01 g/mL, MeOH); CD = +@268 nm。

30

実施例 368: 1-[(1S)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 376】



40

【0830】

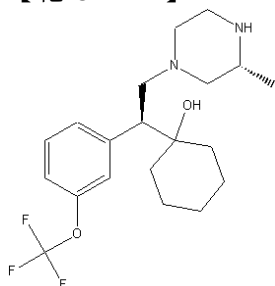
実施例 24 と同様の方法において、1-[(1S)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[(1S)-2-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エ

50

チル} シクロヘキサノール (実施例 367 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 415; HRMS: $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 415.25669; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 415.2589。 $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ$ ($c = 0.009$ g/mL、MeOH); $CD = +@268$ nm。

実施例 369: 1-{(1S)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 377】



10

【0831】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-{(1R)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールを (2R)- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (実施例 348、工程 1) および 2-(R)-メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS: $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 401.20465; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 401.2039。

20

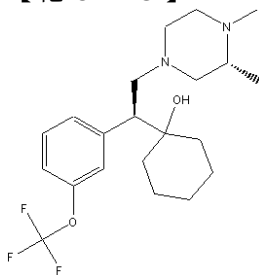
【0832】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{(1S)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{(1R)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 387; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 387.22539; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 387.2243。 $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ ($c = 0.0094$ g/mL、MeOH); $CD = +@268$ nm。

30

実施例 370: 1-{(1S)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 378】



40

【0833】

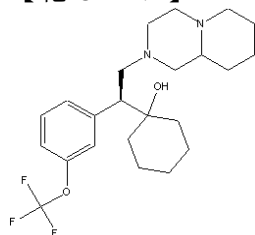
実施例 24 と同様の方法において、1-{(1S)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{(1S)-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロヘキサノール (実施例 369 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 401; HRMS:

50

$C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値：401.24104；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：401.241。 $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ （ $c = 0.0085 \text{ g/mL}$ 、MeOH）； $CD = +@281 \text{ nm}$ 。

実施例371：1- $\{(1S)-2-(\text{オクタヒドロ}-2H\text{-ピリド}[1,2-a]\text{ピラジン}-2\text{-イル})-1-[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{フェニル}]\text{エチル}\}$ シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化379】



10

【0834】

実施例1の工程1と同様の方法において、1- $\{(1R)-2-(\text{オクタヒドロ}-2H\text{-ピリド}[1,2-a]\text{ピラジン}-2\text{-イル})-2\text{-オキソ}-1-[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{フェニル}]\text{エチル}\}$ シクロヘキサノールを(2R)-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(実施例348、工程1)およびオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジンより調製した。MS(ESI) m/z 441；HRMS： $C_{23}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値：441.23595；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：441.2369。

20

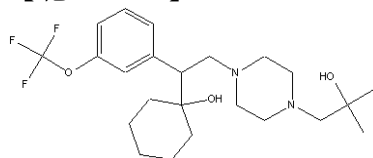
【0835】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- $\{(1S)-2-(\text{オクタヒドロ}-2H\text{-ピリド}[1,2-a]\text{ピラジン}-2\text{-イル})-1-[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{フェニル}]\text{エチル}\}$ シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- $\{(1R)-2-(\text{オクタヒドロ}-2H\text{-ピリド}[1,2-a]\text{ピラジン}-2\text{-イル})-2\text{-オキソ}-1-[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{フェニル}]\text{エチル}\}$ シクロヘキサノールより調製した。MS(ESI) m/z 427；HRMS： $C_{23}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値：427.25669；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：427.258。 $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$ （ $c = 0.01 \text{ g/mL}$ 、MeOH）； $CD = +@268 \text{ nm}$ 。

30

実施例372：1- $\{2-[4-(2\text{-ヒドロキシ}-2\text{-メチルプロピル})\text{ピペラジン}-1\text{-イル}]-1-[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{フェニル}]\text{エチル}\}$ シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化380】



40

【0836】

工程1：1- $\{2\text{-ピペラジン}-1\text{-イル}-1-[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{フェニル}]\text{エチル}\}$ シクロヘキサノール(実施例23を参照)(0.15 g、0.403ミリモル)および2,2-ジメチルオキシラン(0.2 mL、2.25ミリモル)のエチルアルコール(1.5 mL)中溶液を75℃で2時間加熱した。この時間の経過後、溶媒を真空下で除去し、生成物をHPLCに付して精製した。粗化合物をアセトニトリルおよび水に略42 mg/mLの濃度で溶かし、分取用高性能液体クロマトグラフィー装置に200 μLの注入容量で注入した。以下の条件を用いて基線分割の成分を集めた。各成分の純度を、同じクロマトグラフィー条件下、Xterra MS C18、5 μ、150 mm L x 3.0 mm IDカラムを0.5 mL/分の流速で、HP1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Al

50

to, California, USA) を用いて測定した。

H P L C 装置：2 Dynamax SD-1 pumps、Dynamax UV-1 UV-Vis detector (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

カラム：Xterra MS C18 prep, 5 μ ; 150 mm L x 19 mm I D (Waters Corp., Milford, Massachusetts 01757)

カラム温度：室温

H P L C 溶媒系：70% A C N / 30% 水 (0.05% N H₄ O H を含む)

流速：20 mL / 分

検出因子：210 nm での UV

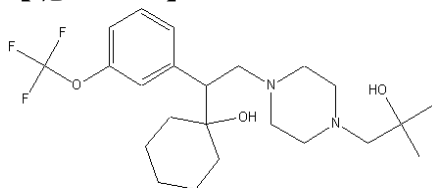
に付して、1 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノールをピーク1で透明な油状物として得た。 10

【0837】

工程2：(1 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール (30 mg) をメタノール (0.5 mL) に溶かし、塩酸のメタノール性飽和溶液 (0.5 mL) で、つづいてジエチルエーテルで処理した。冷蔵庫中で16時間結晶化させた後、得られた固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、16 mg (54%) の 1 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を白色固体として得た。MS m/z 445; HRMS: C₂₃H₃₅F₃N₂O₃ + H⁺として、計算値: 445.26725; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 445.268。 20

実施例373：1 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化381】



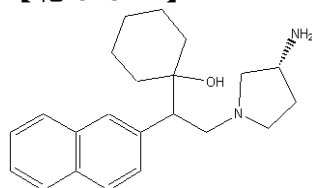
30

【0838】

(実施例372の工程2と同様の方法において) 塩酸塩を調製した後に、実施例372の工程1と同様の方法にて、1 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩をピーク2として単離した。HRMS: C₂₃H₃₅F₃N₂O₃ + H⁺として、計算値: 445.26725; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 445.2687。 40

実施例374：1 - [2 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化382】



【0839】

実施例1の工程1と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (2 - ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸tert-ブチ 50

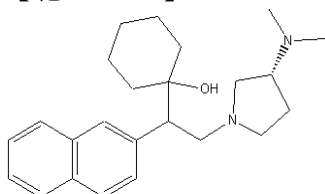
ルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-q) および (3R) - (-) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 453.1; HRMS: $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$ として、計算値: 453.27478; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 453.2732。

【0840】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - [(3R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を { (3R) - 1 - [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O + H^+$ として、計算値: 339.24309; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 339.243。 10

実施例 375: 1 - [2 - [(3R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化383】



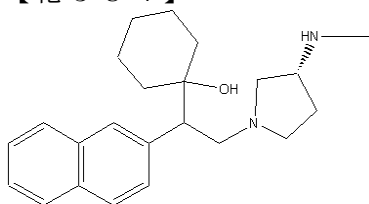
20

【0841】

実施例 36 と同様の方法において、1 - [2 - [(3R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1 - [2 - [(3R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール (実施例 374 を参照のこと) より調製した。MS (ESI) m/z 367.1; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H^+$ として、計算値: 367.27439; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 367.275。

実施例 376: 1 - [2 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化384】



30

【0842】

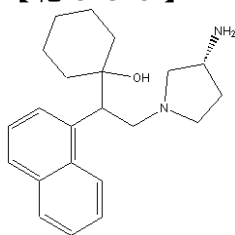
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3R) - 1 - [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチル を (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-q) および (3R) - (-) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 453.1; HRMS: $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$ として、計算値: 453.27478; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 453.2732。 40

【0843】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2-ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を { (3R) - 1 - [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (2-ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 353; HRMS: $C_{23}H_{32}N_2O + H^+$ として、計算値: 353.25874; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 353.2583。 50

実施例 377: 1-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 385】



10

【0844】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{(3R)-1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-ナフチル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-ナフチル) 酢酸 (参考例 1-e) および (3R)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 453.1; HRMS: $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$ として、計算値: 453.27478; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 453.2735。

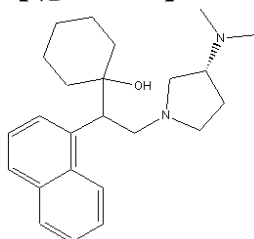
【0845】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を {(3R)-1-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (1-ナフチル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 339; HRMS: $C_{22}H_{30}N_2O + H^+$ として、計算値: 339.24309; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 339.2409。

20

実施例 378: 1-[2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 386】



30

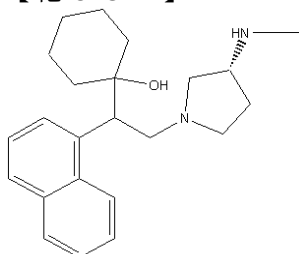
【0846】

実施例 36 と同様の方法において、1-[2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール (実施例 377 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 367.2; HRMS: $C_{24}H_{34}N_2O + H^+$ として、計算値: 367.27439; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 367.2735。

40

実施例 379: 1-[2-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1-(1-ナフチル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 8 7】



【0 8 4 7】

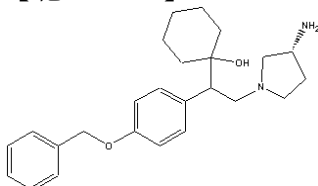
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1 - ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1 - ナフチル) 酢酸 (参考例 1 - e) および (3 R) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 453.1; HRMS: C₂₇H₃₆N₂O₄ + H⁺として、計算値: 453.27478; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 453.2735。

【0 8 4 8】

実施例 13 の工程 2 と同様の方法において、1 - [2 - [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - (1 - ナフチル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 R) - 1 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (1 - ナフチル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS m/z 353; HRMS: C₂₃H₃₂N₂O + H⁺として、計算値: 353.25874; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 353.2578。

実施例 380: 1 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 8 8】



【0 8 4 9】

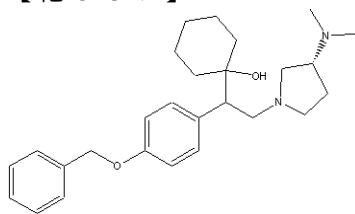
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルを [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - n) および (3 R) - (-) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 509.1; HRMS: C₃₀H₄₀N₂O₅ + H⁺として、計算値: 509.30100; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 509.2988。

【0 8 5 0】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 395; HRMS: C₂₅H₃₄N₂O₂ + H⁺として、計算値: 395.26930; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 395.2684。

実施例 381: 1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 8 9】

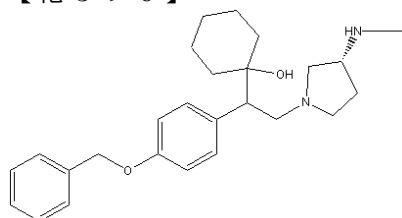


【0 8 5 1】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール (実施例 3 8 0 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 423.1; HRMS: C₂₇H₃₈N₂O₂ + H⁺として、計算値: 423.30060; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 423.3002。

実施例 3 8 2: 1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 9 0】



【0 8 5 2】

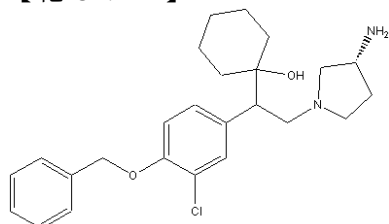
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルを [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1 - n) および (3 R) - (-) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 509.1; HRMS: C₃₀H₄₀N₂O₅ + H⁺として、計算値: 509.30100; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 509.2988。

【0 8 5 3】

実施例 1 3 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS m/z 409; HRMS: C₂₆H₃₆N₂O₂ + H⁺として、計算値: 409.28495; 測定値 (ESI、[M+H]⁺): 409.2876。

実施例 3 8 3: 1 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - クロロフェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 9 1】



【0 8 5 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3 R) - 1 - [[4 - (ベンジルオキシ)

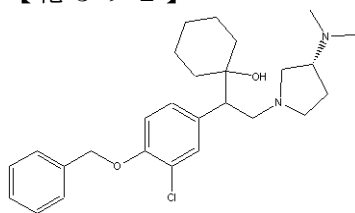
)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルを [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-e e e) および (3R)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 543.0; HRMS: C₃₀H₃₉ClN₂O₅ + H⁺として、計算値: 543.26203; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 543.2637。

【0855】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3R)-1-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 429.1; HRMS: C₂₅H₃₃ClN₂O₂ + H⁺として、計算値: 429.23033; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 429.2306。

実施例 384: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化392】

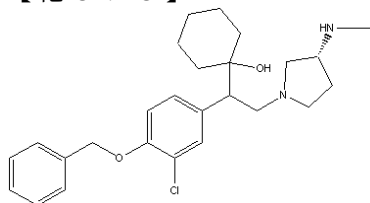


【0856】

実施例 36 と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 383 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 457.1; HRMS: C₂₇H₃₇ClN₂O₂ + H⁺として、計算値: 457.26163; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 457.2608。

実施例 385: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[(3R)-3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化393】



【0857】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{ (3R)-1-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル} カルバミン酸tert-ブチルを [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 1-e e e) および (3R)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ES) m/z 543.0; HRMS: C₃₀H₃₉ClN₂O₅ + H⁺として、計算値: 543.26203; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 543.2637。

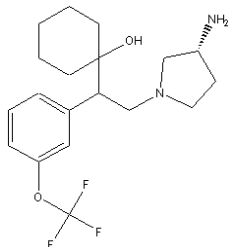
【0858】

実施例13の工程2と同様の方法において、1- {1- [4- (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル] - 2- [(3R) - 3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を { (3R) - 1- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピロリジン-3-イル } カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS m/z 443; HRMS: C₂₆H₃₅ClN₂O₂ + H⁺として、計算値: 443.24598; 測定値 (ESI、[M + H]⁺): 443.2482。

実施例386: 1- {2- [(3R) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化394】



【0859】

実施例1の工程1と同様の方法において、((3R) - 1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルを (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例1-f) および (3R) - () - 3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジンより調製した。MS (ESI) m/z 487.0; HRMS: C₂₄H₃₃F₃N₂O₅ + H⁺として、計算値: 487.24143; 測定値 (ESI、[M + H]⁺): 487.2421。

20

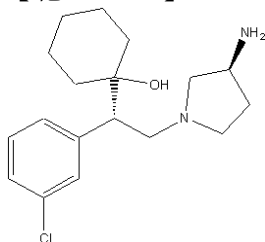
【0860】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- {2- [(3R) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を ((3R) - 1- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル } ピロリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 373; HRMS: C₁₉H₂₇F₃N₂O₂ + H⁺として、計算値: 373.20974; 測定値 (ESI、[M + H]⁺): 373.2097。

30

実施例387: 1- [(1S) - 2- [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化395】



40

【0861】

ラセミ体の1- [2- [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 1- (3-クロロフェニル) エチル] シクロヘキサノール (参考例16) をエタノールに略100 mg/mLの濃度で溶かした。得られた溶液を200 μLの注入容量で超臨界流体クロマトグラフィー装置に注入した。以下の条件を用いて基線分割のエナンチオマーを集めた。各エナンチオマーのエナンチオマー純度を、同じ超臨界流体クロマトグラフィー条件下、Chir

50

alpak AD-H、5 μ 、250 mm x 4.6 mm IDカラムを2.0 mL/分の流速で、分析用超臨界流体クロマトグラフィー (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA) を用いて測定した。

SFC装置: Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)
カラム: Chiralpak AD-H; 5 μ ; 250 mm L x 2.0 mm ID (Chiral Technologies, Inc., Exton, PA, USA)

カラム温度: 35 $^{\circ}\text{C}$

SFC修飾剤: 20% EtOH

流速: 50 mL/分

出口圧: 100 バール

検出因子: 220 nmでのUV

A) {(3S)-1-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルをピーク1で単離した。MS (ESI) m/z 437.2; HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$ として、計算値: 487.2442 + H; 測定値 (ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 487.2428; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9^{\circ}$ (c = 0.010 g/mL, MeOH); CD = +@281 nm。

B) {(3S)-1-[(2S)-2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルをピーク2で単離した。MS (ESI) m/z 437.2; HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}$ として、計算値: 487.2442; 測定値 (ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40^{\circ}$ (c = 0.0095 g/mL, MeOH); CD = -@281 nm。

10

20

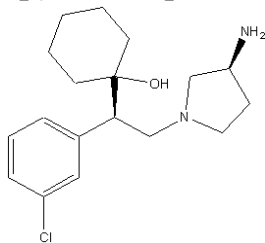
30

【0862】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[(1S)-2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3S)-1-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル (参考例387A)より調製した。MS (ESI) m/z 323; HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O} + \text{H}^+$ として、計算値: 323.18847; 測定値 (ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 323.1883; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16^{\circ}$ (c = 0.011 g/mL, MeOH); CD = +@281 nm。

実施例388: 1-[(1R)-2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化396】



40

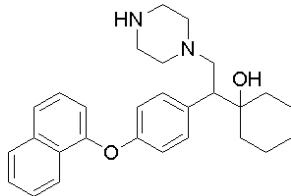
【0863】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[(1R)-2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3-クロロフェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を{(3S)-1-[(2S)-2-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル (実施例387Bを参照)より調製した。MS (ESI) m/z 323.1; HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O} + \text{H}^+$ として、計算値: 323.18847; 測定値 (ESI, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 323.188; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24^{\circ}$ (c = 0.0105 g/mL, MeOH); CD = -@281 nm。

50

実施例 389: 1- {1- [4- (1-ナフチルオキシ) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 397】



【0864】

実施例 400 の工程 1 と同様の方法において、4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4-ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4-ベンジルオキシフェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 27 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 417.1。

10

【0865】

実施例 135 の工程 2 と同様の方法において、4- [2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4-ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 405; MS (ESI) m/z 403; HRMS: $C_{23}H_{36}N_2O_4 + H^+$ として、計算値: 405.27478; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 405.2736。

20

【0866】

4- [2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、0.30 ミリモル)、ナフタレン-1-ボロン酸 (54 mg、0.31 ミリモル) の乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中攪拌溶液に、酢酸銅 (II) (19 mg、0.10 ミリモル)、トリエチルアミン (71 μ L、0.51 ミリモル) および粉末化 4 Å シーブ (100 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌し、その後で該反応物をセライトパッドを介して濾過し、それをジクロロメタン (20 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。生成物を Biotage Horizon (FLASH 25 S、シリカ、10% EtOAc/ヘキサンから 60% EtOAc/ヘキサンまでの勾配) に付して精製し、4- {2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- [4- (1-ナフチルオキシ) フェニル] エチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を無色油として得た。MS (ESI) m/z 531; HRMS: $C_{33}H_{42}N_2O_4 + H^+$ として、計算値: 531.32173; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 531.3203。

30

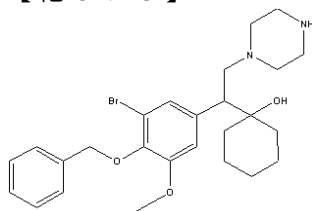
【0867】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1- {1- [4- (1-ナフチルオキシ) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- {2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- [4- (1-ナフチルオキシ) フェニル] エチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 431; HRMS: $C_{28}H_{34}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 431.26930; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 431.2717。

40

実施例 390: 1- {1- [4- (ベンジルオキシ) -3-ブロモ-5-メトキシフェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 9 8】



【0 8 6 8】

実施例 2 6 1 の工程 1 と同様の方法において、1-ブロモ-5-(2,2-ジブロモ-ビニル)-2-ベンジルオキシ-3-メトキシ-ベンゼンを 4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-5-メトキシ-ベンズアルデヒドより調製した。 10

【0 8 6 9】

実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-5-メトキシ-フェニル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを 1-ブロモ-5-(2,2-ジブロモ-ビニル)-2-ベンジルオキシ-3-メトキシ-ベンゼンおよび 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。

【0 8 7 0】

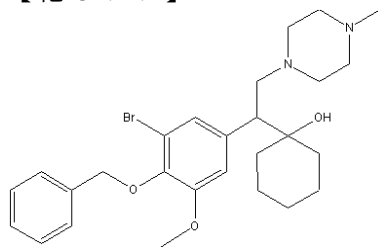
実施例 1 4 1 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-5-メトキシ-フェニル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを 4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-5-メトキシ-フェニル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより調製した。 20

【0 8 7 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-メトキシフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-5-メトキシ-フェニル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより調製した。MS (ESI) m/z 503; HRMS: C₂₆H₃₅BrN₂O₃ + H⁺として、計算値: 503.19038; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 503.1892。 30

実施例 3 9 1: 1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-メトキシフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 3 9 9】

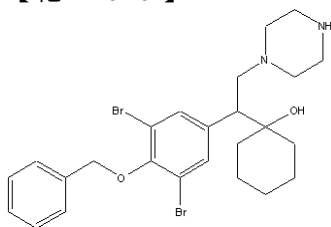


【0 8 7 2】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-メトキシフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-メトキシフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール (実施例 3 9 0 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 517.0; HRMS: C₂₇H₃₇BrN₂O₃ + H⁺として、計算値: 517.20603; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 517.2069。 40

実施例 3 9 2: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジブロモフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 0 0】



【0 8 7 3】

実施例 2 6 1 の工程 1 と同様の方法において、1,3-ジブロモ-5-(2,2-ジブロモ-ビニル)-2-ベンジルオキシ-ベンゼンを 4-ベンジルオキシ-3,5-ジブロモ-ベンズアルデヒドより調製した。 10

【0 8 7 4】

実施例 2 6 1 の工程 2 と同様の方法において、4-[2-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジブロモ-フェニル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを 1,3-ジブロモ-5-(2,2-ジブロモ-ビニル)-2-ベンジルオキシ-ベンゼンおよび 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。

【0 8 7 5】

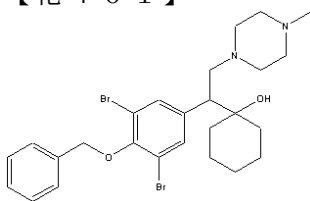
実施例 1 4 1 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジブロモ-フェニル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを 4-[2-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジブロモ-フェニル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより調製した。 20

【0 8 7 6】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジブロモフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[2-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジブロモ-フェニル)-2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより調製した。MS (ESI) m/z 551.0; HRMS: C₂₅H₃₂Br₂N₂O₂ + H⁺として、計算値: 551.09033; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 551.0882。 30

実施例 3 9 3: 1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジブロモフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 0 1】

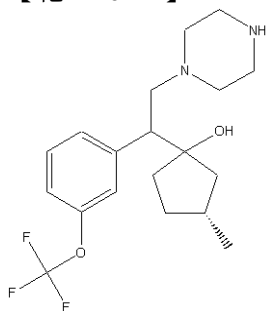


【0 8 7 7】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジブロモフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジブロモフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール (実施例 3 9 2 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 565; HRMS: C₂₆H₃₄Br₂N₂O₂ + H⁺として、計算値: 565.10598; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 565.1088。 40

実施例 3 9 4: (3R)-3-メチル-1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロペンタノール・二塩酸塩

【化 4 0 2】



【0 8 7 8】

10

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(3R)-1-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル] [3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を [(3R)-1-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル] [3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (参考例 1-q q q) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル より調製した。

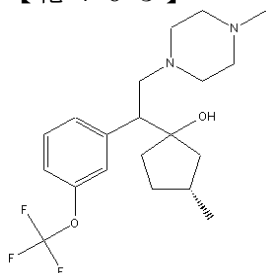
【0 8 7 9】

20

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、(3R)-3-メチル-1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロペンタノール・二塩酸塩 を 4-[(3R)-1-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル] [3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 373; HRMS: $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 373.20974; 測定値 (ESI-FTMS, $[M+H]^+$): 373.20992。

実施例 395: (3R)-3-メチル-1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロペンタノール・二塩酸塩

【化 4 0 3】



30

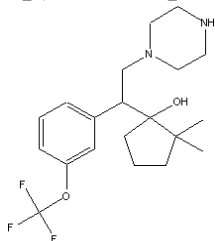
【0 8 8 0】

実施例 24 と同様の方法において、(3R)-3-メチル-1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロペンタノール・二塩酸塩 を (3R)-3-メチル-1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロペンタノール (実施例 394 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 387; HRMS: $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 387.22539; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 387.2275。

40

実施例 396: 2,2-ジメチル-1-{2-ピペラジン-1-イル-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}シクロペンタノール・二塩酸塩

【化 4 0 4】



【0 8 8 1】

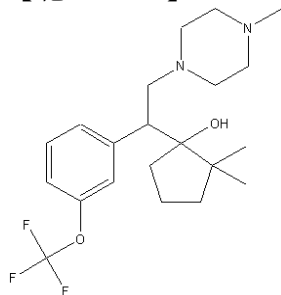
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [2- (1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-シクロペンチル) -2- (3-トリフルオロメトキシ-フェニル) -アセチル] -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを (1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-シクロペンチル) - (3-トリフルオロメトキシ-フェニル) -酢酸 (参考例 1-r r r) および 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルより調製した。 10

【0 8 8 2】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、2,2-ジメチル-1- {2-ピペラジン-1-イル-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロペンタノール・二塩酸塩を 4- [2- (1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-シクロペンチル) -2- (3-トリフルオロメトキシ-フェニル) -アセチル] -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより調製した。MS (ESI) m/z 387; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₂ + H⁺として、計算値: 387.22539; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 387.2275。 20

実施例 397: 2,2-ジメチル-1- {2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロペンタノール・二塩酸塩

【化 4 0 5】

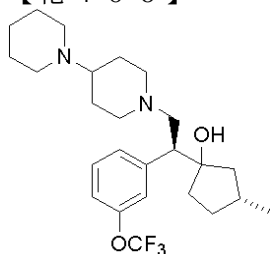


【0 8 8 3】

実施例 24 と同様の方法において、2,2-ジメチル-1- {2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロペンタノール・二塩酸塩を 2,2-ジメチル-1- {2-ピペラジン-1-イル-1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} シクロペンタノール (実施例 396 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 401.2; HRMS: C₂₁H₃₂F₃N₂O₂ + H⁺として、計算値: 401.2416; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 401.2403。 40

実施例 398: (3R) -1- {2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -1- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} -3-メチルシクロペンタノール・二塩酸塩

【化 4 0 6】



【0 8 8 4】

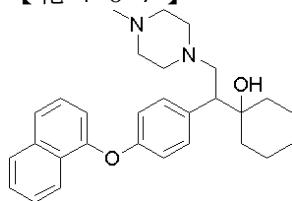
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、(3R) - 1 - { 2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノールを [(3R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロペンチル] [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (参考例 1 - q q q) および N - (4 - ピペリジン) ピペリジンより調製した。 10

【0 8 8 5】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、(3R) - 1 - { 2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノール・二塩酸塩を (3R) - 1 - { 2 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } - 3 - メチルシクロペンタノールより調製した。MS (ESI) m/z 455; HRMS : C₂₅H₃₇F₃N₂O₂ + H⁺として、計算値: 455.28799; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 455.2901。 20

実施例 399: 1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (1 - ナフチルオキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 0 7】

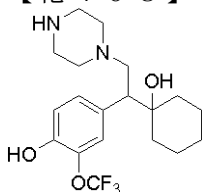


【0 8 8 6】

実施例 24 と同様の方法において、1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (1 - ナフチルオキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [4 - (1 - ナフチルオキシ) フェニル] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール (実施例 389 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 445; HRMS : C₂₉H₃₆N₂O₂ + H⁺として、計算値: 445.28495; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 445.2848。

実施例 400: 4 - [1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェノール・二塩酸塩 40

【化 4 0 8】



【0 8 8 7】

工程 1: 4 - [[4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.7 g、2.87 ミリモル) (実施例 268、工程 5 を参照)、ギ酸アンモニウム (0. 50

9.5 g、15.0ミリモル) および触媒量の炭素上パラジウムの混合物をメタノール (25 mL) 中 50 °C で 1 時間加熱した。この時間の最後に、該溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、30 % 酢酸エチル：ヘキサンで溶出しながらシリカゲルプラグを介して濾過した。濾液を濃縮して、1.02 g の 4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を得た。MS (ESI) m/z 503; HRMS: C₂₄H₃₃F₃N₂O₆ + H⁺ として、計算値: 503.23635; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 503.2343。

【0888】

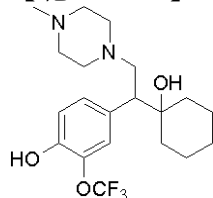
工程 2: 実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-[4-(ヒドロキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を、4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。 10

【0889】

工程 3: 実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、4-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-2-(トリフルオロメトキシ) フェノール・二塩酸塩 を 4-[2-[4-(ヒドロキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル より調製した。MS (ESI) m/z 389; HRMS: C₁₉H₂₇F₃N₂O₃ + H⁺ として、計算値: 389.20465; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 389.2066。 20

実施例 401: 4-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル]-2-(トリフルオロメトキシ) フェノール・二塩酸塩

【化 409】



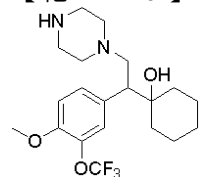
30

【0890】

実施例 24 と同様の方法において、4-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル]-2-(トリフルオロメトキシ) フェノール・二塩酸塩 を 4-[1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-2-(トリフルオロメトキシ) フェノール・二塩酸塩 (実施例 400 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 403; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₃ + H⁺ として、計算値: 403.22030; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 403.2201。 40

実施例 402: 1-{1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 410】



【0891】

工程 1: 4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.35 50

g、0.72ミリモル) (実施例400、工程1を参照) およびヨードメタン(0.16g、1.08ミリモル)のN,N'-ジメチルホルムアミド(5mL)中溶液を炭酸カリウム(0.12g、0.86ミリモル)で処理し、該溶液を室温で16時間攪拌した。ついで、該溶液を水中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合した抽出液を水で2回洗浄し、ついで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して0.31gの4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。該生成物をさらに精製することなく次工程に使用した。

【0892】

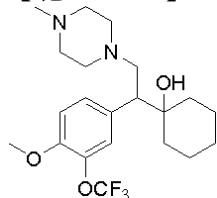
工程2：実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-[4-(メトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。 10

【0893】

工程3：実施例135の工程4と同様の方法において、1-{1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピペラジーン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-[4-(メトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 403; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₃+H⁺として、計算値: 403.22030; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 403.2197。 20

実施例403: 1-[1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化411】



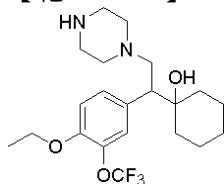
30

【0894】

実施例24と同様の方法において、1-[1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピペラジーン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩(実施例402を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 403; HRMS: C₂₀H₂₉F₃N₂O₃+H⁺として、計算値: 403.22030; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 403.2201。 40

実施例404: 1-{1-[4-エトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピペラジーン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化412】



【0895】

工程1：実施例402の工程1と同様の方法において、4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-エトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジ 50

ン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例400、工程1)およびブromoエタンより調製した。

【0896】

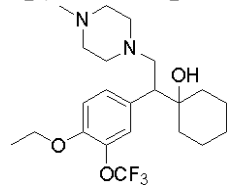
工程2：実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-[4-(エトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-エトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

【0897】

工程3：実施例135の工程4と同様の方法において、1-{1-[4-エトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[2-[4-(エトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ES)m/z 417.1; HRMS: C₂₁H₃₁F₃N₂O₃+H⁺として、計算値: 417.23595; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 417.2354。

実施例405: 1-[1-[4-エトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化413】

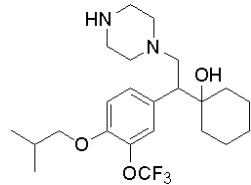


【0898】

実施例24と同様の方法において、1-[1-[4-エトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[4-エトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩(実施例404を参照)より調製した。HRMS: C₂₂H₃₃F₃N₂O₃+H⁺として、計算値: 431.25160; 測定値(ESI, [M+H]⁺): 431.25。

実施例406: 1-{1-[4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化414】



【0899】

工程1：実施例402の工程1と同様の方法において、4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例400、工程1を参照)および臭化イソブチルより調製した。

【0900】

工程2：実施例135の工程3と同様の方法において、4-[2-[4-(イソブトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

10

20

30

40

50

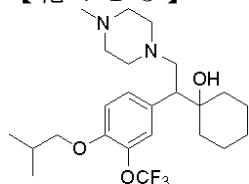
エチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4- { (1-ヒドロキシシクロヘキシル) [4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

【0901】

工程3：実施例135の工程4と同様の方法において、1- { 1- [4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を4- [2- [4-(イソブトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 445; HRMS: C₂₃H₃₅F₃N₂O₃ + H⁺として、計算値: 445.26725; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 445.267。 10

実施例407: 1- [1- [4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化415】

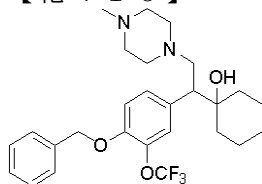


【0902】

実施例24と同様の方法において、1- [1- [4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- { 1- [4-イソブトキシ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例406を参照) より調製した。HRMS: C₂₄H₃₇F₃N₂O₃ + H⁺として、計算値: 459.28290; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 459.2813。 20

実施例408: 1- [1- [4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化416】

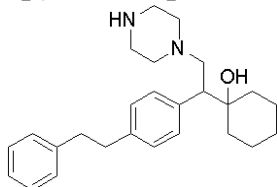


【0903】

実施例24と同様の方法において、1- [1- [4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- { 1- [4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例268を参照) より調製した。MS (ES) m/z 493.3; HRMS: C₂₇H₃₅F₃N₂O₃ + H⁺として、計算値: 493.26725; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 493.2689。 40

実施例409: 1- { 1- [4-(2-フェニルエチル) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 1 7】



【0 9 0 4】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-フェニルエチルフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[4-(2-フェニルエチル)フェニル]酢酸(参考例 I-111)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。 10

【0 9 0 5】

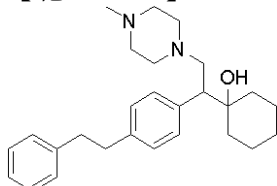
実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-フェニルエチルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-フェニルエチルフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

【0 9 0 6】

実施例 135 の工程 4 と同様の方法において、1-{1-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(2-フェニルエチルフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 393; HRMS: C₂₆H₃₆N₂O+H+として、計算値: 393.29004; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 393.2904。 20

実施例 410: 1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 1 8】

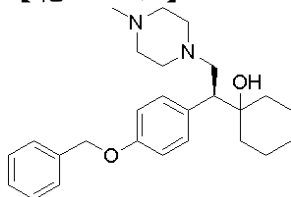


【0 9 0 7】

実施例 24 と同様の方法において、1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩(実施例 409 を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 407; HRMS: C₂₇H₃₈N₂O+H+として、計算値: 407.30569; 測定値 (ESI, [M+H]⁺): 407.3062。 30

実施例 411: 1-[(2S)-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩 40

【化 4 1 9】



【0 9 0 8】

実施例 135 の工程 3 と同様の方法において、4-[2-[4-(ベンジルオキシ)フ 50

エニル] - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4 - [[4 - (ベンジルオキシ) フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 27 を参照) より調製した。

【0909】

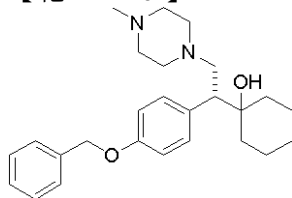
4 - [(2S) - 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4 - [2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルからキラルカラムクロマトグラフィー (Chiral OD-H、100% アセトニトリル、16 ml/分) を介して単離した。[α]_D²⁵ = +29° (c = 0.0097 g/mL、MeOH) ; HRMS : C₃₀H₄₂N₂O₄ + H⁺として、計算値 : 495.32173 ; 測定値 (ESI、[M+H]⁺) : 495.3203。 10

【0910】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [(2S) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記の単離生成物より調製した。[α]_D²⁵ = +36° (c = 0.0094 g/mL、MeOH) ; MS (ESI) m/z 409 ; HRMS : C₂₆H₃₆N₂O₂ + H⁺として、計算値 : 409.28495 ; 測定値 (ESI、[M+H]⁺) : 409.2857。 20

実施例 412 : 1 - [(2R) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 420】



【0911】

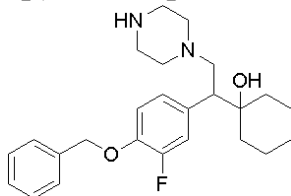
4 - [(2R) - 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4 - [[4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 411 を参照) よりキラルカラムクロマトグラフィー (Chiral OD-H、100% アセトニトリル、16 ml/分) を介して単離した。[α]_D²⁵ = -27° (c = 0.0097 g/mL、MeOH) ; MS (ESI) m/z 495。 30

【0912】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [(2R) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を上記の単離生成物より調製した。MS (ESI) m/z 409 ; HRMS : C₂₆H₃₆N₂O₂ + H⁺として、計算値 : 409.28495 ; 測定値 (ESI、[M+H]⁺) : 409.2873。 40

実施例 413 : 1 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3-フルオロフェニル] - 2 - ピペラジン-1-イルエチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 2 1】



【0 9 1 3】

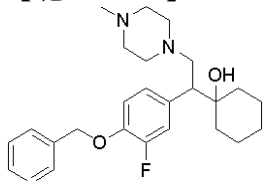
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを [4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 I-mm) および 1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 527。 10

【0 9 1 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 413; HRMS: $C_{25}H_{33}FN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 413.25988; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 413.2593。 20

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

【化 4 2 2】

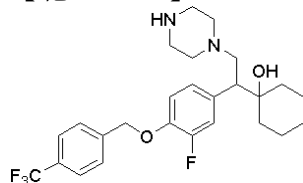


【0 9 1 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 4 1 3 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 427.1; HRMS: $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 427.27553; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 427.2756。 30

実施例 4 1 5: 1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] オキシ} フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 2 3】



【0 9 1 6】

工程 1: 実施例 4 0 0 の工程 1 と同様の方法において、4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 4 1 3 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 437; MS (ESI) m/z 40

435。

【0917】

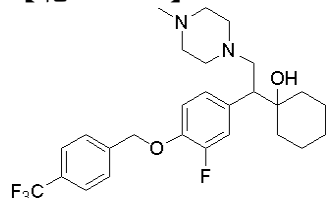
工程2：実施例402の工程1と同様の方法において、4-[(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび4-トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS(ESI)m/z 595。

【0918】

工程3：実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS(ESI)m/z 481; HRMS: $C_{26}H_{32}F_4N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 481.24727; 測定値(ESI, $[M+H]^+$): 481.2492。

実施例416: 1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化424】

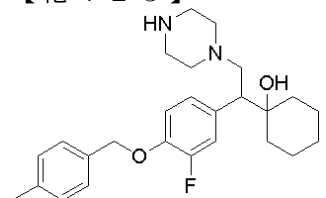


【0919】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩(実施例415を参照)より調製した。MS(ESI)m/z 495; HRMS: $C_{27}H_{34}F_4N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 495.26292; 測定値(ESI, $[M+H]^+$): 495.2659。

実施例417: 1-(1-{3-フルオロ-4-[(4-メチルベンジル)オキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化425】



【0920】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-[(3-フルオロ-4-{[4-(メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例415、工程1を参照)および4-メチルベンジルブロミドより調製した。MS(ESI)m/z 541.2。

10

20

30

40

50

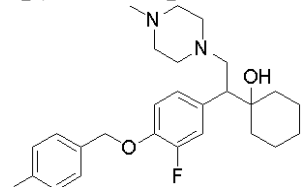
【0921】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(3-フルオロ-4-{[4-(メチル)ベンジル]オキシ}フェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 427; HRMS: $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 427.27553; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 427.2776。

実施例418: 1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化426】



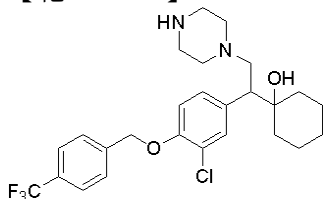
【0922】

実施例24と同様の方法において、1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-(3-フルオロ-4-{[4-(メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例417を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 441; HRMS: $C_{27}H_{37}FN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 441.29118; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 441.2941。

20

実施例419: 1-[1-(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-2-ピペラジン-1-イルエチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化427】



30

【0923】

実施例400の工程1と同様の方法において、4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (実施例292、工程1を参照) より調製した。

40

【0924】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-[(3-クロロ-4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび4-トリフルオロメチルベンジルプロミドより調製した。MS m/z 611。

【0925】

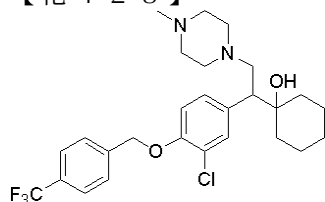
実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-(3-クロロ-4-{[4-(トリ

50

リフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(3 - クロロ - 4 - {[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 497; HR MS: $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 497.21771; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 497.2176。

実施例 420: 1 - [1 - (3 - クロロ - 4 - {[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 428】



10

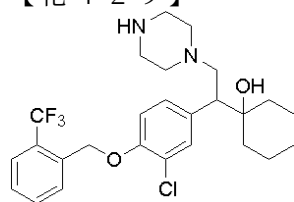
【0926】

実施例 24 と同様の方法において、1 - [1 - (3 - クロロ - 4 - {[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - [1 - (3 - クロロ - 4 - {[4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 419 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 511。

20

実施例 421: 1 - [1 - (3 - クロロ - 4 - {[2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 429】



30

【0927】

実施例 402 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(3 - クロロ - 4 - {[2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [(3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 419 を参照) および 2 - トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS (ESI) m/z 611。

40

【0928】

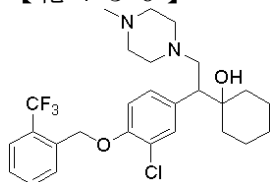
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - [1 - (3 - クロロ - 4 - {[2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [(3 - クロロ - 4 - {[2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 497; HR MS: $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 497.21771; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 497.22。

実施例 422: 1 - [1 - (3 - クロロ - 4 - {[2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

50

ノール・二塩酸塩

【化 4 3 0】

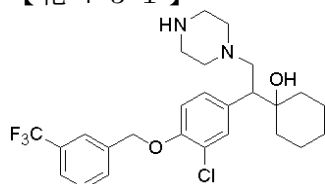


【0 9 2 9】

実施例 2 4 と同様の方法において、1- [1- (3-クロロ-4- { [2- (トリフル
オロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル)
エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [1- (3-クロロ-4- { [2- (トリ
 フルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] シ
 クロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 4 2 1 を参照) より調製した。MS (ESI) m/
 z 511; HRMS: $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 511.
 23336; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 511.2314。

実施例 4 2 3: 1- [1- (3-クロロ-4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル
] オキシ} フェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸
塩

【化 4 3 1】



【0 9 3 0】

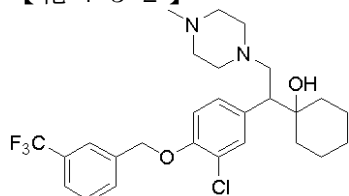
実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4- [(3-クロロ-4- { [3- (ト
リフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) ア
セチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4- [(3-クロロ-4-ヒドロキ
 シフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸
 tert-ブチル (実施例 4 1 9 を参照) および 3-トリフルオロメチルベンジルブロミドより
 調製した。

【0 9 3 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [1- (3-クロロ-4- { [3- (ト
リフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) - 2- ピペラジン-1-イルエチル]
シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [(3-クロロ-4- { [3- (トリフルオロメチ
 ル) ベンジル] オキシ} フェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラ
 ジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。HRMS: $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$
 として、計算値: 497.21771; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 4
 97.2203。

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

【化 4 3 2】



【0 9 3 2】

10

20

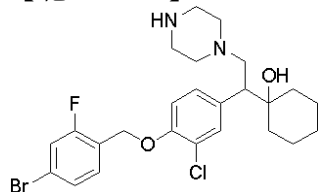
30

40

50

実施例 2 4 と同様の方法において、1- [1- (3-クロロ-4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 1- [1- (3-クロロ-4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) -2-ピペラジン-1-イルエチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 4 2 3 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 511; HRMS: $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 511.23336; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 511.231。

実施例 4 2 5: 1- (1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] -3-クロロフェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩
【化 4 3 3】



【0 9 3 3】

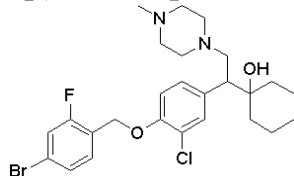
実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4- [{4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] -3-クロロフェニル} (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル を 4- [(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 4 1 9 を参照) および 4-ブロモ-2-フルオロベンジルブロミドより調製した。MS (ESI) m/z 639。

【0 9 3 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- (1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] -3-クロロフェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩 を 4- [{4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] -3-クロロフェニル} (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 525; HRMS: $C_{25}H_{31}BrClFN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 525.13142; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 525.1335。

実施例 4 2 6: 1- [1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] -3-クロロフェニル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 3 4】



【0 9 3 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1- [1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] -3-クロロフェニル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール を 1- (1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] -3-クロロフェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 4 2 1 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 539; HRMS: $C_{26}H_{33}BrClFN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 539.14707; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 539.1453。

実施例 4 2 7: 1- {1- [3-クロロ-4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

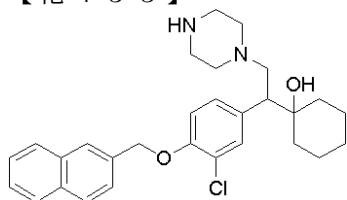
10

20

30

40

【化 4 3 5】



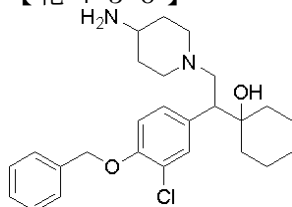
【0 9 3 6】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、{1-[[3-クロロ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル} を 4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 4 1 9 を参照) および 2-クロロメチルナフタレンより調製した。MS (ESI) m/z 6 3 9。 10

【0 9 3 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-[[3-クロロ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 を {1-[[3-クロロ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル} より調製した。MS (ESI) m/z 4 7 9; HRMS: $C_{29}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 479.24598; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 479.2481。 20
実施例 4 2 8: 1-{2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 3 6】



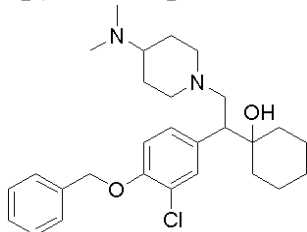
【0 9 3 8】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、{1-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチル} を [4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 e e e) および 4-N-boc-アミノピペリジンより調製した。MS m/z 5 5 7; HRMS: $C_{31}H_{41}ClN_2O_5 + H^+$ として、計算値: 557.27768; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 557.2805。 30

【0 9 3 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、{2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 を {1-[[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 4 4 3; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 443.24598; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 443.2461。 40
実施例 4 2 9: 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル]-2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール

【化 4 3 7】

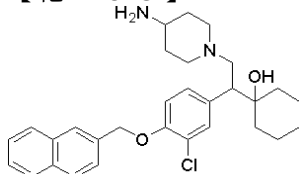


【0940】

実施例 36 と同様の方法において、1- {1- [4- (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル] - 2- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を {2- (4-アミノピペリジン-1-イル) - 1- [4- (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 428 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 471; HRMS: $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 471.27728; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 471.2786。

実施例 430: 1- {2- (4-アミノピペリジン-1-イル) - 1- [3-クロロ-4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 3 8】



【0941】

実施例 400 の工程 1 と同様の方法において、{1- [(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを {1- [[4- (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチル (実施例 428 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 467; MS (ESI) m/z 465。

【0942】

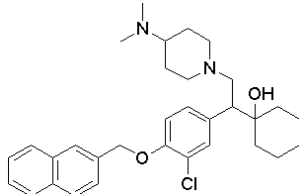
実施例 402 の工程 1 と同様の方法において、{1- [[3-クロロ-4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを {1- [(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルおよび 2-クロロメチルナフタレンより調製した。MS (ES) m/z 607.1。

【0943】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- (4-アミノピペリジン-1-イル) - 1- [3-クロロ-4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1- [[3-クロロ-4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 493; HRMS: $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 493.26163; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 493.2599。

実施例 431: 1- {1- [3-クロロ-4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] - 2- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 3 9】

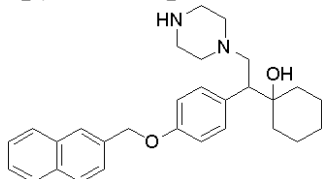


【0 9 4 4】

実施例 3 6 と同様の方法において、1 - { 1 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ナフチルメトキシ) フェニル] - 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ナフチルメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール・二塩酸塩 (実施例 4 3 0 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 521; HRMS: $C_{32}H_{41}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 521.29293; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 521.2932。

実施例 4 3 2: 1 - { 1 - [4 - (2 - ナフチルメトキシ) フェニル] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール

【化 4 4 0】



【0 9 4 5】

実施例 4 0 0 の工程 1 と同様の方法において、4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (4 - ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (4 - ベンジルオキシフェニル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 2 7 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 417.1。

【0 9 4 6】

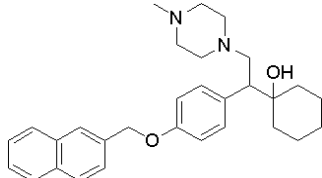
実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [4 - (2 - ナフチルメトキシ) フェニル] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - [(1 - ヒドロキシシクロヘキシル) (4 - ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル および 2 - ブロモメチルナフタレンより調製した。MS m/z 559。

【0 9 4 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - { 1 - [4 - (2 - ナフチルメトキシ) フェニル] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノールを 4 - { (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) [4 - (2 - ナフチルメトキシ) フェニル] アセチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル より調製した。MS (ES) m/z 445.1; HRMS: $C_{29}H_{36}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 445.28495; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 445.2838。

実施例 4 3 3: 1 - { 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (2 - ナフチルメトキシ) フェニル] エチル } シクロヘキサノール

【化 4 4 1】



10

20

30

40

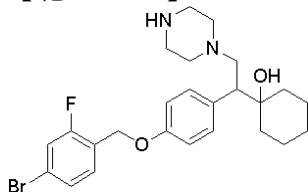
50

【0948】

実施例24と同様の方法において、1- {2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- [4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノールを1- {1- [4- (2-ナフチルメトキシ) フェニル] -2-ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール (実施例432を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 459.1; HRMS: $C_{30}H_{38}N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 459.30060; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 459.2996。

実施例434: 1- (1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノール

【化442】



10

【0949】

実施例402の工程1と同様の方法において、4- [{4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4-ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (実施例432を参照) および4-ブロモ-2-フルオロベンジルブロミドより調製した。MS (ESI) m/z 605.0。

20

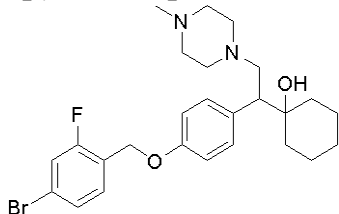
【0950】

実施例1の工程2と同様の方法において、1- (1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノールを4- [{4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 491; HRMS: $C_{25}H_{32}BrFN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 491.17039; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 491.1695。

30

実施例435: 1- [1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化443】



40

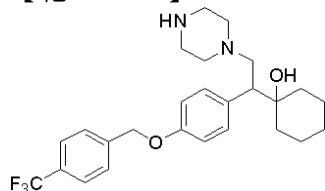
【0951】

実施例24と同様の方法において、1- [1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を1- (1- {4- [(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノール (実施例434を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 505.0; HRMS: $C_{26}H_{34}BrFN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 505.18604; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 505.1839。

実施例436: 1- [2-ピペラジン-1-イル-1- (4- { [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

50

【化 4 4 4】



【0 9 5 2】

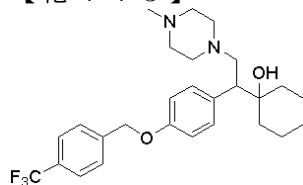
実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例 4 3 2 を参照）および4-トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS (ESI) m/z 577.0。

【0 9 5 3】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 463。

実施例 4 3 7：1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 4 5】

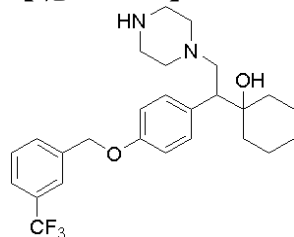


【0 9 5 4】

実施例 2 4 と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール（実施例 4 3 6 を参照）より調製した。MS (ESI) m/z 477；HRMS： $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 、477.27234；測定値 (ESI、 $[M+H]^+$)：477.2702。

実施例 4 3 8：1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 4 6】



【0 9 5 5】

実施例 4 0 2 の工程 1 と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-

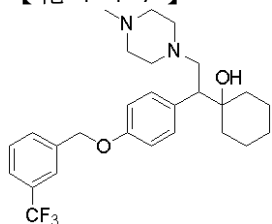
ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (実施例 4 3 2を参照) および 4-トリフルオロメチルベンジルブロミドより調製した。MS (ESI) m/z 577。

【0956】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [2-ピペラジン-1-イル-1- (4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 463; HRMS: $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 463.25669; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 463.2576。 10

実施例 439: 1- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- (4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 447】



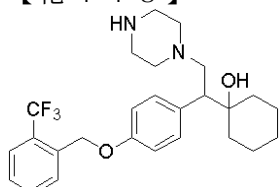
20

【0957】

実施例 24 と同様の方法において、1- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- (4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- [2-ピペラジン-1-イル-1- (4- { [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) エチル] シクロヘキサノール (実施例 438を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 477; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ として、計算値: 477.27234; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 477.2708。 30

実施例 440: 1- [2-ピペラジン-1-イル-1- (4- { [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 448】



【0958】

実施例 402 の工程 1 と同様の方法において、4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4- { [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4-ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (実施例 432を参照) および 1-ブロモメチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンより調製した。MS (ESI) m/z 577。 40

【0959】

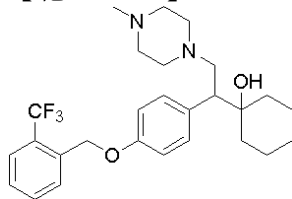
実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- [2-ピペラジン-1-イル-1- (4- { [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4- { [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ} フェニル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 463.3; HRMS: $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 50

$N_2 O_2 + H+$ として、計算値：463.25669；測定値（ESI-FT/MS、 $[M+H]^+$ ）：463.2574。

実施例441：1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

酸塩

【化449】



10

【0960】

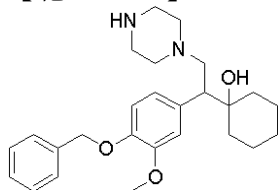
実施例24と同様の方法において、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[2-ピペラジン-1-イル-1-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)エチル]シクロヘキサノール（実施例440を参照）より調製した。

MS (ESI) m/z 477；HRMS： $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H+$ として、計算値：477.27234；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：477.2738。

20

実施例442：1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化450】



【0961】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸（参考例I-nnn）および1-ピペラジincarボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 539.1。

30

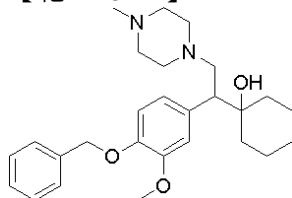
【0962】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ES) m/z 425.2；HRMS： $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H+$ として、計算値：425.27987；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：425.2805。

40

実施例443：1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化451】



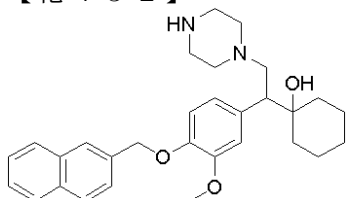
50

【0963】

実施例24と同様の方法において、1-[1-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール(実施例442を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 439.2; HRMS: $C_{27}H_{38}N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 439.29552; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 439.2944。
 実施例444: 1-{1-[3-メトキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化452】

10



【0964】

実施例400の工程1と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例442を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 447.0。

20

【0965】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-メトキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび2-ブロモメチルナフタレンより調製した。MS (ESI) m/z 589.1。

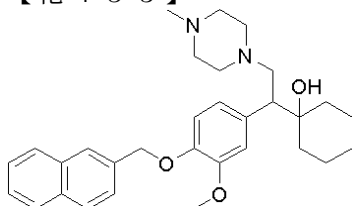
【0966】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-{1-[3-メトキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-{(1-ヒドロキシシクロヘキシル)[3-メトキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]アセチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 475; HRMS: $C_{30}H_{38}N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 475.29552; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 475.2938。
 実施例445: 1-[1-[3-メトキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化453】

40



【0967】

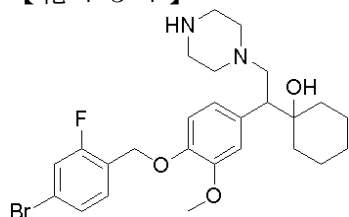
実施例24と同様の方法において、1-[1-[3-メトキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-{1-[3-メトキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール(実施例444を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 489; HRMS: $C_{31}H_{40}N_2O_3 + H^+$ として

50

、計算値：489.31117；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：489.3126。

実施例446：1-（1-（4-（4-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）-2-ピペラジン-1-イルエチル）シクロヘキサノール

【化454】



10

【0968】

実施例402の工程1と同様の方法において、4-（4-（4-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）アセチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを4-（1-ヒドロキシシクロヘキシル）（4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル）アセチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例444を参照）および4-ブロモ-2-フルオロベンジルブロミドより調製した。MS（ESI） m/z 635。

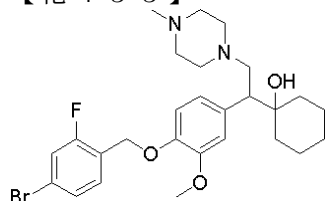
【0969】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-（1-（4-（4-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）-2-ピペラジン-1-イルエチル）シクロヘキサノールを4-（4-（4-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）（1-ヒドロキシシクロヘキシル）アセチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。MS（ES） m/z 521.0；HRMS：C₂₆H₃₄BrFN₂O₃+H⁺として、計算値：521.18096；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：521.1846。

20

実施例447：1-（1-（4-（4-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）シクロヘキサノール

【化455】



30

【0970】

実施例24と同様の方法において、1-（1-（4-（4-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）シクロヘキサノールを1-（1-（4-（4-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）オキシ）-3-メトキシフェニル）-2-ピペラジン-1-イルエチル）シクロヘキサノール（実施例446を参照）より調製した。MS（ES） m/z 534.9；HRMS：C₂₇H₃₆BrFN₂O₃+H⁺として、計算値：535.19661；測定値（ESI、 $[M+H]^+$ ）：535.196。

40

実施例448：1-（1-（3-メトキシ-4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）フェニル）-2-ピペラジン-1-イルエチルシクロヘキサノール・二塩酸塩

COc1cc(OC2C(CCC2)O)ccc(OC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)c1CN3CCCCC3

実施例 402 の工程 1 と同様の方法において、 $4 - [(1 - \text{ヒドロキシシクロヘキシル}) (3 - \text{メトキシ} - 4 - \{ [4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{オキシ} \} \text{フェニル}) \text{アセチル}] \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボン酸 tert} - \text{ブチル}$ を $4 - [(1 - \text{ヒドロキシシクロヘキシル}) (4 - \text{ヒドロキシ} - 3 - \text{メトキシフェニル}) \text{アセチル}] \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボン酸 tert} - \text{ブチル}$ (実施例 444 を参照) および 4 - トリフルオロメチルベンジルプロミドより調製した。MS (ES) m/z 607.0。

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、 $\frac{1 - [1 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - \{ [4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{オキシ}} \text{フェニル}) - 2 - \text{ピペラジン} - 1 - \text{イルエチル}]}{1}$ シクロヘキサノール・二塩酸塩を $4 - [(1 - \text{ヒドロキシシクロヘキシル}) (3 - \text{メトキシ} - 4 - \{ [4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{オキシ}} \text{フェニル}) \text{アセチル}] \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボン酸 tert-ブチル}$ より調製した。MS (ESI) m/z 493; HRMS: $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 493.26725; 測定値 (ESI, $[M+H]^+$): 493.2701。

20

CN1CCN(CC1Cc2c(O)c(OC)c(OCc3ccc(C(F)(F)F)cc3)c2)C4CCCCC4O

実施例 2 4 と同様の方法において、 $\frac{1 - [1 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - \{ [4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{オキシ} \} \text{フェニル}) - 2 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{エチル}]}{シクロヘキサノール \cdot \text{二塩酸塩}}$ を $1 - [1 - (3 - \text{メトキシ} - 4 - \{ [4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{オキシ} \} \text{フェニル}) - 2 - \text{ピペラジン} - 1 - \text{イルエチル}]$ シクロヘキサノール（実施例 4 4 8 を参照）より調製した。MS (ESI) m/z 507; HRMS: $C_{28}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$ として、計算値: 507.28290; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 507.2808。

40

Nc1ccn(cc1)CN(Cc2cc(OC(=O)c3ccccc3)cc(OC(=O)c4ccccc4)c2)C5(O)CCCCC5

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、 $\{1 - [2 - (4 - \text{ベンジルオキシ} - 3 - \text{メ}$ 50

トキシフェニル) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルを [4-(ベンジルオキシ) - 3-メトキシフェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸 (参考例 n n n) および 4-N-b o c-アミノピペリジンより調製した。MS (ES) m/z 553.2。

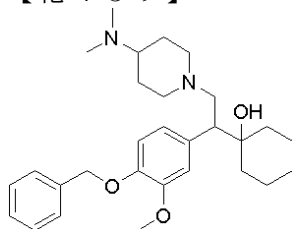
【0975】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - {2 - (4-アミノピペリジン-1-イル) - 1 - [4-(ベンジルオキシ) - 3-メトキシフェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を {1 - [2 - (4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル) - 2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - アセチル] - ピペリジン-4-イル} - カルバミン酸 tert-ブチルエステルより調製した。MS (ES) m/z 439.2。

10

実施例 451: 1 - {1 - [4-(ベンジルオキシ) - 3-メトキシフェニル] - 2 - [4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 459】



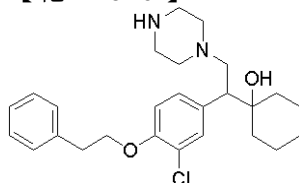
【0976】

実施例 36 と同様の方法において、1 - {1 - [4-(ベンジルオキシ) - 3-メトキシフェニル] - 2 - [4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - {2 - (4-アミノピペリジン-1-イル) - 1 - [4-(ベンジルオキシ) - 3-メトキシフェニル] エチル} シクロヘキサノール (実施例 450 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 467.1。

20

実施例 452: 1 - {1 - [3-クロロ-4-(2-フェニルエトキシ) フェニル] - 2 - ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 460】



30

【0977】

実施例 402 の工程と同様の方法において、4 - [[3-クロロ-4-(2-フェニルエトキシ) フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4 - [(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 419 を参照) および 2-フェニルエチルブロミドより調製した。MS (ESI) m/z 557。

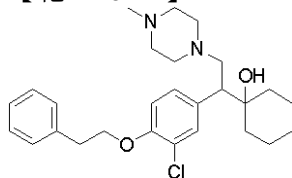
40

【0978】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - {1 - [3-クロロ-4-(2-フェニルエトキシ) フェニル] - 2 - ピペラジン-1-イルエチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [[3-クロロ-4-(2-フェニルエトキシ) フェニル] (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 443; HRMS: C₂₆H₃₅ClN₂O₂ として、計算値: 442.23870; 測定値 (ESI, [H+M]⁺): 443.2483。

実施例 453: 1 - [1 - [3-クロロ-4-(2-フェニルエトキシ) フェニル] - 2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 6 1】



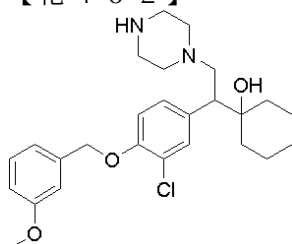
【0 9 7 9】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [1 - [3 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエトキシ) フェニル] - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - { 1 - [3 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエトキシ) フェニル] - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル } シクロヘキサノール (実施例 4 5 1 を参照) より調製した。HRMS : $C_{27}H_{37}ClN_2O_2$ として、計算値 : 456.25435 ; 測定値 (ESI、[H+M]⁺) : 457.2629。

10

実施例 4 5 4 : 1 - (1 - { 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 6 2】



20

【0 9 8 0】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [{ 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを [3 - クロロ - 4 - (3 - メトキシベンジルオキシ) - フェニル] - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 酢酸 (参考例 I - o o o) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 573。

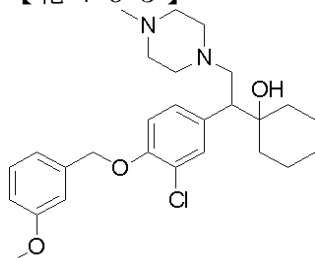
30

【0 9 8 1】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - (1 - { 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [{ 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 459。

実施例 4 5 5 : 1 - [1 - { 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 6 3】



40

【0 9 8 2】

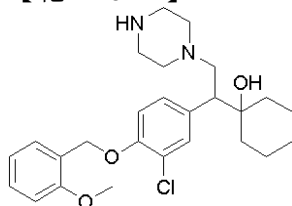
実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [1 - { 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル } - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - (1 - { 3 - クロロ - 4 - [(3 - メトキシベンジル) オ

50

キシ] フェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) シクロヘキサノール (実施例 4 5 4 を参照) より調製した。MS (ESI) m/z 473; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$ として、計算値: 473.25655; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 473.259。

実施例 4 5 6: 1 - (1 - {3 - クロロ - 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 6 4】



10

【0 9 8 3】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4 - [{3 - クロロ - 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル} (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを [3 - クロロ - 4 - (2 - メトキシベンジルオキシ) - フェニル] - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 酢酸 (参考例 I - p p p を参照) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 573。

20

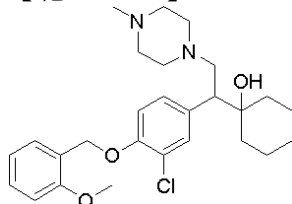
【0 9 8 4】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1 - (1 - {3 - クロロ - 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4 - [{3 - クロロ - 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル} (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) アセチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 459; HRMS: $C_{26}H_{35}ClN_2O_3 + H^+$ として、計算値: 459.24090; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 459.2444。

実施例 4 5 7: 1 - [1 - {3 - クロロ - 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル} - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化 4 6 5】



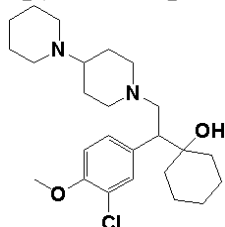
【0 9 8 5】

実施例 2 4 と同様の方法において、1 - [1 - {3 - クロロ - 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル} - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1 - (1 - {3 - クロロ - 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] フェニル} - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) シクロヘキサノール (実施例 4 5 6 を参照) より調製した。MS (ES) m/z 473.3; HRMS: $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$ として、計算値: 473.25655; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 473.2582。

40

実施例 4 5 8: 1 - [2 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 1 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 6 6】



【0 9 8 6】

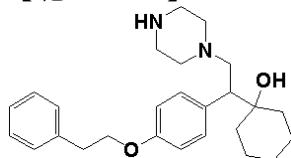
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1-〔2-(1,4'-ビピペリジン-1'-
イル)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル〕シクロヘキ
サノールを (3-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)
 酢酸 (参考例 1-t t t) および 4-ピペリジノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 449 ($[M+H]^+$)。 10

【0 9 8 7】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-〔2-(1,4'-ビピペリジン-1'-
イル)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)エチル〕シクロヘキサノール・二
塩酸塩を 1-〔1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-2-(3-クロロ-4-メトキシ
フェニル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エタノンより調製した。MS (ESI) m/z 435; HRMS: $C_{25}H_{39}ClN_2O_2 + H^+$ として、計算値: 435.27728; 測定値 (ESI、 $[M+H]^+$): 435.2785。 20

実施例 459: 1-{1-〔4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-ピペラジン
-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 6 7】



【0 9 8 8】

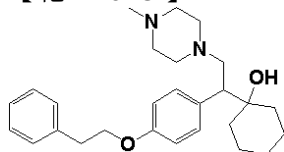
実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4-〔(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (
4-(2-フェニルエトキシ)フェニル)アセチル〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-
ブチルを 1-ヒドロキシシクロヘキシル-(4-フェネチルオキシフェニル)酢酸 (参
考例 1-u u u) および 1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 523 ($[M+H]^+$)。 30

【0 9 8 9】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1-{1-〔4-(2-フェニルエトキシ)
フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4-〔
(1-ヒドロキシシクロヘキシル) (4-(2-フェニルエトキシ)フェニル)アセチル
〕ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルより調製した。

実施例 460: 1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-〔4-(2-フェ
ニルエトキシ)フェニル〕エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩 40

【化 4 6 8】



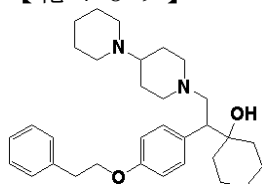
【0 9 9 0】

実施例 24 と同様の方法において、1-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-
1-〔4-(2-フェニルエトキシ)フェニル〕エチル}シクロヘキサノール・二塩酸塩
 を 1-{1-〔4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-2-ピペラジン-1-イルエ 50

チル} シクロヘキサノール（実施例 459 を参照）より調製した。MS（APCI） m/z 423。

実施例 461：1- {2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -1- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 469】



10

【0991】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1- {2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -1- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールを 1-ヒドロキシシクロヘキシル) - (4-フェネチルオキシフェニル) 酢酸（参考例 1-u u u）および 4-ピペリジノピペリジンより調製した。MS（ESI） m/z 505（ $[M+H]^+$ ）。

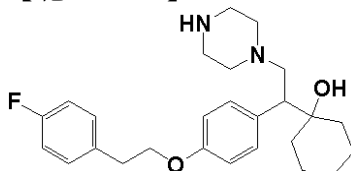
【0992】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- {2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -1- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチル} シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1- {2- (1,4'-ビピペリジン-1'-イル) -1- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] -2-オキソエチル} シクロヘキサノールより調製した。MS（ESI） m/z 491。

20

実施例 462：1- (1- {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] フェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 470】



30

【0993】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] フェニル} アセチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル] を {4- [2- (4-フルオロフェニル) -エトキシ] -フェニル} - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -酢酸（参考例 1-v v v）および 1-ピペラジノカルボン酸 tert-ブチルより調製した。MS（ESI） m/z 541（ $[M+H]^+$ ）。

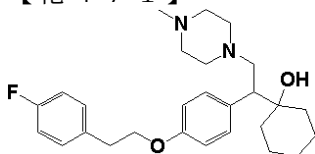
【0994】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1- (1- {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] フェニル} -2-ピペラジン-1-イルエチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩を 4- [(1-ヒドロキシシクロヘキシル {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] フェニル} アセチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル] より調製した。MS（ES） m/z 427.2。

40

実施例 463：1- [1- {4- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] フェニル} -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 471】



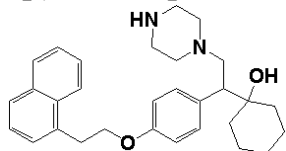
50

【0995】

実施例24と同様の方法において、1-[1-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-(1-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール(実施例462を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 441。

実施例464: 1-(1-{4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化472】



10

【0996】

実施例1の工程1と同様の方法において、4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル{4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル}アセチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル](1-ヒドロキシシクロヘキシル)-[4-(2-ナフタレン-1-イルエトキシ)-フェニル]-酢酸(参考例1-www)および1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルより調製した。MS (ESI) m/z 573 ($[M+H]^+$)。

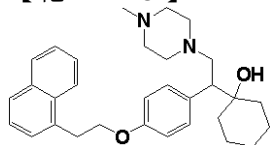
【0997】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(1-{4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を4-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル{4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル}アセチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル]より調製した。MS (ESI) m/z 458 ($[M+H]^+$)。

20

実施例465: 1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-{4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化473】



30

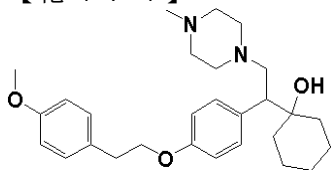
【0998】

実施例24と同様の方法において、1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-{4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-(1-{4-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル}-2-ピペラジン-1-イルエチル)シクロヘキサノール(実施例464を参照)より調製した。MS (ESI) m/z 473 ($[M+H]^+$)。

実施例466: 1-[1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

40

【化474】



【0999】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-[1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-{4-[2-(4-メトキシ

50

ーフェニル)ーエトキシ]ーフェニル}ー酢酸(参考例1-x x x)および1-メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 467 ([M+H]⁺)。

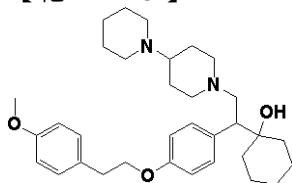
【1000】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 453 ([M+H]⁺)。

実施例467: 1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩

10

【化475】



【1001】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-オキソエチル)シクロヘキサノールを(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ーフェニル}ー酢酸(参考例1-x x x)および4-ピペリジノピペリジンより調製した。MS (ESI) m/z 535 ([M+H]⁺)。

20

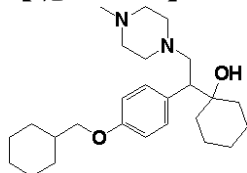
【1002】

実施例1の工程2と同様の方法において、1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}エチル)シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-(2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-1-{4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル}-2-オキソエチル)シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 521 ([M+H]⁺)。

実施例468: 1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩

30

【化476】



【1003】

実施例1の工程1と同様の方法において、1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]シクロヘキサノールを(4-シクロヘキシルメトキシフェニル)-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-酢酸(参考例1-y y y)および1-メチルピペラジンより調製した。MS (ESI) m/z 429 ([M+H]⁺)。

40

【1004】

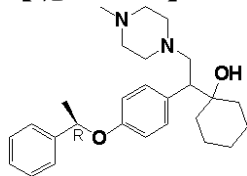
実施例1の工程2と同様の方法において、1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]シクロヘキサノール・二塩酸塩を1-[1-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]シクロヘキサノールより調製した。MS (ESI) m/z 415 ([M+H]⁺)。

実施例469: 1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-{4-[(1R)

50

－1－フェニルエトキシ〕フェニル} エチル) シクロヘキサノール・二塩酸塩

【化 4 7 7】



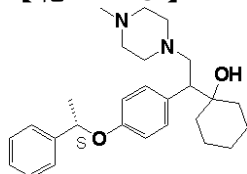
【1 0 0 5】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1－（2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－{4－〔（1 R）－1－フェニルエトキシ〕フェニル} アセチル）シクロヘキサノールを（1－ヒドロキシシクロヘキシル）－〔4－（（1 R）－1－フェニルエトキシフェニル）酢酸（参考例 1－z z z）および 1－メチルピペラジンより調製した。MS（ESI） m/z 437（ $[M+H]^+$ ）。 10

【1 0 0 6】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1－（2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－{4－〔（1 R）－1－フェニルエトキシ〕フェニル} エチル）シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1－（2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－{4－〔（1 R）－1－フェニルエトキシ〕フェニル} アセチル）シクロヘキサノール・二塩酸塩より調製した。MS（ESI） m/z 423（ $[M+H]^+$ ）。
実施例 470：1－（2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－{4－〔（1 S）－1－フェニルエトキシ〕フェニル} エチル）シクロヘキサノール・二塩酸塩 20

【化 4 7 8】



【1 0 0 7】

実施例 1 の工程 1 と同様の方法において、1－（2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－{4－〔（1 S）－1－フェニルエトキシ〕フェニル} アセチル）シクロヘキサノールを（1－ヒドロキシシクロヘキシル）－〔4－（（1 S）－1－フェニルエトキシフェニル）酢酸（参考例 1－a a a a）および 1－メチルピペラジンより調製した。MS（ESI） m/z 437（ $[M+H]^+$ ）。 30

【1 0 0 8】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法において、1－（2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－{4－〔（1 S）－1－フェニルエトキシ〕フェニル} エチル）シクロヘキサノール・二塩酸塩を 1－（2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－1－{4－〔（1 S）－1－フェニルエトキシ〕フェニル} アセチル）シクロヘキサノールより調製した。MS（ESI） m/z 423（ $[M+H]^+$ ）。 40

細胞系、培養試薬およびアッセイ

【1 0 0 9】

ヒト hNE T を用いて安定してトランスフェクトされた MDC K－N e t 6 細胞（Pacholczyk, T., R.D. Blakely および S.G. Amara, Nature, 1991, 350（6316）：350－4 頁）を高グルコース DMEM（Gibco、カタログ番号 11995）、10% FBS（透析され、熱不活化された FBS、US Bio-Technologies、Lot FBD1129HI）および 500 μ g/ml G418（Gibco、カタログ番号 10131）を含有する成長培地で培養した。300,000 個/T75 フラスコの細胞をプレートし、週に 2 回細胞を分割させた。ATCC から JAR 細胞系（ヒト胎盤絨毛癌）（カタログ番号 HTB－144）を購入した。該細胞を RPMI 1640（Gibco、カタログ番号 72400）、10% FBS 50

S (Irvine、カタログ番号 3000)、1%ピルビン酸ナトリウム (Gibco、カタログ番号 1136) および 0.25%グルコース含有の成長培地にて培養した。250,000 個/T75 フラスコの細胞をプレートし、週に 2 回細胞を分割させた。すべてのアッセイにおいて、ウォーレス (Wallac) 96-ウェル滅菌プレート (PerkinElmer、カタログ番号 3983498) にて細胞を培養した。

ノルエピネフリン (NE) 吸収アッセイ

【1010】

一日目に、3,000 個/ウェルの細胞を成長培地にてプレートし、セルインキュベーター (37°C、5%CO₂) 中に維持した。二日目に、成長培地を 0.2 mg/ml のアスコルビン酸および 10 μM パージリン含有の 200 μl のアッセイバッファー (25 mM HEPES; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2.5 mM CaCl₂; 1.2 mM MgSO₄; 2 mg/ml のグルコース (pH 7.4、37°C)) と置換した。200 μl のアッセイバッファーと一緒に細胞を含有するプレートを、化合物を添加する前に、37°C で 10 分間平衡状態とした。デシプラミンの DMSO 中ストック溶液 (10 mM) を調製し、細胞を含有する 3 つのウェルに 1 μM の最終試験濃度にてデリバーした。これらのウェルからのデータを用いて非特異的 NE 吸収 (最小 NE 吸収) を明確にした。DMSO 中の試験化合物 (10 mM) を調製し、試験範囲 (1 ないし 10000 nM) に応じてアッセイバッファーで希釈した。25 μL のアッセイバッファー (最大 NE 吸収) または試験化合物を細胞を 200 μl のアッセイバッファー中に含有する 3 つのウェルに直接加えた。試験化合物を含むアッセイバッファー中の細胞を 37°C で 20 分間インキュベートした。アッセイバッファーにて希釈された [³H] NE (120 nM 最終アッセイ濃度) を 25 μl のアリコートにて各ウェルにデリバーして NE 吸収を開始させ、プレートを 5 分間 (37°C) インキュベートした。該プレートから上澄をデカントして反応を停止させた。細胞含有のプレートを 200 μl のアッセイバッファー (37°C) で 2 回洗浄し、遊離放射性リガンドを除去した。ついで、該プレートを反転させ、2 分間乾燥させ、ついで再度反転させ、さらに 10 分間風乾させた。細胞を 25 μl の 0.25 N NaOH 溶液 (4°C) に溶解させ、振盪テーブルに置き、5 分間激しく振盪させた。細胞溶解の後、75 μl のシンチレーションカクテルを各ウェルに加え、該プレートをフィルムテープで密封した。該プレートを振盪テーブルに戻し、最低 10 分間激しく振盪させ、有機溶液と水溶液の適切な分配を確保した。該プレートをウォーレスマイクロベータカウンター (Wallac Microbeta counter) (PerkinElmer) にて計数し、未処理 cpm データを集めた。

セロトニン (5-HT) 吸収アッセイ

【1011】

先行文献 (Prasad ら、Placenta、1996.17 (4): 201-7) を用いて、JAR 細胞系を用いる 5-HT 機能再吸収についての方法を修飾した。一日目に、成長培地 (10% FBS を含む RPMI 1640) を含有する 96-ウェルプレートに 15,000 個/ウェルの細胞をプレートし、セルインキュベーター (37°C、5%CO₂) 中に維持した。二日目に、細胞をスタウロスポリン (40 nM) で刺激し、5-HT トランスポーター [17] の発現を向上させた。3 日目、アッセイの 2 時間前に細胞をセルインキュベーターから取り出し、室温に維持して成長培地を外界の酸素濃度と平衡状態に維持した。その後、成長培地を 0.2 mg/ml のアスコルビン酸および 10 μM パージリン含有の 200 μl のアッセイバッファー (25 mM HEPES; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2.5 mM CaCl₂; 1.2 mM MgSO₄; 2 mg/ml グルコース (pH 7.4、37°C)) と置換した。パロキセチン (AHR-4389-1) の DMSO 中ストック溶液 (10 mM) を調製し、細胞を含有する 3 つのウェルに 1 μM の最終試験濃度にてデリバーした。これらのウェルからのデータを用いて非特異的 5-HT 吸収 (最小 5-HT 吸収) を明確にした。DMSO 中の試験化合物 (10 mM) を調製し、試験範囲 (1 ないし 10000 nM) に応じてアッセイバッファーで希釈した。25 μL のアッセイバッファー (最大 5-HT 吸収) または試験化合物を細胞を 200 μl のアッセイ

バッファー中に含有する3つのウェルに直接加えた。細胞を試験化合物と一緒に10分間(37℃)インキュベートした。アッセイバッファーにて希釈された15 nMの最終試験濃度の $[^3\text{H}]$ ヒドロキシトリプタミン・クレアチニン硫酸塩を25 μl のアリコートにて各ウェルにデリバーして反応を開始させた。細胞を反応混合物と一緒に5分37℃にてインキュベートした。アッセイバッファーをデカントして5-H T吸収反応を停止させた。細胞を200 μl のアッセイバッファー(37℃)で2回洗浄し、遊離放射性リガンドを除去した。プレートを反転させ、2分間乾燥させ、ついで再度反転させ、さらに10分間風乾させた。その後、細胞を25 μl の0.25 N NaOH(4℃)に溶解させ、振盪テーブルに置き、5分間激しく振盪させた。細胞溶解の後、75 μl のシンチレーションカクテルをウェルに加え、該プレートをフィルムテープで密封し、最低10分間振盪テーブルに戻した。該プレートをウォーレスマイクロベータカウンター(PerkinElmer)にて計数し、未処理 c p m データを集めた。 10

結果の評価

【1012】

各実験について、ウォーレスマイクロベータカウンターから収集した c p m 値のデータ・ストリームを、マイクロソフトエクセル統計適用プログラムにダウンロードした。EC₅₀ 値の計算を、ワイス・バイオメトリックス・デパートメントにより作成された、変換両側ロジスティック用量応答プログラムを用いて行った。統計プログラムは、結合または吸収の最大を示すウェル(アッセイバッファー)からの平均 c p m 値と、結合または吸収の最小を示すウェル(1 μM のデシプラミン(h N E T)または1 μM のパロキセチン(h S E R T))からの平均 c p m 値とを用いる。EC₅₀ 値の推定を対数スケールで終え、そのラインを最大および最小結合または吸収値の間で適合させた。各データを最大および最小結合または吸収値を基礎とする平均パーセントに正規化させることですべてのグラフィックデータ表示を作成した。複数の実験から報告される EC₅₀ 値は、各実験からの未処理のデータをプールし、そのプールされたデータを一の実験として分析することで算定された。 20

【1013】

その結果を表1にて報告する。

【表 1 - 1】

表 1

実施例	%阻害@1 μ M (hNET)	hNET EC ₅₀ (nM)
1	93	18
5	97	160
21	86	57
45	44	
53	34	
56	36	
59	33	
63	26	
64	28	
68	23	
69	26	
76	22	
89	15	
91	14	
97	5	
100	4	
102	3	
106	2	
109	0	
141	94	240
142	51	
143	47	
144	86	100
145	38	
146	82	120
154	32	
155	21	
156	55	720
159	88	25
258	91	
259	20	
260	75	
261	60	
262	19	
269	41	
270	13	

10

20

30

40

【表 1 - 2】
(表 1 の続き)

2 7 1	2 7	
2 7 2	4 4	
2 7 9	1 6	
2 8 1	9 1	
3 2 8	5 . 1	
3 3 3	1 6	
3 3 7	4 . 8	
3 3 8	2 4 . 5	

10

【 1 0 1 4 】

本明細書において分子量などの物理的特性または化学式などの化学的特性について一定の範囲がある場合、半発明はその中の具体的な形態のいずれのコンビネーションおよびサブコンビネーションも包含するものである。

【 1 0 1 5 】

本願明細書中に引用されているか、または開示されている特許、特許出願および刊行物の開示は、各々、その内容を出典明示により本明細書の一部とする。

【 1 0 1 6 】

当業者であれば、数値の変形および修飾が本発明の好ましい実施形態を作り出し得ることを、本願発明の精神を逸脱することなく、かかる変形および修飾をなし得ることを理解するであろう。したがって、添付した特許請求の範囲は、本願発明の真の精神および範囲内にあるような、かかるすべての均等なバリエーションを含むことを意図とするものである。

20

【図面の簡単な説明】

【 1 0 1 7 】

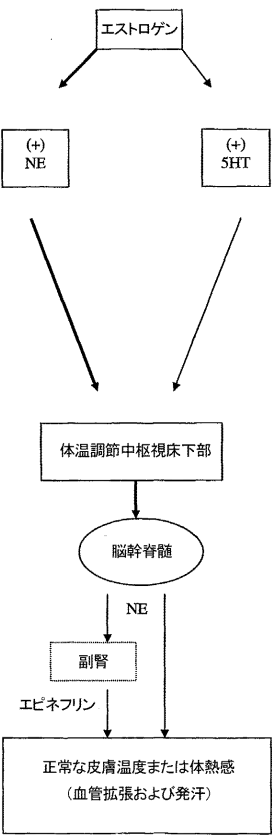
【図 1】ノルエピネフリン／セロトニン介在の体温調節におけるエストロゲン作用の概観を示す。

【図 2】ノルエピネフリンおよびセロトニンと、その個々の受容体（5-H T_{2a}、α₁ および α₂ - アドレナリン作動性受容体）の相互作用を示す。

30

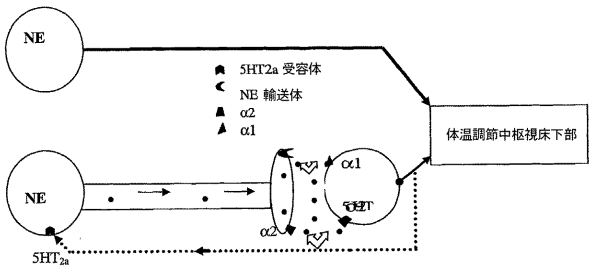
【 図 1 】

FIGURE 1



【 図 2 】

FIGURE 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/033671												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/496 C07D295/092 C07D241/04														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 94/21610 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED; ASHWELL, MARK, ANTONY; CLIFFE, IAN, ANTH) 29 September 1994 (1994-09-29) page 6, line 34 - page 7, line 26; claims; examples</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 92/06082 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 16 April 1992 (1992-04-16) page 9, line 11 - page 13; claims; examples</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 94/21610 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED; ASHWELL, MARK, ANTONY; CLIFFE, IAN, ANTH) 29 September 1994 (1994-09-29) page 6, line 34 - page 7, line 26; claims; examples	1-38	Y	WO 92/06082 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 16 April 1992 (1992-04-16) page 9, line 11 - page 13; claims; examples	1-38		----- -/-	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	WO 94/21610 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED; ASHWELL, MARK, ANTONY; CLIFFE, IAN, ANTH) 29 September 1994 (1994-09-29) page 6, line 34 - page 7, line 26; claims; examples	1-38												
Y	WO 92/06082 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 16 April 1992 (1992-04-16) page 9, line 11 - page 13; claims; examples	1-38												
	----- -/-													
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.														
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 11 February 2005		Date of mailing of the international search report 23/02/2005												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavriliu, D												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/033671

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAMIKI, TAKAYUKI ET AL: "Diphenyl(alkyl)piperazines or homopiperazines and dopamine reuptake inhibitors containing them" XP002317273 retrieved from STN Database accession no. 1998:535773 compounds with rn: 212828-72-3P, 212828-73-4p, 212828-74-5p, 212828-77-8p, 212828-72-3 abstract & JP 10 218866 A2 (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC., JAPAN) 18 August 1998 (1998-08-18)	1-38
Y	EP 0 310 268 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 April 1989 (1989-04-05) page 24, line 35 - page 26, line 19; claims	1-38
Y	STEARNS V ET AL: "Hot flushes" LANCET, XX, XX, vol. 360, no. 9348, 7 December 2002 (2002-12-07), pages 1851-1861, XP004397574 ISSN: 0140-6736 the whole document	1-38
A	WO 97/44329 A (TEIJIN LIMITED; SHIOTA, TATSUKI; YAMAGAMI, SHINSUKE; KATAOKA, KENICHI) 27 November 1997 (1997-11-27) page 126, line 34 - page 132, line 8; claims; examples 124-131, 154, 156	1-38
A	LOPRINZI C L ET AL: "PILOT EVALUATION OF VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE FOR THE THERAPY OF HOT FLASHES IN CANCER SURVIVORS" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, GRUNE AND STRATTON, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 7, July 1998 (1998-07), pages 2377-2381, XP000997950 ISSN: 0732-183X the whole document	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/033671

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 15-37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/033671

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9421610	A	29-09-1994	AT 170841 T	15-09-1998
			AU 6216394 A	11-10-1994
			DE 69413213 D1	15-10-1998
			DE 69413213 T2	06-05-1999
			DK 690845 T3	22-02-1999
			EP 0690845 A1	10-01-1996
			ES 2122245 T3	16-12-1998
			WO 9421610 A1	29-09-1994
			JP 8508031 T	27-08-1996
			US 5693642 A	02-12-1997
			ZA 9401934 A	18-09-1995
WO 9206082	A	16-04-1992	AT 132495 T	15-01-1996
			AU 645853 B2	27-01-1994
			AU 8654491 A	28-04-1992
			CA 2070173 A1	04-04-1992
			DE 69116127 D1	15-02-1996
			DE 69116127 T2	15-05-1996
			DK 502169 T3	05-02-1996
			EP 0502169 A1	09-09-1992
			ES 2081495 T3	01-03-1996
			WO 9206082 A1	16-04-1992
			GB 2248449 A ,B	08-04-1992
			GR 3018623 T3	30-04-1996
			IE 913472 A1	08-04-1992
			JP 5502682 T	13-05-1993
			JP 3085708 B2	11-09-2000
			KR 228608 B1	01-11-1999
			NZ 240050 A	25-02-1993
			PT 99135 A ,B	31-08-1992
			US 5346896 A	13-09-1994
JP 10218866	A2	18-08-1998	JP 10218866 A	18-08-1998
EP 0310268	A	05-04-1989	US 4826844 A	02-05-1989
			AT 101140 T	15-02-1994
			AU 2215588 A	06-04-1989
			CA 1301757 C	26-05-1992
			DE 3887614 D1	17-03-1994
			DE 3887614 T2	11-05-1994
			EP 0310268 A2	05-04-1989
			ES 2061670 T3	16-12-1994
			GB 2210366 A ,B	07-06-1989
			IE 60916 B1	24-08-1994
			JP 1121281 A	12-05-1989
			ZA 8806798 A	30-05-1990
WO 9744329	A	27-11-1997	JP 9309877 A	02-12-1997
			AT 209192 T	15-12-2001
			AU 731187 B2	29-03-2001
			AU 3135497 A	09-12-1997
			CA 2256492 A1	27-11-1997
			DE 69709647 D1	21-02-2002
			DE 69709647 T2	07-11-2002
			EP 0914319 A1	12-05-1999
			JP 2002503210 T	29-01-2002
			WO 9744329 A1	27-11-1997
			US 6686353 B1	03-02-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 213/36	(2006.01)	C 0 7 D 213/36
C 0 7 D 211/48	(2006.01)	C 0 7 D 211/48
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/12	(2006.01)	A 6 1 P 15/12
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04

(31)優先権主張番号 10/963,064

(32)優先日 平成16年10月12日(2004.10.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ユージーン・ジョン・トライバルスキー

アメリカ合衆国19006ペンシルベニア州ハンティンドン・バレー、マナー・ロード3432番

(72)発明者 ペイジ・エリン・マヘイニー

アメリカ合衆国19465ペンシルベニア州ポッツタウン、フリー・レイン4番

(72)発明者 ロリ・ダニエル・クリム

アメリカ合衆国19131ペンシルベニア州フィラデルフィア、プレジデンシャル・ブルバード・ナンバー2510、4040番

(72)発明者 ジョゼフ・ピーター・サバトゥッチ

アメリカ合衆国19426ペンシルベニア州カレッジビル、ハント・クラブ・ドライブ84番

(72)発明者 ゲイリー・ポール・スタック

アメリカ合衆国19002ペンシルベニア州アンブラー、ブルックフィールド・レイン525番

Fターム(参考) 4C031 BA06

4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF24

4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA27 CB02 CB10 DA01 FA01 FA32

FA37

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA02 GA04 GA07 GA08 GA12

MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA05	ZA08	ZA12	ZA36	ZA66	ZA81
ZA94	ZC10	ZC11	ZC21	ZC35					
4C204	BB01	CB03	DB15	EB02	FB03	GB01			