

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5753179号
(P5753179)

(45) 発行日 平成27年7月22日(2015.7.22)

(24) 登録日 平成27年5月29日(2015.5.29)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 213/64	(2006.01)	C07D 213/64	C S P
C07D 241/04	(2006.01)	C07D 241/04	
C07D 295/12	(2006.01)	C07D 295/12	A
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	

請求項の数 36 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-536427 (P2012-536427)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月26日 (2011.9.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2011/071830
 (87) 国際公開番号 WO2012/043445
 (87) 国際公開日 平成24年4月5日 (2012.4.5)
 審査請求日 平成26年8月13日 (2014.8.13)
 (31) 優先権主張番号 特願2010-215403 (P2010-215403)
 (32) 優先日 平成22年9月27日 (2010.9.27)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100113583
 弁理士 北野 範子
 (74) 代理人 100153039
 弁理士 今村 真有
 (74) 代理人 100161160
 弁理士 竹元 利泰
 (74) 代理人 100164460
 弁理士 児玉 博宣
 (74) 代理人 100119622
 弁理士 金原 玲子

最終頁に続く

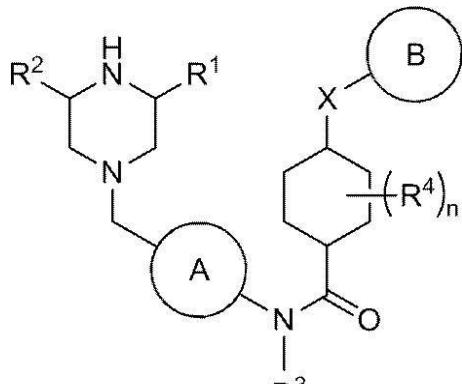
(54) 【発明の名称】シクロヘキサン誘導体化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、Aは、フェニレン基(C1-3アルキル基、C1-3アルコキシ基、ハロゲン原子で1-3個置換されていてもよい)を示し、Bは窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なる1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基(該複素環基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)、C6-10アリール基(該アリール基は、置換基群

から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)又はC3-10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)を示し、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R²は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R³はC1-6アルキル基、C3-10シクロアルキル基、C1-3アルコキシC1-3アルキル基又はC1-3ヒドロキシアルキル基を示し、R⁴は水素原子、C1-6アルキル基又はハロゲン原子を示し、nは1乃至4の整数を示し、Xはメチレン、-O-、-NH-、-N(C1-3アルキル)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-又は単結合を示す。

(置換基群)

ハロゲン原子、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基(該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されていてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されていてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C3-C10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、

C1-C6ハロアルキル基(該ハロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基(該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、C1-C6アミノアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルコキシ基、C6-C10アリールオキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1-C6脂肪族アシル基、アミノ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C10シクロアルキルアミノ基、C1-C6ジアルキルアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、C1-C6脂肪族アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基、C6-C10アリール基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項2】

AがC1-3アルキル基で1-3個置換されていてもよいフェニレン基である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】

Bが窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基(該複素環基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)又はC6-10アリール基(該アリール基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)である、請求項1又は2に記載の化合物若しくはその薬理上許容される塩。

【請求項4】

Bが置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良いピリジル基又は置換

10

20

30

40

50

基群から選択される基で1乃至5個置換されても良いフェニル基である、請求項1又は2に記載の化合物若しくはその薬理上許容される塩。

【請求項5】

R^1 がC1-3アルキル基である、請求項1乃至4のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】

R^2 が水素原子である、請求項1乃至5のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】

R^3 がC1-3アルキル基である、請求項1乃至6のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。 10

【請求項8】

R^4 が水素原子である、請求項1乃至7のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

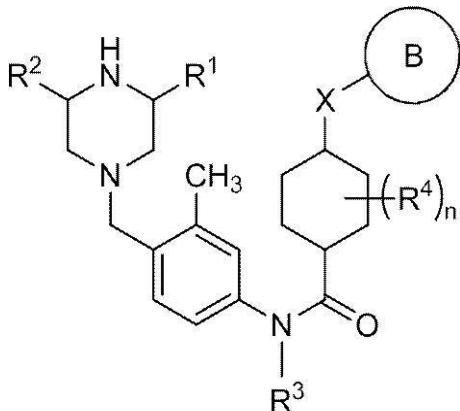
【請求項9】

X が-O-又は-NH-である、請求項1乃至8のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬理上許容される塩。

【請求項10】

下記一般式(IA)

【化2】



(IA)

[式中、Bは窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基(該複素環基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されても良い)、C6-10アリール基(該アリール基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されても良い)又はC3-10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されても良い)を示し、

R^1 は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、 R^2 は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、 R^3 はC1-6アルキル基、C3-10シクロアルキル基、C1-3アルコキシC1-3アルキル基又はC1-3ヒドロキシアルキル基を示し、 R^4 は水素原子、C1-6アルキル基又はハロゲン原子を示し、nは1乃至4の整数を示し、Xはメチレン、-O-、-NH-、-N(C1-3アルキル)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-又は単結合を示す。 40

(置換基群)

ハロゲン原子、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシリ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基(該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同 50

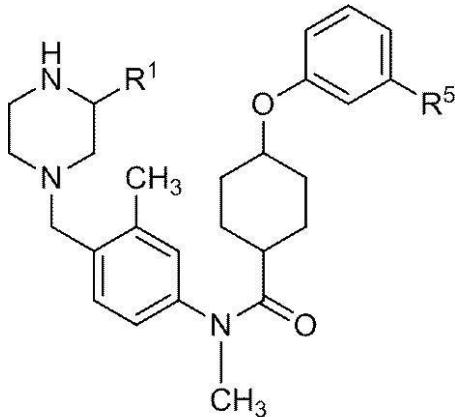
一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C3-C10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、

C1-C6ハロアルキル基(該ハロアルキル基は、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基(該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、C1-C6アミノアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルコキシ基、C6-C10アリールオキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1-C6脂肪族アシル基、アミノ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C10シクロアルキルアミノ基、C1-C6ジアルキルアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、C1-C6脂肪族アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基、C6-C10アリール基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 1】

下記一般式(ⅠB)

【化 3】



(IB)

[式中、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R⁵は置換基群から選択される基を示す。]

(置換基群)

ハロゲン原子、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基(該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されていてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されていてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄

10

20

30

40

50

から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C3-C10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、

C1-C6ハロアルキル基(該ハロアルキル基は、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基(該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、C1-C6アミノアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルコキシ基、C6-C10アリールオキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1-C6脂肪族アシル基、アミノ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C10シクロアルキルアミノ基、C1-C6ジアルキルアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、C1-C6脂肪族アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基、C6-C10アリール基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。10

【請求項12】

R¹がメチル基である、請求項10又は11に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。20

【請求項13】

R⁵が、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基(該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されていてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されていてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C1-C6ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基(該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシリル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)である、請求項11又は12に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。30

【請求項14】

trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-[5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル
40

ル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)フェニル]酢酸エチル又はその薬理上許容される塩。

【請求項 15】

trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-({3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)ベンジルメチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)フェニル]エチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート、trans-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチルピペラジン-1-イル)メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩。 10

【請求項 16】

trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩。

【請求項 17】

trans-4-[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩。 20

【請求項 18】

trans-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩。 30

【請求項 19】

trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩。

【請求項 20】

trans-4-({3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩。 40

【請求項 21】

3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)ベンジルメチルカーバメート又はその薬理上許容される塩。

【請求項 22】

2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)フェニル]エチルカーバメート又はその薬理上許容される塩。

【請求項 23】

2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート又はその薬理上許容される塩。

【請求項 24】

2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート又はその薬理上許容される塩。

【請求項 25】

薬理上許容される塩が、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマ-ル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩、マレイン酸塩、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩及びアスパラギン酸塩から選択される1つである、請求項1乃至24のいずれか一つに記載の化合物の薬理上許容される塩。

10

【請求項 26】

薬理上許容される塩が、塩酸塩又は酒石酸塩である、請求項1乃至24のいずれか一つに記載の化合物の薬理上許容される塩。

【請求項 27】

trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-((3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル)アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド、3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)ベンジルメチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]エチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート。

20

30

【請求項 28】

請求項1乃至27のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

40

【請求項 29】

請求項1乃至27のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する運動性低下に伴う胃腸障害の治療薬又は予防薬。

【請求項 30】

請求項1乃至27のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺又は便秘の治療薬若しくは予防薬。

【請求項 31】

請求項1乃至27のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病性胃不全麻痺の治療薬。

50

【請求項 3 2】

請求項 1 乃至 2 7 のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する機能性便秘の治療薬。

【請求項 3 3】

請求項 1 乃至 2 7 のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する便秘型過敏性腸症候群の治療薬。

【請求項 3 4】

請求項 1 乃至 2 7 のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する胃食道逆流症、機能性ディスペプシア、過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺、便秘、オピオイド誘発性腸機能障害、麻痺性イレウス、術後消化管麻痺の治療薬又は予防薬。10

【請求項 3 5】

運動性低下に伴う胃腸障害の予防薬又は治療薬を製造するための、請求項 1 乃至 2 7 のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

【請求項 3 6】

便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺又は機能性便秘の予防薬若しくは治療薬を製造するための、請求項 1 乃至 2 7 のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

20

【0 0 0 1】

本発明は、薬理活性を有する新規なシクロヘキサン誘導体化合物、それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物及びさまざまな障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【0 0 0 2】

更に本発明の上記化合物又はその薬理上許容される塩は、Gタンパク質共役型受容体受容体（GPR）38に対しアゴニスト作用を有するため、GPR38により媒介される状態または障害の治療剤もしくは予防剤として使用するための上記化合物又はその薬理上許容される塩を提供する。特に、本発明は、運動性低下に伴う胃腸障害、例えば、胃食道逆流症（GERD）（特に、非びらん性胃食道逆流症（NERD））、機能性ディスペプシア（FD）、過敏性腸症候群（特に便秘型過敏性腸症候群（IBS-C））のような機能性腸障害、糖尿病性胃不全麻痺、便秘（特に、機能性便秘）、オピオイド誘発性腸機能障害、麻痺性イレウス、術後消化管麻痺（特に、術後腸閉塞）、強皮症に伴う消化器症状等の治療薬及び／又は予防薬（好適にはIBS-Cのような機能性腸障害、糖尿病性胃不全麻痺、便秘の治療薬及び／又は予防薬である）、さらには経口腸管洗浄によるバリウム注腸X線検査前処置の補助剤として使用するための上記化合物又はその薬理上許容される塩を提供する。30

【0 0 0 3】

更に、本発明は上記化合物を有効成分として含有する上記疾病の予防薬若しくは治療薬、上記化合物を有効成分として含有する上記疾病的予防若しくは治療のための組成物、上記疾病的予防若しくは治療のための医薬を製造するための上記化合物の使用、又は上記化合物の薬理的な有効量を哺乳動物（好適には人間である）に投与する上記疾病的予防若しくは治療方法に関する。40

【背景技術】**【0 0 0 4】**

GPR38は、ペプチドモチリンに対して高親和性を有する7回膜貫通Gタンパク質共役受容体であり、GPR38のアゴニストは、モチリンの活性を模倣すると考えられている。

【0 0 0 5】

GPR38アゴニスト活性の測定方法、GPR38アゴニスト活性を有する低分子化合物とその胃腸障害の治療への有用性については、一般に知られており、特許文献1～3などに記載がある。

【0 0 0 6】

50

また、ウサギのマグヌスを用いた試験による胃腸障害の評価方法についても一般的に知られており、非特許文献1などに記載がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2008/729号パンフレット(対応する米国公開公報番号：第2008/27065号, 第2009/192160号)

【特許文献2】国際公開第2007/144400号パンフレット(対応する米国公開公報番号：第2009/131453号)

【特許文献3】国際公開第2009/68552号パンフレット(対応する米国公開公報番号：第2010/0256364号) 10

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Pharmacology, 79(3), pp137-148, 2007年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表わされる化合物がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたGPR38アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、胃腸障害等に関連する病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。 20

【0010】

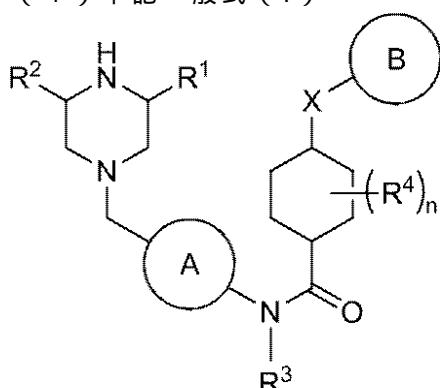
即ち、本発明は、運動性低下に伴う胃腸障害、例えば、GERD、FD、過敏性腸症候群のような機能性腸障害、糖尿病性胃不全麻痺、便秘、オピオイド誘発性腸機能障害、麻痺性イレウス、術後消化管麻痺、強皮症に伴う消化器症状等などの疾患に対する予防・治療剤、経口腸管洗浄によるバリウム注腸X線検査前処置の補助剤として有用である。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、

(1) 下記一般式(I)



(I)

【0012】

[式中、Aは、フェニレン基(C1-3アルキル基、C1-3アルコキシ基、ハロゲン原子で1-3個置換されていてもよい)を示し、Bは窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なる1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基(該複素環基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)、C6-10アリール基(該アリール基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)又はC3-10シクロアルキル基(該シ 50

クロアルキル基は、置換基群 から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)を示し、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R²は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R³はC1-6アルキル基、C3-10シクロアルキル基、C1-3アルコキシC1-3アルキル基又はC1-3ヒドロキシアルキル基を示し、R⁴は水素原子、C1-6アルキル基又はハロゲン原子を示し、nは1乃至4の整数を示し、Xはメチレン、-O-、-NH-、-N(C1-3アルキル)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-又は単結合を示す。

【0013】

(置換基群)

ハロゲン原子、C1-C6アルキル基 {該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基 (該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されていてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されていてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C3-C10シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ハロアルキル基 (該ハロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ヒドロキシアルキル基 (該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基 (該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、C1-C6アミノアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルコキシ基、C6-C10アリールオキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1-C6脂肪族アシル基、アミノ基、C1-C6アルキリアミノ基、C3-C10シクロアルキルアミノ基、C1-C6ジアルキルアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、C1-C6脂肪族アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基、C6-C10アリール基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩、

(2) AがC1-3アルキル基で1-3個置換されていてもよいフェニレン基である上記(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(3) Bが窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基 (該複素環基は、置換基群 から選択される基で1乃至5個置換されていても良い) 又はC6-10アリール基(該アリール基は、置換基群 から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)である上記(1)又は(2)に記載の化合物若しくはその薬理上許容される塩、

(4) Bが置換基群 から選択される基で1乃至5個置換されていても良いピリジル基又は置換基群 から選択される基で1乃至5個置換されていても良いフェニル基である上記(1)又は(2)に記載の化合物若しくはその薬理上許容される塩。

(5) R¹がC1-3アルキル基である上記(1)乃至(4)のいずれか1つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

10

20

30

40

50

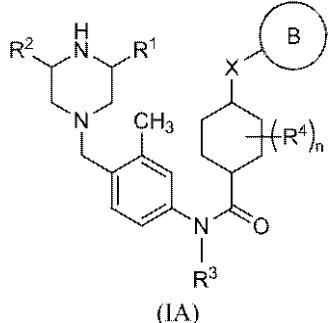
(6) R²が水素原子である上記(1)乃至(5)のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(7) R³がC1-3アルキル基である上記(1)乃至(6)のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(8) R⁴が水素原子である上記(1)乃至(7)のいずれか一つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(9) Xが-O-又は-NH-である上記(1)乃至(8)のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬理上許容される塩、

(10) 下記一般式(IA)



10

【0014】

[式中、Bは窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基(該複素環基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されても良い)、C6-10アリール基(該アリール基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されても良い)又はC3-10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されても良い)を示し、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R²は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R³はC1-6アルキル基、C3-10シクロアルキル基、C1-3アルコキシC1-3アルキル基又はC1-3ヒドロキシアルキル基を示し、R⁴は水素原子、C1-6アルキル基又はハロゲン原子を示し、nは1乃至4の整数を示し、Xはメチレン、-O-、-NH-、-N(C1-3アルキル)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-又は単結合を示す。]

20

【0015】

30

(置換基群)

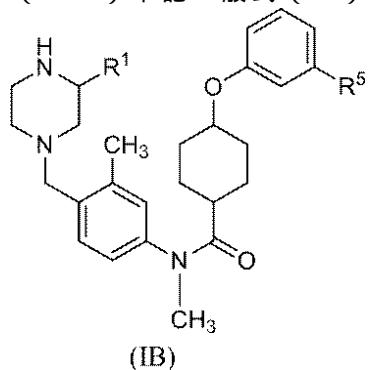
ハロゲン原子、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基(該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されてもよい}、C3-C10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されてもよい)、C1-C6ハロアルキル基(該ハロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されてもよい)、C1-C6ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基(該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキ

40

50

ル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、C1-C6アミノアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルコキシ基、C6-C10アリールオキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1-C6脂肪族アシル基、アミノ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C10シクロアルキルアミノ基、C1-C6ジアルキルアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、C1-C6脂肪族アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基、C6-C10アリール基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩、10

(11) 下記一般式 (IB)



【0016】

[式中、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R⁵は置換基群から選択される基を示す。20

【0017】

(置換基群)

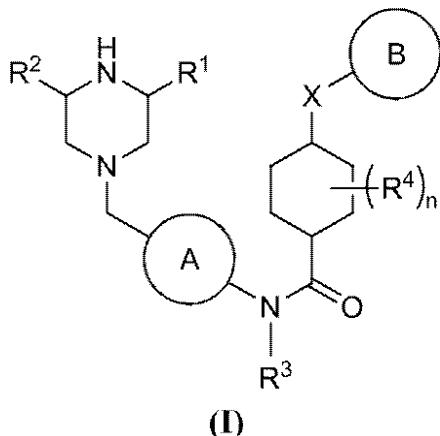
ハロゲン原子、C1-C6アルキル基 {該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基 (該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されていてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されていてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C3-C10シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ハロアルキル基 (該ハロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ヒドロキシアルキル基 (該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基 (該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、30
40
50

基、C1-C6アミノアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルコキシ基、C6-C10アリールオキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1-C6脂肪族アシル基、アミノ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C10シクロアルキルアミノ基、C1-C6ジアルキルアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、C1-C6脂肪族アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基、C6-C10アリール基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩、

(12) R¹がメチル基である上記(10)又は(11)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(13) R⁵が、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基(該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい)、C1-C6アルキル基で1又は3個置換されていてもよいカルバミド基、C1-C6アルコキシ基で置換されていてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C1-C6ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基(該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルで置換されていても良いアミノカルボニル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)である上記(11)又は(12)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(14) 下記一般式(I)



【0018】

[式中、Aは、フェニレン基(C1-3アルキル基、C1-3アルコキシ基、ハロゲン原子で1-3個置換されていてもよい)を示し、Bは窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なる1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基(該複素環基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)、C6-10アリール基(該アリール基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)又はC3-10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い)を示し、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、

R²は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R³はC1-6アルキル基、C3-10シクロアルキル基、C1-3アルコキシC1-3アルキル基又はC1-3ヒドロキシアルキル基を示し、R⁴は水素原子、

10

20

30

40

50

C1-6アルキル基又はハロゲン原子を示し、nは1乃至4の整数を示し、Xはメチレン、-O-、-NH-、-N(C1-3アルキル)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-又は単結合を示す。

【0019】

(置換基群)

ハロゲン原子、C1-C6アルキル基(該アルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C3-C10シクロアルキル基(該シクロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ハロアルキル基(該ハロアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6ヒドロキシアルキル基(該ヒドロキシアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基(該アルコキシアルキル基は、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい)、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、C1-C6アミノアルキル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルコキシ基、C6-C10アリールオキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1-C6脂肪族アシル基、アミノ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C10シクロアルキルアミノ基、C1-C6ジアルキルアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、C1-C6脂肪族アシルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基、C6-C10アリール基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩、

(15) trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)フェニル]酢酸エチル、[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)フェニル]酢酸、[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)フェニル]酢酸イソプロピル又はその薬理上許容される塩、

(16) trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、trans-4-({3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)ベンジルメチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)フェニル]エチルカーバメート、2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)

10

20

30

40

50

)カルバモイル]シクロヘキシル}アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート、2-[3-(*trans*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート、*trans*-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、*trans*-4-{[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩、

(17) *trans*-4-{3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩、
10

(17-1) *trans*-4-{3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、

(18) *trans*-4-{[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩、

(18-1) *trans*-4-{[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、

(19) *trans*-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩、
20

(19-1) *trans*-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、

(20) *trans*-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩、

(20-1) *trans*-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、
30

(21) *trans*-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその薬理上許容される塩、

(21-1) *trans*-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド、

(22) 3-({*trans*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)ベンジルメチルカーバメート又はその薬理上許容される塩、

(22-1) 3-({*trans*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)ベンジルメチルカーバメート、
40

(23) 2-[3-({*trans*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)フェニル]エチルカーバメート又はその薬理上許容される塩、

(23-1) 2-[3-({*trans*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}オキシ)フェニル]エチルカーバメート、

(24) 2-[3-({*trans*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート又はその薬理上許容される塩、

(24-1) 2-[3-({*trans*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]

10

20

30

40

50

メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート、

(25) 2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート又はその薬理上許容される塩、

(25-1) 2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート、

(26) 上記(1)乃至(25)のいずれか一つに記載の化合物又は薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、10

(27) GPR38に関連する疾患を予防または治療するために用いられる、上記(26)に記載された医薬、

(28) 上記(1)乃至(25)のいずれか一つに記載の化合物又は薬理上許容される塩を有効成分として含有する運動性低下に伴う胃腸障害の治療薬又は予防薬、

(28-1) 好適には、運動性低下に伴う胃腸障害の治療薬、

(29) 上記(1)乃至(25)のいずれか一つに記載の化合物又は薬理上許容される塩を有効成分として含有する便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺又は便秘の治療薬若しくは予防薬、

(29-1) 好適には、便秘型過敏性腸症候群の治療薬又は予防薬、更に好適には、便秘型過敏性腸症候群の治療薬、20

(30) 上記(1)乃至(25)のいずれか一つに記載の化合物又は薬理上許容される塩を有効成分として含有する胃食道逆流症、機能性ディスペプシア、過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺、便秘、オピオイド誘発性腸機能障害、麻痺性イレウス、術後消化管麻痺の治療薬又は予防薬、

(31) 運動性低下に伴う胃腸障害の予防薬又は治療薬を製造するための、上記(1)乃至(25)のいずれか一つに記載の化合物又は薬理上許容される塩の使用、

(31-1) 好適には、便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺又は便秘の治療薬若しくは予防薬を製造するための、上記(1)乃至(25)のいずれか一つに記載の化合物又は薬理上許容される塩の使用、

(31-2) 更に好適には、便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺又は便秘の治療薬を製造するための、上記(1)乃至(25)のいずれか一つに記載の化合物又は薬理上許容される塩の使用、30

(32) 上記(26)に記載された医薬の有効量を投与することを特徴とする、運動性低下に伴う胃腸障害の予防方法又は治療方法、

(32-1) 好適には、上記(26)に記載された医薬の有効量を投与することを特徴とする、便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺又は便秘の予防方法若しくは治療方法、

(32-2) 更に好適には、便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃不全麻痺又は便秘の予防方法である。

【0020】40

本発明において、「C1-C3アルキル基」とは、炭素原子を1個乃至3個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル若しくはn-プロピル基を挙げることができる。R¹、R²、Aのフェニレン基の置換基及びXの-N(C1-3アルキル)-においては、好適にはメチル基である。

【0021】

本発明において、「C1-C6アルキル基」とは、炭素原子を1個乃至6個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、前記「C1-3アルキル基」の例として挙げた基又は、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシリ、イソヘキシリ、4-メチルペン

50

チル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル若しくは2-エチルブチル基を挙げることができる。R³及びR⁴においては、好適にはメチル基である。置換基群_A、置換基群_BのC1-C6アルキル基を置換するアミノカルボニル基の置換基、置換基群_CのC1-C6アルキル基を置換するアミドオキシ基の置換基、置換基群_DのC1-C6アルキル基を置換するカルバミド基の置換基、置換基群_EのC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基を置換するアミノカルボニル基の置換基においては、好適には炭素数1乃至3個のアルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0022】

本発明において、「C3-C10シクロアルキル基」とは、縮環していてもよい3乃至10員飽和環状炭化水素基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル、2,3-ジヒドロインデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレニル基を挙げができる。Mにおいては、好適には3乃至7員飽和環状炭化水素基又はフェニル基と縮環したC3-C7シクロアルキル基であり、更に好適にはシクロヘキシリル、2,3-ジヒドロインデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル又は6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレニル基であり、R³、B及び置換基群_Aにおいては、好適には3乃至7員飽和環状炭化水素基であり、更に好適にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシリル基である。

【0023】

本発明において、「C1-C6ハロアルキル基」とは、前記「C1-6アルキル基」にハロゲン原子が置換した基であり、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、2,2-ジブロモエチル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシリル、2,2-ジブロモエチル基を挙げができる。R¹においては、好適にはトリフルオロメチル又はジフルオロエチル基であり、置換基群_Aにおいては、好適にはトリフルオロメチル又はジフルオロメチル基である。

【0024】

本発明において、「C1-C6アミノアルキル基」とは前記「C1-6アルキル基」にアミノ基が置換した基であり、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル基を挙げができる、置換基群_Aにおいては好適にはアミノメチルである。

【0025】

本発明において、「C1-C3ヒドロキシアルキル基」とは前記「C1-3アルキル基」に水酸基が置換した基であり、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブロピル基を挙げができる、R³においては、好適にはヒドロキシメチル基又は1-ヒドロキシエチル基である。

【0026】

本発明において、「C1-C6ヒドロキシアルキル基」とは前記「C1-6アルキル基」に水酸基が置換した基であり、例えば、前記「C1-3ヒドロキシアルキル基」の例として挙げた基又は、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシリル基を挙げができる、置換基群_A、置換基群_BのC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基の置換基においては、好適にはヒドロキシメチル基又は1-ヒドロキシエチル基である。

【0027】

本発明において、「C1-C3アルコキシ基」とは、前記「C1-3アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシのような炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を挙げができる。Aのフェニレン基の置換基においては、好適にはメトキシ又はエトキシ基である。

【0028】

本発明において、「C1-C6アルコキシ基」とは、前記「C1-6アルキル基」が酸素原子に

10

20

30

40

50

結合した基であり、例えば、前記「C1-3アルコキシ基」の例として挙げた基又は、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシリオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を挙げることができる。置換基群、置換基群のC1-C6アルキル基を置換するC1-C6脂肪族アシルアミノ基の置換基、置換基群のC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基の置換基においては、好適にはメトキシ又はエトキシ基である。

【0029】

10

本発明において、「C1-C6ハロアルコキシ基」とは、前記「C1-6ハロアルキル基」が酸素原子に結合した基であり、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、フルオロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジブロモエトキシのような基を挙げることができ、置換基群においては、好適にはトリフルオロメトキシ又はジフルオロメトキシ基である。

【0030】

本発明において、「C1-C3アルコキシC1-C3アルキル基」とは、前記「C1-3アルコキシ基」が前記「C1-3アルキル基」に結合した基であり、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、n-プロポキシメチル、n-プロポキシエチル、イソプロポキシメチル基を挙げることができ。R³においては、好適にはメトキシエチル基である。

20

【0031】

本発明において、「C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基」とは、前記「C1-6アルコキシ基」が前記「C1-6アルキル基」に結合した基であり、例えば、前記「C1-C3アルコキシC1-C3アルキル基」の例として挙げた基又は、n-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、s-ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、n-ペントキシメチル、イソペントキシメチル、2-メチルブトキシメチル、ネオペントキシメチル、n-ヘキシリオキシメチル、4-メチルペントキシメチル、3-メチルペントキシメチル、2-メチルペントキシメチル、3,3-ジメチルブトキシメチル、2,2-ジメチルブトキシメチル、1,1-ジメチルブトキシメチル基のような基を挙げができる。置換基群においては、好適にはメトキシメチル基である。

30

【0032】

本発明において、「C1-C6ヒドロキシアルコキシ基」とは、水酸基が前記「C1-6アルコキシ基」に結合した基であり、例えば、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシのような基を挙げができる、置換基群においては、好適にはヒドロキシメトキシ基である。

【0033】

本発明において、「C1-C6アルキルチオ基」とは、前記「C1-6アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、t-ブチルチオ基を挙げができる、置換基群においては、好適にはメチルチオ基である。

40

【0034】

本発明において、「C6-C10アリール基」とは、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、ビフェニル基を挙げができる、B及び置換基群においては好適にはフェニル基である。

【0035】

本発明において、「C6-C10アリールオキシ基」とは、上記「C6-C10アリール基」が酸素原子に結合した基であり、フェニルオキシ、インデニルオキシ、ナフチルオキシ基を挙げができる、置換基群においては好適にはフェニルオキシ基である。

【0036】

本発明において、「窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個の

50

ヘテロ原子を含む4-10員複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を1乃至4個含む4乃至10員複素環基であり、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができる。尚、上記「4乃至10員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、
10 例えば、ベンゾフラニル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、イソインドリニル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラニル、3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基を挙げることができる。Bにおいて好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい4乃至10員複素環基であり、例えばピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、さらに好適には、ピリジル、ピリミジル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル基である。さらに好適には、芳香族複素環基である。置換基群 のC1-C6アルキル基の置換基、置換基群 のC3-C10シクロアルキル基の置換基、置換基群 のC1-C6ハロアルキル基の置換基、置換基群 のC1-C6ヒドロキシアルキル基の置換基及び置換基群 のC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基の置換基においては、好適には芳香族複素環基である。
20
【0037】

本発明において、「窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基」とは、前記「窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基」がカルボニル基に結合した基であり、置換基群 のC1-C6アルキル基を置換するC1-C6アルキル基の置換基において好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい4乃至10員複素環基であり、例えばピロールカルボニル、アゼピンカルボニル、ピラゾールカルボニル、イミダゾールカルボニル、オキサゾールカルボニル、イソキサゾールカルボニル、チアゾールカルボニル、イソチアゾールカルボニル、1,2,3-オキサジアゾールカルボニル、トリアゾールカルボニル、テトラゾールカルボニル、チアジアゾールカルボニル、ピリジンカルボニル、ピリダジンカルボニル、ピリミジンカルボニル、ピラジンカルボニルのような芳香族複素環カルボニル基及びモルホリンカルボニル、チオモルホリンカルボニル、ピロリジンカルボニル、ピロンカルボニル、イミダゾリジンカルボニル、イミダゾンカルボニル、ピラゾリンカルボニル、ピペリジンカルボニル、ピペラジンカルボニル、テトラヒドロピランカルボニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型複素環カルボニル基や、2-オキソピロリジンカルボニル、2-オキソ-1,3-オキサゾリジンカルボニルなどの環上にオキソ基を有する基を挙げることができ、さらに好適には、ピロリジンカルボニル基である。
30
40

【0038】

本発明において、「C1-C6アルコキシカルボニル基」とは、前記「C1-C6アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基であり、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペントキシカ
50

ルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3,3-ジメチルブトキシカルボニル、2,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,1-ジメチルブトキシカルボニル、1,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,3-ジメチルブトキシカルボニル、2,3-ジメチルブトキシカルボニルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシカルボニル基を挙げることができ、置換基群¹⁰、置換基群²のC1-C6アルキル基の置換基、置換基群³のC3-C10シクロアルキル基の置換基、置換基群⁴のC1-C6ハロアルキル基の置換基、置換基群⁵のC1-C6ヒドロキシアルキル基の置換基、置換基群⁶のC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基の置換基においては、好適にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はイソプロポキシカルボニルである。

【0039】

本発明において、「C1-C6脂肪族アシリル基」とは、炭素数1乃至6個の脂肪族炭化水素基がカルボニル基に結合した基であり、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル基のようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等が挙げられる。置換基群¹、置換基群²のC1-C6アルキル基の置換基において、好適にはホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基である。²⁰

【0040】

本発明において、「C1-C6アルキルアミノ基」とは、前記「C1-C6アルキル基」がアミノ基に結合した基であり、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、n-ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3,3-ジメチルブチルアミノ、2,2-ジメチルブチルアミノ、1,1-ジメチルブチルアミノ、1,2-ジメチルブチルアミノ、1,3-ジメチルブチルアミノ、2,3-ジメチルブチルアミノ、若しくは2-エチルブチルアミノ基を挙げることができ、置換基群³においては、好適にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基である。³⁰

【0041】

本発明において、「C3-C10シクロアルキルアミノ基」とは、前記「C3-C10シクロアルキル」がアミノ基に結合した基であり、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、ノルボルニルアミノ、アダマンチルアミノ基を挙げができる。置換基群⁴においては好適には3乃至7員飽和環状炭化水素アミノ基である。

【0042】

本発明において、「C1-C6ジアルキルアミノ基」とは、アミノ基に同一又は異なった前記「C1-C6アルキル基」が2個置換した基であり、例えば、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N,N-ジn-プロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N,N-ジn-ブチルアミノ、N,N-ジイソブチルアミノ、N,N-ジs-ブチルアミノ、N,N-ジtert-ブチルアミノ、N,N-ジn-ペンチルアミノ、N,N-ジイソペンチルアミノ、N,N-ジ2-メチルブチルアミノ、N,N-ジネオペンチルアミノ、N,N-ジ1-エチルプロピルアミノ、N,N-ジn-ヘキシルアミノ、N,N-ジイソヘキシルアミノ、N,N-ジ4-メチルペンチルアミノ、N,N-ジ3-メチルペンチルアミノ、N,N-ジ2-メチルペンチルアミノ、N,N-ジ1-メチルペンチルアミノ、N,N-エチルメチルアミノ、N,N-イソプロピルメチルアミノ基を挙げることができ、置換基群⁵においては、好適にはジメチルアミノ又はジエチルアミノ基である。⁴⁰

【0043】

本発明において、「C1-C6アルコキシアミノ基」とは、前記「C1-C6アルコキシ基」がア

10

20

30

40

50

ミノ基に結合した基であり、例えば、メトキシアミノ、エトキシアミノ、n-プロポキシアミノ、イソプロポキシアミノ、n-ブトキシアミノ、イソブトキシアミノ、s-ブトキシアミノ、tert-ブトキシアミノ、n-ペントキシアミノ、イソペントキシアミノ、2-メチルブトキシアミノ、ネオペントキシアミノ、n-ヘキシルオキシアミノ、4-メチルペントキシアミノ、3-メチルペントキシアミノ、2-メチルペントキシアミノ、3,3-ジメチルブトキシアミノ、2,2-ジメチルブトキシアミノ、1,1-ジメチルブトキシアミノ、1,2-ジメチルブトキシアミノ、1,3-ジメチルブトキシアミノ、2,3-ジメチルブトキシアミノのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシアミノ基を挙げることができる。置換基群においては、好適にはメトキシアミノ基、エトキシアミノ基、n-プロポキシアミノ基である。

【0044】

10

本発明において、「C1-C6脂肪族アシルアミノ基」とは、前記「C1-C6脂肪族アシル基」がアミノ基に結合した基であり、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、イソプロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、イソタノイルアミノ、ペンタノイルアミノ、ピバロイルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ基のようなアルキルカルボニルアミノ基、クロロアセチルアミノ、ジクロロアセチルアミノ、トリクロロアセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノのようなハロゲン化アルキルカルボニルアミノ基、メトキシアセチルアミノのような低級アルコキシアルキルカルボニルアミノ基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルアミノのような不飽和アルキルカルボニルアミノ基等が挙げられる。置換基群、置換基群のC1-C6アルキル基の置換基において、好適にはイソプロパノイルアミノ基である。

【0045】

20

本発明において、「C1-C6脂肪族アシルC1-C6アルキルアミノ基」とは、前記「C1-C6脂肪族アシル基」が前記「C1-C6アルキルアミノ基」のアミノ基に結合した基であり、例えば、ホルミルメチルアミノ、アセチルメチルアミノ、プロピオニルメチルアミノ、イソプロパノイルメチルアミノ、ブタノイルメチルアミノ、イソタノイルメチルアミノ基のようなアルキルカルボニルアミノ基、クロロアセチルメチルアミノ、ジクロロアセチルメチルアミノ、トリクロロアセチルメチルアミノ、トリフルオロアセチルメチルアミノのようなハロゲン化アルキルカルボニルアミノ基、メトキシアセチルメチルアミノのような低級アルコキシアルキルカルボニルアミノ基等が挙げられる。置換基群のC1-C6アルキル基の置換基において、好適にはイソプロパノイルメチルアミノ基である。

【0046】

30

本発明において、「C1-6アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記「C1-6アルコキシ基」がカルボニルアミノ基に結合した基であり、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、n-ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ、s-ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、n-ペントキシカルボニルアミノ、イソペントキシカルボニルアミノ、2-メチルブトキシカルボニルアミノ、ネオペントキシカルボニルアミノ、n-ヘキシルオキシカルボニルアミノ、4-メチルペントキシカルボニルアミノ、3-メチルペントキシカルボニルアミノ、2-メチルペントキシカルボニルアミノ、3,3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ、2,2-ジメチルブトキシカルボニルアミノ、1,1-ジメチルブトキシカルボニルアミノ、1,2-ジメチルブトキシカルボニルアミノ、1,3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ、2,3-ジメチルブトキシカルボニルアミノのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシカルボニルアミノ基を挙げができる。置換基群、置換基群のC1-C6アルキル基の置換基においては、好適にはメトキシアミノ基、エトキシアミノ基、n-プロポキシアミノ基である。

【0047】

40

本発明において、「C1-C6アルキルスルホニル基」とは、前記「C1-6アルキル基」がスルホニル基を介して結合する基であり、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、n-プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、n-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、s-ブタンスルホニル、tert-ブタンスルホニル、n-ペンタンスルホニル、イソペ

50

ンタンスルホニル、2-メチルブタンスルホニル、ネオペンタンスルホニル、n-ヘキサンスルホニル、4-メチルペンタンスルホニル、3-メチルペンタンスルホニル、2-メチルペンタンスルホニル、3,3-ジメチルブタンスルホニル、2,2-ジメチルブタンスルホニル、1,1-ジメチルブタンスルホニル、1,2-ジメチルブタンスルホニル、1,3-ジメチルブタンスルホニル、2,3-ジメチルブタンスルホニル基を挙げることができる。置換基群¹、置換基群²のC1-C6アルキル基の置換基においては、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルカンスルホニル基であり、最も好適にはメタンスルホニル基である。

【0048】

本発明において、「C1-C6ジアルキルアミノスルホニル基」とは、前記「C1-C6ジアルキルアミノ基」がスルホニル基を介して結合する基であり、例えば、N,N-ジメチルアミノスルホニル、N,N-ジエチルアミノスルホニル、N,N-ジn-プロピルアミノスルホニル、N,N-ジイソプロピルアミノスルホニル、N,N-ジn-ブチルアミノスルホニル、N,N-ジイソブチルアミノスルホニル、N,N-ジs-ブチルアミノスルホニル、N,N-ジtert-ブチルアミノスルホニル、N,N-ジn-ペンチルアミノスルホニル、N,N-ジイソペンチルアミノスルホニル、N,N-ジ2-メチルブチルアミノスルホニル、N,N-ジネオペンチルアミノスルホニル、N,N-ジ1-エチルプロピルアミノスルホニル、N,N-ジn-ヘキシルアミノスルホニル、N,N-ジイソヘキシルアミノスルホニル、N,N-ジ4-メチルペンチルアミノスルホニル、N,N-ジ3-メチルペンチルアミノスルホニル、N,N-ジ2-メチルペンチルアミノスルホニル、N,N-ジ1-メチルペンチルアミノスルホニル、N,N-エチルメチルアミノスルホニル、N,N-イソプロピルメチルアミノスルホニル基を挙げることができ、置換基群¹においては、好適にはジメチルアミノスルホニル又はジエチルアミノスルホニル基である。
10

【0049】

本発明において、「ハロゲン原子」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり、R⁴、Aのフェニレン基の置換基及び置換基群²においては、好適には、塩素原子又は弗素原子であり、更に好適には弗素原子である。

【0050】

本発明において、「薬理上許容される塩」とは、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

【0051】

塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリ-ルスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマ-ル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げができる。好適には、ハロゲン化水素酸塩又は無機酸塩である。
30

【0052】

一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノ-ルアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げができる。
40
50

【0053】

なお、前記一般式(I)を有するシクロヘキサン誘導体化合物は、種々の異性体を有することがある。前記一般式(I)においては、これら異性体及びこれら異性体の等量及び非等量混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明は、これらの異性体及びこれら異性体の種々の割合での混合物をすべて含むものである。また、本発明は、種々の放射性同位体[トリチウム(³H)、ヨウ素-125(¹²⁵I)、炭素-14(¹⁴C)等]又は非放射性同位体[重水素(²H)等]でラベルされた化合物も含む。

【0054】

また本発明は、前記一般式(I)を有するシクロヘキサン誘導体化合物及びその塩が溶媒和物(例えば水和物)を形成する場合には、これらもすべて含むものである。

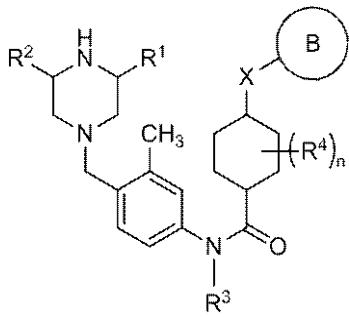
10

【0055】

更に本発明は、生体内において代謝されて前記一般式(I)を有するシクロヘキサン誘導体化合物又はその塩に変換される化合物もすべて含むものである。

【0056】

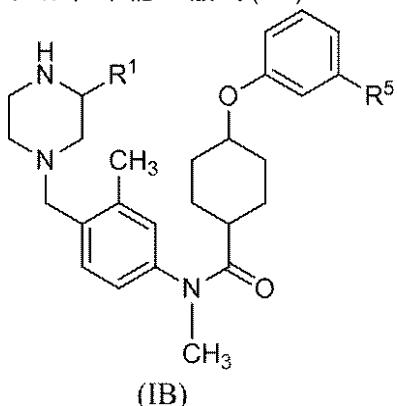
本発明において、一般式(I)は、好適には、下記一般式(IA)



20

【0057】

[式中、B、R¹、R²、R³、R⁴およびnは、前述したものと同意義を示す。]であり、更に好適には、下記一般式(IB)



30

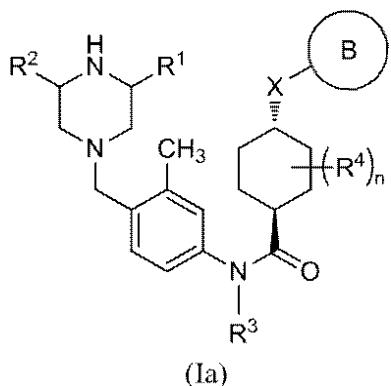
【0058】

[式中、R¹およびR⁵は、前述したものと同意義を示す。]である。

40

【0059】

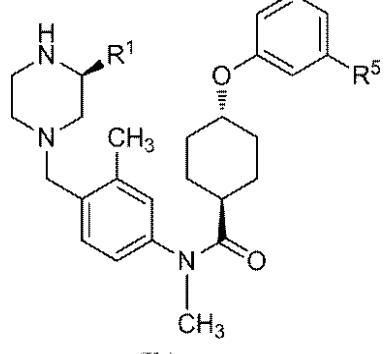
一般式(IA)は、好適には、下記一般式(Ia)



10

【0060】

[式中、B、R¹、R²、R³、R⁴およびnは、前述したものと同意義を示す。]であり、更に好適には、下記一般式(Ib)



20

【0061】

[式中、R¹およびR⁵は、前述したものと同意義を示す。]である。

【0062】

Aは、好適にはフェニレン基又はC1-3アルキル基で1-3個置換されていてもよいフェニレン基であり、更に好適には、C1-3アルキル基で1個置換されているフェニレン基である。

【0063】

Bは、好適には窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基（該複素環基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い）又はC6-10アリール基（該アリール基は、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良い）であり、好適には、置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良いフェニル基又は置換基群から選択される基で1乃至5個置換されていても良いピリジル基である。

30

【0064】

R¹は、好適にはC1-3アルキル基であり、更に好適にはメチル基である。

【0065】

R²は、好適には水素原子である。

【0066】

40

R³は、好適にはC1-6アルキル基であり、更に好適にはメチル基である。

【0067】

R⁴は、好適には水素原子である。

【0068】

nは、好適には1又は2である。

【0069】

Xは、好適には-N-又は-O-であり、更に好適には-O-である。

【0070】

置換基群は、BのC6-C10アリール基を置換する場合、好適にはハロゲン原子、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、C1-C6脂肪族アシル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカ

50

ルボニル基、アミノカルボニル基（該アミノカルボニル基は、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい）、C1-C6アルキルカルバミド基（該C1-C6アルキルカルバミド基は、C1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシで1若しくは2個置換されていてもよい）、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいC1-C6脂肪族アシルアミノ基、C1-C6アルコキシカルボニルアミノ基、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基、C1-C6アルキルスルホニル基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環カルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい}、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルコキシC1-C6アルキル基（該アルコキシアルキル基は、水酸基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ヒドロキシアルキル基、C1-C6アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基で1乃至3個置換されていてもよい）であり、更に好適には、C1-C6アルキル基{該アルキル基は、アミノカルボニル基（該アミノカルボニル基はC1-C6アルキル基で1若しくは2個置換されていてもよい）、C1-C6アルキル基で1又は2個置換されていてもよいアミドオキシ基で1乃至3個置換されていてもよい}、C1-C6ヒドロキシアルキル基である。

【0071】

置換基群 は、BのC3-C10シクロアルキル基を置換する場合、好適にはハロゲン原子、C1-C6アルキル基（該アルキル基は、カルボキシル基又はC1-C6アルコキシカルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい）、C1-C6ヒドロキシアルキル基である。

【0072】

置換基群 は、Bの窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-4個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基を置換する場合、好適にはハロゲン原子、C1-C6アルキル基（該アルキル基は、カルボキシル基又はC1-C6アルコキシカルボニル基で1乃至3個置換されていてもよい）、C1-C6ヒドロキシアルキル基、シアノ基であり、更に好適には、シアノ基である。

【0073】

L¹は、好適にはブトキシカルボニル基である。

【0074】

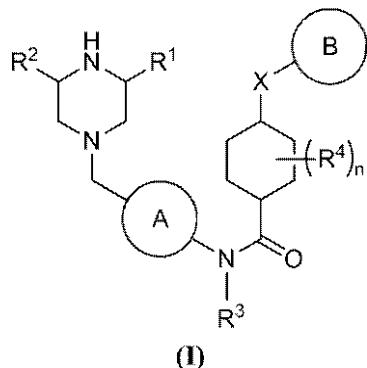
L²は、好適にはt-ブチル基である。

【0075】

L³は、好適にはハロゲン原子である。

【0076】

本発明の、下記一般式(I)を有する化合物は、例えば、以下の方法により公知化合物を出発原料として用いて、製造することができる



【0077】

上記式中及び以下の記載において、X、n、R¹、R²、R³及びR⁴は、前述したものと同意義を示す。

A法：中間体の製法

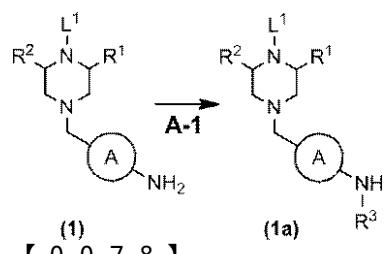
10

20

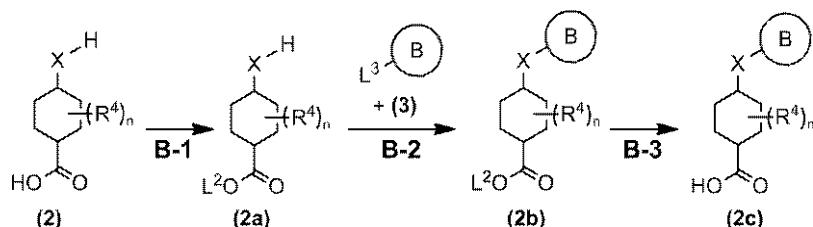
30

40

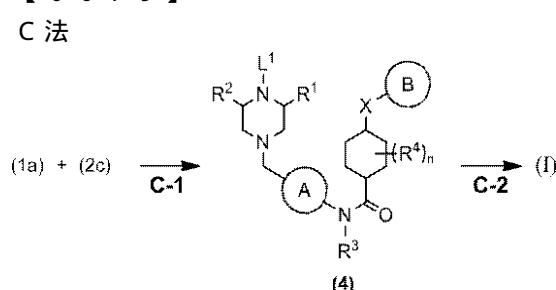
50



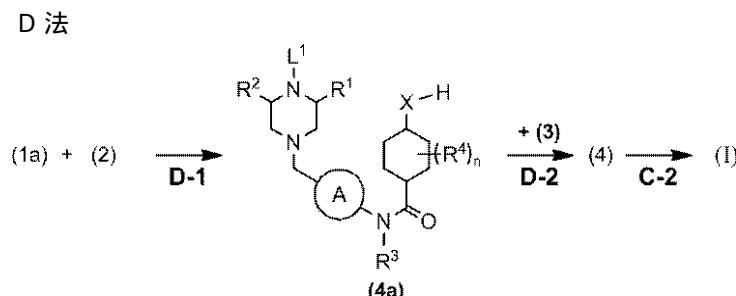
B 法：中間体の製法



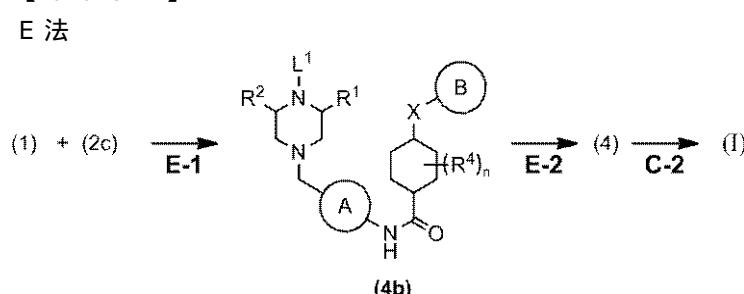
10



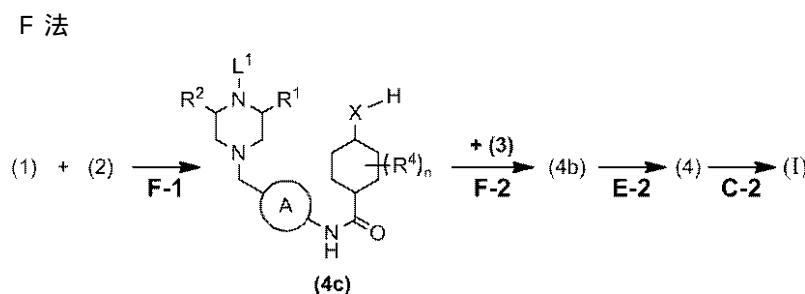
20



30



40



50

【0083】

上記工程中及び以下の記載において、 L^1 はアミンの保護基を示し、 L^2 はC1-6アルキル基を示し、 L^3 はハロゲン原子又は水酸基を示す。

【0084】

上記工程中及び以下の記載において、 L^1 の定義におけるアミンの保護基とは、有機合成化学の分野で使用される基であれば特に限定はされないが、好適にはブトキシカルボニル基が挙げられる。

【0085】

本発明の化合物(1)を製造する工程は、所望する化合物に応じて上記のC法乃至F法から選択できる。

10

【0086】

以下、各工程につき、説明する。

(A法)

(第A-1工程)

化合物(1)のアミノ基を金属ホウ素化物存在下、アルデヒド、ケトン又はケトン等価体を用いてアルキル化し、化合物(2)を製造する工程である。

【0087】

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する有機溶媒と酸の混合溶媒が使用される。有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類が挙げられ、好適には、テトラヒドロフランである。酸としては例えば、酢酸、蟻酸、蔥酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸が挙げられ、好適には、酢酸である。

20

【0088】

アルデヒド、ケトン又はケトン等価体としては、好適には、2-メトキシプロパンなどが挙げられる。

【0089】

試薬としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等のアルカリ金属ホウ素化物が挙げられる。

30

【0090】

反応温度は、0 乃至100 であり、好適には10 乃至50 であり、更に好適には室温である。

【0091】

反応時間は、0.5時間乃至12時間であり、好適には0.5時間乃至3時間である。

(B法)

(第B-1工程)

化合物(2)のカルボキシル基をエステル化し、化合物(2a)を製造する工程である。

【0092】

試薬としては、N,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール、N,N'-ジイソブロピル-O-tert-ブチルイソウレアが挙げられるが、好適には、N,N-ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタールである。

40

【0093】

溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類が挙げられ、好適には、トルエンである。

【0094】

反応温度は、50 乃至120 である。

【0095】

反応時間は、0.5時間乃至24時間である。

50

【0096】

(第B-2工程)

塩基存在下、化合物(2a)に化合物(3)を付加し、化合物(2b)を製造する工程である。

【0097】

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホトリニアミドのようなアミド類が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミドである。

【0098】

塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類があげられ、好適には水素化ナトリウムである。 10

【0099】

反応温度は、0 乃至150 である。

【0100】

反応時間は、1時間乃至24時間である。

【0101】

(第B-3工程)

化合物(2b)のエステルを加水分解し、化合物(2c)を製造する工程である。

【0102】

エステルの加水分解は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には、酸存在下に行なう加水分解反応である。 20

【0103】

溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類が挙げられ、好適には、ジクロロメタンである。

【0104】

酸としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸が挙げられ、好適にはトリフルオロ酢酸である。

【0105】

反応温度は、0 乃至50 であり、好適には室温である。 30

【0106】

反応時間は、0.5時間乃至6時間である。

(C法)

(第C-1工程)

化合物(2c)を酸ハロゲン化物とした後、塩基存在下で化合物(1a)と縮合し、化合物(4)を製造する工程である。

【0107】

酸ハロゲン化物化は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には、チオニルクロライドやオキサリルクロライド等を用いた酸クロライド化である。酸ハロゲン化物化は、溶媒中で行なってもよく、好適には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類を溶媒として用いる。 40

【0108】

縮合時の溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類が挙げられ、好適には、芳香族炭化水素類である。

【0109】

塩基としては、好適には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミ 50

ン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシリアルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類が挙げられ、更に好適には、トリエチルアミンである。

【0110】

反応温度は、0 乃至80 であり、好適には0 乃至室温である。

【0111】

反応時間は、0.5時間乃至3時間であり、好適には1時間乃至2時間である。 10

【0112】

(第C-2工程)

化合物(4)のピペラジンの保護基であるL¹を脱保護し、化合物(I)を製造する工程である。

【0113】

脱保護は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には、酸存在下に行なう加水分解反応である。

【0114】

溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類が好適である。 20

【0115】

酸としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸が挙げられ、好適にはトリフルオロ酢酸である。

【0116】

反応温度は、0 乃至50 であり、好適には室温である。

【0117】

反応時間は、0.5時間乃至6時間であり、好適には1時間乃至2時間である。

(D法)

30

(第D-1工程)

化合物(1)と化合物(2c)を縮合し、化合物(4b)を製造する工程である。

【0118】

縮合は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には、脱水縮合剤存在下に行なう反応である。

【0119】

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンオール、メチルセロソルブのようなアルコール類が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミド又はエタノールである。 40

【0120】

脱水縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物などが挙げられるが、好適には塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物である。

【0121】

50

反応温度は、0 乃至50 であり、好適には室温である。

【0122】

反応時間は、0.5時間乃至6時間であり、好適には1時間乃至2時間である。

【0123】

(第D-2工程)

化合物(4a)に化合物(3)を付加し、化合物(4)を製造する工程であり、化合物により、光延反応、芳香族求核置換反応などの反応を選択することができる。

【0124】

光延反応に使用される試薬としては、通常、光延反応に使用できる試薬であれば、特に限定はないが、好適には、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなジ低級アルキルアゾジカルボキシレート類又は1,1'-(アゾジカルボニル)ジビペリジンのようなヘテロアリールアゾジカルボニル類等のアゾ化合物とトリフェニルホスфинのようなトリアリールホスфин類又はトリn-ブチルホスфинのようなトリ低級アルキルホスфин類等のホスфин類の組合せ、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン、(シアノメチレン)トリブチルホスホランのようなホスホラン系試薬であり、更に好適には、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン、(シアノメチレン)トリブチルホスホランのようなホスホラン系試薬であり、最も好適には、(シアノメチレン)トリブチルホスホランである。

10

【0125】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適には、芳香族炭化水素類及びエーテル類である。

20

【0126】

反応温度は、20 乃至120 で行なわれるが、好適には、50 乃至100 である。

【0127】

反応時間は、主に、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分間乃至12時間であり、好適には、1時間乃至2時間である。

【0128】

芳香族求核置換反応は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には、塩基存在下に行なう反応である。

【0129】

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミドである。

40

【0130】

塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類があげられ、好適には水素化ナトリウムである。

【0131】

反応温度は、0 乃至150 であり、好適には50 乃至150 である。

【0132】

反応時間は、1時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至2時間である。

50

(E法)

(第E-1工程)

化合物(1)と化合物(2c)を縮合し、化合物(4b)を製造する工程である。

【0133】

縮合は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には脱水縮合剤存在下に行なう反応である。

【0134】

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリニアミドのようなアミド類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンオール、メチルセロソルブのようなアルコール類が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミド又はエタノールである。

10

【0135】

脱水縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物などが挙げられるが、好適には塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物である。

20

【0136】

反応温度は、0 乃至50 であり、好適には室温である。

【0137】

反応時間は、0.5時間乃至24時間であり、好適には6時間乃至12時間である。

【0138】

(第E-2工程)

化合物(4b)を塩基存在下、アルキル化剤でアルキル化し、化合物(4c)を製造する工程である。

【0139】

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリニアミドのようなアミド類が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミドである。

30

【0140】

塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類があげられ、好適には水素化ナトリウムである。

【0141】

アルキル化剤としては、好適には、ハロゲン化アルキルが挙げられ、更に好適には、ヨウ化アルキルである。

【0142】

40

反応温度は、0 乃至100 であり、好適には室温乃至60 である。

【0143】

反応時間は、0.5時間乃至24時間であり、好適には6時間乃至12時間である。

(F法)

(第F-1工程)

化合物(1)と化合物(2)を縮合し、化合物(4c)を製造する工程である。

【0144】

縮合は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には脱水縮合剤存在下に行なう反応である。

【0145】

50

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホトリニアミドのようなアミド類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンオール、メチルセロソルブのようなアルコール類が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミド又はエタノールである。

【0146】

脱水縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物などが挙げられるが、好適には塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物である。

【0147】

反応温度は、0 乃至50 であり、好適には室温である。

【0148】

反応時間は、0.5時間乃至24時間であり、好適には6時間乃至12時間である。

【0149】

(第F-2工程)

化合物(4c)に化合物(3)を付加し、化合物(4b)を製造する工程であり、化合物により、光延反応、芳香族求核置換反応などの反応を選択することができる。

【0150】

光延反応に使用される試薬としては、通常、光延反応に使用できる試薬であれば、特に限定はないが、好適には、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなジ低級アルキルアゾジカルボキシレート類又は1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなヘテロアリールアゾジカルボニル類等のアゾ化合物とトリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィン類又はトリn-ブチルホスフィンのようなトリ低級アルキルホスフィン類等のホスフィン類の組合せ、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン、(シアノメチレン)トリブチルホスホランのようなホスホラン系試薬であり、更に好適には、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン、(シアノメチレン)トリブチルホスホランのようなホスホラン系試薬であり、最も好適には、(シアノメチレン)トリブチルホスホランである。

【0151】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホトリニアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適には、芳香族炭化水素類及びエーテル類である。

【0152】

反応温度は、20 乃至120 で行なわれるが、好適には、50 乃至100 である。

【0153】

反応時間は、主に、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分間乃至12時間であり、好適には、1時間乃至2時間である。

【0154】

10

20

30

40

50

芳香族求核置換反応は、有機合成化学の分野で周知の方法に準じて達成することができるが、好適には、塩基存在下に行なう反応である。

【0155】

溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリニアミドのようなアミド類が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミドである。

【0156】

塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類があげられ、好適には水素化ナトリウムである。

10

【0157】

反応温度は、0 乃至150 であり、好適には50 乃至150 である。

【0158】

反応時間は、1時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至2時間である。

【0159】

上記各工程の反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

20

【0160】

得られた目的物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、吸着カラムクロマトグラフィー法、分配カラムクロマトグラフィー法等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトグラフィーを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0161】

さらに、必要に応じて、キラルカラムにより光学活性体の分離、精製を行なうこともできる。

30

【0162】

本発明の前記一般式(I)を有するシクロヘキサン誘導体化合物、その薬理上許容される塩は、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定ではなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独あるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

【0163】

これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

40

【0164】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、单シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノ

50

グリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0165】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。10

【0166】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0167】

注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。20

【0168】

更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてよい。

【0169】

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1~70重量%、好ましくは1~30重量%含まれる量とするのが適当である。30

【0170】

その投与量は、症状、年令、体重、投与方法および剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日、下限として0.001mg/kg(好ましくは0.01mg/kg、更に好ましくは0.1mg/kg)であり、上限として200mg/kg(好ましくは20mg/kg、更に好ましくは10mg/kg)を1回ないし数回投与することができる。

【0171】

本発明の化合物は、前述の本発明が有効と考えられる疾患の種々の治療又は予防剤と併用することができる。例えば、本発明の化合物は、胃酸を減少させる活性を持つ一種類以上の化合物、胃食道逆流を軽減する活性を持つ一種類以上の化合物、特にびらん性または非びらん性食道炎を軽減するために使用される場合には、食道胃の刺激または炎症を軽減する活性を持つ一種類以上の化合物、鎮痛活性を持つ化合物、腸管内への腸液の分泌を促進することで便秘型過敏性腸症候群および便秘の症状を軽減する活性を持つ1種類以上の化合物、抗うつ/抗不安活性を持つ1種類以上の化合物、及び/又は運動性及び疼痛に対する混合活性を持つ一種類以上の化合物と併用することができる。当該併用は、同時投与或いは別個に連続して若しくは所望の時間間隔を置いて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。40

【0172】

また、本発明の化合物は優れたGPR38作動活性を有し、安全性に優れ、毒性も少なく、医薬として有用であるといえる。そのなかでも半減期をより短くすることで、肝臓で代謝50

される前に消化管組織で局所的に作用し、全身曝露がより少なくてすむ化合物は、より安全性に優れ、毒性も少なく、医薬として極めて有用であるといえる。

【発明の効果】

【0173】

本発明の化合物である、シクロヘキサン誘導体化合物及びその薬理上許容される塩は、優れたGPR38アゴニスト活性と優れた胃腸障害の介在胃作用等を有し、運動性低下に伴う胃腸障害、例えば、GERD、FD、過敏性腸症候群のような機能性腸障害、糖尿病性胃不全麻痺、便秘、オピオイド誘発性腸機能障害、麻痺性イレウス、術後消化管麻痺、強皮症に伴う消化器症状等などの疾患に対する予防・治療剤、経口腸管洗浄によるバリウム注腸X線検査前処置の補助剤として有用である。

10

【発明を実施するための形態】

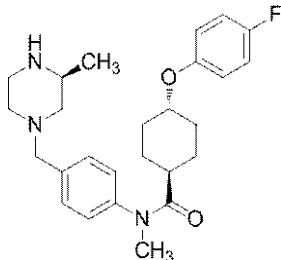
【0174】

次に実施例等をあげて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0175】

<実施例1> trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



20

【0176】

(1A) trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

公知化合物であるtrans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸メチル(501 mg、1.98 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)とエタノール(10 mL)に溶解し、1規定 水酸化ナトリウム水溶液(6.0 mL)を室温で加え、60°で2時間攪拌した。

30

【0177】

反応液に2規定 塩酸を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して、標記目的化合物を白色固体(478 mg、100%)として得た。

【0178】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.40-1.67(4H, m), 2.05-2.21(4H, m), 2.41(1H, m), 4.10(1H, m), 6.80-6.87(2H, m), 6.92-6.98(2H, m).

(1B) (2S)-4-[4-({[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)ベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

公知化合物である(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(709 mg、2.32 mmol)をジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、(1A)で製造したtrans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(553 mg、2.32 mmol)と塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物(1.09 g、約3.5 mmol)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。

40

【0179】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 60:40, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(1.15 g、収率94%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.21(3H, d, J=6.7Hz), 1.39-1.51(2H, m), 1.46(9H, s), 1.6

50

6-1.80(2H, m), 1.91-2.13(4H, m), 2.19-2.34(3H, m), 2.56(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 3.08(1H, td, J=3.0, 12.7Hz), 3.34(1H, d, J=8.6Hz), 3.48(1H, d, J=13.1Hz), 3.79(1H, m), 4.08-4.22(2H, m), 6.80-6.88(2H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.26(2H, d, J=8.6Hz), 7.49(2H, d, J=8.6Hz), 7.68(1H, m).

(1C)(2S)-4-{4-[[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ]ベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(1B)で製造した(2S)-4-{4-[[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ]ベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.15g、2.18mmol)をジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%、279mg、6.98mmol)を室温で加えた。窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(727μL、11.7mmol)を室温で加え、窒素雰囲気下、60°で1.5時間攪拌した。
10

【0180】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 60:40, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(1.06g、収率90%)として得た。

【0181】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05-1.19(2H, m), 1.26(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.60-1.83(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.14-2.28(2H, m), 2.61(1H, d, J=11.3Hz), 2.77(1H, d, J=11.0Hz), 3.13(1H, td, J=3.1, 12.7Hz), 3.25(3H, s), 3.45(1H, d, J=13.7Hz), 3.56(1H, d, J=13.7Hz), 3.83(1H, d, J=12.9Hz), 4.06(1H, m), 4.22(1H, brs), 6.74-6.81(2H, m), 6.88-6.96(2H, m), 7.13(2H, d, J=8.2Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz).
20

(1D) trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1C)で製造した(2S)-4-{4-[[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ]ベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(237mg、0.439mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

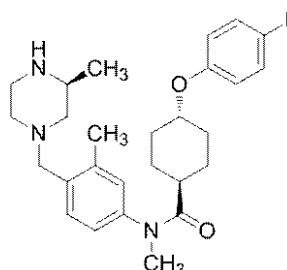
【0182】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー{シリカ表面シラノール基にアミノプロピルシランを化学結合させたシリカゲル(ヘキサン：酢酸エチル=50:50 20:80, v/v)}で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(83.0mg、収率43%)として得た。
30

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.7Hz), 1.04-1.12(2H, m), 1.48-1.84(6H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.24(1H, m), 2.71-2.81(2H, m), 2.83-3.02(3H, m), 3.24(3H, s), 3.52(2H, s), 4.06(1H, m), 6.72-6.81(2H, m), 6.88-6.97(2H, m), 7.13(2H, d, J=8.2Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz).
40

MS(ESI) m/z: 440 (M+H)+.

<実施例2> trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0183】

(2A) (2S)-4-(4-{{[*cis*-4-ヒドロキシシクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.04g、9.13 mmol)をジメチルホルムアミド(30 mL)に溶解し、*cis*-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(5.27 g、36.6 mmol)と塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物(11.5 g、約37 mmol)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。

【0184】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100:0 80:20, v/v)で精製し、標記目的化合物を白色固体(4.05 g、収率97%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.22(3H, d, J=6.7Hz), 1.23-1.35(2H, m), 1.40-1.50(2H, m), 1.46(9H, s), 1.72-1.82(2H, m), 1.86-2.07(3H, m), 2.16-2.31(2H, m), 2.38(3H, s), 2.59(1H, d, J=11.3Hz), 2.73(1H, d, J=11.7Hz), 3.08(1H, td, J=3.2, 12.6Hz), 3.23(3H, s), 3.42(2H, s), 3.81(1H, d, J=13.3Hz), 3.89(1H, brs), 4.21(1H, brs), 6.92-6.98(2H, m), 7.29(1H, d, J=7.8Hz).

(2B) (2S)-4-{4-{{[*trans*-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(2A)で製造した(2S)-4-(4-{{[*cis*-4-ヒドロキシシクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(221mg、0.482 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、4-フルオロフェノール(97.2 mg、0.867 mmol)とシアノメチレントリブチルホスホラン(232 μL、0.866 mmol)を室温で加え、加熱還流して2時間攪拌した。

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン(8 mL)と水(2 mL)に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキサイド(169 mg、1.44 mmol)、四酸化オスミウム水溶液(10%、147 μL、0.0241 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。

【0185】

反応溶液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(80.0 mg、収率30%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.61-1.84(4H, m), 1.98-2.14(3H, m), 2.17-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 3.08(1H, td, J=3.0, 12.7Hz), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=12.9Hz), 4.07(1H, m), 4.23(1H, brs), 6.74-6.81(2H, m), 6.89-6.99(4H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

(2C) *trans*-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(2B)で製造した(2S)-4-{4-{{[*trans*-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(271mg、0.490 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。

【0186】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、標記目的化合物を無色油状物質(133 mg、収率60%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.10(3H, d, J=6.3Hz), 1.13-1.21(2H, m), 1.62-1.90(6H, m), 2.03-2.30(4H, m), 2.37(3H, s), 2.73-2.82(2H, m), 2.89-3.07(3H, m), 3.23(3H, s),

10

20

30

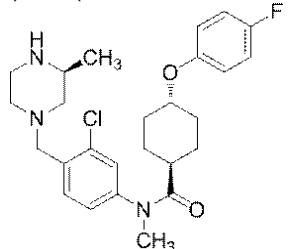
40

50

3.47(2H, s), 4.07(1H, m), 6.74-6.82(2H, m), 6.88-7.00(4H, m), 7.32(1H, d, J=7.4Hz).

MS(ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

<実施例3> trans-N-(3-クロロ-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド



10

【0187】

(3A) (2S)-4-[2-クロロ-4-({[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリル]カルボニル}アミノ)ベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

公知化合物である(2S)-4-[(4-アミノ-2-クロロフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(309 mg、0.912mmol)をジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、(1A)で製造したtrans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(217 mg、0.912 mmol)と塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物(515 mg、約1.6 mmol)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。

20

【0188】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 60:40, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(336 mg、収率66%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.43-1.55(2H, m), 1.66-1.80(2H, m), 2.01-2.12(3H, m), 2.18-2.32(4H, m), 2.59(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=11.3Hz), 3.08(1H, td, J=3.4, 12.7Hz), 3.52(2H, s), 3.80(1H, d, J=12.1Hz), 4.07-4.24(2H, m), 6.81-6.88(2H, m), 6.92-7.01(2H, m), 7.28(1H, brs), 7.34(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.42(1H, d, J=8.2Hz), 7.67(1H, d, J=2.0Hz).

30

(3B) (2S)-4-[2-クロロ-4-({[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリル]カルボニル}アミノ)ベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(3A)で製造した(2S)-4-[2-クロロ-4-({[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリル]カルボニル}アミノ)ベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(36 mg、0.602mmol)をジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%、72.3 mg、1.81mmol)を室温で加えた。窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(113 μL、1.81 mmol)を室温で加え、窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。さらに、ヨウ化メチル(113 μL、1.81 mmol)を加え、50℃で30分間攪拌した後、水素化ナトリウム(60%、72.3 mg、1.81mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。

40

【0189】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 40:60, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(296 mg、収率86%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.24(2H, m), 1.29(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.61-1.84(4H, m), 2.06-2.28(4H, m), 2.32(1H, dd, J=3.7, 11.1Hz), 2.64(1H, d, J=11.3Hz), 2.79(1H, d, J=11.0Hz), 3.14(1H, td, J=3.2, 12.7Hz), 3.24(3H, s), 3.59(2H, s), 3.85(1H, d, J=12.5Hz), 4.08(1H, m), 4.25(1H, brs), 6.74-6.83(2H, m), 6.89-6.97(2H, m), 7.09(1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.21(1H, d, J=2.0Hz), 7.60(1H, d, J=7.8Hz).

50

(3C) trans-N-(3-クロロ-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

(3B)で製造した(2S)-4-{2-クロロ-4-[{[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ]ベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(296mg、0.517 mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

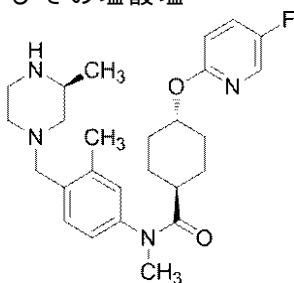
【0190】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して、標記目的化合物を淡黄色油状物質(230mg、収率94%)として得た。 10

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.15-1.25(2H, m), 1.19(3H, d, J=6.7Hz), 1.62-1.85(4H, m), 2.05-2.17(3H, m), 2.23(1H, m), 2.39(1H, m), 2.79-2.90(2H, m), 2.98-3.18(3H, m), 3.23(3H, s), 3.66(2H, s), 4.08(1H, m), 6.74-6.82(2H, m), 6.88-6.98(2H, m), 7.09(1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 7.22(1H, d, J=2.4Hz), 7.53(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 474 (M+H)⁺.

<実施例4> trans-4-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド及びその塩酸塩



【0191】

(4A) (2S)-4-{[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 30

公知化合物である(2S)-4-{[(4-アミノ-2-メチルフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.99g、8.98mmol)をエタノール(50mL)に溶解し、trans-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(5.18g、35.9mmol)と塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物(11.3g、約36mmol)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。さらに、trans-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(2.59g、18.0mmol)と塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物(5.65g、約18mmol)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。

【0192】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100:0~80:20, v/v)で精製し、標記目的化合物を白色固体(3.92g、収率95%)として得た。 40

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.90-1.05(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.21-1.35(2H, m), 1.46(9H, s), 1.54-1.75(2H, m), 1.86-1.96(2H, m), 2.01(1H, m), 2.10-2.28(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.3Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 3.08(1H, td, J=3.0, 1.2.7Hz), 3.21(3H, s), 3.43(2H, s), 3.57(1H, m), 3.81(1H, d, J=12.9Hz), 4.21(1H, br s), 6.91-6.97(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.2Hz).

(4B) (2S)-4-{4-[(trans-4-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリ}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

20

30

40

50

(4 A) で製造した(2S)-4-(4-{[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(796mg、1.73 mmol)をジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%、346 mg、8.65 mmol)を室温で加えた。窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した後、2,5-ジフルオロピリジン(283 μL、3.11 mmol)を室温で加え、窒素雰囲気下、60°で2時間攪拌した後、100°で1.5時間攪拌した。

【0193】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(592 mg、収率62%)として得た。
10

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04-1.19(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.70-1.83(4H, m), 2.03(1H, td, J=3.2, 11.6Hz), 2.08-2.17(2H, m), 2.17-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.3Hz), 2.74(1H, d, J=11.0Hz), 3.08(1H, td, J=3.0, 12.7Hz), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=12.9Hz), 4.22 (1H, brs), 4.87(1H, m), 6.56(1H, dd, J=3.5, 9.4Hz), 6.92-7.00(2H, m), 7.22-7.35(2H, m), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

(4 C) trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
20

(4 B) で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(592mg、1.07 mmol)をジクロロメタン(8 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、室温で2時間攪拌した。

【0194】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して、標記目的化合物を白色固体(462 mg、収率95%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05-1.22(2H, m), 1.30(3H, d, J=6.7Hz), 1.69-1.83(4H, m), 2.08-2.17(2H, m), 2.19-2.32(2H, m), 2.38(3H, s), 2.48(1H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.08(1H, m), 3.20-3.32(2H, m), 3.23(3H, s), 3.55(2H, s), 4.87(1H, m), 6.55(1H, d, J=3.5, 9.0Hz), 6.96-7.03(2H, m), 7.23-7.33(2H, m), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).
30

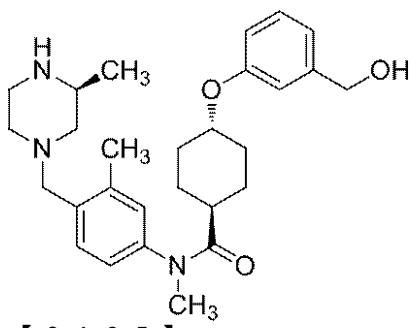
MS(ESI) m/z: 455 (M+H)⁺.

(4 D) trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

(4 C) で製造したtrans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(520 mg、1.14 mmol)をジオキサン(2 mL)と水(2 mL)に溶解し、2規定塩酸(570 μL、1.14 mmol)を室温で加え、-78°にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥させることで、標記目的化合物を白色固体(556 mg、収率100%)として得た。
40

MS(ESI) m/z: 455 (M+H)⁺.

<実施例5> trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0195】

(5A) (2S)-4-{4-[(*trans*-4-[3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]シクロヘキシリル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル 10

(2A)で製造した(2S)-4-{4-[(*cis*-4-ヒドロキシシクロヘキシリル)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(525mg、1.14 mmol)をトルエン(20 mL)に溶解し、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(313 mg、2.05 mmol)とシアノメチレントリプチルホスホラン(550 μL、2.05 mmol)を室温で加え、加熱還流して2.5時間攪拌した。

【0196】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(172 mg、収率25%)として得た。 20

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.09-1.25(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.66-1.84(4H, m), 2.04(1H, m), 2.08-2.16(2H, m), 2.17-2.31(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.3Hz), 2.74(1H, m), 3.09(1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=13.3Hz), 3.90(3H, s), 4.18-4.28(2H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.02(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.27-7.35(2H, m), 7.49(1H, m), 7.59(1H, d, J=7.8Hz).

(5B) (2S)-4-{4-[(*trans*-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロヘキシリル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(5A)で製造した(2S)-4-{4-[(*trans*-4-[3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]シクロヘキシリル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(431 mg、0.727 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド(82.8 mg、2.18 mmol)を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。 30

【0197】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(165 mg、収率40%)として得た。 40

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05-1.23(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.60-1.84(4H, m), 1.96-2.16(3H, m), 2.16-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=9.8Hz), 3.08(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.81(1H, d, J=14.1Hz), 4.10-4.26(2H, m), 4.64(2H, s), 6.75(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 6.83-7.01(4H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

(5C) *trans*-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(5B)で製造した(2S)-4-{4-[(*trans*-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロヘキシリル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(718 mg、1.27 mmol)をジクロロメタン(8 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。 50

〔 0 1 9 8 〕

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール = 100:0 ~ 90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(533 mg、収率90%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.22(2H, m), 1.63-1.90(5H, m), 2.00-2.15(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.69-2.79(2H, m), 2.81-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.18(1H, m), 4.64(2H, s), 6.76(1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.84-6.99(4H, m), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

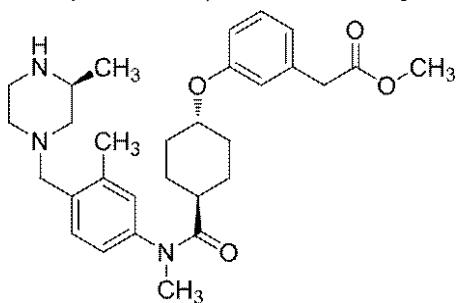
MS(ESI) m/z: 466 (M+H)⁺.

(5D) trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

(5°C)で製造したtrans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(532 mg、1.14 mmol)をジオキサン(4 mL)と水(2 mL)の混合溶媒に溶解し、2規定塩酸(570 μL、1.14 mmol)を室温で加え、-78°にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥させることで、標記目的化合物を白色固体(477 mg、収率84%)として得た。

MS(ESI) m/z: 466(M+H)⁺.

<実施例6> [3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸メチル



【 0 1 9 9 】

(6 A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシル}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(2 A) で製造した(2S)-4-(4-{{[cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (430mg、0.937 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル (311 mg、1.87 mmol) とシアノメチレントリブチルホスホラン (502 μL、1.87 mmol) を室温で加え、加熱還流して2時間攪拌した。

【 0 2 0 0 】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 80:20 40:60, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(255 mg、収率45%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.07-1.23(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.66-1.82(4H, m), 2.04 (1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.18-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, J=11.0Hz), 2.74 (1H, d, J=10.6Hz), 3.08 (1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.56(2H, s), 3.68(3H, s), 3.82(1H, d, J=11.7Hz), 4.11-4.27(2H, m), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.4Hz), 6.91-7.00(2H, m), 7.19(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

(6B) [3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリル}オキシ)フェニル]酢酸メチル

(6 A) で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(45.2mg、0.0745 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、室温で1時間搅拌した。

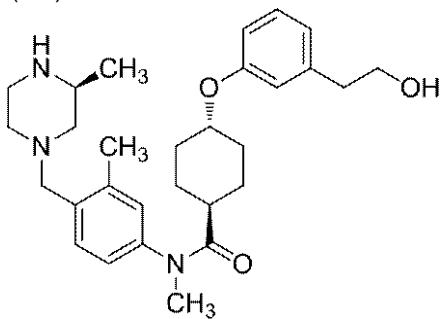
【0201】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50:50 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(30.8 mg、収率82%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.22(2H, m), 1.63-1.91(6H, m), 2.03-2.16(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.80(2H, m), 2.83-3.02(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.56(2H, s), 3.68(3H, s), 4.17(1H, m), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.99(2H, m), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 508 (M+H)⁺.

<実施例7> trans-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0202】

(7 A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(6 A) で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(71.1mg、0.117 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド(13.4 mg、0.351 mmol)を0°で加え、0°で20分間搅拌した。

【0203】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(61.0 mg、収率90%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.22(2H, m), 1.23(3H, d, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 1.64-1.83(4H, m), 2.03(1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.16-2.28(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.74(1H, d, J=11.7Hz), 2.81(2H, t, J=6.5Hz), 3.08(1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.78-3.89(3H, m), 4.11-4.28(2H, m), 6.68-6.74(2H, m), 6.78(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.99(2H, m), 7.19(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

(7 B) trans-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(7 A) で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(61.0 mg、0.105 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、室温で1時間搅拌した。

10

20

30

40

50

〔 0 2 0 4 〕

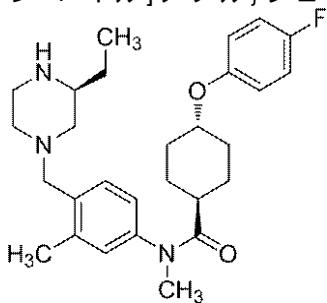
反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0 90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(45.3 mg、収率90%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.09-1.22(2H, m), 1.63-1.83(7H, m), 2.01-2.15(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.78(2H, m), 2.81(2H, t, J=6.5Hz), 2.83-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.83(2H, t, J=6.5Hz), 4.17(1H, m), 6.67-6.74(2H, m), 6.78(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.18(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 480 (M+H)⁺.

10

<実施例8> trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-エチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



20

〔 0 2 0 5 〕

(8A) trans-N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

公知化合物である(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(744 mg、3.99 mmol)をジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、(1 A)で製造したtrans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(1.05 g、4.41 mmol)と塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物(1.38 g、約4.4 mmol)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。

[0 2 0 6]

30

反応液に水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して、得られた固体をヘキサンで洗浄した。得られた固体をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%、182 mg、4.55 mmol) を0℃で加えた。窒素雰囲気下、0℃で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル (355 μL、5.72 mmol) を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 60 : 40, v/v）で精製し、標記目的化合物を淡黄色固体 (1.31 g、収率78%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.23-1.10 (2H, m), 1.81-1.62(4H, m), 2.09 (2H, d, J = 10.6 Hz), 2.29-2.16 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.21 (3H,s), 4.11-4.02 (1H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 6.95-6.86 (3H, m), 7.06 (1H, d, J =2.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(8B) trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-ビニルフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(8 A)で製造したtrans-N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(709 mg、1.82 mmol)、酢酸パラジウム(20.0 mg、0.0891 mmol)、2-シクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(74.0 mg、0.180 mmol)、炭酸カリウム(745 mg、5.39 mmol)をジオキサン(4 mL)と水(2 mL)に溶解し、ビニルボロン酸ピナコールエステル(416 mg、2.70 mmol)を室温で加

え、窒素雰囲気下、100 °C で3時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 0 : 100, v/v）で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質（548 mg、収率82%）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.23-1.10 (2H, m), 1.84-1.62(4H, m), 2.09 (2H, d, J = 9.4 Hz), 2.32-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.23 (3H,s), 4.12-4.02 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.69 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.81-6.74 (2H, m), 7.01-6.88 (5 H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(8 C) trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-(4-ホルミル-3-メチルフェニル)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド 10

(8 B) で製造したtrans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N -(3-メチル-4-ビニルフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド（548 mg、1.49 mmol）とN-メチルモルホリン-N-オキサイド（228 mg、1.95mmol）をテトラヒドロフラン（1.5 mL）、アセトン（1.5mL）、水（1.5 mL）に溶解し、四酸化オスミウムtert-ブタノール溶液（0.15 ml、0.0120 mol）を0 °C で加えた。室温で3時間攪拌した後、過ヨウ素酸ナトリウム（640 mg、2.99 mmol）を0 °C で加え、0 °C で3時間攪拌した。

反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 0 : 1 20 00, v/v）で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質（394 mg、収率72%）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.25-1.11 (2H, m), 1.85-1.64(4H, m), 2.16-2.07 (2H, m), 2.34-2.22 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.12-4.03 (1H, m), 6.81-6.75 (2 H, m), 7.10 (1H, s), 6.96-6.89 (2H, m), 7.19(1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 10.29 (1H, s).

(8 D) (2S)-4-{4-[{[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-エチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(8 C) で製造したtrans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-(4-ホルミル-3-メチルフェニル)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド（55.0 mg、0.149 mmol）と(2S)-2-エチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（39.0mg、0.182 mmol）をジクロロメタン（3 mL）、に溶解し、酢酸（45.0 mg、0.749 mmol）を室温で加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（48 mg、0.226 mmol）を0 °C で加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。

【0207】

反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 0 : 100, v/v）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（70.0 mg、収率83%）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.78 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.19-1.05 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.82-1.58 (6H, m), 2.16-2.02 (4H, m), 2.28-2.18 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.77 -2.64 (2H, m), 3.08-2.96 (1H, m), 3.23(3H, s), 3.48-3.35 (2H, m), 4.13-3.82 (3H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.98-6.88(4H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.4 Hz).

(8 E) trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-エチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(8 D) で製造した(2S)-4-{4-[{[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-エチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（70.0mg、0.123 mmol）をジクロロメタン（1 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（0.5 mL）を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

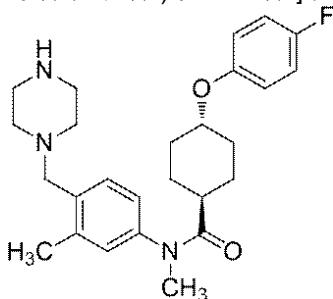
【0208】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定 水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:80:20, v/v/v）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（50.0 mg、収率88%）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.20-1.07 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.84-1.61 (5H, m), 2.15-2.05 (3H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.63 (1H, m), 2.83-2.71 (2H, m), 2.90 (1H, td, J = 11.5, 2.9 Hz), 3.04-2.97 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.97-6.89 (4H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.82Hz).

10

<実施例9> trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド



20

【0209】

(9A) 4-{4-[[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(8C) で製造したtrans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-(4-ホルミル-3-メチルフェニル)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド（55.0 mg、0.149 mmol）とピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（33.0mg、0.177 mmol）をジクロロメタン（3 mL）、に溶解し、酢酸（45.0 mg、0.749 mmol）を室温で加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（48 mg、0.226 mmol）を0°で加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=100:0 0:100, v/v）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（47.0 mg、収率58%）として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.21-1.08 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.83-1.63 (4H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 2.30-2.19 (1H, m), 2.46-2.35 (7H, m), 3.23 (3H, s), 3.51-3.40 (6H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 6.81-6.74 (2H, m), 7.00-6.87 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.4 Hz).

(9B) trans-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド

(9A) で製造した4-{4-[[trans-4-(4-フルオロフェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（47.0mg、0.0870 mmol）をジクロロメタン（1 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（0.5 mL）を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

40

【0210】

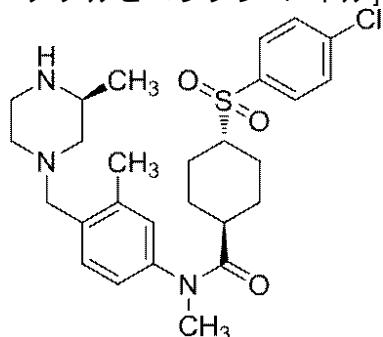
反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定 水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:80:20, v/v/v）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（35.0 mg、収率91%）として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.20-1.08 (2H, m), 1.82-1.61(4H, m), 2.13-2.05 (2H,

50

m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.45 (4H, s), 2.91 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.22 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.09-4.01 (1H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.97-6.89 (4H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz).

<実施例 10> 4-[(4-クロロフェニル)スルフォニル]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



10

【0211】

(10A) trans-4-[(4-クロロフェニル)スルファニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル

cis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル(500mg, 3.16 mmol)のトルエン(30 mL)溶液に4-クロロベンゼンチオール(457 mg, 3.16 mmol)、シアノメチレントリブチルホスホラン(915 mg, 3.16 mmol)を加え、100 °Cで2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 85 : 15, v/v)で精製することにより、標記化合物を油状物質(206 mg、収率 : 26 %)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm: 7.33 (2H, dd, J=6.1, 2.0Hz), 7.26 (2H, dd, J=6.3, 3.2Hz), 3.66 (3H, s), 2.97 (1H, s), 2.29 (1H, s), 2.05 (4H, m), 1.52 (2H, m), 1.35 (2H, m).

(10B) trans-4-[(4-クロロフェニル)スルフォニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル

(10A) で合成したtrans-4-[(4-クロロフェニル)スルファニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル(206mg, 0.82mmol)のジクロロメタン(8mL)溶液に0 °Cにてm-クロロ安息香酸(390mg、1.80mmol)を室温にて加え、同温にて1時間攪拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで1回抽出し、得られた有機層を水および10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 80 : 20, v/v)で精製することにより、標記化合物を油状物質(229 mg、収率 : 99%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm: 7.80 (2H, d, J=1.2Hz), 7.55 (2H, d, J=7.3Hz), 3.66 (3H, s), 2.89 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.14 (4H, m), 1.46 (4H, m).

(10C) trans-4-[(4-クロロフェニル)スルフォニル]シクロヘキサンカルボン酸

(10B) で合成したtrans-4-[(4-クロロフェニル)スルフォニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル(209 mg、0.81 mol)のメタノール(10mL)溶液に室温にて2規定水酸化ナトリウム(0.5 mL、1mmol)を加え、同温で時間攪拌した。その後、反応液に2規定塩酸を(0.5 mL、1 mmol)を加え、酢酸エチルで1回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 90 0 : 100, v/v)で精製することにより、標記化合物を油状物質(180mg、収率 : 73%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm: 7.75 (2H, d, J=9.2Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, d, J=7.1Hz), 6.90 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 3.83 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.44 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.28 (9H, m).

40

50

(10D) (2S)-4-{4-[({4-クロロフェニル}スルフォニル]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル
公知化合物である(2S)-4-[({4-アミノ-2-メチルフェニル}メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(90.6 mg、0.30mmol)および(10C)で合成したtrans-4-{[4-クロロフェニル]スルフォニル]シクロヘキサンカルボン酸(100mg、0.30 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)溶液に4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホニウムクロリド水和物(106 mg、0.36 mmol)を室温にて加え、同温にて20時間攪拌した。その後、反応液に水を加え、酢酸エチルで1回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 80 : 20 50 : 50、v/v)で精製することにより、標記化合物を油状物質(80.2 mg、収率：45%)として得た。
10

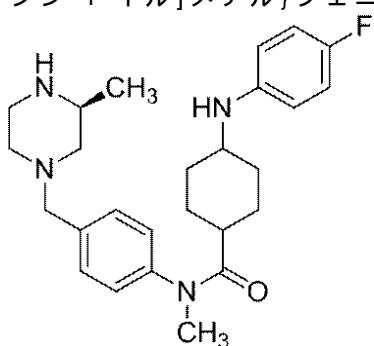
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm: 7.75 (2H, d, J=9.1Hz), 7.52 (2H, d, J=9.0Hz), 7.33 (1H, d, J=7.1Hz), 6.90 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 3.83 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.44 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.28 (9H, m).

(10E) 4-{[({4-クロロフェニル}スルフォニル]-N-メチル-N-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(10D) で合成した(2S)-4-{4-[({4-クロロフェニル}スルフォニル]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(80.2mg、0.13mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に室温にて、トリフルオロ酢酸(10mL)を加え、室温にて30分攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 90 : 10, v/v)で精製することにより、標記化合物を油状物質(50.1mg、収率：100%)として得た。
20

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) ppm: 7.75 (2H, d, J=9.0Hz), 7.52 (2H, d, J=9.0Hz), 7.34 (1H, d, J=9.0Hz), 6.91 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.98 (4H, m), 2.76 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, m), 2.07 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.78 (3H, m), 1.54 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.05 (3H, d, J=6.3Hz).

<実施例 11> 4-{[({4-フルオロフェニル}アミノ]-N-メチル-N-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0212】

(11A) (2S)-2-メチル-4-{メチル-[({4-オキソシクロヘキシリル}カルボニル]アミノ}ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-オキソシクロヘキサンカルボン酸(90 mg、0.633 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、オキサリルクロリド(265 μL、3.16 mmol)、触媒量のジメチルホルムアミドを0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、ジクロロメタン(15 mL)に溶解し、公知化合物である(2S)-2-メチル-4-{[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(100 mg、0.313 mmol)とトリエチルアミン(130 μL、0.939 mmol)を0℃で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間
40

10

20

30

40

50

搅拌した。反応液に、室温で水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 0 : 100, v/v）で精製し、標記目的化合物を白色固体物質（44.5 mg、収率32%）として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.26(3H, d, J=7.3Hz), 1.46(9H, s), 1.94-2.08(m, 5H), 2.18(2H, d, J=11.2Hz), 2.44(2H, d, J=12.7Hz), 2.60-2.66(3H, m), 2.77(1H, d, J=10.7Hz), 3.14(1H, d, J=12.7Hz), 3.27(3H, s), 3.47(1H, d, J=13.6Hz), 3.57(1H, d, J=13.6Hz), 3.83(1H, d, J=13.2Hz), 4.22(1H, s), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 7.43(2H, d, J=8.0Hz).

10

(11B) (2S)-4-{4-[(4-[4-フルオロフェニル]アミノ]シクロヘキシリル]カルボニル}(メチル)アミノ]ベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(11A)で製造した(2S)-2-メチル-4-(4-{メチル-[(4-オキソシクロヘキシリル)カルボニル]アミノ}ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（44 mg、0.10 mmol）、4-フルオロアニリン（0.010 ml、0.10 mmol）、酢酸（0.029 ml、0.50 mmol）をテトラヒドロフラン（5.0 mL）に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（42 mg、0.20 mmol）を加え、80 °Cで2時間搅拌した。

【0213】

室温にもどした反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去して組成生物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 50 : 50, v/v）で精製し、標記目的化合物を黄色油状物質（28.8 mg、収率53%）として得た。

20

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.25(3H, d, J=7.3Hz), 1.31-1.37(2H, m), 1.46(9H, s), 1.78-1.85(5H, m), 2.04-2.09(1H, m), 2.18(1H, d, J=11.2Hz), 2.30(1H, m), 2.59(1H, d, J=11.2Hz), 2.77(1H, d, J=10.8Hz), 3.10-3.15(2H, m), 3.24(3H, s), 3.45(2H, d, J=13.7Hz), 3.55(1H, d, J=13.7Hz), 3.83(1H, d, J=13.2Hz), 4.22(1H, s), 6.51(2H, dd, J=4.4, 9.3Hz), 6.86(2H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.0Hz), 7.39(2H, d, J=8.0Hz).

(11C) 4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-N-メチル-N-(4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

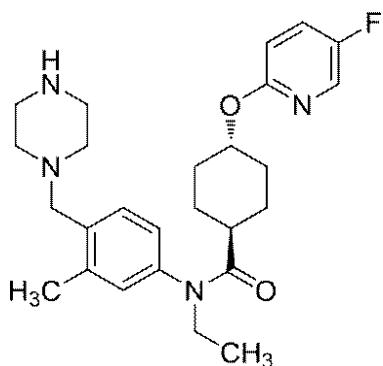
30

(11B)で製造した(2S)-4-{4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]ベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（28.8 mg、0.053 mmol）をジクロロメタン（2 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（2 mL）を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間搅拌した。反応液にトルエン（10 mL）を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定 水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 : 0 0 : 100 : 0 0 : 80 : 20, v/v/v）で精製し、標記目的化合物を白色固体（18.0 mg、収率77%）として得た。

40

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.06(3H, d, J=6.3Hz), 1.32-1.39(2H, m), 1.48(2H, d, J=11.3Hz), 1.74-1.88(6H, m), 2.31(1H, m), 2.77(2H, d, J=10.9Hz), 2.95-2.99(3H, m), 3.24(3H, s), 3.47(1H, m), 3.53(2H, s), 6.51(2H, dd, J=4.3, 9.0Hz), 6.86(2H, dd, J=8.6, 8.6Hz), 7.12(2H, d, J=8.3Hz), 7.37(2H, d, J=8.3Hz).

<実施例12> trans-N-エチル-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド



10

【0214】

(12A) 4-(4-{[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(4-アミノ-2-メチルベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.00 g、3.27 mmol)、4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 (1.42 g、9.85 mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム水和物 (2.74 g、約9.9 mmol)をジメチルホルムアミド (35 mL)に溶解し、室温で12時間攪拌した。

【0215】

反応液に、室温で水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 0 : 100, v/v) で精製し、標記目的化合物を白色固体 (1.04 g、収率74%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.34(2H, m), 1.45(9H, s), 1.67(2H, m), 2.01(2H, d, J=12.2Hz), 2.11(2H, d, J=12.2Hz), 2.14-2.19(1H, m), 2.34(3H, s), 2.35(4H, m), 3.38(4H, m), 3.40(2H, s), 3.64-3.69(1H, m), 7.08(1H, s), 7.17(1H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, s).

(12B) 4-{4-{[(trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(12A)で製造した4-(4-{[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (950 mg、2.20 mmol)をジチルホルムアミド (30 mL)に溶解し、水素化ナトリウム (63%、100 mg、2.64 mmol)を加えた。室温で30分間攪拌した後、2,5-ジフルオロピリジン (320mg、2.78 mmol)を加え、窒素雰囲気下、100 °Cで3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 0 : 100, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (514 mg、収率44%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.42-1.51(2H, m), 1.46(9H, s), 1.80(2H, m), 2.04-2.08(2H, m), 2.24-2.31(3H, m), 2.33(3H, s), 2.35(4H, m), 3.38(4H, m), 3.40(2H, s), 4.92-4.97(1H, m), 6.65(1H, dd, J=3.6, 9.0Hz), 7.17(1H, d, J=8.3Hz), 7.29-7.34(2H, m), 7.39(1H, s), 7.46(1H, s), 7.97(1H, d, J=3.6Hz).

(12C) 4-{4-[エチル({trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(12B)で製造した4-{4-{[(trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (48 mg、0.0911 mmol)をジメチルホルムアミド (10 mL)に溶解し、水素化ナトリウム (63%、10 mg、0.182 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した後、ヨウ化エチル (15 μL、0.182 mmol)を室温で加え、窒素雰囲気下、100 °Cで30分攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカ

20

30

40

50

ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 75:25, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(50 mg、収率100%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.09(3H, t, J=7.1Hz), 1.13(1H,m), 1.28(1H, m), 1.47(9H, s), 1.73-1.77(4H, m), 2.08-2.16(3H, m), 2.38(3H, s), 2.42(4H, m), 3.44(4H, m), 3.48(2H, s), 3.71(2H, q, J=7.1Hz), 4.83-4.90(1H, m), 6.56(1H, dd, J=3.5, 9.0Hz), 6.93(1H, d, J=8.2Hz), 6.94(1H, s), 7.24-7.28(1H,m), 7.32(1H, d, J=7.5Hz), 7.94(1H, d, J=3.5Hz).

(12D) trans-N-エチル-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド

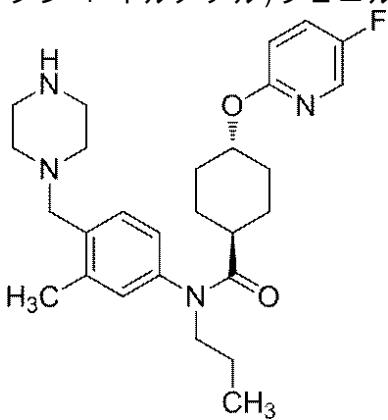
(12C) で製造した4-{4-[エチル({trans}-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(50 mg、0.0901 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。 10

【0216】

反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色アモルファス状物質(40 mg、収率98%)として得た。 20

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.09(3H, t, J=7.0Hz), 1.13(1H,m), 1.72-1.76(5H, m), 2.09-2.12(3H, m), 2.37(3H, s), 2.68(4H, m), 3.12(4H, m), 3.54(2H, s), 3.71(2H, q, J=7.0Hz), 4.82-4.89(1H, m), 6.56(1H, dd, J=3.5, 9.0Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.22-7.34(2H, m), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

<実施例13> trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド



【0217】

(13A) 4-{4-[(trans)-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル}カルボニル}(プロピル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(12B) で製造した4-{4-[(trans)-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル}カルボニル]アミノ}-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(100 mg、0.190 mmol)をジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(63%、15 mg、0.379 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した後、1-ヨードプロパン(37 μL、0.379 mmol)を室温で加え、窒素雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 70:30, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(100 mg、収率93%)として得た。 40

30

40

50

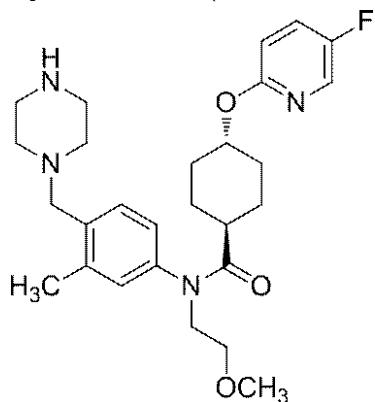
MS(ESI) m/z: 569 (M+H)⁺.

(13B) trans-4-[{(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド

(13A) で製造した4-{4-[(trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル)カルボニル](プロピル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (100 mg、0.176mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液にトルエン (10 mL) を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 : 0 → 10 : 100 : 0 : 90 : 10, v/v/v) で精製し、標記目的化合物を無色アモルファス状物質 (58 mg、収率70%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.09-1.16(2H, m), 1.46-1.55(2H, m), 1.73-1.77(4H, m), 2.09-2.17(3H, m), 2.37(3H, s), 2.45(4H, m), 2.90(4H, m), 3.46(2H, s), 3.61(2H, t, J=7.4Hz), 4.82-4.90(1H, m), 6.55(1H, dd, J=3.5, 9.0), 6.92(1H, d, J=7.0Hz), 6.93(1H, s), 7.24-7.28(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

<実施例14> trans-4-[{(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(2-メトキシエチル)-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド



【0218】

(14A) 4-{4-[(trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル)カルボニル](2-メトキシエチル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(12B) で製造した4-{4-[(trans-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル)カルボニル](2-メトキシエチル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (78 mg、0.148 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (63%、12 mg、0.296 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した後、2-ブロモエチルメチルエーテル (28 μL、0.296 mmol) を室温で加え、窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 50 : 50, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (60 mg、収率69%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.06-1.16(2H, m), 1.47(9H, s), 1.75-1.77(4H, m), 2.10-2.21(3H, m), 2.37(3H, s), 2.41(4H, m), 3.31(3H, s), 3.44(4H, m), 3.47(2H, s), 3.51(2H, t, J=5.9Hz), 3.61(2H, t, J=5.9Hz), 4.84-4.89(1H, m), 6.56(1H, dd, J=3.5, 9.0Hz), 6.97(1H, d, J=7.5Hz), 6.99(1H, s), 7.18-7.25(1H, m), 7.30(1H, d, J=7.5Hz), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

(14B) *trans*-4-[{(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(2-メトキシエチル)-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド

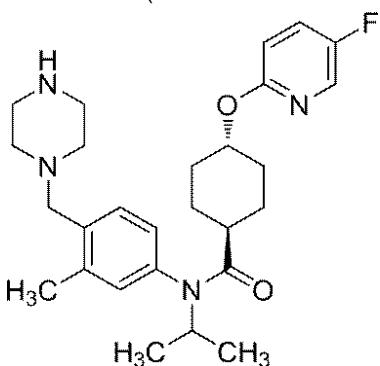
(14A) で製造した4-{4-[(*trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル)カルボニル](2-メトキシエチル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル(60 mg、0.103 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。

【0219】

反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色アモルファス状物質(41 mg、収率82%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.07-1.17(2H, m), 1.71-1.77(4H, m), 2.08-2.12(2H, m), 2.16-2.23(1H, m), 2.37(3H, s), 2.45(4H, m), 2.90(4H, m), 3.31(3H, s), 3.45(2H, s), 3.50(2H, t, J=5.9Hz), 3.84(2H, t, J=5.9Hz), 4.82-4.90(1H, m), 6.56(1H, dd, J=3.5, 9.0Hz), 6.97(1H, d, J=7.4Hz), 6.98(1H, s), 7.24-7.29(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.4Hz), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

<実施例15> *trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-イソプロピル-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド



【0220】

(15A) 4-[4-(イソプロピルアミノ)-2-メチルベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル

4-(4-アミノ-2-メチルベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル(150 g、0.491 mmol)、2-メトキシプロペン(0.070 mL、0.735 mmol)、酢酸(0.042 mL、0.735 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(155 mg、0.735 mmol)を、1,2-ジクロロエタン(35 mL)に溶解し、室温で12時間攪拌した。

【0221】

反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 85:15, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(187 mg、収率100%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.20(6H, d, J=6.7Hz), 1.45(9H, s), 2.28(3H, s), 2.35(4H, m), 3.34(2H, s), 3.38(4H, m), 3.57-3.64(1H, m), 6.37(1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 6.41(1H, d, J=2.4Hz), 6.98(1H, d, J=8.2Hz).

(15B) *trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸*tert*-ブチル

trans-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(1.51g、0.0104 mol)、N,N-ジメチル

10

20

30

40

50

ホルムアミドジ-*tert*-ブチルアセタール(4.99 mL、0.0208 mmol)を、トルエン(50 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、80 °Cで6時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して、*trans*-4-シクロヘキサンカルボン酸*tert*-ブチルを(0.960 g、収率46%)無色油状物質として得た。

【0222】

得られた*trans*-4-シクロヘキサンカルボン酸*tert*-ブチル(760 mg、3.79 mmol)をジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(63%、290 mg、7.58 mmol)、を加え、室温で30分攪拌した。反応液に、2,5-ジフルオロピリジン(440 mg、3.79 mmol)を加え、100 °Cで2時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧流去して組成生物を得た。得られた組成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0~95:5, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(511 mg、収率45%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.44(9H, s), 1.60(2H, m), 1.64-1.75(1H, m), 1.87-1.99(1H, m), 2.03(2H, dd, J=2.5, 12.7Hz), 2.16-2.26(3H, m), 4.87-4.93(1H, m), 6.64(1H, dd, J=3.9, 9.3Hz), 7.29-7.33(1H, m), 7.96(1H, d, J=3.9Hz).

(15C) 4-{4-[({*trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(イソプロピル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル
20

(15B) で製造した*trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸*tert*-ブチル(511 mg、1.73 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロオロ酢酸(2 mL)を0 °Cで加え、窒素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去、乾燥して、*trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸を無色油状物質(310 mg、収率74%)として得た。得られた*trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸(310 mg、0.892 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、オキサリルクロリド(235 μL、2.68 mmol)、触媒量のジメチルホルムアミドを0 °Cで加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、ジクロロメタン(15 mL)に溶解し、(5A)で製造した4-[4-(イソプロピルアミノ)-2-メチルベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル(113 mg、0.325 mmol)とトリエチルアミン(125 μL、0.892 mmol)を0 °Cで加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。
30

【0223】

反応液に、室温で水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0~50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(130 mg、収率69%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.03(6H, d, J=5.9Hz), 1.08(1H, m), 1.20-1.24(1H, m), 1.47(9H, s), 1.73(3H, m), 1.92-2.01(3H, m), 2.07-2.10(1H, m), 2.37(3H, s), 2.43(4H, m), 3.45(4H, m), 3.50(2H, d, J=10.6Hz), 4.82-4.89(1H, m), 4.94-5.01(1H, m), 6.55(1H, dd, J=3.5, 9.0Hz), 6.88(2H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, d, J=3.2Hz).
40

(15D) *trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(イソプロピル)-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド

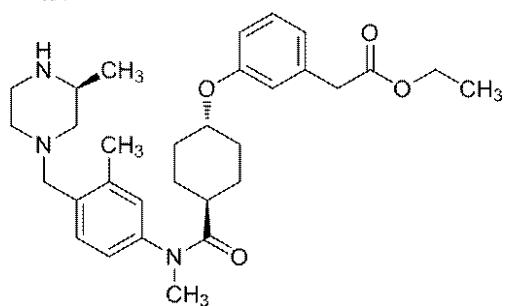
(15C) で製造した4-{4-[({*trans*-4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(イソプロピル)アミノ]-2-メチルベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル(130 mg、0.229 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロオロ酢酸(2 mL)を0 °Cで加え、窒素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有
50

機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(101 mg、収率93%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.03(6H, d, J=4.7Hz), 1.09(1H, m), 1.20-1.22(1H, m), 1.45(1H, d, J=10.2Hz), 1.73(3H, m), 1.93-2.02(2H, m), 2.07-2.10(1H, m), 2.38(3H, s), 2.45(4H, m), 2.91(4H, m), 3.48(2H, d, J=8.6Hz), 4.82-4.89(1H, m), 4.94-5.01(1H, m), 6.55(1H, dd, J=3.9, 9.4Hz), 6.88(2H, m), 7.23-7.31(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, d, J=3.2Hz).

10

<実施例16> [3-{(trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸エチル 及びその塩酸塩



20

【0224】

(16A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-エトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(2A)で製造した(2S)-4-(4-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシリ]カルボニル)(メチル)アミノ)-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.48g、9.76 mmol)をトルエン(50 mL)に溶解し、3-ヒドロキシフェニル酢酸エチル(1.76 g、9.76 mmol)とシアノメチレントリブチルホスホラン(3.92 mL、14.6 mmol)を室温で加え、加熱還流して1時間半攪拌した。

30

【0225】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(2.13 g、収率35%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.06-1.23(2H, m), 1.23(3H, d, J=7.0Hz), 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 1.63-1.84(4H, m), 2.04 (1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.17-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, J=11.0Hz), 2.74(1H, d, J=11.7Hz), 3.09 (1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.54(2H, s), 3.82(1H, d, J=13.3Hz), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.11-4.27(2H, m), 6.70-6.79(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.99(2H, m), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=8.2Hz).

40

(16B) [3-{(trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸エチル

(16A)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-エトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ)-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.06g、1.71 mmol)をジクロロメタン(8 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

【0226】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物

50

質(696 mg、収率78%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.21(2H, m), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.54-1.84(6H, m), 2.01-2.17(3H, m), 2.26(1H, m), 2.38(3H, s), 2.70-2.81(2H, m), 2.82-3.02(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.54(2H, s), 4.09-4.22(3H, m), 6.70-6.79(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.99(2H, m), 7.18(1H, t, J=8.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

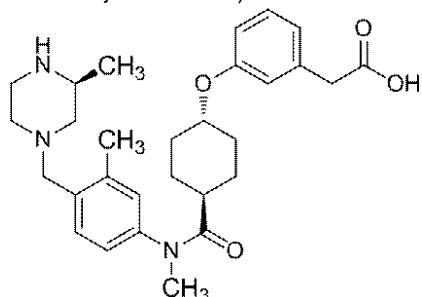
MS(ESI) m/z: 522 (M+H)⁺.

(16C)[3-(*{trans}*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸エチル 塩酸塩

(16B)で製造した[3-(*{trans}*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸エチル(631 mg, 1.21mmol)をジオキサン(4 mL)と水(1 mL)に溶解し、2規定塩酸(605 μL, 1.21mmol)を室温で加え、-78 ℃にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥することで、標記目的化合物を白色固体(623 mg、収率92%)として得た。

MS(ESI) m/z: 522 (M+H)⁺.

<実施例17>[3-(*{trans}*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸 及びその塩酸塩



【0227】

(17A)[3-(*{trans}*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸

(16A)で製造した(2S)-4-{4-[*{trans}*-4-[3-(2-エトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.06g, 1.71 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(4.3 mL, 8.6 mmol)を室温で加え、60 ℃で1時間半攪拌した。反応溶液の4/5を減圧留去して得られた溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた組成生物を4規定塩酸ジオキサン溶液(40 mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した。

【0228】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をODSシリカゲルカラムクロマトグラフィー(水:メタノール=100:0 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を白色アモルファス状物質(790 mg、収率94%)として得た。

¹H NMR(CD₃OD, 400MHz): 0.99-1.12(2H, m), 1.31(3H, d, J=6.7Hz), 1.59-1.73(2H, m), 1.73-1.83(2H, m), 2.04-2.15(2H, m), 2.22-2.35(2H, m), 2.44(3H, s), 2.49(1H, m), 3.02(2H, d, J=12.3Hz), 3.17(1H, m), 3.21(3H, s), 3.32-3.44(2H, m), 3.53(2H, s), 3.69(2H, s), 4.19(1H, m), 6.71-6.86(3H, m), 7.08-7.22(3H, m), 7.42(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 494 (M+H)⁺.

(17B)[3-(*{trans}*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸 塩酸塩

(17A)で製造した[3-(*{trans}*-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-

10

20

30

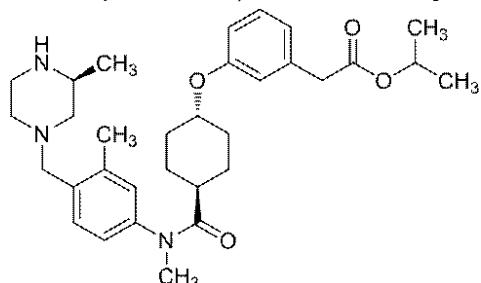
40

50

1-[イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸 (680 mg、1.38 mmol) をジオキサン (3 mL) と水 (3 mL) に溶解し、2規定塩酸 (689 μL、1.38 mmol) を室温で加え、-78 ℃にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥することで、標記目的化合物を白色固体 (728 mg、収率100%) として得た。

MS(ESI) m/z: 494 (M+H)⁺.

<実施例 1 8 > [3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸イソプロピル



10

【0229】

(18A) [3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸イソプロピル

(16A) で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-エトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリ]カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (150mg、0.242 mmol) をエタノール (5mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.2mL、2.4mmol) を室温で加え、60 ℃で1時間半攪拌した。

20

【0230】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた組成生物をイソプロパノール (4mL) に溶解し、2規定塩酸 (1mL) を室温で加え、加熱還流して3時間攪拌した。

【0231】

30

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：ジクロロメタン=0:100~5:95, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (57.0mg、収率44%) として得た。

【0232】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.7Hz), 1.08-1.21(2H, m), 1.22(6H, d, J=6.3Hz), 1.56-1.83(6H, m), 2.02-2.15(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.79(2H, m), 2.82-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.51(2H, s), 4.17(1H, m), 5.00(1H, m), 6.69-6.79(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.6Hz).

MS(ESI) m/z: 536 (M+H)⁺.

40

<実施例 1 9 > trans-4-(4-クロロフェノキシ)-N-メチル-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.10-1.20(2H, m), 1.64-1.77(3H, m), 2.08(2H, d, J=9.4Hz), 2.23-2.29(2H, m), 2.38(3H, s), 2.45(4H, m), 2.91(4H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 4.10-4.14(1H, m), 6.76(2H, d, J=9.0Hz), 6.94(1H, d, J=7.9Hz), 6.95(1H, s), 7.18(2H, d, J=9.0Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz).

<実施例 2 0 > trans-4-(4-シアノフェノキシ)-N-メチル-N-[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド

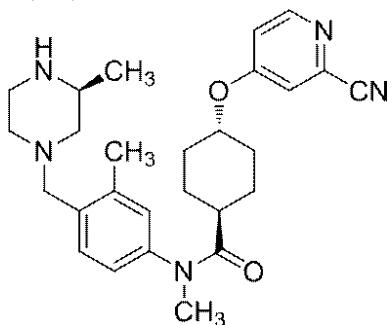
50

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.16-1.24(2H, m), 1.68-1.90(4H,m), 2.10(2H, d, J=10.2Hz), 2.25-2.33(1H, s), 2.38(3H, s), 2.45(4H, m), 2.90(4H,m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 4.22-4.27(1H, m), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 6.94(1H,d, J=8.3Hz), 6.95(1H, s), 7.34(1H, d, J=7.3Hz), 7.53(1H, d, J=8.7Hz).

<実施例21>2-メチル-2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリル}オキシ)フェニル]プロピオン酸

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.28-7.25 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.07-7.04 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8 Hz), 6.77 (1H, s), 6.74-6.72 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 3.79-3.75 (2H, m), 3.67-3.61 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.25(3H, s), 2.45-2.42 (4H, m), 2.16-2.04 (4H, m), 1.61-1.58 (7H, m), 1.54 (6H, s), 1.25 (3H, s). 10

<実施例22>trans-4-[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



10

20

【0233】

(22A)(2S) 4 {4 [{(trans 4 [(2-シアノピリジン 4 イル)オキシ]シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ] 2 メチルベンジル} 2 メチルピペラジン 1 カルボン酸tert ブチル

(4A)で製造した(2S)-4-(4-{{(trans 4-ヒドロキシシクロヘキシリル)カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.21 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(63%、16 mg、0.42 mmol)を0°で加え、20分間攪拌した後に、2-シアノ-4-ニトロピリジン(97 mg、0.65 mmol)を加え、1.5時間攪拌した。 30

【0234】

0 に冷却後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(100 mg、収率82%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.28-1.20(5H, m), 1.47(9H, s), 1.86-1.72(4H, m), 2.14-2.00(3H, m), 2.30-2.20(2H, m), 2.40(3H, s), 2.63-2.58(1H, m), 2.76-2.71(1H, m), 3.13-3.04(1H, m), 3.25(3H, s), 3.44(2H, s), 3.86-3.79(1H, m), 4.34-4.19(2H, m), 6.91(1H, dd, J=5.8Hz, 2.5Hz), 6.99-6.95(2H,m), 7.12(1H, d, J=2.5Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 8.46(1H, d, J=5.8Hz). 40

(22B)trans-4-[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(22A)で製造した(2S) 4 {4 [{(trans 4 [(2-シアノピリジン 4 イル)オキシ]シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ] 2 メチルベンジル} 2 メチルピペラジン 1 カルボン酸tert ブチル(100mg、0.178 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

【0235】

50

反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に、酢酸エチルを加えた後に、有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100:0 90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を固体(75 mg、収率91%)として得た。

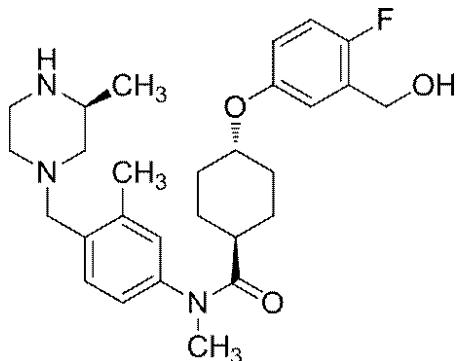
¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) : 1.03(3H, d, J=6.3Hz), 1.09-1.19(2H, m), 1.65-1.86(5H, m), 2.05-2.15(3H, m), 2.26-2.34(1H, m), 2.42(3H, s), 2.73-2.85(4H, m), 2.90-2.94(1H, m), 3.22(3H, s), 3.52(2H, s), 4.44-4.52(1H, m), 7.08(1H, d, J=8.0Hz), 7.13(1H, s), 7.17(1H, dd, J=6.1Hz, 2.8Hz), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.43(1H, d, J=2.8Hz), 8.42(1H, d, J=6.1Hz).

MS(FAB) m/z: 462(M+H)⁺.

(22C) trans-4-[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニルシクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩
(22B) で製造したtrans-4-[(2-シアノピリジン-4-イル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニルシクロヘキサンカルボキサミド(390 mg、0.85 mmol)をジオキサン(5 mL)と水(20 mL)に溶解し、1規定塩酸(850 μL、0.85 mmol)を室温で加え、-78 °Cにして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥することで、標記目的化合物を白色固体(414 mg、収率99%)として得た。

MS(ESI) m/z: 462(M+H)⁺.

<実施例23> trans-4-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニルシクロヘキサンカルボキサミド



【0236】

(23A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]シクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(2A) で製造した(2S)-4-(4-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ)-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.60g、3.49 mmol)をトルエン(50 mL)に溶解し、2-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(592 mg、3.49 mmol)とシアノメチレントリプチルホスホラン(1.68 mL、6.28 mmol)を室温で加え、加熱還流して5時間攪拌した。

反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を褐色油状物質(829 mg、収率39%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.06-1.26(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.49-1.84(4H, m), 1.98-2.31(5H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, m), 2.73(1H, m), 3.08(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.78-3.86(1H, m), 3.90(3H, s), 4.13(1H, m), 4.22(1H, m), 6.92-7.06(4H, m), 7.29-7.38(2H, m).

(23B) (2S)-4-{4-[(trans-4-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロ

10

20

30

40

50

ヘキシリカルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(23A)で製造した(2S)-4-{4-[({trans}-4-[4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]シクロヘキシリカルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(414mg、0.678 mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド(77.2 mg、2.03 mmol)を0℃で加え、0℃で15分間攪拌した。

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20:0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(310 mg、収率78%)として得た。
10

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.60-1.82(4H, m), 1.97-2.17(3H, m), 2.17-2.27(2H, m), 2.39(3H, s), 2.59(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 3.08(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=13.7Hz), 4.08(1H, m), 4.22(1H, m), 4.70(2H, d, J=5.9Hz), 6.71(1H, m), 6.86-6.99(4H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.31(1H, d, J=8.2Hz).

(23C) trans-4-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(23B)で製造した(2S)-4-{4-[({trans}-4-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロヘキシリカルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(310mg、0.532 mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。
20

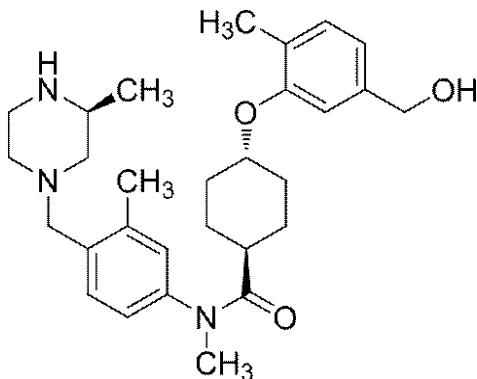
【0237】

反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100:0:90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(252 mg、収率98%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.7Hz), 1.07-1.20(2H, m), 1.51-1.82(5H, m), 2.01-2.13(3H, m), 2.25(1H, m), 2.37(3H, s), 2.69-2.79(2H, m), 2.80-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.09(1H, m), 4.69(2H, s), 6.71(1H, m), 6.87-6.98(4H, m), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).
30

MS(ESI) m/z: 484 (M+H)⁺.

<実施例24> trans-4-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0238】

(24A) 5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-2-メチルフェノール
公知化合物である5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェノール(300 mg、2.17 mmol)、イミダゾール(295 mg、4.34 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(490 mg、3.25
50

mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、0 °C で 1 時間攪拌した。

【0239】

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 95 : 5, v/v) で精製し、標記目的化合物を白色固体 (110 mg、収率 20%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.09 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.23 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=7.8Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8Hz).

(24B) (2S)-4-{4-[({trans}-4-[5-({[tert]-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-メチルフェノキシ]シクロヘキシル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(24A) で製造した 5-({[tert]-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-メチルフェノール (110 mg, 0.44 mmol)、(2A) で製造した (2S)-4-(4-{[(cis)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ)-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (211 mg, 0.46 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、100 °C で 15 分間攪拌した。反応溶液に、シアノメチレントリプチルホスホラン (181 μL, 0.69 mmol) を滴下し、4 時間加熱還流した。室温にもどした後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (72 mg、収率 22%) として得た。

MS (ESI) m/z: 695 (M+H)⁺.

(24C) trans-4-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド (24B) で製造した (2S)-4-{4-[({trans}-4-[5-({[tert]-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-メチルフェノキシ]シクロヘキシル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (72 mg, 0.104 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。

【0240】

反応溶液にトルエン (10 mL) を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 : 0 ~ 100 : 0 : 0 : 90 : 10, v/v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (30.1 mg、収率 60%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.05 (3H, d, J=6.3Hz), 1.14-1.23 (2H, m), 1.65-1.80 (6H, m), 2.11 (3H, s), 2.19-2.31 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, d, J=11Hz), 2.88-2.99 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz), 6.85 (1H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=7.4Hz), 7.33 (1H, d, J=7.9Hz).

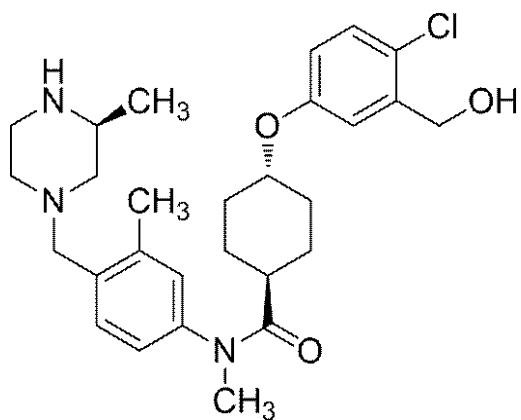
MS (ESI) m/z: 480 (M+H)⁺.

<実施例 25> trans-4-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキシアミド

20

30

40



10

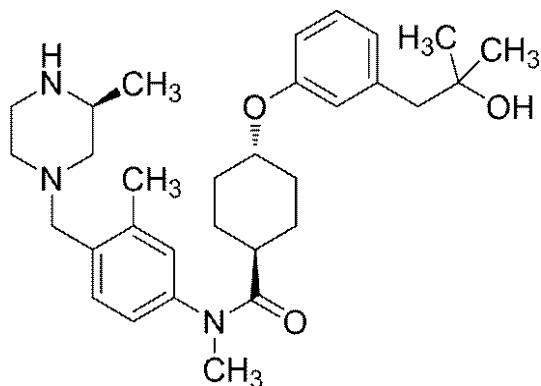
【0241】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.26(2H, m), 1.54(2H, m), 1.78(3H, m), 1.96(2H, m), 2.07(1H, m), 2.20(3H, m), 2.37(3H, s), 2.76(2H, m), 2.98(4H, m), 3.19(3H, s), 3.46(3H, s), 6.91(2H, m), 7.34(1H, d, J=9.0Hz), 7.52(2H, d, J=9.0Hz), 7.75(2H, d, J=9.0Hz).

MS(ESI) m/z: 500(M+H)⁺.

<実施例26> trans-4-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

20



30

【0242】

(26A) trans-4-[3-(2-オキソプロピル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸

公知化合物である1-(3-ヒドロキフェニル)アセトン(1.30 g、8.66 mmol)と公知化合物であるcis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル(2.24 g、13.0 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、アゾジカルボン酸ジtert-ブチル(3.39 g、14.7mmol)とトリフェニルホスフィン(3.86 g、14.7mmol)を0℃で加え、室温で終夜攪拌した。

反応溶液の溶媒を減圧留去して水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95:5~75:25, v/v)で精製し、粗生成物(2.63 g)を得た。

40

得られた粗生成物(2.63 g)をエタノール(50 mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(8.7 mL)を室温で加え、60℃で1時間攪拌した。

反応液に2規定塩酸を加え酸性(pH=2)にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=75:25~0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を白色固体(0.38 g、収率16%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.46-1.67(4H, m), 2.11-2.21(4H,m), 2.16(3H, s), 2.42(1H, m), 3.65(2H, s), 4.21(1H, m) 6.74(1H, t, J=2.0Hz), 6.77-6.82(2H, m), 7.23(1H, t, J=7.8Hz).

50

(26B) (2S)-2-メチル-4-{2-メチル-4-[メチル({trans}-4-[3-(2-オキソプロピル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)アミノ]ベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(26A) で製造したtrans-4-[3-(2-オキソプロピル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸(380mg、1.38 mmol)をジクロロメタン(8 mL)に溶解し、ジメチルホルムアミド(2 μL、0.03 mmol)とオキザリルクロリド(240 μL、2.75 mmol)を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧留去して酸クロリドの粗生成物を得た。

公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(459mg、1.38 mmol)をジクロロメタン(8 mL)に溶解し、トリエチルアミン(383 μL、2.75 mmol)と、先に調製した酸クロリドのジクロロメタン溶液(2 mL)を0°で加え、0°で1.5時間攪拌した。
10

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(567 mg、収率70%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.22(2H, m), 1.23(3H, d, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 1.65-1.80(4H, m), 2.03 (1H, m), 2.08-2.15(2H, m), 2.13(3H, s), 2.20-2.26(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, J=11.4Hz), 2.74 (1H, d, J=11.0Hz), 3.09 (1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.62(2H, s), 3.83(1H, d, J=12.9Hz), 4.17(1H, m), 4.22(1H, m), 6.67(1H, m), 6.73-6.76(2H, m), 6.93-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).
20

(26C) (2S)-4-{4-[(trans)-4-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(26B) で製造した(2S)-2-メチル-4-{2-メチル-4-[メチル({trans}-4-[3-(2-オキソプロピル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)アミノ]ベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(110mg、0.19 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解し、臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液(1.10 M、340 μL、0.37mmol)を0°で加え、室温で2時間攪拌した。

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=67:33 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(100 mg、収率86%)として得た。
30

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.22(2H, m), 1.21 (6H, s), 1.23(3H, d, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 1.67-1.80(4H, m), 2.03 (1H, m), 2.08-2.13(2H, m), 2.20-2.25(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, J=11.4Hz), 2.70(2H, s), 2.74 (1H, d, J=11.0Hz), 3.08 (1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=12.9Hz), 4.17(1H, m), 4.22(1H, m), 6.69(1H, m), 6.72-6.77(2H, m), 6.93-6.96(2H, m), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

(26D) trans-4-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
40

(26C) で製造した(2S)-4-{4-[(trans)-4-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.16 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(190 μL)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。

【0243】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100:0 90
50

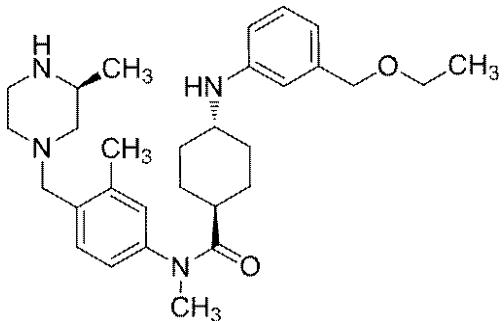
: 10, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (78.2 mg、収率94%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=7.0), 1.10-1.24(2H, m), 1.21 (6H, s), 1.67-1.80(5H, m), 2.03-2.13(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70(2H, s), 2.73-2.78(2H, m), 2.85-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.17(1H, m), 6.69(1H, m), 6.72-6.77(2H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 508 (M+H)⁺.

<実施例 27> trans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

10



【0244】

20

(27A) 1-(エトキシメチル)-3-ニトロベンゼン

3-ニトロベンジルアルコール (1.40 g、9.14 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.9 mL、13.7 mmol)、メタンスルホニルクロリド (806 μL、10.1 mmol) を0°で加え、窒素雰囲気下、0°で50分間攪拌した。

反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

得られた粗生成物をエタノール (30 mL) に溶解し、20%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (3.8 mL、9.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下17時間加熱還流した。

室温に戻した反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 75 : 25, v/v)で精製し、標記目的化合物を褐色油状物質 (1.80 g、収率100%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 3.60(2H, q, J=7.0Hz), 4.60(2H, s), 7.52(1H, t, J=7.8Hz), 7.68(1H, d, J=7.8Hz), 8.15(1H, d, J=8.2Hz), 8.23(1H, s).

(27B) 3-(エトキシメチル)アニリン

(27A)で製造した1-(エトキシメチル)-3-ニトロベンゼン (1.80 g、9.14 mmol) をメタノール (70 mL) に溶解し、塩化アンモニウム (1.53 g、45.7 mmol) の水溶液 (25 mL)、鉄粉 (1.53 g、27.42 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90°で3.5時間攪拌した。

室温に戻した反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去し、水を加えて有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 75 : 25, v/v)で精製し、標記目的化合物を黄色油状物質 (1.40 g、収率92%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 3.53(2H, q, J=7.0Hz), 3.60-3.70(2H, brs), 4.43(2H, s), 6.51(1H, dd, J=2.4, 7.8Hz), 6.69-6.74(2H, m), 7.12(1H, t, J=7.6Hz).

(27C) trans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸エチル

50

(27B) で製造した3-(エトキシメチル)アニリン(1.39 g、8.31 mmol)、4-シクロヘキサンカルボン酸エチル(1.41 g、8.31 mmol)、酢酸(4.8 mL、83.1 mmol)をテトラヒドロフラン(40 mL)に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.52 g、16.62 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95:5 80:20, v/v)で精製し、標記目的化合物を黄色油状物質(807 mg、収率32%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.09-1.20(2H, m), 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.51-1.65(2H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.16-2.24(2H, m), 2.29(1H, tt, J=3.6, 12.1Hz), 3.27(1H, tt, J=3.8, 11.2Hz), 3.53(2H, q, J=7.0Hz), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 4.42(2H, s), 6.50(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.0Hz), 6.64(1H, d, J=7.4Hz), 7.12 (1H, t, J=7.6Hz).

(27D) trans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸(27C)で製造したtrans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸エチル(800 mg、2.62 mmol)をエタノール(15 mL)に溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を室温で加え、室温で45分間攪拌した。

【0245】

反応液に2規定塩酸を加えて中和した後、水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1 1:2, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質(727 mg、収率100%)として得た。

¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) : 1.14-1.26(2H, m), 1.20(3H, t, J=7.0Hz), 1.48-1.61(2H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.08-2.17(2H, m), 2.27(1H, tt, J=3.6, 12.1Hz), 3.23(1H, tt, J=3.8, 11.2Hz), 3.53(2H, q, J=7.0Hz), 4.40(2H, s), 6.55-6.61(2H, m), 6.63-6.66(1H, m), 7.07(1H, t, J=7.6Hz).

(27E) (2S)-4-(4-{[(trans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}シクロヘキシリ)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(27D)で製造したtrans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸(400mg、1.44 mmol)、公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(481 mg、1.44 mmol)をエタノール(5 mL)に溶解し、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物(796 mg、約2.9 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で26時間攪拌した。

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90:10 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(482 mg、収率56%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.78-0.91(2H, m), 1.22 (3H, d, J=6.7Hz), 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.46(9H, s), 1.69-1.79(4H, m), 1.98-2.13(3H,m), 2.21(1H, dd, J=3.3, 11.2Hz), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, J=10.6Hz), 2.73(1H,d, J=11.7Hz), 3.03-3.12(1H, m), 3.19-3.29(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.51(2H, q, J=7.0Hz), 3.70-3.75(1H, m), 3.78-3.88(2H, m), 4.17-4.26(1H, brs), 4.40(2H, s), 6.45(1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 6.52(1H, s), 6.62(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.30(1H, d, J=7.8Hz).

(27F) trans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(27E)で製造した(2S)-4-(4-{[(trans-4-{[3-(エトキシメチル)フェニル]アミノ}シ

JP 5753179 B2 2015.7.22 50

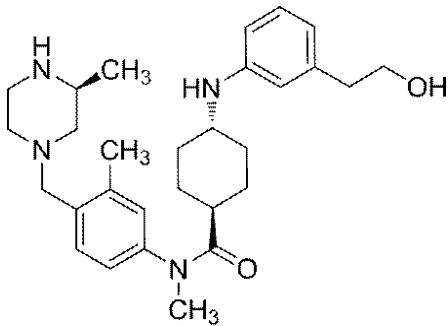
クロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(170mg、0.287mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。

【0246】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100:0 90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(72.9mg、収率52%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.78-0.91(2H, m), 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.80(5H, m), 2.01-2.14(3H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.82-3.03(3H, m), 3.23(3H, s), 3.19-3.29(1H, m), 3.45(2H, s), 3.51(2H, q, J=6.8Hz), 4.40(2H, s), 6.45(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.52(1H, s), 6.61(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.10(1H, t, J=7.6Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

<実施例28> trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



10

20

【0247】

(28A) 2-(3-アミノフェニル)エタノール

3-ニトロフェネチルアルコール(5.80g、34.7mmol)をエタノール(80mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.90g)を加え、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。

【0248】

30

反応溶液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80:20 40:60, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色固体(4.65g、収率98%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 2.77(2H, t, J=6.5Hz), 3.45-3.78(2H, brs), 3.82(2H, t, J=6.5Hz), 6.53-6.58(2H, m), 6.62(1H, d, J=7.4Hz), 7.06-7.13(1H, m).

(28B) trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル

(28A)で製造した2-(3-アミノフェニル)エタノール(4.45g、32.4mmol)、4-シクロヘキサンカルボン酸エチル(5.52g、32.4mmol)、酢酸(18.5mL、324mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(13.8g、64.9mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70:30 45:55, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(1.93g、収率19%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.09-1.21(2H, m), 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.51-1.65(2H, m), 2.01-2.10(2H, m), 2.16-2.24(2H, m), 2.29(1H, tt, J=3.6, 12.1Hz), 2.78(2H, t, J=6.5Hz), 3.25(1H, tt, J=3.6, 11.2Hz), 3.40-3.59(1H, brs), 3.84(2H, q, J=6.0Hz), 4.14(2H, q, J=7.2Hz), 6.41-6.49(2H, m), 6.55(1H, d, J=7.4Hz), 7.11(1H, t, J=7.6Hz).

(28C) trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル

40

50

酸

(28B) で製造した trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル (1.91 g, 6.25 mmol) をエタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を室温で加え、80 °C で1時間攪拌した。

【0249】

反応溶液に2規定塩酸を加えて中和した後、水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 : 100, v/v) で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質 (1.48 g、収率90%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.11-1.23(2H, m), 1.55-1.67(2H, m), 2.06-2.15(2H, m), 2.17-2.27(2H, m), 2.35(1H, tt, J=3.5, 12.1Hz), 2.78(2H, t, J=6.5Hz), 3.26(1H, tt, J=3.9, 11.0Hz), 3.84(2H, t, J=6.5Hz), 6.43-6.49(2H, m), 6.55(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, t, J=7.6Hz).

(28D) (2S)-4-{[(trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}シクロヘキシリル)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(28C) で製造した trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 (1.47 g, 5.58 mmol)、公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.86 g, 5.58 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物 (3.09 g、約11 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 75 : 25 : 75 : 0 : 100, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (2.09 g、収率65%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.78-0.91(2H, m), 1.22(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.61-1.80(4H, m), 1.98-2.12(3H, m), 2.16-2.26(2H, m), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.69-2.77(1H, m), 2.76(2H, t, J=6.5Hz), 3.02-3.13(1H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, m), 3.76-3.88(1H, m), 3.82(2H, t, J=6.3Hz), 4.16-4.28(1H, brs), 6.36-6.44(2H, m), 6.52(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.08(1H, t, J=7.6Hz), 7.30(1H, d, J=7.8Hz).

(28E) trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(28D) で製造した(2S)-4-{[(trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}シクロヘキシリル)カルボニル](メチル)アミノ}-2-メチルベンジル-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (140mg, 0.242 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。

【0250】

反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 : 85 : 15, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (109 mg、収率94%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.79-0.91(2H, m), 1.06(3H, d, J=6.3Hz), 1.62-1.84(5H, m), 2.03-2.15(3H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.80(2H, m), 2.76(2H, t, J=6.5Hz), 2.86-3.04(3H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 3.82(2H, t, J=6.5Hz), 6.36-6.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=7.0Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.08(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

10

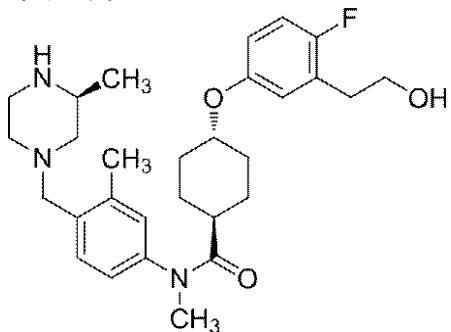
20

30

40

50

<実施例29> trans-4-[4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



10

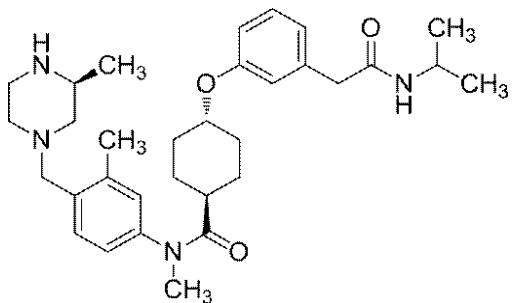
【0251】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.04(3H, d, J=6.7Hz), 1.06-1.20(2H, m), 1.46-1.82(7H, m), 2.01-2.13(3H, m), 2.25(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.80-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.84(2H, t, J=6.5Hz), 4.06(1H, m), 6.62-6.72(2H, m), 6.87-6.98(3H, m), 7.33(1H, m).

MS(ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

20

<実施例30> trans-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



30

【0252】

(30A) [3-{trans-4-[(4-{[(3S)-4-(tert-butylsilyl)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl}-3-methylphenyl)carbamoyl]cyclohexanecarboxylic acid}]オキシ)フェニル]酢酸

(6A)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]シクロヘキシリカルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(211mg、0.348 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(870 μL、1.74 mmol)を室温で加えて、60℃で1時間攪拌した。

40

【0253】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して、標記目的化合物を無色油状物質(201 mg、収率97%)として得た。

MS(ESI) m/z: 594 (M+H)⁺.

(30B) trans-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(30A)で製造した[3-{trans-4-[(4-{[(3S)-4-(tert-butylsilyl)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl}-3-methylphenyl)carbamoyl]cyclohexanecarboxylic acid}]オキシ)フェニル]シクロヘキシリカルボニル

50

}オキシ)フェニル]酢酸 (118 mg、0.199mmol)、イソプロピルアミン (85.5 μ l、0.995mol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物 (113 mg、約0.36 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、室温で終夜攪拌した。

【0254】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 100 : 0 90 : 10, v/v) で精製し、標記目的化合物を白色固体 (102 mg、収率96%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05(6H, d, J=6.3Hz), 1.06(3H, d, J=6.3Hz), 1.07-1.23(2H, m), 1.63-1.85(5H, m), 2.03-2.16(4H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.81(2H, m), 2.85-3.04(3H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 3.47(2H, s), 4.05(1H, m), 4.18(1H, m), 5.17(1H, m), 6.71(1H, s), 6.74-6.81(2H, m), 6.93-6.98(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

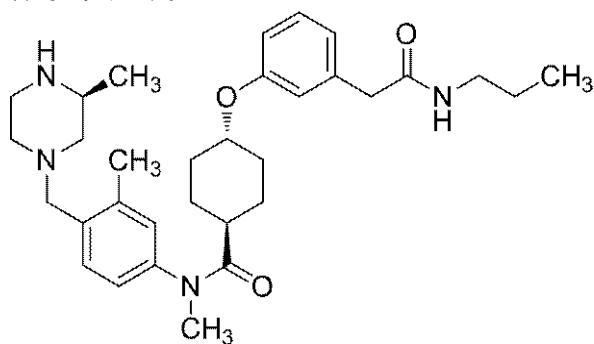
MS(ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

(30C) trans-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

(30B) で製造したtrans-4-{3-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド (375 mg、0.702 mmol) をジオキサン (4 mL) と水 (1 mL) に溶解し、1規定塩酸 (351 μ L、0.710 mmol) を室温で加え、-78°にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥させることで、標記目的化合物を白色固体 (383 mg、収率95%) として得た。

MS(ESI) m/z: 535(M+H)⁺.

<実施例31> trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)-4-{3-[2-オキソ-2-(プロピルアミノ)エチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキサミド



【0255】

(30A) で製造した[3-(trans-4-[(4-[(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-3-メチルフェニル](メチル)カルバモイル]シクロヘキシル]オキシ)フェニル]酢酸 (118 mg、0.199mmol)、プロピルアミン (81.8 μ l、0.995mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物 (113 mg、約0.36 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、室温で終夜攪拌した。

【0256】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラム

10

20

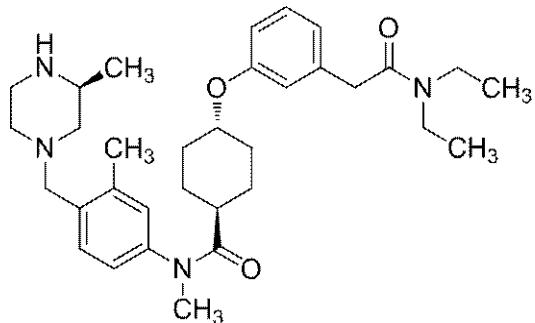
30

40

50

クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:0 90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を白色固体(95.6 mg、収率90%)として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.06(3H, d, J=6.3Hz), 1.09-1.23(2H, m), 1.37-1.48(2H, m), 1.63-1.87(6H, m), 2.03-2.16(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.80(2H, m), 2.85-3.03(3H, m), 3.15(1H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 3.50(2H, s), 4.17(1H, m), 5.36(1H, m), 6.72(1H, s), 6.74-6.82(2H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).
MS(ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

<実施例3 2> trans-4-{3-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 10



20

【0257】

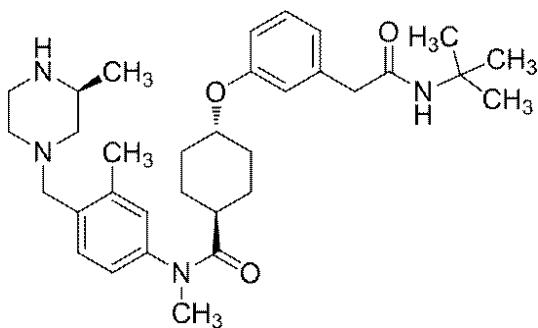
(30A)で製造した[3-({trans-4-[{(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチルフェニル)(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリル]オキシ)フェニル]酢酸(300 mg、0.51 mmol)、ジエチルアミン塩酸塩(111 mg、1.01 mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物(282 mg、約1.0 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(266 μL、1.53 mmol)をN,N-ジメチルホルアミド(3 mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=100:0:0:100:0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(210 mg、収率75%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.08(3H, t, J=7.2Hz), 1.11(3H, t, J=7.2Hz), 1.13-1.16(1H, m), 1.64-1.85(7H, m), 2.07-2.10(2H, m), 2.21-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, J=9.2Hz), 2.84-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.27(2H, q, J=7.2Hz), 3.38(2H, q, J=7.2Hz), 3.45(2H, s), 3.63(2H, s), 4.12-4.19(1H, m), 6.70-6.73(2H, m), 6.79(1H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.95(2H, m), 7.17(1H, t, J=7.9Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 549 (M+H)⁺.

<実施例3 3> trans-4-{3-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 50



【0258】

10

(31A)で製造した[3-({trans-4-[(4-{[(3S)-4-(tert-ブトキカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチルフェニル)(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)フェニル]酢酸(300 mg、0.51 mmol)、tert-ブチルアミン(64 μ L、0.61 mmol)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(107 mg、0.61 mmol)、N-メチルモルホリン(84 μ L、0.77 mmol)をアセトニトリル(3 mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。

【0259】

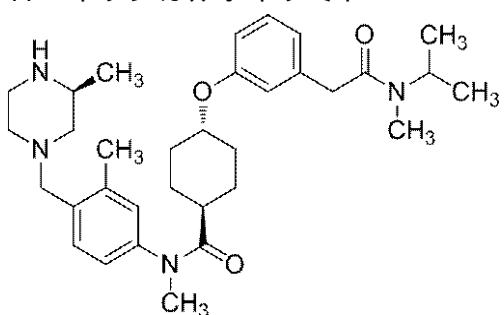
反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を白色固体(152 mg、収率54%)として得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : 1.05(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.11-1.22(2H, m), 1.27(9H, s), 1.69-1.80(7H, m), 2.07-2.11(3H, m), 2.23-2.27(1H, m), 2.38(3H, s), 2.76(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 2.85-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.42(2H, s), 3.45(2H, s), 4.15-4.21(1H, m), 5.22(1H, brs), 6.71(1H, s), 6.74-6.79(2H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.21(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z: 549 ($\text{M}+\text{H})^+$.

<実施例34> trans-4-(3-[イソプロピル(メチル)アミノ]-2-オキソエチル)フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0260】

(30A)で製造した[3-({trans-4-[(4-{[(3S)-4-(tert-ブトキカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチルフェニル)(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)フェニル]酢酸(200 mg、0.34 mmol)、N-イソプロピルメチルアミン(75 mg、1.02 mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウ

40
50

ム水和物 (282 mg、約1.0 mmol)、をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、室温で6時間攪拌した。

【0261】

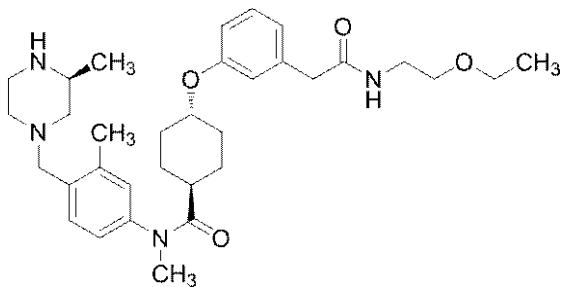
反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液にトルエン (10 mL) を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 : 0 0 : 100 : 0 0 : 90 : 10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体 (50.0 mg、収率27%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.03(3H, d, J=6.5Hz), 1.05(3H, d, J=6.5Hz), 1.07(3H, d, J=7.0Hz), 1.10-1.19(2H, m), 1.64-1.78(5H, m), 2.04-2.10(3H, m), 2.21-2.29(1H, m), 2.37(3H, s), 2.73-2.78(5H, m), 2.84-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.64(1H, s), 3.69(1H, s), 4.03-4.10(0.5H, m), 4.13-4.93(1H, m), 4.87-4.93(0.5H, m), 6.70-6.72(2H, m), 6.78(2H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.96(2H, m), 7.17(1H, t, J=7.7Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 549 (M+H)⁺.

<実施例35> trans-4-(3-{2-[(2-エトキシエチル)アミノ]-2-オキソエチル}フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル}シクロヘキサンカルボキサミド



【0262】

(30A)で製造した[3-({trans-4-[(4-[(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチルフェニル)(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリオキシ)フェニル]酢酸 (100 mg、0.17 mmol)、2-エトキシエチルアミン (35 μL、0.34 mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物 (95 mg、約0.34 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、室温で6時間攪拌した。

【0263】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

【0264】

反応液にトルエン (10 mL) を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得

10

20

30

40

50

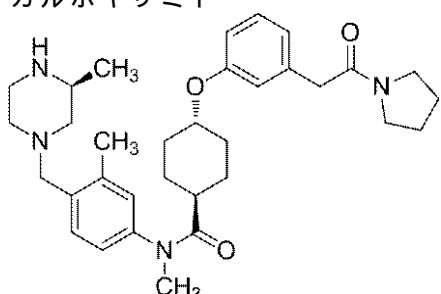
た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:80:20, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(25.0 mg、収率26%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.10(3H, t, J=7.1Hz), 1.14-1.21(2H, m), 1.65-1.79(4H, m), 2.02-2.11(4H, m), 2.23-2.29(1H, m), 2.38(3H, s), 2.76(2H, t, J=9.0Hz), 2.84-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.36-3.43(6H, m), 3.45(2H, s), 3.51(2H, s), 4.13-4.21(1H, m), 5.86(2H, brs), 6.73-6.81(3H, m), 6.94(1H, d, J=7.0Hz), 6.96(1H, s), 7.21(1H, t, J=7.9Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 565 (M+H)⁺.

10

<実施例3 6> trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-[3-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボキサミド



20

【0265】

(30A)で製造した[3-{(trans-4-[(4-{[(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチルフェニル)(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリオキシ)フェニル]酢酸(100 mg、0.17 mmol)、ピロリジン(28 μL、0.34 mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物(95 mg、約0.34 mmol)をN,N-ジメチルホルアミド(3 mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。

【0266】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

【0267】

反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:80:20, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(31.0 mg、収率33%)として得た。

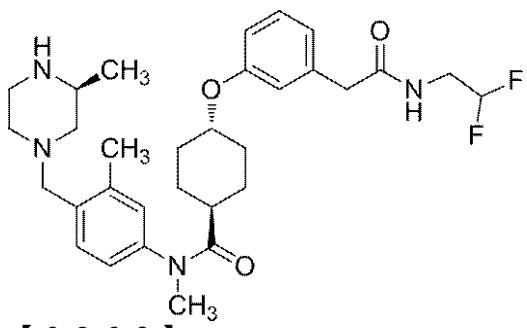
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05(3H, d, J=6.6Hz), 1.09-1.19(2H, m), 1.64-2.00(11H, m), 2.04-2.11(3H, m), 2.11-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.76(2H, t, J=9.5Hz), 2.86-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.40(2H, t, J=6.7Hz), 3.45-3.49(4H, m), 3.59(2H, s), 4.13-4.19(1H, m), 6.71(1H, d, J=8.2Hz), 6.76(1H, s), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.94-6.95(2H, m), 7.17(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

40

<実施例3 7> trans-4-(3-{2-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-2-オキソエチル}フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

50



【0268】

(30A)で製造した[3-(*{trans*-4-[*(4-{[(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチルフェニル}(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリオキシ)フェニル]酢酸(265 mg、0.45 mmol)、2,2-ジフルオロエチルアミン(73 mg、0.90 mmol)、1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリドンホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(468 mg、0.90 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(122 mg、0.90 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(157 μL、0.90 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。*

【0269】

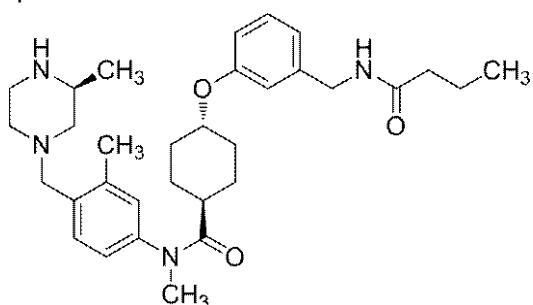
反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0:100:0:0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(110 mg、収率44%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05(3H, d, J=6.7Hz), 1.10-1.19(2H, m), 1.65-1.86(5H, m), 2.08-2.29(5H, m), 2.38(3H, s), 2.76(2H, t, J=9.4Hz), 2.86-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.51-3.60(4H, m), 4.09-4.19(1H, m), 5.82(1H, tt, J=56.3, 4.3Hz), 6.70(1H, brs), 6.5-6.76(2H, m), 6.81(1H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.96(2H, m), 7.32(1H, t, J=6.9Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz).

MS(ESI) m/z: 557 (M+H)⁺.

<実施例38> *trans*-4-{3-[(ブチリルアミノ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0270】

(38A) (2S)-4-{4-[(*{trans*-4-[3-(プロモメチル)フェノキシ]シクロヘキシリオキシ)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル

10

20

30

40

50

(5B)で製造した(2S)-4-{4-[({trans}-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.13 g、2.0 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリフルニルホスフィン(578 mg、2.2 mmol)と四臭化炭素(728 mg、2.2 mmol)を室温で加え、室温で3時間攪拌した。

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色固体(767 mg、収率61%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.20-1.10 (2H, m), 1.23 (3H, d, J=4.1Hz), 1.47 (9H, s), 1.83-1.68 (4H, m), 2.15-2.00 (3H, m), 2.28-2.19 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, J=11.3Hz), 2.73 (1H, d, J=11.7Hz), 3.14-3.02 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, J=13.7Hz), 4.27-4.13 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.78-6.74 (1H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 6.98-6.91 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=8.0Hz), 7.31 (1H, d, J=7.8 Hz).

(38B) trans-4-{3-[(ブチリルアミノ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(38A)で製造した(2S)-4-{4-[({trans}-4-[3-(ブロモメチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(140 mg、0.22 mmol)、ブチラミド(60 μL、0.66 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、0℃に冷却し30分攪拌した。反応溶液に、水素化ナトリウム(63%、13 mg、0.33 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。

【0271】

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

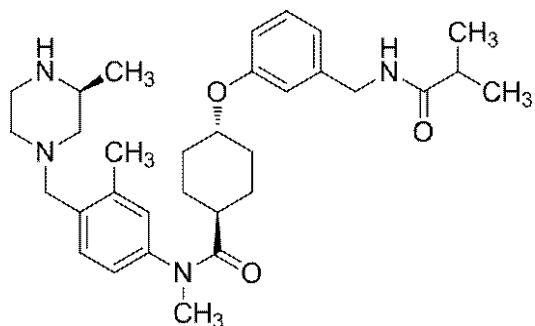
【0272】

反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(62 mg、収率53%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.04 (3H, d, J=6.7Hz), 1.10-1.20 (2H, m), 1.64-1.81 (7H, m), 2.06-2.10 (4H, m), 2.19 (2H, t, J=7.4Hz), 2.23-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=9.4Hz), 2.85-3.00 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5.9Hz), 5.75 (1H, brs), 6.73 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.20 (1H, t, J=8.2Hz), 7.33 (1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

<実施例39> trans-4-{3-[(イソブチリルアミノ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0273】

10

(39A) cis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ベンジル

cis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(20.0 g, 0.14 mol)、炭酸カリウム(21.1 g, 0.15 mol)、ベンジルプロミド(16.1 mL, 0.13 mol)、をN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶解し、室温で12時間攪拌した。

【0274】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を白色固体(26.1 g、収率80%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.62-1.74(6H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.42-2.47(1H, m), 3.90-3.92(1H, m), 5.13(2H, s), 7.31-7.39(5H, m).

20

(39B) trans-4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸ベンジル

(39A)で製造したcis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ベンジル(1.46 g, 6.23 mmol)、公知化合物である3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)フェノール(1.49 g, 6.25 mmol)をトルエン(50 mL)に溶解し、100 °Cで15分間攪拌した。反応溶液に、シアノメチレントリプチルホスホラン(1.97 mL, 7.48 mmol)を滴下し、3時間加熱還流した。反応溶液を室温にもどし、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0 90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(2.17 g、収率76%)として得た。

30

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.10(6H, s), 0.94(9H, s), 1.43-1.54(3H, m), 1.59-1.63(1H, m), 2.07-2.13(3H, m), 2.17-2.22(1H, m), 2.38-2.45(1H, m), 4.16-4.23(1H, m), 4.71(2H, s), 5.13(2H, s), 6.77(1H, dd, J=2.0Hz, 7.8Hz), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 6.90(1H, s), 7.21(1H, t, J=7.8Hz), 7.32-7.38(5H, m).

(39C) trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸ベンジル

40

(39B)で製造したtrans-4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸ベンジル(2.17 g, 4.78 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(1.0M、14.3 mL, 14.3 mmol)を滴下し、室温で2時間攪拌した。

【0275】

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0 80:20, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(1.0 g、収率61%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.43-1.53(2H, m), 1.58-1.67(2H, m), 2.09-2.21(4H, m), 2.39-2.45(1H, m), 4.20-4.25(1H, m), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 5.13(2H, s), 6.80-6.83(1H, m), 6.91-6.93(2H, m), 7.24-7.28(1H, m), 7.33-7.40(5H, m).

(39D) trans-4-[3-(ブロモメチル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸ベンジル

(39C)で製造したtrans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボ

50

ン酸ベンジル (1.0 g、2.94 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、四臭化炭素 (1.46 g、4.41 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.54 g、5.88 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 95 : 5, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (727 mg、収率61%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.43-1.68(4H, m), 2.09-2.20(4H, m), 2.38-2.46(1H, m), 4.19-4.25(1H, m), 4.54(2H, s), 5.13(2H, s), 6.83(1H, td, J=2.3Hz, 9.0Hz), 6.90-6.92(1H, m), 6.95(1H, d, J=8.6Hz), 7.21-7.27(1H, m), 7.33-7.40(5H, m).

(39E) trans-4-{3-[(イソブチリルアミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸

(39D) で製造したtrans-4-[3-(プロモメチル)フェノキシ]シクロヘキサンカルボン酸ベンジル (200 mg、0.50 mmol)、2-メチルプロパンアミド (52 mg、0.60 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (63%、24 mg、1.00 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。

【0276】

反応溶液に水と酢酸エチルを加え、分液操作を行った。得られた水層に1規定塩酸を加え、pH=3に調整した。水層に酢酸エチルを加え、有機物を抽出した。溶媒を減圧留去し、標記目的化合物を無色油状物質 (146 mg、収率91%) として得た。

MS(ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

(39F) trans-4-{3-[(イソブチリルアミノ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(39E) で製造した4-{3-[(イソブチリルアミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸 (146mg、0.46 mmol)、公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (152 mg、0.46 mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物 (191 mg、約0.69 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、室温で16時間攪拌した。

【0277】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

【0278】

反応液にトルエン (10 mL) を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 : 0 ~ 0 : 100 : 0 ~ 0 : 90 : 10, v/v/v) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (18.0 mg、収率7%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.06(3H, d, J=6.7Hz), 1.11-1.17(1H, m), 1.18(6H, d, J=6.7Hz), 1.65-1.84(5H, m), 2.08-2.15(3H, m), 2.22-2.30(1H, m), 2.32-2.43(5H, m), 2.76(2H, t, J=8.6Hz), 2.89-2.95(2H, m), 3.00-3.03(1H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 4.11-4.19(1H, m), 4.38(2H, d, J=5.5Hz), 5.76(1H, brs), 6.74(2H, m), 6.81(1H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.7Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

<実施例40> trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)-4-{3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキサミド

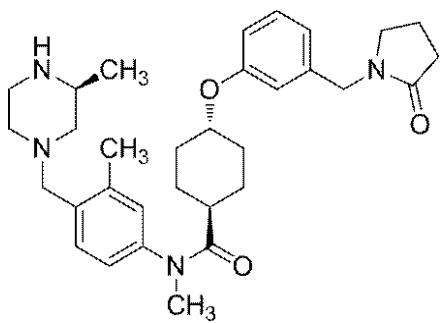
10

20

30

40

50



【0279】

(40A) 1-[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 10

公知化合物である1-(ベンジルオキシ)-3-(プロモメチル)ベンゼン(380 mg、1.37mmol)、2-ピロリドン(210 μL、2.74 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(63%、105 mg、2.74 mmol)を加え、室温で1時間搅拌した。

【0280】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0~50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(318 mg、収率82%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.93-2.00(2H, m), 2.43(2H, t, J=8.2Hz), 3.23(2H, t, J=7.1Hz), 4.42(2H, s), 5.06(2H, s), 6.83-6.84(2H, m), 6.86-6.91(1H, m), 7.23(1H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.44(5H, m). 20

MS(ESI) m/z: 282 (M+H)⁺.

(40B) 1-(3-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-2-オン

(40A)で製造した1-[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン(318 mg、1.13 mmol)のエタノール溶液(10 mL)に、窒素雰囲気下、パラジウム炭素(10% wet、300 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間搅拌した。反応溶液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去して、標記目的化合物を無色油状物質(230 mg、収率100%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.96-2.04(2H, m), 2.47(2H, t, J=8.0Hz), 3.31(2H, t, J=7.4Hz), 4.40(2H, s), 6.75(1H, d, J=7.4Hz), 6.80(1H, dd, J=2.4Hz, 7.8Hz), 6.83(1H, s), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.52(1H, brs). 30

(40C) (2S)-2-メチル-4-(2-メチル-4-{メチル[(trans-4-{3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(40B)で製造した1-(3-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-2-オン(230 mg、1.20mmol)、(2A)で製造した(2S)-4-(4-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ)-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(552mg、1.20 mmol)をトルエン(5 mL)に溶解し、100℃で15分間搅拌した。反応溶液にシアノメチレントリプチルホスホラン(472 mg、1.80 mmol)を滴下し、6時間加熱還流した。

【0281】

室温に戻した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0~0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(179 mg、収率24%)として得た。

MS(ESI) m/z: 633 (M+H)⁺.

(40D) trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)-4-{3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキサミド

(40C)で製造した(2S)-2-メチル-4-(2-メチル-4-{メチル[(trans-4-{3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(170 mg、0.27mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間搅拌した。

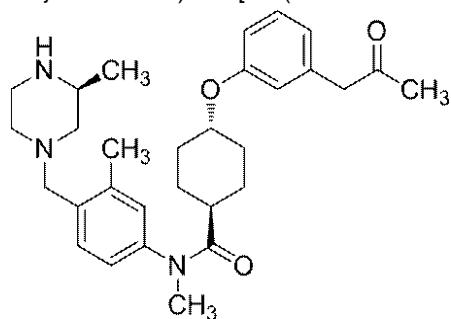
【0282】

反応液にトルエン(10mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(110mg、収率77%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.10-1.20(2H, m), 1.65-1.78(6H, m), 1.95-2.02(2H, m), 2.06-2.11(3H, m), 2.22-2.29(1H, m), 2.38(3H, s), 2.43(2H, t, J=8.0Hz), 2.76(2H, t, J=9.4Hz), 2.85-2.99(3H, m), 3.23-3.27(5H, m), 3.45(2H, s), 4.11-4.20(1H, m), 4.38(2H, s), 6.69(1H, s), 6.74-6.79(2H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.6Hz).

MS(ESI) m/z: 533 (M+H)⁺.

<実施例41> trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-[3-(2-オキソプロピル)フェノキシ]-シクロヘキサンカルボキサミド



【0283】

(26B)で製造した(2S)-2-メチル-4-{2-メチル-4-[メチル({trans}-4-[3-(2-オキソプロピル)フェノキシ]シクロヘキシル)カルボニル]アミノ]ベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(100mg, 0.17mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(195μL)を室温で加え、室温で終夜攪拌した。

【0284】

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100:0 90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(32.2mg、収率39%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05(3H, d, J=6.7Hz), 1.10-1.20(2H, m), 1.65-1.80(5H, m), 2.06-2.13(3H, m), 2.13(3H, s), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.73-2.78(2H, m), 2.87-2.31(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.62(2H, s), 4.17(1H, m), 6.67(1H, m), 6.73-6.76(2H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 492 (M+H)⁺.

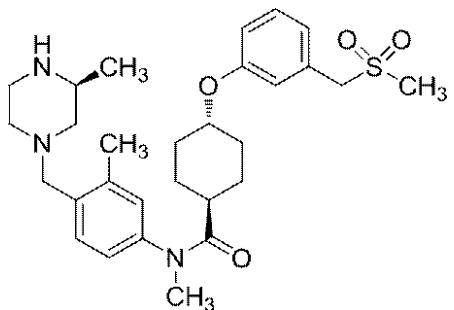
<実施例42> trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-シクロヘキサンカルボキサミド

10

20

30

40



〔 0 2 8 5 〕

(42A) trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-シクロヘキサンカルボキサミド 10

(38A)で製造した(2S)-4-[4-[(trans-4-[3-(プロモメチル)フェノキシ]シクロヘキシリ)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(126 mg, 0.2 mmol)をジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、メタンスルフィン酸ナトリウム(24 mg, 0.24 mmol)を室温で加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

得られた粗生成物をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、室温で2時間攪拌した。

[0 2 8 6]

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 ~ 80 : 20, v/v）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（70 mg、収率 66%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.04 (3H, d, J=6.3Hz), 1.23-1.09(2H, m), 1.84-1.65 (5H, m), 2.16-2.06 (3H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.79-2.71 (5H, m), 3.03-2.81 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.24-4.14(3H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 6.97-6.91 (3H, m), 7.35-7.24 (2H, m).

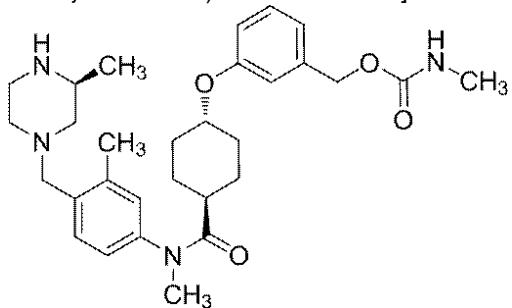
MS(ESI) m/z: 528 (M+H)⁺

(42B) trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

(42A)で製造したtrans-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)-4-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-シクロヘキサンカルボキサミド(390 mg、0.62 mmol)をジオキサン(1 mL)と水(1 mL)に溶解し、1規定塩酸(620 μL、0.62 mmol)を室温で加え、-78°Cにして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥することで、標記目的化合物を白色固体(340 mg、収率97%)として得た。

MS(ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

< 実施例 4 3 > 3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)ベンジルメチルカーバメート



【0287】

(43A) (2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチル{[trans-4-(3-{[(メチルカルバモイル)オキシ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

トリホスゲン(41 mg、0.138 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶解し、(5B)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(130 mg、0.230 mmol)、ピリジン(28 μL、0.345 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液を0℃で加え、窒素雰囲気下、0℃で15分間攪拌した。この溶液をメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(2M、173 μL、0.345 mmol)、トリエチルアミン(96 μL、0.690 mol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解した溶液に0℃で滴下し、窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。
10

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90:10 30:70, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(39.6 mg、収率28%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.07-1.21(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.64-1.82(4H, m), 1.98-2.15(3H, m), 2.18-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.3Hz), 2.73(1H, d, J=12.1Hz), 2.81(3H, d, J=4.7Hz), 3.03-3.13(1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.79-3.86(1H, m), 4.13-4.26(2H, m), 4.65-4.74(1H, brs), 5.04(2H, s), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 6.82(1H, s), 6.89(1H, d, J=7.4Hz), 6.93-6.98(2H, m), 7.22(1H, t, J=8.0Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

(43B) 3-{(trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)ベンジルメチルカーバメート

(43A)で製造した(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチル{[trans-4-(3-{[(メチルカルバモイル)オキシ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(37.0 mg、0.0594mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。
30

【0288】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=1:2:0 0:1:0 0:15:1, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(28.8 mg、収率94%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.09-1.22(2H, m), 1.67-1.83(5H, m), 2.03-2.16(3H, m), 2.21-2.31(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.80(2H, m), 2.81(3H, d, J=4.7Hz), 2.85-3.02(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.12-4.24(1H, m), 4.63-4.76(1H, brs), 5.04(2H, s), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 6.82(1H, s), 6.89(1H, d, J=7.0Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.4Hz).

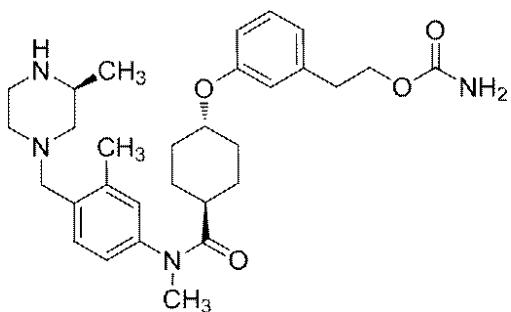
MS(ESI) m/z: 523 (M+H)⁺.

<実施例44> 2-[3-{(trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]エチルカーバメート

20

30

40



【0289】

(44A) (2S)-4-[4-((trans-4-{[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl}phenyl)carbamoyl)-2-methylpropyl]-2-methylpiperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
10

トリホスゲン (80 mg、0.269 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、(7A) で製造した(2S)-4-[4-((trans-4-{[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl}phenyl)carbamoyl)-2-methylpropyl]-2-methylpiperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (260 mg、0.448 mmol)、ピリジン (54 μL、0.672 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を0℃で加え、窒素雰囲気下、0℃で20分間攪拌した。この溶液を28%アンモニア水 (200 μL)、トリエチルアミン (186 μL、1.34 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に0℃で滴下し、窒素雰囲気下0℃で2時間攪拌した。

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 ~ 40 : 60, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (250 mg、収率90%) として得た。
20

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.06-1.20(2H, m), 1.22(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.63-1.82(4H, m), 1.97-2.15(3H, m), 2.17-2.29(2H, m), 2.38(3H, s), 2.59(1H, d, J=11.3Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 2.87(2H, t, J=6.7Hz), 3.08(1H, t, J=12.5Hz), 3.23(3H, s), 3.42(2H, s), 3.82(1H, d, J=11.0Hz), 4.07-4.28(4H, m), 4.60-4.77(2H, brs), 6.66-6.73(2H, m), 6.76(1H, d, J=7.0Hz), 6.91-6.99(2H, m), 7.12-7.21(1H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).
30

(44B) 2-[3-((trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]カルバモイル]シクロヘキシル)オキシ]フェニル]エチルカーバメート

(44A) で製造した(2S)-4-[4-((trans-4-{[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl}phenyl)carbamoyl)-2-methylpropyl]-2-methylpiperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (250mg、0.402 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で5分間攪拌した。

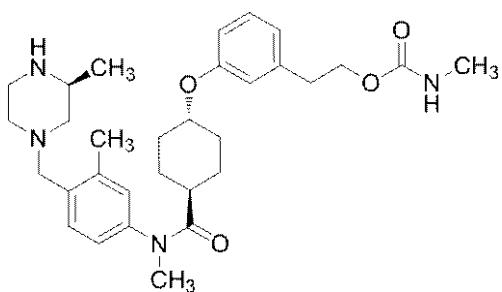
【0290】

反応液の溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (101 mg、収率48%) として得た。
40

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.21(2H, m), 1.64-1.81(5H, m), 2.06-2.15(3H, m), 2.21-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.80(2H, m), 2.87(2H, t, J=6.9Hz), 2.84-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.11-4.21(1H, m), 4.25(2H, t, J=6.9Hz), 4.55-4.75(2H, brs), 6.67-6.74(2H, m), 6.77(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.17(1H, t, J=8.2Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 523 (M+H)⁺.

<実施例45> 2-[3-((trans-4-[メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]カルバモイル]シクロヘキシル)オキシ]フェニル]エチルメチルカーバメート



【0291】

(45A) (2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチル{[trans-4-(3-{2-[(メチルカルバモイル)オキシ]エチル}フェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

トリホスゲン(75 mg、0.251 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、(7A)で製造した(2S)-4-[({trans-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]シクロヘキシリ]カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(243 mg、0.419 mmol)、ピリジン(51 μL、0.629 mmol)のジクロロメタン(3 mL)溶液を0℃で加え、窒素雰囲気下0℃で25分間攪拌した。この溶液をメチルアミン水溶液(約40%、200 μL)、トリエチルアミン(174 μL、1.26 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に0℃で滴下し、窒素雰囲気下0℃で1.5時間攪拌した。

【0292】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90:10 40:60, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(256 mg、収率96%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 1.63-1.82(4H, m), 1.98-2.15(3H, m), 2.19-2.26(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 2.78(3H, d, J=4.7Hz), 2.85(2H, t, J=7.0Hz), 3.04-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=13.3Hz), 4.11-4.30(2H, m), 4.25(2H, t, J=6.9Hz), 4.53-4.61(1H, brs), 6.66-6.72(2H, m), 6.77(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

(45B) 2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]エチルメチルカーバメート

(45A)で製造した(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチル{[trans-4-(3-{2-[(メチルカルバモイル)オキシ]エチル}フェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(250 mg、0.393mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。

【0293】

反応液の溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=50:50:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(158 mg、収率75%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.21(2H, m), 1.64-1.82(5H, m), 2.02-2.14(3H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.82(5H, m), 2.82-2.92(4H, m), 2.92-3.01(1H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.11-4.20(1H, m), 4.24(2H, t, J=7.0Hz), 4.52-4.62(1H, brs), 6.66-6.72(2H, m), 6.76(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

10

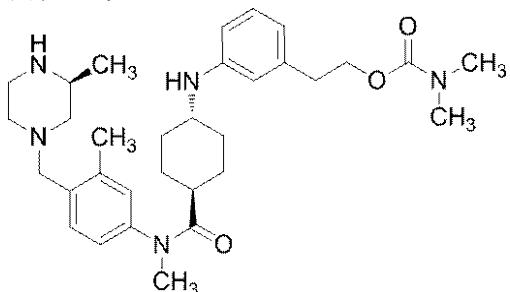
20

30

40

50

<実施例 4 6 > 2-[3-({trans}-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート



10

【0294】

(46A) (2S)-4-{4-[(trans-4-{[(3-{2-[(ジメチルカルバモイル)オキシ]エチル}フェニル)アミノ]シクロヘキシリ}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(28D) で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}シクロヘキシリ}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (260mg, 0.449 mmol)、炭酸ジスクシンイミジル (115 mg, 0.449 mmol)、ジメチルアミノピリジン (16 mg, 0.135 mmol) をアセトニトリル (5.0 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、反応液にジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2M, 270 μL, 0.539 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。

20

【0295】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 60 : 40 30 : 70, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (126 mg、収率43 %) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.77-0.91(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.68-1.80(4H, m), 1.97-2.12(3H, m), 2.22(2H, dd, J=11.0, 3.9Hz), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.4Hz), 2.73(1H, d, J=10.6Hz), 2.83(2H, t, J=7.0Hz), 2.87(3H, s), 2.90(3H, s), 3.01-3.03(1H, m), 3.17-3.27(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=13.3Hz), 4.17-4.27(1H, m), 4.22(2H, t, J=7.0Hz), 6.36-6.43(2H, m), 6.53(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.02-7.09(1H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

30

(46B) 2-[3-({trans}-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)フェニル]エチル ジメチルカーバメート

(46A) で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-{[(3-{2-[(ジメチルカルバモイル)オキシ]エチル}フェニル)アミノ]シクロヘキシリ}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (323 mg, 0.497 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で7分間攪拌した。

40

【0296】

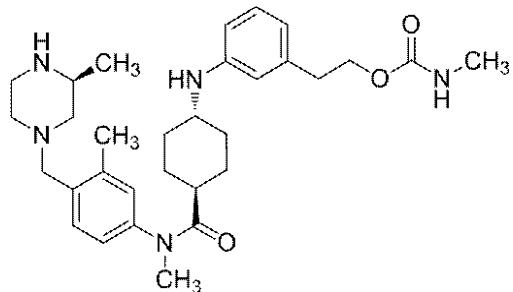
反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 85 : 15, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (204 mg、収率75%) として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.78-0.91(2H, m), 1.03(3H, d, J=6.7Hz), 1.67-1.80(5H, m), 2.02-2.12(3H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.72-2.92(12H, m), 2.92-3.00(1H, m), 3.17-3.26(1H, m), 3.23(3H, s), 3.44(2H, s), 4.23(2H, t, J=7.0Hz), 6.37-6.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=7.0Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.03-7.09(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.4H).

50

MS(ESI) m/z: 550 ($M+H$)⁺.

<実施例 4 7 > 2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリル}アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート



10

【0297】

(47A) (2S)-2-メチル-4-{2-メチル-4-[メチル({trans-4-[(3-{2-[(メチルカルバモイル)オキシ]エチル}フェニル)アミノ]シクロヘキシリル}カルボニル)アミノ]ベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(28D) で製造した(2S)-4-(4-{{[trans-4-{{[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ]シクロヘキシリル}カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200mg, 0.346 mmol)、炭酸ジスクシンイミジル (89 mg, 0.346 mmol)、ジメチルアミノピリジン (13 mg, 0.104 mmol) をアセトニトリル (3.0 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。

20

【0298】

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 70 : 30 30 : 70, v/v) で粗精製した。得られた粗生成物をアセトニトリル (3.0 mL) に溶解し、メチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2M、208 μL, 0.415 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。

【0299】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 70 : 30 30 : 70, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (70.1 mg、収率32%) として得た。

30

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.75-0.90(2H, m), 1.22(3H, d, J=7.0Hz), 1.46(9H, s), 1.68-1.80(4H, m), 1.98-2.12(3H, m), 2.17-2.26(2H, m), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.70-2.85(3H, m), 2.78(3H, d, J=4.7Hz), 3.01-3.13(1H, m), 3.17-3.25(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.81(1H, d, J=13.3Hz), 4.16-4.28 (1H, m), 4.24(2H, t, J=7.0Hz), 4.55-4.64(1H, brs), 6.36-6.43(2H, m), 6.51(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.06(1H, t, J=7.8Hz), 7.30(1H, d, J=7.8Hz).

(47B) 2-[3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリル}アミノ)フェニル]エチル メチルカーバメート

40

(47A) で製造した(2S)-2-メチル-4-{2-メチル-4-[メチル({trans-4-[(3-{2-[(メチルカルバモイル)オキシ]エチル}フェニル)アミノ]シクロヘキシリル}カルボニル)アミノ]ベンジル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (65.1mg, 0.102 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。

【0300】

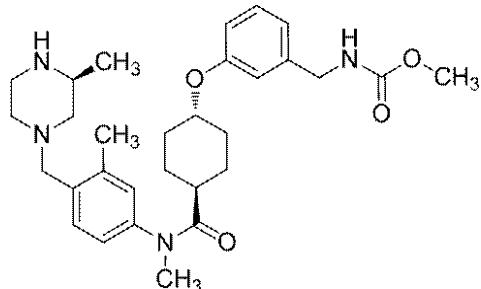
反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 85 : 15, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (50.9 mg、収率93%) として得た。

50

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.79-0.91(2H, m), 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.69-1.81(5H, m), 2.03-2.13(3H, m), 2.18-2.29(1H, m), 2.38(3H, s), 2.71-3.01(10H, m), 3.17-3.27(1H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.24(2H, t, J=7.0Hz), 4.55-4.65(1H, brs), 6.36-6.43(2H, m), 6.52(1H, d, J=7.4Hz), 6.93-6.97(2H, m), 7.06(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, d, J=8.6Hz).

MS(ESI) m/z: 536 (M+H)⁺.

<実施例 4 8 > [3-({trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)マルバモイル]シクロヘキシリ}オキシ)ベンジル]カルバミン酸メチル



10

【0301】

(48A) trans-4-(3-シアノフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸メチル

3-シアノフェノール(3.00 g, 25.2 mmol)、cis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル(2.66 g, 16.8 mmol)をトルエン(80 mL)に溶解し、シアノメチレントリブチルホスホラン(6.6 mL, 25.2 mmol)を加えて窒素雰囲気下、2.5時間加熱還流した。室温に戻した反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95:5~90:10, v/v)で精製し、標記目的化合物を褐色油状物質(2.19 g、収率50%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.44-1.68(4H, m), 2.06-2.21(4H, m), 2.38(1H, tt, J=3.7, 11.2Hz), 3.70(3H, s), 4.22(1H, tt, J=3.9, 9.8Hz), 7.08-7.15(2H, m), 7.22(1H, d, J=7.4Hz), 7.36(1H, t, J=7.8Hz).

(48B) trans-4-(3-シアノフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

(48A)で製造したtrans-4-(3-シアノフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸メチル(1.10 g, 4.24 mmol)をメタノール(5 mL)、テトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加えて室温で1時間搅拌した。

【0302】

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。水層に5規定塩酸を加えて中和し、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1~1:1, v/v)で精製し、標記目的化合物を淡赤色固体(770 mg、収率74%)として得た。

¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) : 1.42-1.54(2H, m), 1.57-1.69(2H, m), 2.03-2.10(2H, m), 2.12-2.20(2H, m), 2.35(1H, tt, J=3.8, 11.4Hz), 4.32-4.40(1H, m), 7.21-7.27(3H, m), 7.42(1H, t, J=8.2Hz).

(48C) (2S)-4-{4-[(trans-4-(3-シアノフェノキシ)シクロヘキシリ)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(48B)で製造したtrans-4-(3-シアノフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸(762 mg、3.11 mmol)、公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.04 g, 3.11 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物(1.72 g、約6.2 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で21時間搅拌した。

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた

20

30

40

50

粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5 70:30 30:70, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(1.24 g、収率71%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.11-1.25(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.68-1.84(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.4Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 3.02-3.13(1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=12.5Hz), 4.15-4.26(2H, m), 6.93-6.98(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.19(1H, d, J=7.4Hz), 7.30-7.35(2H, m).

(48D)(2S)-4-{4-[({trans}-4-[3-(アミノメチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(48C)で製造した(2S)-4-{4-[({trans}-4-(3-シアノフェノキシ)シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.00g、7.13 mmol)、塩化コバルト2水和物(3.39 g, 14.3 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解し、-10°で水素化ホウ素ナトリウム(1.89 g, 49.9 mmol)を少しづつ加えて-10°で45分間攪拌した。

反応溶液に水を加えてセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30 100:0, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(1.67 g、収率43%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.09-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.64-1.82(4H, m), 1.98-2.07(1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.19-2.28(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.3Hz), 2.73(1H, d, J=11.3Hz), 3.02-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.77-3.85(1H, m), 3.81(2H, s), 4.14-4.27(2H, m), 6.72(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.80(1H, s), 6.85(1H, d, J=7.8Hz), 6.93-6.99(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

(48E)(2S)-4-{4-[{[trans}-4-(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(48D)で製造した(2S)-4-{4-[({trans}-4-[3-(アミノメチル)フェノキシ]シクロヘキシリル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(110 mg、0.195 mmol)、ジクロロメタン(2 mL)に溶解し、0°でトリエチルアミン(54 μL、0.390 mmol)、クロロギ酸メチル(18 μL、0.234 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10 40:60, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(99.5 mg、収率82%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.21(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.61-1.82(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=11.3Hz), 3.02-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.70(3H, s), 3.82(1H, d, J=13.3Hz), 4.12-4.26(2H, m), 4.31(2H, d, J=5.5Hz), 4.92-5.01(1H, brs), 6.71-6.78(2H, m), 6.83(1H, d, J=7.4Hz), 6.93-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

(48F)[3-({trans}-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)マルバモイル]シクロヘキシリル}オキシ)ベンジル]カルバミン酸メチル

(48E)で製造した(2S)-4-{4-[{[trans}-4-(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシリル}カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(93.0mg、0.149 mmol)をジクロロメタン(1 mL)

10

20

30

40

50

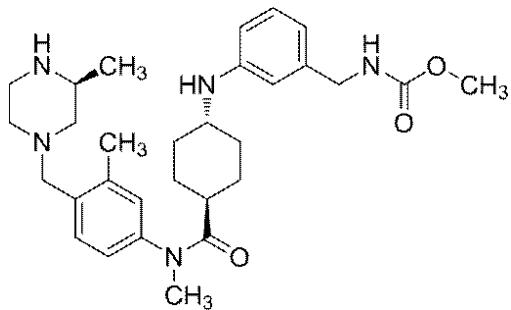
)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。

【0303】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50:50 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(60.4 mg、収率78%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.03(3H, d, J=6.7Hz), 1.08-1.21(2H, m), 1.64-1.82(5H, m), 2.02-2.13(3H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, J=9.2Hz), 2.82-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.70(3H, s), 4.11-4.21(1H, m), 4.31(2H, d, J=6.3Hz), 4.90-5.00(1H, brs), 6.71-6.77(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, J=8.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

<実施例49> [3-(trans-4-[メチル(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]アミノ)ベンジル]カルバミン酸メチル



10

20

【0304】

(49A) trans-4-[(3-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチル

公知化合物である(3-アミノベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(1.70 g、7.65mmol)、4-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル(1.69g、9.94 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.55 g、11.5 mmol)を少量ずつ加えた。酢酸(3 mL)を滴下した後、室温で16時間攪拌した。

【0305】

30

反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 60:40, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(860 mg、収率30%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.18(2H, m), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.46(9H, s), 1.53-1.63(2H, m), 2.05(2H, dd, J=3.1Hz, 14.9Hz), 2.18(2H, dd, J=3.5Hz, 13.3Hz), 2.28(1H, tt, J=3.5Hz, 12.1Hz), 3.20-3.28(1H, m), 4.13(2H, q, J=7.2Hz), 4.21(2H, d, J=5.4Hz), 4.85(1H, brs), 6.46-6.49(2H, m), 6.57(1H, d, J=7.4Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz).

(49B) trans-4-[(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチル

40

(49A)で得られたtrans-4-[(3-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチル(860 mg、2.28 mmol)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(8 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

【0306】

反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

50

得られた粗生成物をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、0 °Cでクロロギ酸メチル(112 μL、1.44 mmol)、ピリジン(50 μL)を加えた。反応溶液を室温にもどし、1時間攪拌した。

【0307】

反応溶液に水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 ~ 80:20, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(240 mg、収率99%)として得た。
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.09-1.19(2H, m), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.53-1.64(2H, m), 2.05(2H, dd, J=3.2Hz, 11.7Hz), 2.19(2H, dd, J=3.1Hz, 13.7Hz), 2.28(1H, tt, J=3.5Hz, 12.1Hz), 3.21-3.28(1H, m), 3.52(1H, s), 3.70(3H, s), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 4.27(2H, d, J=5.9Hz), 4.95(1H, brs), 6.48-6.50(2H, m), 6.59(1H, d, J=7.4Hz), 7.10(1H, t, J=8.0Hz). 10

(49C) trans-4-[(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸

(49B) で得られたtrans-4-[(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチル(240 mg、0.72 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3 mL)に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.2 mL、2.20 mmol)、メタノール(3 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。

【0308】

反応溶液に1規定塩酸水溶液(5 mL、5.00 mmol)を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して標記目的化合物を無色固体(180 mg、収率82%)として得た。 20

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.11-1.21(2H, m), 1.55-1.66(2H, m), 2.08-2.13(2H, m), 2.20(2H, dd, J=3.1Hz, 13.7Hz), 2.28(1H, tt, J=3.5Hz, 12.1Hz), 3.22-3.30(1H, m), 3.70(3H, s), 4.28(2H, d, J=5.9Hz), 4.93(1H, brs), 6.49-6.51(2H, m), 6.59(1H, d, J=7.4Hz), 7.12(1H, t, J=8.2Hz).

(49D) (2S)-4-{4-[(trans-4-[(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(49C) で得られたtrans-4-[(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(150mg、0.49 mmol)、公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(163 mg、0.49 mmol)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物(271 mg、約0.98 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、室温で16時間攪拌した。 30

反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0 ~ 0:100, v/v)で精製し、標記目的化合物(162 mg、収率53%)を無色油状物質として得た。

MS(ESI) m/z: 622 (M+H)⁺. 40

(49E) [3-({trans-4-[(メチル(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)カルバモイル]シクロヘキシル}アミノ)ベンジル]カルバミン酸メチル

(49D) で得られた(2S)-4-{4-[(trans-4-[(3-{[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]シクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(162 mg、0.26 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

【0309】

反応液にトルエン(10 mL)を加えた後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食 50

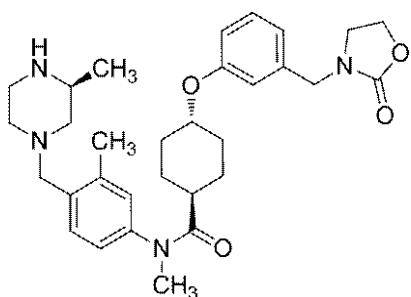
塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=100:0:0 0:100:0 0:90:10, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(72 mg、収率53%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.80-0.90(2H, m), 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.70-1.78(5H, m), 2.07-2.10(3H, m), 2.19-2.23(2H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, J=9.2Hz), 2.65-2.99(3H, m), 3.19-3.23(1H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.68(3H, s), 4.24(2H, d, J=5.5Hz), 5.07(1H, brs), 6.43-6.44(2H, m), 6.54(1H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.96(2H, m), 7.09(1H, t, J=8.0Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 522 (M+H)⁺.

10

<実施例50> trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-{3-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキサミド



20

【0310】

(50A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-((2-クロロエトキシ)カルボニル)アミノ]メチル)フェノキシ]シクロヘキシル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(48D)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(アミノメチル)フェノキシ]シクロヘキシル)カルボニル](メチル)アミノ]-2メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(180 mg、0.319 mmol)、ジクロロメタン(2 mL)に溶解し、0 °C でトリエチルアミン(88 μL、0.638 mmol)、クロロギ酸2-クロロエチル(40 μL、0.382 mmol)を加え、室温で50分間攪拌した。

30

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90:10 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(206 mg、収率96%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.07-1.19(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.67-1.82(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=11.0Hz), 3.02-3.13(1H, s), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.65-3.71(2H, m), 3.78-3.86(1H, m), 4.12-4.26(2H, m), 4.28-4.38(4H, m), 5.04-5.12(1H, brs), 6.72-6.77(2H, m), 6.83(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

40

(50B) (2S)-2-メチル-4-(2-メチル-4-{メチル[(trans-4-{3-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキシル)カルボニル]アミノ}ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(50A)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-((2-クロロエトキシ)カルボニル)アミノ]メチル)フェノキシ]シクロヘキシル}カルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(202 mg、0.301 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(63%、12 mg、0.316 mmol)を加え、窒素雰囲気下3時間加熱還流した。

50

室温に戻した反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 70 : 30 30 : 70, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(168 mg、収率88%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.07-1.31(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.47(9H, s), 1.61-1.83(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.73(1H, d, J=10.6Hz), 3.02-3.12(1H, m), 3.23(3H, s), 3.38-3.45(4H, m), 3.82(1H, d, J=13.3Hz), 4.13-4.25(2H, m), 4.26-4.33(2H, m), 4.36(2H, s), 6.73-6.81(2H, m), 6.83(1H, d, J=7.8Hz), 6.93-6.98(2H, m), 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz). 10

(50C) trans-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)-4-{3-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキサミド

(50B) で製造した(2S)-2-メチル-4-(2-メチル-4-{メチル[(trans-4-{3-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェノキシ}シクロヘキシル]カルボニル]アミノ}ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(162mg、0.255 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。

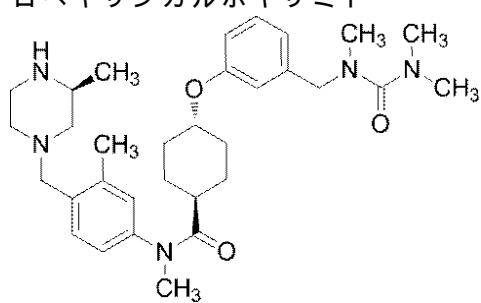
20 【0311】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 90 : 10, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(76.4 mg、収率56%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.09-1.22(2H, m), 1.67-1.83(5H, m), 2.03-2.14(3H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.38(3H, s), 2.71-2.79(2H, m), 2.83-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.38-3.44(2H, m), 3.45(2H, s), 4.11-4.21(1H, m), 4.27-4.33(2H, m), 4.36(2H, s), 6.74(1H, s), 6.78(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.83(1H, d, J=7.4Hz), 6.93-6.97(2H, m), 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

30 <実施例51> trans-4-(3-{[(ジメチルカルバモイル)(メチル)アミノ]メチル}フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



40 【0312】 (51A) (2S)-4-{4-[(trans-4-(3-{[(ジメチルカルバモイル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

トリホスゲン(110 mg、0.372 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、(48D)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(アミノメチル)フェノキシ]シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(350 mg、0.620 mmol)、ピリジン(75 μL、0.930 mmol)のジクロロメタン(4 mL)溶液を0°で加え、窒素雰囲気下0°で30分間攪拌した。この溶液をジメチルアミンのテトラヒ

ドロフラン溶液(2M、620 μL、1.24 mmol)、トリエチルアミン(258 μL、1.86 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に0 度滴下し、窒素雰囲気下0 度45分間攪拌した。

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=40：60：0 0：100：0 0：80：20, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を淡黄色固体(283 mg、収率72%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.07-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 1.64-1.82(4H, m), 1.98-2.15(3H, m), 2.18-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.4Hz), 2.73(1H, d, J=10.2Hz), 2.92(6H, s), 3.03-3.14(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=12.1Hz), 4.12-4.27(2H, m), 4.37(2H, d, J=5.5Hz), 4.56-4.63(1H, m), 6.73(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 6.78(1H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

(51B)(2S)-4-{4-[(trans-4-(3-[(ジメチルカルバモイル)(メチル)アミノ]メチル)フェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(51A)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-(3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]メチル)フェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(177mg、0.278 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(63%、12 mg、0.306 mmol)を加えた。室温で15分間攪拌した後、ヨウ化メチル(19 μL、0.306 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で45分間攪拌し、7時間加熱還流した。

室温に戻した反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=50：50：0 0：100：0 0：85：15, v/v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(125 mg、収率69%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.08-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.67-1.82(4H, m), 1.99-2.06(1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.18-2.27(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.69-2.76(1H, m), 2.71(3H, s), 2.83(6H, s), 3.04-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, J=12.5Hz), 4.12-4.26(2H, m), 4.30(2H, s), 6.71-6.76(2H, m), 6.81(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, J=8.2Hz), 7.31(1H, d, J=7.4Hz).

(51C) trans-4-(3-[(ジメチルカルバモイル)(メチル)アミノ]メチル)フェノキシ-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(51B)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-(3-[(ジメチルカルバモイル)(メチル)アミノ]メチル)フェノキシ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(120 mg、0.185 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。

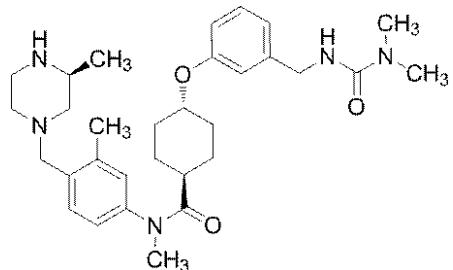
【0313】

反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100：0 75：25, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色固体(57.1 mg、収率56%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.09-1.21(2H, m), 1.69-1.81(5H, m), 2.02-2.14(3H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.68-2.79(2H, m), 2.71(3H, s), 2.80-3.03(3H, m), 2.83(6H, s), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.10-4.21(1H, m), 4.30(2H, s), 6.70-6.75(2H, m), 6.81(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.19(1H, t, J=8.2Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 550 (M+H)⁺.

<実施例 5 2 > trans-4-{3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]メチル}フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



10

【0314】

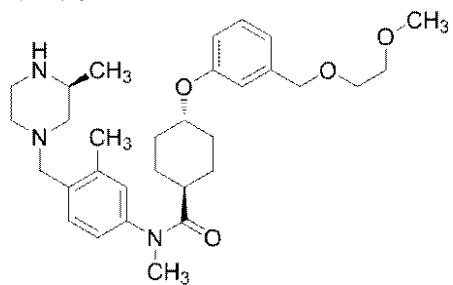
(51A)で製造した(2S)-4-{4-[(trans-4-(3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]メチル)フェノキシ)シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(100mg, 0.157 mmol)を用いて(51C)と同様に反応を行い、標記目的化合物を無色固体(75.8 mg、収率90%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.22(2H, m), 1.63-1.82(5H, m), 2.02-2.15(3H, m), 2.20-2.31(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.80(2H, m), 2.82-3.00(3H, m), 2.92(6H, s), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.12-4.22(1H, m), 4.37(2H, d, J=5.5Hz), 4.55-4.63(1H, m), 6.70-6.80(2H, m), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.19(1H, t, J=8.0Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

20

MS(ESI) m/z: 536 (M+H)⁺.

<実施例 5 3 > trans-4-{3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



30

【0315】

(53A) trans-4-{3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキシアミド

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.14-1.16(1H, m), 1.68-1.76(5H, m), 2.07-2.10(4H, m), 2.24-2.27(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, J=9.5Hz), 2.89-2.96(3H, m), 3.23(3H, s), 3.39(3H, s), 3.45(2H, s), 3.56-3.60(4H, m), 4.17-4.19(1H, m), 4.51(2H, s), 6.73-6.75(1H, m), 6.84(1H, s), 6.87-6.88(1H, m), 6.94-6.95(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

40

MS(ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

(53B) trans-4-{3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

(53A)で製造したtrans-4-{3-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサン

50

カルボキサミド (329 mg、0.63 mmol) をジオキサン (2 mL) に溶解し、2規定塩酸 (315 μ L、0.63mmol) を室温で加え、-78 $^{\circ}$ Cにして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥することで、標記目的化合物を白色固体 (352 mg、收率100%) として得た。

MS(ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

<実施例 5 4 > trans-4-{3-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

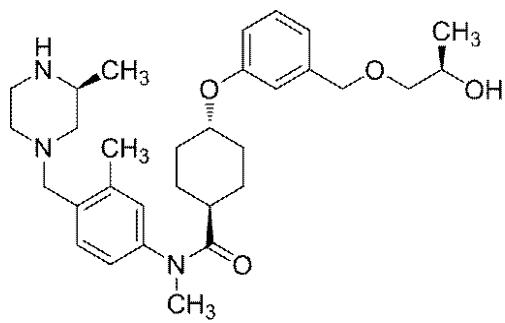
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.03(3H, d, J=6.3Hz), 1.15(2H, dd, J=11.9, 5.9Hz), 1.70-1.75(6H, m), 2.09-2.12(2H, m), 2.24-2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, J=11.0Hz), 2.89-2.96(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.58(2H, dd, J=6.3, 2.9Hz), 3.75(2H, t, J=3.9Hz), 4.17-4.19(1H, m), 4.50(2H, s), 6.76(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(1H, s), 6.87(1H, d, J=7.3Hz), 6.94-6.95(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, d, J=7.3Hz).

<実施例 5 5 > trans-4-(3-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]メチル)フェノキシ-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.04(3H, d, J=5.9Hz), 1.15-1.16(4H, m), 1.64-1.83(6H, m), 2.09-2.12(2H, m), 2.24-2.27(1H, m), 2.36(3H, d, J=7.3Hz), 2.74-2.76(2H, m), 2.89-2.96(4H, m), 3.23(3H, s), 3.44(3H, s), 3.49(1H, dd, J=11.7, 6.8Hz), 3.60(1H, dd, J=11.2, 3.4Hz), 3.65-3.66(1H, m), 4.17-4.19(1H, m), 4.42(1H, d, J=11.7Hz), 4.59(1H, d, J=11.7Hz), 6.76(1H, d, J=8.8Hz), 6.83(1H, s), 6.88(1H, d, J=7.8Hz), 6.94-6.95(2H, m), 7.21(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

<実施例 5 6 > trans-4-[3-({[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}メチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



【0316】

(56A) trans-4-[3-({[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}メチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.13-1.15(3H, m), 1.73(6H, m), 2.08-2.11(3H, m), 2.24-2.27(1H, m), 2.37(3H, s), 2.74-2.77(2H, m), 2.89-2.95(3H, m), 3.24-3.28(4H, m), 3.44-3.46(3H, m), 3.98(1H, t, J=4.7Hz), 4.18(1H, t, J=13.9Hz), 4.49(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.2Hz), 6.81(1H, s), 6.87(1H, d, J=7.8Hz), 6.95(2H, d, J=6.6 Hz), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

(56B) trans-4-[3-({[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}メチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

10

20

30

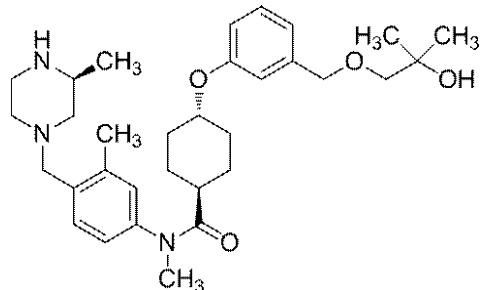
40

50

(56A)で製造したtrans-4-[3-({[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}メチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(236 mg、0.45 mmol)をジオキサン(2 mL)に溶解し、2規定塩酸(225 μL、0.45 mmol)を室温で加え、-78 ℃にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥させることで、標記目的化合物を白色固体(251 mg、収率100%)として得た。

MS(ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

<実施例57> trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 10



【0317】

(57A) trans-4-{3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸tert-ブチル

[3-(ベンジルオキシ)フェニル]メタノール(2.27 g, 10.6 mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液にトリエチルアミン(2.2 mL, 15.9 mmol)、メタンスルホニルクロリド(0.93 mL, 11.7 mmol)を加え、0 ℃で1時間攪拌した。

【0318】

反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗生成物を得た。

【0319】

得られた粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(70 mL)に溶解し、室温で水素化ナトリウム(63%、812 mg、21.2 mmol)を室温で加え、室温で30分間攪拌した。その後、反応液にグリコール酸エチル(1.7 g, 15.9 mmol)を加え50 ℃にて2時間攪拌した。

【0320】

反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製することにより、粗生成物を得た。

【0321】

得られた粗生成物のメタノール(30 mL)溶液に、パラジウム炭素(10%、100 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。

【0322】

反応溶液をセライト濾過し、母液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。

【0323】

得られた粗生成物のトルエン溶液(40 mL)にcis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸tert-ブチル(722 mg, 3.6 mmol)、シアノメチレントリブチルホスホラン(1.0 g, 4.3 mmol)を加え、100 ℃で90分間攪拌した。

【0324】

減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5 85:15、v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(856 mg、収率60%)として得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.45-1.60(13H, m), 2.03-2.06(2H, m), 2.16-2.20(2H, m), 2.21-2.27(1H, m), 4.09(2H, s), 4.18-4.27(3H, m), 4.60(2H, s), 6.83-6.84(1H, m), 6.91-6.93(2H, m), 7.24(1H, d, J=8.2Hz).

(57B) trans-4-{3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸

(57A) で製造したtrans-4-{3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸tert-ブチル(856 mg, 2.18 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(10 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。

【0325】

減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50 0:100, v/v)で精製することにより、標記目的化合物を無色油状物質(601 mg、収率82%)として得た。 10

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.29(3H, t, J = 7.0Hz), 1.46-1.68(4H, m), 2.11-2.22(4H, m), 2.45(1H, tt, J=10.9, 3.6Hz), 4.10(2H, s), 4.20-4.28(4H, m), 4.61(2H, s), 6.84(1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 6.93(2H, m), 7.24-7.27(1H, m).

(57C) (2S)-4-(4-{{[trans-4-{3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェノキシ}シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(57B) で製造したtrans-4-{3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボン酸(601 mg, 1.79 mmol)と、公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(595 mg, 1.79 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に、室温で塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物(1.1 g、約3.6 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。 20

【0326】

反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20 50:50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(529 mg、収率45%)として得た。 30

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.15-1.17(2H, m), 1.23(3H, d, J=4.1Hz), 1.27-1.29(4H, m), 1.47(9H, s), 1.71-1.74(5H, m), 2.03-2.04(1H, m), 2.10-2.12(2H, m), 2.22-2.23(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=10.9Hz), 2.74(1H, d, J=11.3Hz), 3.07-3.10(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.96(2H, s), 4.22-4.24(3H, m), 4.58(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.2 Hz), 6.86(1H, s), 6.90-6.95(3H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

(57D) (2S)-4-(4-{{[trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(57C) で製造した(2S)-4-(4-{{[trans-4-{3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェノキシ}シクロヘキシリ]カルボニル}(メチル)アミノ}-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.19g, 1.83 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に、0 度メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M, 7.3 mL, 7.3 mmol)を加え、0 度2時間攪拌した。 40

【0327】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

【0328】

得られた粗生成物のジクロロメタン(1 mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(10 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。 50

【0329】

減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100:0 90:10、v/v)で精製することにより、標記目的化合物を無色油状物質(329 mg、収率89%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.09-1.23(2H, m), 1.21(6H, s), 1.63-1.84(5H, m), 2.01-2.17(3H, m), 2.23-2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.81-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.29(2H, s), 3.45(2H, s), 4.19(1H, m), 4.51(2H, s), 6.76(1H, m), 6.81(1H, s), 6.87(1H, d, J=7.8Hz), 6.91-6.97(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

MS(ESI) m/z: 538 (M+H)⁺.

10

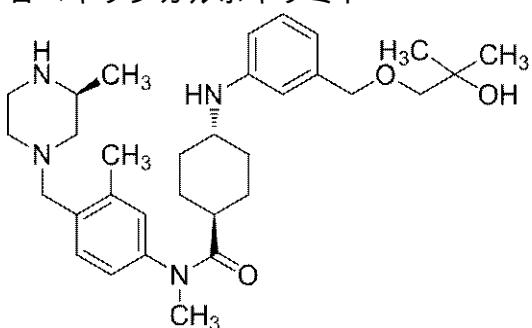
(57E) trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

(57D) で製造したtrans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェノキシ}-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(329 mg、0.61 mmol)をジオキサン(2 mL)に溶解し、2規定塩酸(306 μL、0.61mmol)を室温で加え、-78 ℃にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥させることで、標記目的化合物を白色固体(350 mg、収率100%)として得た。

MS(ESI) m/z: 538 (M+H)⁺.

20

<実施例58> trans-4-({3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド



30

【0330】

(58A) [(3-アミノベンジル)オキシ]酢酸エチル

3-ニトロベンジルアルコール(3.0 g, 19.6mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液に、トリエチルアミン(3.4 mL, 23.5 mmol)、メタンスルホニルクロリド(1.9 mL, 23.5 mmol)を加え、0 ℃で1時間攪拌した。

【0331】

反応溶液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し粗生成物を得た。

40

【0332】

得られた粗生成物のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、室温で水素化ナトリウム(1.5 g、21.2mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、室温でグリコール酸エチル(3.1 g, 29.4 mmol)を加え、3時間攪拌した。

【0333】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗生成物を得た。

【0334】

50

得られた粗生成物のメタノール(100 mL)-水(10mL)溶液に、室温で鉄粉(3.3 g、58.8 mmol)、塩化アンモニウム(5.2 g、98.0 mmol)を加え、80 °Cで5時間攪拌した。

【0335】

反応溶液をセライト濾過し、母液を減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 80:20 50 : 50、v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(1.8 g、収率44%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.31(4H, dd, J=7.8, 6.6Hz), 4.18(2H, s), 4.23-4.28(3H, m), 4.73(2H, s), 7.55(1H, t, J=7.8Hz), 7.74(1H, d, J=7.8Hz), 8.17(1H, dt, J=8.2, 1.2Hz), 8.26 (1H, s).

(58B) (2S)-4-{4-{{[trans-4-({3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェニル}アミノ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

(58A) で製造した[(3-アミノベンジル)オキシ]酢酸エチル(2.61 g、12.6mmol)のテトラヒドロフラン(80 mL)溶液に、室温で4-オキソシクロヘキサンカルボン酸tert-ブチル(3.2 g、13.9mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(4.0 g、18.9mmol)、酢酸(2.0 g、33.3 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。

【0336】

反応溶液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

20

【0337】

得られた粗生成物のメタノール(20 mL)溶液に、パラジウム炭素(10%、92 mg)を室温で加え、水素雰囲気下で室温で1時間攪拌した。

【0338】

反応液をセライト濾過し、母液を、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

【0339】

得られた粗生成物と公知化合物である(2S)-2-メチル-4-[2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチル(634mg、1.90 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に、室温で塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム水和物(1.1 g、3.80 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。

30

【0340】

反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 80 : 20 50 : 50、v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(523 mg、収率42%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.84-0.86(2H, m), 1.24-1.28(7H, m), 1.46(9H, s), 1.72-1.74(3H, m), 2.02-2.07(3H, m), 2.20-2.23(2H, m), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.3Hz), 2.73(1H, d, J=11.3Hz), 3.06-3.09(1H, m), 3.22-3.25(4H, m), 3.43(2H, s), 3.80-3.83(1H, m), 4.05(2H, s), 4.21-4.23(3H, m), 4.53(2H, s), 6.48(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.54(1H, s), 6.63(1H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.96(2H, m), 7.11(1H, t, J=7.8 Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

40

(58C) trans-4-{3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

(58B) で製造した(2S)-4-{4-{{[trans-4-({3-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]フェニル}アミノ)シクロヘキシル]カルボニル}(メチル)アミノ]-2-メチルベンジル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(523 mg、0.81 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、0 °Cでメチルマグネシウムプロミド-テトラヒドロフラン溶液(0.98M、2.5mL、2.42 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。

50

【0341】

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、粗生成物を得た。

【0342】

得られた粗生成物のジクロロメタン(1 mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(10mL)を加え、室温で30分間攪拌した。

【0343】

減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 90 : 10、v/v)で精製することにより、標記目的化合物を無色油状物質(259 mg、収率100%)として得た。
10

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 0.83-0.90(2H, m), 1.03(3H, d, J = 6.3 Hz), 1.22(6H, s), 1.66-1.80(5H, m), 2.04-2.13(3H, m), 2.17-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.78(2H, m), 2.81-3.00(3H, m), 3.22-3.24(4H, m), 3.28(2H, s), 3.44(2H, s), 4.47(2H, s), 6.43-6.53(2H, m), 6.61(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.91-6.98(2H, m), 7.11(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32(1H, d, J = 8.2 Hz).

MS(ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

(58D) trans-4-({3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩
20

(58C) で製造したtrans-4-({3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)メチル]フェニル}アミノ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(259 mg、0.48 mmol)をジオキサン(2 mL)に溶解し、2規定塩酸(241 μL、0.48 mmol)を室温で加え、-78°にして凍結させた。これを凍結乾燥機により凍結乾燥させることで、標記目的化合物を白色固体(275 mg、収率100%)として得た。

MS(ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

<実施例59> trans-4-({3-[(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)メチル]フェノキシ)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
30

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.17(8H, m), 1.65-1.77(5H, m), 2.06-2.10(3H, m), 2.25-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, J=9.0Hz), 2.87-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.92(2H, s), 4.09-4.12(1H, m), 4.17-4.20(1H, m), 4.49(2H, s), 6.36(1H, brs), 6.79-6.80(2H, m), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 6.94-6.95(2H, m), 7.22-7.26(1H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 565 (M+H)⁺.

<実施例60> trans-4-[3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
40

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.22(2H, m), 1.49-1.83(5H, m), 2.02-2.14(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.83-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.15(1H, m), 4.62(2H, s), 6.46(1H, m), 6.60-6.67(2H, m), 6.91-6.98(2H, m), 7.33(1H, d, J=8.2Hz).

<実施例61> trans-4-{ [4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.83-0.86(2H, m), 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.73-1.76(5H, m)
50

, 2.05-2.08(3H, m), 2.21-2.23(1H, m), 2.34(3H, s), 2.75(2H, t, J=9.6Hz), 2.88-3.00(3H, m), 3.22-3.24(4H, m), 3.45(2H, s), 4.66(2H, s), 6.39(1H, dd, J=8.6, 3.1Hz), 6.63(1H, d, J=2.7Hz), 6.93-6.95(2H, m), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI) m/z: 499(M+H)+.

<実施例 6 2> [3-({trans-4-[メチル(3-メチル)-4-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)カルバモイル]シクロヘキシリ]オキシ)フェニル]酢酸tert-ブチル
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.08-1.22(2H, m), 1.43(9H, s), 1.63-1.85(5H, m), 2.02-2.16(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.80(2H, m), 2.82-3.03(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.46(2H, s), 4.17(1H, m), 6.69-6.78(2H, m), 6.81(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.17(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.2Hz). 10

<試験例 1> [生理活性試験 (腸管収縮活性の測定)]

(1) 使用動物

雄性NZWウサギ(体重2.5-3.0kg、北山ラベス(株)、長野)を使用した。

(2) 試薬

カルバコール(塩化カルバミルコリン、シグマ-アルドリッヂャパン)は購入し使用した。被験化合物はジメチルスルホキシド(DMSO、シグマ-アルドリッヂャパン)で溶解し、生理食塩水で懸濁した。カルバコールは生理食塩水で溶解した。 20

(3) 実験方法・結果

ウサギはペントバルビタールナトリウム(共立製薬(株)、大阪)を耳介静脈から投与し麻酔下で放血させ安楽死後、十二指腸部位を摘出し速やかにクレブス溶液(NaCl 120.0 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.4 mM, KH₂PO₄ 1.0mM, MgSO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 24.5 mM, glucose 5.6 mM, pH 7.4)にて洗浄した。粘膜層を剥がした十二指腸平滑筋層を縦走筋方向の条片(10mm長、3mm幅)を作製し、その条片をマグヌス装置に取り付け、過度な自発運動を抑制するために31 の95% O₂, 5% CO₂含有クレブス液20mL中に浸し、1 gの張力を付加した。条片が安定するまでクレブス溶液を15分毎に交換しながら1時間以上静置した。実験開始前にカルバコール10 μM刺激で再現性のある収縮が得られるまで繰り返し刺激を行った。収縮活性はFDピックアップ(TB-611T、日本光電(株)、東京)にて測定し、ペンレコーダー(RECTI HORIZ-8K, Sanei、東京)で記録した。被験化合物は0.01nM-10 μMになるようにクレブス液に添加し、累積投与によって条片を収縮させた。カルバコール10 μM刺激時の収縮活性を100%として各濃度での収縮活性を求め、各被験化合物のEC50値を求めた。以下にEC50値を示す。 30

【0344】

【表1】

実施例番号	EC50値 (nM)
1	28.0
4 (塩酸塩)	2.5
5 (塩酸塩)	7.3
16 (塩酸塩)	2.4
22 (塩酸塩)	4.8
30 (塩酸塩)	3.0
33	1.5
34	2.1
42 (塩酸塩)	4.8
53 (塩酸塩)	6.8
56 (塩酸塩)	1.2
57 (塩酸塩)	11.3
58 (塩酸塩)	0.9

10

【0 3 4 5】

< 製剤例 1 > 散剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 895 g およびトウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合することにより、散剤を得ることができる。

20

< 製剤例 2 > 顆粒剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 865 g および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

< 製剤例 3 > 錠剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	413/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/14	(2006.01)
		C 0 7 D 413/12
		A 6 1 K 31/495
		A 6 1 K 31/496
		A 6 1 P 1/00
		A 6 1 P 1/04
		A 6 1 P 1/10
		A 6 1 P 1/14

(72)発明者 戸田 成洋

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 高野 理恵子

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 志田 健

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 片桐 隆廣

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 岩本 充広

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 蘆田 真二

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 山崎 真美

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 国際公開第2008/000729 (WO, A1)

国際公開第2007/144400 (WO, A1)

国際公開第2009/068552 (WO, A1)

国際公開第2005/027637 (WO, A1)

国際公開第2001/085694 (WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D, A 6 1 K, A 6 1 P

C A p l u s , R E G I S T R Y (S T N)