(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4527542号
(P4527542)

(45)発行日　平成22年8月18日(2010.8.18)　(24)登録日　平成22年6月11日(2010.6.11)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 295/02	***(2006.01)***	C07D 295/02	A
C07D 295/14	*(2006.01)*	C07D 295/02	CSP
C07D 215/12	*(2006.01)*	C07D 295/14	A
C07D 277/28	*(2006.01)*	C07D 215/12	
C07D 307/52	*(2006.01)*	C07D 277/28	

請求項の数 5　(全 75 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2004-549775 (P2004-549775)
(86)(22)出願日	平成15年11月5日 (2003.11.5)
(65)公表番号	特表2006-508946 (P2006-508946A)
(43)公表日	平成18年3月16日 (2006.3.16)
(86)国際出願番号	PCT/SE2003/001706
(87)国際公開番号	WO2004/041801
(87)国際公開日	平成16年5月21日 (2004.5.21)
審査請求日	平成18年8月14日 (2006.8.14)
(31)優先権主張番号	0203302-5
(32)優先日	平成14年11月7日 (2002.11.7)
(33)優先権主張国	スウェーデン(SE)

(73)特許権者　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５セーデルテイエ
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100105290
弁理士　三輪　昭次

最終頁に続く

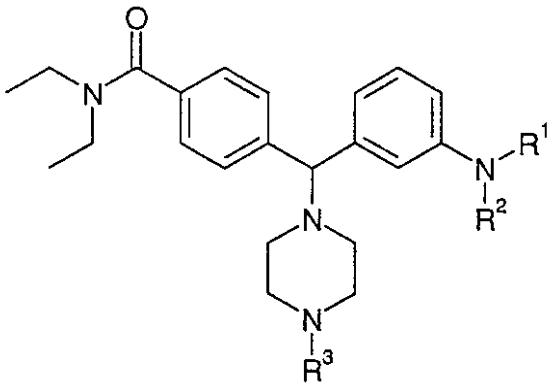
(54)【発明の名称】４（フェニル－ピペラジニル－メチル）ベンズアミド誘導体、および疼痛または胃腸障害の治療のためのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉ：

【化１】



Ｉ

［式中、

R^1はR^8-NHC(=O)-およびR^8-NH-C(=S)-から選択され、ここでR^8はC_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-9}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここでR^8の定義に用いられるC_{6-10}アリールはフェニルであり、C_{2-9}ヘテロアリールはチエニル、フリル

、チアゾリルおよびキノリニルから選択され、さらにR^8の定義に用いられるC_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-9}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合により-R、-NO_2、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)Rおよび-NRC(=O)-ORから選択される１またはそれ以上の基で置換され、ここでRは独立して-H、C_{1-6}アルキルおよびフェニルから選択され；

R^2は-Hならびに場合によりハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシおよびハロゲンから選択される１またはそれ以上の基で置換されたC_{1-6}アルキルから選択され；そして

R^3は-H、C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、-NO_2、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲンから選択される１またはそれ以上の基で置換される］の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項２】

R^1がR^8-NHC(=O)-およびR^8-NH-C(=S)-から選択され、ここでR^8はC_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され；ここで該C_{6-10}アリールはフェニルであり、C_{2-6}ヘテロアリールはチエニル、フリルおよびチアゾリルから選択され、該C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシおよびフェノキシで置換され;

R^2が-Hであり;そして

R^3が-HおよびC_{1-6}アルキル-O-C(=O)-から選択される、

請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

R^8がフェニル、ベンジル、フェネチルおよびシクロヘキシルから選択され、ここで該フェニル、ベンジル、フェネチルおよびシクロヘキシルが場合によりメチル、メトキシおよびハロゲンから選択される１またはそれ以上の基で置換される、

請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

4-[(R)-[3-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド;および

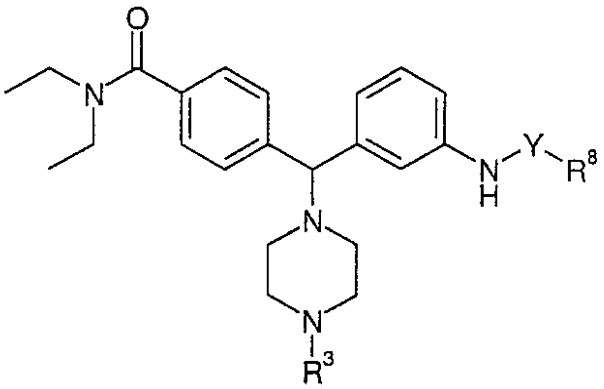
4-[(R)-[3-[(アニリノカルボノチオイル)アミノ]フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド;

から選択される請求項１に記載の化合物、そのエナンチオマーまたは医薬として許容し得るその塩。

【請求項５】

式IX

【化２】

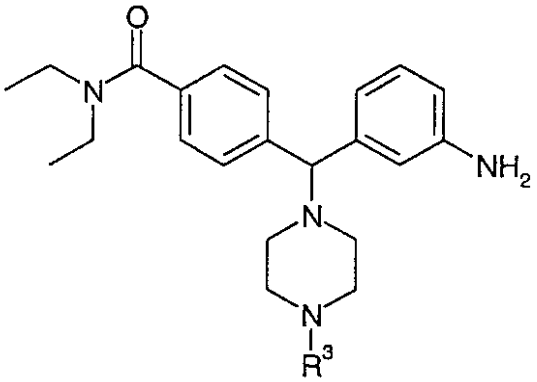


IX

の化合物を製造する方法であって、

式VIII

【化３】



VIII

の化合物をR^8-Zと反応させ、式IXの化合物を形成させることからなり、

ここで

Zは-NCOおよび-NCSから選択され；

Yは-C(=O)NH-および-C(=S)NH-から選択され；

R^8はC_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され；ここで該C_{6-10}アリールはフェニルであり、C_{2-6}ヘテロアリールはチエニル、フリルおよびチアゾリルから選択され、該C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、$-CF_3$、-OH、C_{1-3}アルコキシおよびフェノキシで置換され；そして

R^3はC_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、$-NO_2$、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲンから選択される１またはそれ以上の基で置換される、

上記の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規化合物、その製造方法、その使用および該新規化合物を含む医薬組成物に関する。該新規化合物は、治療、特に疼痛、不安症および機能性胃腸障害の処置に有用である。

【背景技術】

【０００２】
δ受容体は、循環系および疼痛系のような、多くの生体機能に役割を有することが明らかになっている。従って、δ受容体のリガンドは、鎮痛剤としておよび／または抗高血圧剤として使用され得る。δ受容体のリガンドはまた、免疫調節活性を有することが示されている。
現在、少なくとも３種の異なる群のオピオイド受容体（μ、δおよびκ）が明らかになっており、３種全てが、ヒトを含む多くの種の中枢および末梢神経系の両方において見出されている。１種またはそれ以上のこれらの受容体が活性化されている場合、様々な動物モデルにおいて痛覚脱失が観察されている。
一部の例外を除いて、現在利用できる選択的オピオイドδリガンドは、本来ペプチド性であり、全身経路による投与には適さない。非ペプチド性δ－アゴニストの一例として、ＳＮＣ８０（Bilsky E.J.ら, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273（1）, 359-366頁（1995））が挙げられる。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
先行技術において同定されている多くのδアゴニスト化合物は、薬物動態学的性能に乏しく、全身経路により投与された場合、鎮痛性ではないという多くの欠点を有する。また、これらのδアゴニスト化合物の多くは、全身投与時に有意の痙攣性作用を示すことが文献に記載されている。
米国特許６,１３０,２２２からRobertsらは、いくつかのδアゴニストを記載している。
しかしながら、改良されたδアゴニストが今もなお必要とされている。
【０００４】
定義
この明細書において特に規定のない限り、この明細書で用いられる命名法は一般に、Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, FおよびH, Pergamon Press, Oxford, 1979, に記載される例および規則に従い、この文献は、その例示された化学構造名および化学構造の命名規則について、参照により本明細書に加入される。
単独でまたは接頭辞として使用される「C_{m-n}」または「C_{m-n}基」という用語は、ｍ～ｎ個の炭素原子を有する任意の基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「炭化水素」という用語は、１４個までの炭素原子を含み、炭素および水素原子のみを含む任意の構造を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「炭化水素基」または「ヒドロカルビル」という用語は、炭化水素から１個またはそれ以上の水素を除去した結果として生じる任意の構造を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アルキル」という用語は、１～約１２個の炭素原子を含む１価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。「アルキル」は、場合により１またはそれ以上の不飽和炭素－炭素結合を含んでよい。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アルキレン」という用語は、２つの構造を連結する、１～約１２個の炭素原子を含む２価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。
【０００５】
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有し、そして少なくとも２個～約１２個の炭素原子を含む１価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有し、そして少なくとも２個～約１２個の炭素原子を含む１価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「シクロアルキル」という用語は

、少なくとも３個～約１２個の炭素原子を含む１価の環含有炭化水素基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有し、そして少なくとも３個～約１２個の炭素原子を含む１価の環含有炭化水素基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「シクロアルキニル」という用語は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有し、そして約７個～約１２個の炭素原子を含む１価の環含有炭化水素基を指す。

【０００６】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アリール」という用語は、芳香族特性（例えば４ｎ＋２個の非局在化電子）を有する１またはそれ以上の多不飽和炭素環を有し、そして５～約１４個の炭素原子を含む１価の炭化水素基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アリーレン」という用語は、芳香族特性（例えば４ｎ＋２個の非局在化電子）を有する１またはそれ以上の多不飽和炭素環を有し、２つの構造を連結する５～約１４個の炭素原子を含む２価の炭化水素基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「複素環」という用語は、環構造の部分としてＮ、Ｏ、ＰおよびＳから独立して選択される１またはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして環内に少なくとも３個～約２０個の原子を含む、環含有構造または分子を指す。複素環は、飽和していても、または１またはそれ以上の二重結合を含む不飽和のものであってもよく、また、複素環は１より多くの環を含んでよい。複素環が１より多くの環を含む場合、環は縮合していてもしていなくてもよい。縮合環とは一般的に、少なくとも２個の環がその間に２個の原子を共有しているものを指す。複素環は、芳香族特性を有してもよく、または芳香族特性を有していなくてもよい。

【０００７】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「複素芳香族」という用語は、環構造の部分としてＮ、Ｏ、ＰおよびＳから独立して選択される１またはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして環内に少なくとも３個から約２０個までの原子を含む、環含有構造または分子を指し、ここで環含有構造または分子は芳香族特性（例えば４ｎ＋２個の非局在化電子）を有している。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「複素環式基」、「複素環式部分」、「複素環式」または「ヘテロシクロ」という用語は、複素環から１またはそれ以上の水素を除去することによって誘導される基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「ヘテロシクリル」という用語は、複素環から水素１個を除去することによって誘導される１価の基を指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「ヘテロシクリレン」という用語は、２つの構造を連結する、複素環から水素２個を除去することによって誘導される２価の基を指す。

【０００８】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「ヘテロアリール」という用語は、芳香族特性を有するヘテロシクリルを指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、芳香族特性を有しないヘテロシクリルを指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「ヘテロアリーレン」という用語は、芳香族特性を有するヘテロシクリレンを指す。
単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、芳香族特性を有しないヘテロシクリレンを指す。
接頭辞として使用される「６員の」という用語は、環原子６個を含む環を有する基を指す。
接頭辞として使用される「５員の」という用語は、環原子５個を含む環を有する基を指す。

【０００９】
５員環のヘテロアリールは、環原子５個の環を有するヘテロアリールであって、ここで１、２または３個の環原子はＮ、ＯおよびＳから独立して選択される。
５員環のヘテロアリールの例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、１，２，３－トリアゾリル、テトラゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、１，３，４－チアジアゾリルおよび１，３，４－オキサジアゾリルが挙げられる。
【００１０】
６員環のヘテロアリールは、環原子６個の環を有するヘテロアリールであって、ここで１、２または３個の環原子はＮ、ＯおよびＳから独立して選択される。
６員環のヘテロアリールの例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。
接頭辞として使用される「置換された」という用語は、１またはそれ以上の水素原子が、１またはそれ以上のC_{1-6}炭化水素基により、またはＮ、Ｏ、Ｓ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＩおよびＰから選択される１またはそれ以上のヘテロ原子を含む１またはそれ以上の化学基により置き換えられている構造、分子または基を指す。１またはそれ以上のヘテロ原子を含む化学基の例としては、$-NO_2$、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、$-CF_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、$-NH_2$、－ＳＨ、－ＮＨＲ、$-NR_2$、－ＳＲ、$-SO_3H$、$-SO_2R$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ、$-CONR_2$、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、オキソ（＝Ｏ）、イミノ（＝ＮＲ）、チオ（＝Ｓ）、およびオキシイミノ（＝Ｎ－ＯＲ）であり、ここで各「Ｒ」はC_{1-6}ヒドロカルビルである。例えば、置換されたフェニルとはニトロフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、アミノフェニル等であり、ここでニトロ、メトキシ、クロロおよびアミノ基はフェニル環上の何れかの適当な水素を置き換えていてよい。
【００１１】
１またはそれ以上の化学基名が後に続く第１の構造、分子または基の接尾辞として使用される「置換された」という用語は、１またはそれ以上の該化学基で、第１の構造、分子または基の１またはそれ以上の水素を置き換えた結果として生じる第２の構造、分子または基を指す。例えば「ニトロで置換されたフェニル（phenyl substituted by nitro）」とはニトロフェニルである。
【００１２】
複素環としては、例えば単環式複素環、例えば：アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ジオキソラン、スルホラン、２，３－ジヒドロフラン、２，５－ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、１，２，３，６－テトラヒドロ－ピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、チオピラン、２，３－ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、１，４－ジヒドロピリジン、１，４－ジオキサン、１，３－ジオキサン、ジオキサン、ホモピペリジン、２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン、ホモピペラジン、１，３－ジオキセパン、４，７－ジヒドロ－１，３－ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドが挙げられる。
【００１３】
更に、複素環としては、芳香族複素環、例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、１，２，３－トリアゾール、テトラゾール、１，２，３－チアジアゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，２，４－トリアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－オキサジアゾール、１，３，４－トリアゾール、１，３，４－チアジアゾールおよび１，３，４－オキサジアゾールが挙げられる。
更に、複素環としては、多環式複素環、例えばインドール、インドリン、イソインドリ

ン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、１，４－ベンゾジオキサン、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフラン、２，３－ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、クロマン、イソクロマン、キサンテン、フェノキサチイン、チアントレン、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、フェナントリジン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、１，２－ベンズイソオキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズトリアゾール、チオキサンチン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、ピロリジジンおよびキノリジジンが包含される。

【００１４】

上述の多環式複素環のほかに、複素環として、２またはそれ以上の環の間の環縮合が、両環に共通の１より多くの結合および両環に共通の２より多くの原子を含んでいる多環式複素環が包含される。このような架橋された複素環の例としては、キヌクリジン、ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタンおよび７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタンが挙げられる。

ヘテロシクリルとしては、例えば単環式ヘテロシクリル、例えば：アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキソラニル、スルホラニル、２，３－ジヒドロフラニル、２，５－ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、１，２，３，６－テトラヒドロ－ピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、２，３－ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジヒドロピリジニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピニル、ホモピペラジニル、１，３－ジオキセパニル、４，７－ジヒドロ－１，３－ジオキセピニルおよびヘキサメチレンオキシジルが挙げられる。

【００１５】

更に、ヘテロシクリルとしては、芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロアリール、例えばピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、１，２，３－トリアゾリル、テトラゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、１，３，４－チアジアゾリルおよび１，３，４－オキサジアゾリルが挙げられる。

更に、ヘテロシクリルとしては、多環式ヘテロシクリル（芳香族および非芳香族の両方を含む）、例えばインドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、１，４－ベンゾジオキサニル、クマリニル、ジヒドロクマリニル、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、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、シンノリニル、プテリジニル、フェナントリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、１，２－ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニルおよびキノリジジニルが包含される。

【００１６】

上述の多環式ヘテロシクリルのほかに、ヘテロシクリルとして、２またはそれ以上の環の間の環縮合が、両環に共通の１より多くの結合および両環に共通の２より多くの原子を含んでいる多環式ヘテロシクリルが包含される。このような架橋されたヘテロシクリルの例としては、キヌクリジニル、ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプチルおよび７－オキサビ

シクロ［２．２．１］ヘプチルが挙げられる。

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アルコキシ」という用語は、Ｒが炭化水素基から選択される一般式－Ｏ－Ｒの基を指す。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｔ－ブトキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびプロパルギルオキシが挙げられる。

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される「アミン」または「アミノ」という用語は、ＲおよびＲ’が独立して水素または炭化水素基から選択される一般式－ＮＲＲ’の基を指す。

【００１７】

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

基の接頭辞として使用される「ハロゲン化された」とは、基上の１またはそれ以上の水素が１またはそれ以上のハロゲンで置き換えられていることを意味する。

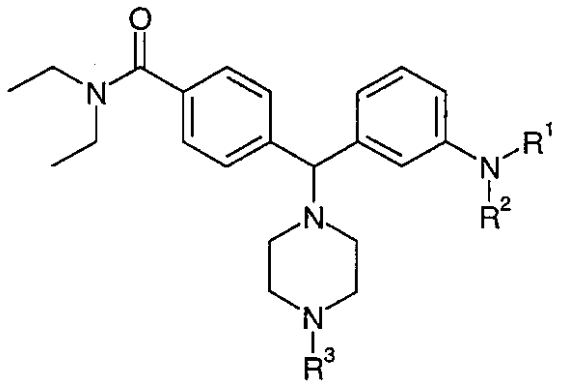
「ＲＴ」または「ｒｔ」とは室温を意味する。

【課題を解決するための手段】

【００１８】

１つの態様において、本発明は式Iの化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーおよびその医薬として許容し得る塩を提供する：

【化１】



I

（式中、

R^1はC_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-9}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキル、R^8-C(=O)-、R^8-S(=O)$_2$-、R^8-S(=O)-、R^8-NHC(=O)-、R^8-C(=S)-およびR^8-NH-C(=S)-から選択され、ここでR^8はC_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-9}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここでR^1およびR^8の定義に用いられる該C_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-9}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合により-R、-NO_2、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)Rおよび-NRC(=O)-ORから選択される１又はそれ以上の基で置換され、ここでRは独立して-H、C_{1-6}アルキルおよびフェニルから選択され;

R^2は-Hならびに場合によりハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換されたC_{1-6}アルキルから選択され；そして

R^3は-H、C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、-NO_2、-CF_3、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換される）。

【００１９】

１つの態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1はC_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{26}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換され;

R^2は-HおよびC_{1-3}アルキルから選択され；そして

R^3は-HおよびC_{1-6}アルキル-O-C(=O)-から選択される。

【００２０】

別の態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1はR^9-CH_2-であり、ここでR^9はフェニル、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピロリル、チアゾリル、N-オキシド-ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、イミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピロリルメチル、チアゾリルメチルおよびN-オキシド-ピリジルメチルから選択され、これらは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換され；そして

R^2およびR^3は水素である。

別の態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1はR^9-CH_2-であり、ここでR^9はベンジル、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリルおよびチアゾリルから選択され、場合によりこれらはC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換され；そして

R^2およびR^3は水素である。

【００２１】

別の態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1はR^9-CH_2-であり、ここでR^9はベンジル、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリルおよびチアゾリルから選択され；そして

R^2およびR^3は水素である。

【００２２】

別の態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1はC_{3-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{3-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換され;

R^2は-HまたはC_{1-3}アルキルであり；そして

R^3は-H、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルであり、ここで該C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換される。

【００２３】

別の態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1は1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、t-ブチル、2-メチル-1-プロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびシクロノニルから選択され;

R^2は-H、メチル、エチル、1-プロピルおよび2-プロピルから選択され;そして

R^3は-H、メチル、エチル、アリル、3,3-ジメチル-アリル、シクロプロピルメチル、2-メトキシ-エチルおよび3-メトキシ-1-プロピルから選択される。

【００２４】

別の態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1はR^8-C(=O)-、R^8-S(=O)$_2$-、R^8-S(=O)-、R^8-NHC(=O)-、R^8-C(=S)-およびR^8-NH-C(=S)-から選択され、ここでR^8はC_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され；ここで該C_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンで置換され;

R^2は-Hであり;そして

R^3は-HおよびC_{1-6}アルキル-O-C(=O)-から選択される。

【００２５】

さらに別の態様において、本発明の化合物は式Ｉにより表され、ここで

R^1はR^8-C(=O)-、R^8-S(=O)$_2$-、R^8-S(=O)-、R^8-NHC(=O)-、R^8-C(=S)-およびR^8-NH-C(=S)-から選択され、ここでR^8はフェニル、ベンジル、フェネチルおよびシクロヘキシルから選択され、ここで該フェニル、ベンジル、フェネチルおよびシクロヘキシルは場合によりメチル、メトキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換され;

R^2は-Hであり；そして

R^3は-HおよびC_{1-6}アルキル-O-C(=O)-から選択される。

【００２６】

本発明の化合物が１またはそれ以上のキラル中心を有する場合、本発明の化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマー形態またはラセミ混合物として存在し、単離できることは理解されよう。本発明は、式Ｉの化合物のあらゆる可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物またはこれらの混合物を包含する。本発明の化合物の光学活性型は、例えばラセミ化合物のキラルクロマトグラフィー分離によるか、光学活性の出発物質からの合成によるか、または、後述の手順に基づく不斉合成により製造できる。

【００２７】

また、本発明の特定の化合物が、幾何異性体、例えばアルケンのＥおよびＺ異性体として存在し得ることも理解されよう。本発明は、式Ｉの化合物のあらゆる幾何異性体を包含する。更に、本発明が式Ｉの化合物の互変体を包含することも理解されよう。

また、本発明の特定の化合物が、非溶媒形態と同様に溶媒和形態、例えば水和形態で存在し得ることも理解されよう。更に、本発明が式Ｉの化合物の全てのこのような溶媒和形態を包含することも理解されよう。

【００２８】

式Ｉの化合物の塩もまた、本発明の範囲である。一般的に、本発明の化合物の医薬として許容し得る塩は、当分野で周知の標準的手順を用いて、例えば、十分に塩基性の化合物、例えばアルキルアミンを適当な酸、例えばＨＣｌまたは酢酸と反応させて、生理学的に許容し得るアニオンを得ることにより得られる。また、相当するアルカリ金属（例えばナトリウム、カリウムまたはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えばカルシウム）の塩は、適当な酸性プロトンを有する本発明の化合物、例えばカルボン酸またはフェノールを、１当量のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくはアルコキシド（例えばエトキシドもしくはメトキシド）または適当な塩基性の有機アミン（例えばコリンもしくはメグルミン）で水性媒体中で処理し、次いで従来の精製操作を行うことにより製造することができる。

【００２９】

１つの態様において、上記の式Ｉの化合物は、医薬として許容し得るその塩または溶媒和物、特に酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、またはｐ－トルエンスルホン酸塩に変換してよい。

【００３０】

本発明の新規化合物は、治療、特に慢性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、癌疼痛、リウマチ性関節炎により生じる疼痛、偏頭痛、内臓痛などのような、種々の疼痛状態の処置

に有用である。しかしながら、この例を網羅的なものとして解釈するべきではない。
本発明の化合物は免疫調節剤として、特に関節炎のような自己免疫疾患のために、皮膚移植、臓器移植および類似した外科的要求のために、膠原病、種々のアレルギーのために、抗腫瘍剤および抗ウイルス剤としての使用のために、有用である。
本発明の化合物は、そのパラダイムにオピオイド受容体の変性または機能不全が存在するかまたは関与するような疾患状態に有用である。これは、診断技術および陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）のような画像化における、本発明の化合物の同位元素標識体の使用を包含し得る。

【００３１】

本発明の化合物は、下痢、うつ病、不安障害およびストレス関連障害、例えば心的外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、対人恐怖症および強迫性障害、尿失禁、早漏、種々の精神障害、咳、肺浮腫、種々の胃腸障害、例えば便秘、過敏性腸症候群および機能性消化不良のような機能性胃腸障害、パーキンソン病および他の運動障害、外傷性脳損傷、卒中、心筋梗塞後の心臓の保護、脊髄損傷および薬物中毒、例えばアルコール、ニコチン、オピオイドおよび他の薬物濫用の治療に有用であり、そして交感神経系の障害、例えば高血圧に有用である。
本発明の化合物は、全身麻酔およびモニター麻酔処置中に使用するための鎮痛剤として有用である。異なる特性を有する薬剤の組合せが、麻酔状態（例えば、記憶消失、痛覚脱失、筋肉弛緩、および鎮静）を維持することが必要とされる効果のバランスを得るために、しばしば使用される。この組合せに含まれるものとしては、吸入麻酔剤、睡眠剤、抗不安剤、神経筋遮断剤およびオピオイドがある。

【００３２】

また、上述したいずれかの状態を治療する医薬の製造のための、上記式Ｉのいずれかの化合物の使用も、本発明の範囲に含まれる。
本発明の更なる態様は、治療が必要な患者に有効量の上記式Ｉの化合物を投与することによる、上述したいずれかの状態に罹った患者の治療方法である。
即ち、本発明は、治療に使用するための上述した式Ｉの化合物、または医薬として許容し得るその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【００３３】

更なる態様において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における、上述した式Ｉの化合物、または医薬として許容し得るその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。
本明細書において、「治療」という用語は、特にそれに反する記載のない限り「予防」を含む。「治療の」および「治療上」という用語はそれに応じて解釈されるべきである。本発明の範囲内の「治療」という用語は更に、既存の疾患状態、急性もしくは慢性または再発性の状態の何れかを軽減するために、有効量の本発明の化合物を投与することを包含する。この定義はまた、再発状態の防止のための予防的治療、および慢性障害の持続的治療を包含する。

【００３４】

本発明の化合物は、治療、特に種々の疼痛状態、例えば慢性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、背部痛、癌疼痛および内臓痛の治療に有用であるが、ただしこれらに限定されない。
ヒトのような温血動物の治療のための使用において、本発明の化合物は従来の医薬組成物の形態において、任意の投与経路、例えば経口、筋肉内、皮下、局所、鼻内、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、硬膜下、脳室内に、および関節内への注射により投与してよい。

【００３５】

本発明の１つの態様において、投与経路は経口、静脈内または筋肉内である。
用量は、投与経路、疾患の重篤度、患者の年齢および体重、並びに特定の患者にとって最適な個々の投薬計画および用量レベルを決定する際に担当医が通常考慮するその他の因子に応じて決まる。

本発明の化合物から医薬組成物を製造するには、不活性な、医薬として許容し得る担体は、固体または液体のいずれであってもよい。固体形態の製剤としては、粉剤、錠剤、分散性粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。

固体担体は１またはそれ以上の物質であってよく、これは希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、または錠剤崩壊剤としても作用し得、またカプセル化材であることもできる。

【００３６】

粉剤において、担体は微細分割された固体であり、これは微細分割された本発明の化合物または活性成分との混合物として存在する。錠剤において、活性成分は適当な比率で必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

坐剤組成物を製造するには、まず、低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドおよびカカオ脂の混合物を溶融し、活性成分を例えば撹拌によりその中に分散させる。次に溶融した均質な混合物を好都合な大きさの型に注ぎ込み、冷まして固化させる。

適当な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂等である。

【００３７】

組成物という用語はまた、カプセルを与える担体としてのカプセル化材と共に活性成分を処方したものも包含することが意図され、ここで、活性成分は（他の担体を伴うか伴うことなく）担体により取り巻かれており、このようにして担体は成分と共存している。同様に、カシェ剤が含まれる。

錠剤、粉剤、カシェ剤、およびカプセル剤は、経口投与に適当な固体投薬形態として用いることができる。

液体形態の組成物としては、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。例えば活性化合物の滅菌水または水プロピレングリコール溶液が、非経口投与に適当な液体製剤の例として挙げられ得る。液体組成物はまた、ポリエチレングリコール水溶液の液剤として処方することもできる。

【００３８】

経口投与用水性液剤は、活性成分を水中に溶解し、所望により適当な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤および増粘剤を加えることにより製造できる。経口用途の水性懸濁剤は、微細分割された活性成分を、粘稠物質、例えば天然または合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および医薬製剤分野で既知の他の懸濁化剤と共に、水中に分散させることにより製造できる。

投与様式に応じて、医薬組成物は好ましくは０.０５％～９９％ｗ（重量百分率）、より好ましくは０.１０～５０％ｗの本発明の化合物を含み、ここで重量百分率は全て総組成物に基づく。

【００３９】

本発明の実施のための治療有効量は、当業者により、個々の患者の年齢、体重および応答を含む既知の基準を用いて決定することができ、そして治療されるかまたは予防される疾患との関連で解釈され得る。

医薬の製造のための上記式Ｉの化合物のいずれかの使用は、本発明の範囲内である。

また、疼痛の治療用医薬の製造のための式Ｉの化合物のいずれかの使用は、本発明の範囲内である。

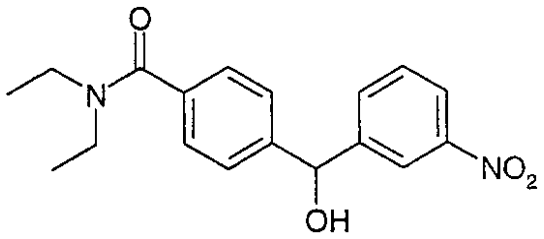
更に、種々の疼痛状態、例えば慢性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、背部痛、癌疼痛および内臓痛（ただしこれらに限定されない）の治療用医薬の製造のための式Ｉの化合物のいずれかの使用が提供される。

【００４０】

本発明の別の態様は、治療の必要な患者に有効量の上記式Ｉの化合物を投与することによる、上述のいずれかの状態に罹った対象の治療方法である。

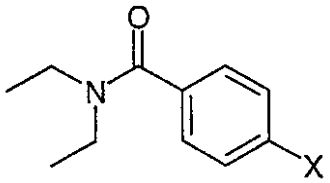
更に、医薬として許容し得る担体と共に式Ｉの化合物または医薬として許容し得るその

塩を含む医薬組成物が提供される。
特に、治療、より特定には疼痛の治療のための、医薬として許容し得る担体と共に式Ｉの化合物または医薬として許容し得るその塩を含む医薬組成物が提供される。
更に、上述のいずれかの状態において用いるための、医薬として許容し得る担体と共に式Ｉの化合物または医薬として許容し得るその塩を含む医薬組成物が提供される。
更なる態様において、本発明は式Ｉの化合物の製造方法を提供する。
【００４１】
一態様において、本発明は式IIの化合物
【化２】



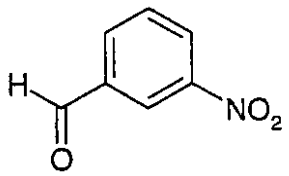
II

を製造する方法を提供し、該方法は:
a)式IIIの化合物:
【化３】



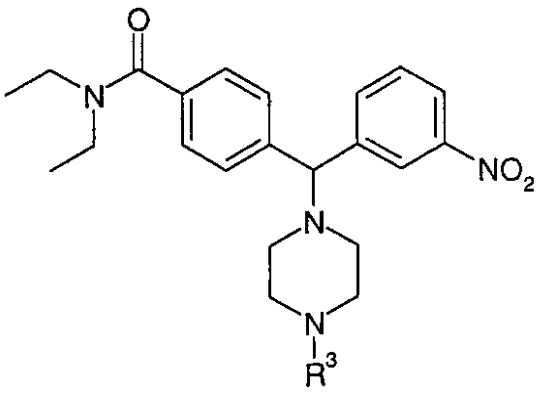
III

を15を超えるpKaである塩基の存在下で式IVの化合物
【化４】



IV

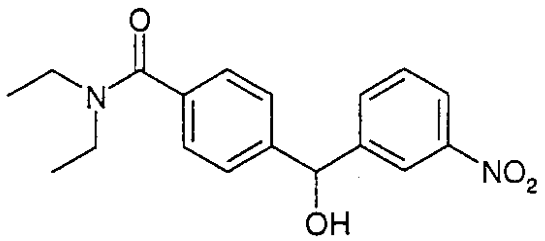
と反応させることからなり、
ここで
Xはハロゲンである。
【００４２】
別の態様において、本発明は式VIの化合物
【化５】



VI

を製造する方法を提供し、該方法は:
式IIの化合物

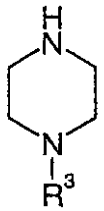
【化６】



II

をSOX_2の存在下で式VIIの化合物

【化７】



VII

と反応させ、式VIの化合物を形成させることからなり、

ここで、

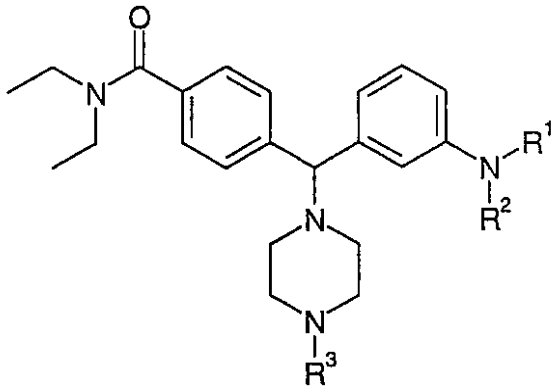
R^3は-H、C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、$-NO_2$、$-CF_3$、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換され；そして

Xはハロゲンである。

【００４３】

別の態様において、本発明は式Ｉの化合物

【化８】

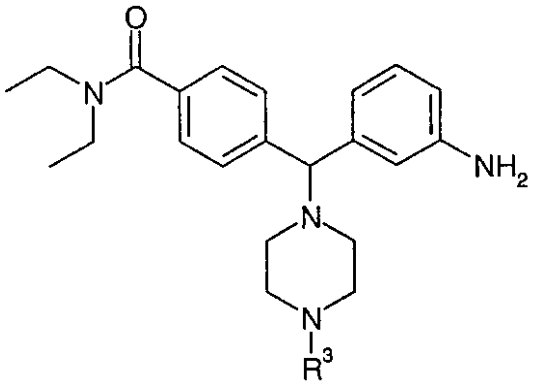


I

を製造する方法を提供し、該方法は：

式VIIIの化合物

【化９】



VIII

を還元剤の存在下でR^9-CHOと反応させ、式Iの化合物を形成させることからなり、ここで

R^1はR^9-CH_2-であり、ここでR^9はフェニル、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピロリル、チアゾリル、N-オキシド-ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、イミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピロリルメチル、チアゾリルメチルおよびN-オキシド-ピリジルメチルから選択され、これらは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換され;

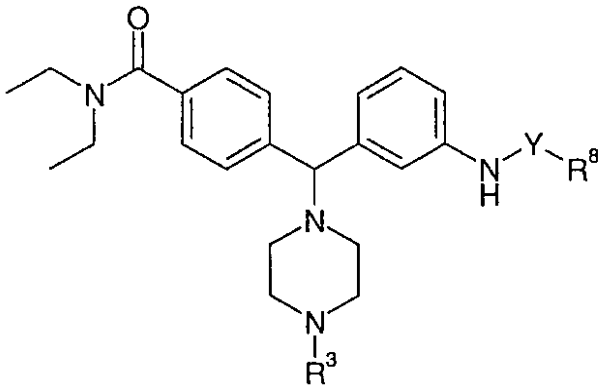
R^2は-Hであり；そして

R^3はC_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、-NO_2、-CF_3、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換される。

【００４４】

別の態様において、本発明は式IXの化合物

【化１０】

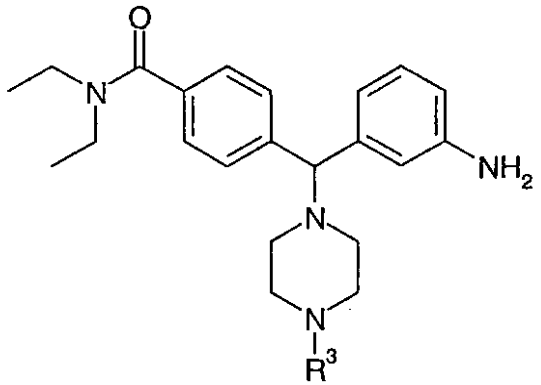


IX

を製造する方法を提供し、該方法は：

式VIIIの化合物

【化１１】



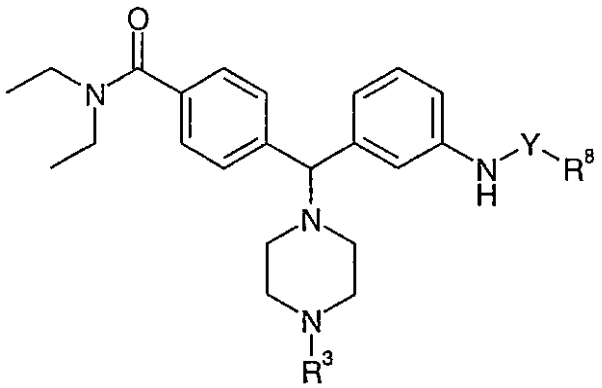
VIII

をR^8-Y-XまたはR^8-Y-O-Y-R^{8}と反応させ、式IXの化合物を形成させることからなり、
ここで
Xはハロゲンであり;
Yは-C(=O)-および-S(=O)$_2$-から選択され;
R^{8}はC$_{3-6}$アルキル、C$_{6-10}$アリール、C$_{2-6}$ヘテロアリール、C$_{6-10}$アリール-C$_{1-4}$アルキル、C$_{2-6}$ヘテロアリール-C$_{1-4}$アルキル、C$_{3-10}$シクロアルキルおよびC$_{3-10}$シクロアルキル-C$_{1-4}$アルキルから選択され；ここで該C$_{3-6}$アルキル、C$_{6-10}$アリール、C$_{2-6}$ヘテロアリール、C$_{6-10}$アリール-C$_{1-4}$アルキル、C$_{2-6}$ヘテロアリール-C$_{1-4}$アルキル、C$_{3-10}$シクロアルキルおよびC$_{3-10}$シクロアルキル-C$_{1-4}$アルキルは場合によりC$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、-CF$_3$、-OH、C$_{1-3}$アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンで置換され；そして
R^{3}はC$_{1-6}$アルキル-O-C(=O)-、C$_{1-6}$アルキル、C$_{3-6}$シクロアルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-4}$アルキルから選択され、ここで該C$_{1-6}$アルキル-O-C(=O)-、C$_{1-6}$アルキル、C$_{3-6}$シクロアルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-4}$アルキルは場合によりC$_{1-6}$アルキル、ハロゲン化C$_{1-6}$アルキル、-NO$_2$、-CF$_3$、C$_{1-6}$アルコキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換される。

【００４５】

別の態様において、本発明は式IXの化合物

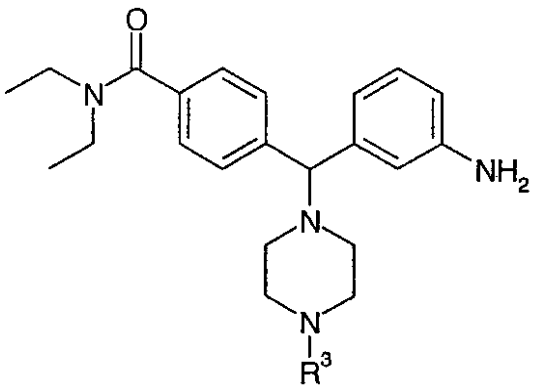
【化１２】



IX

を製造する方法を提供し、該方法は：
式VIIIの化合物

【化１３】



VIII

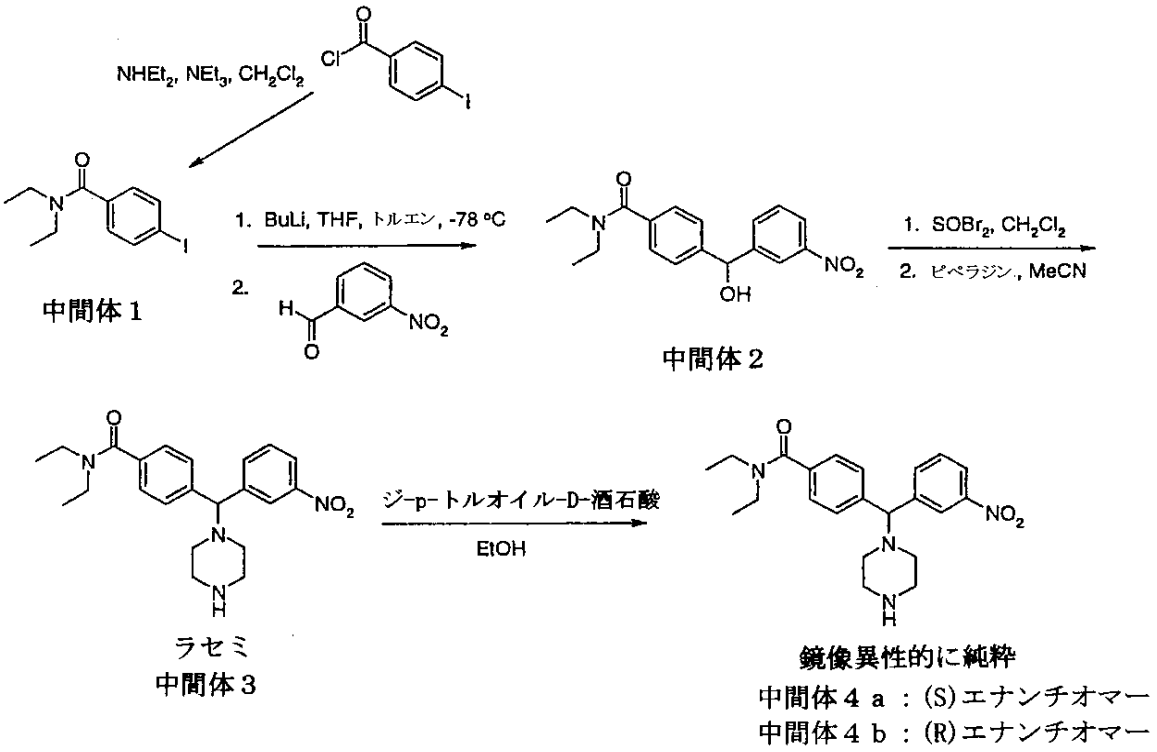
をR^8-Zと反応させ、式IXの化合物を形成させることからなり、
ここで
Zは-NCOおよび-NCSから選択され；
Yは-C(=O)NH-および-C(=S)NH-から選択され；
R^{8}はC_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され；ここで該C_{3-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-6}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール-C_{1-4}アルキル、C_{2-6}ヘテロアリール-C_{1-4}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルおよびC_{3-10}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-4}アルキル、ハロゲン、-CF_3、-OH、C_{1-3}アルコキシ、フェノキシおよびハロゲンで置換され;そして
R^{3}はC_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルから選択され、ここで該C_{1-6}アルキル-O-C(=O)-、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル-C_{1-4}アルキルは場合によりC_{1-6}アルキル、ハロゲン化C_{1-6}アルキル、-NO_2、-CF_3、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲンから選択される１又はそれ以上の基で置換される。

【００４６】

詳しくは、本発明の化合物はスキーム１～１０に例示される合成経路に従って製造され得る。

【化１４】

スキーム１



中間体１

中間体２

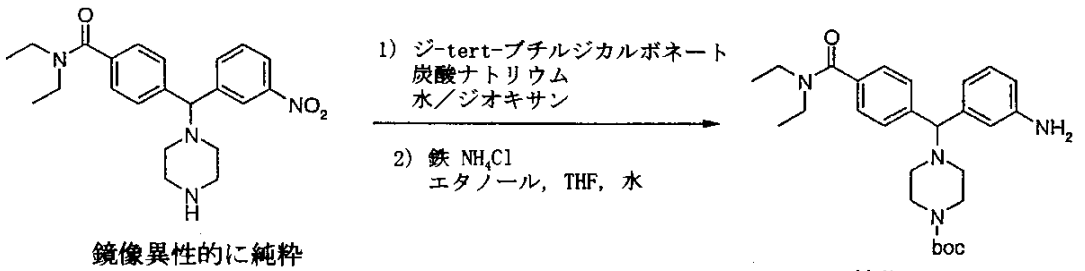
ラセミ
中間体３

鏡像異性的に純粋
中間体４ａ：(S)エナンチオマー
中間体４ｂ：(R)エナンチオマー

【００４７】

【化１５】

スキーム２

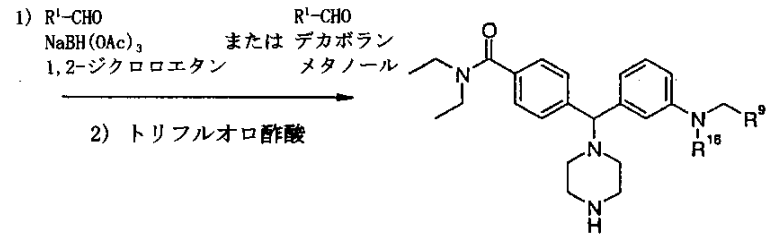


鏡像異性的に純粋

中間体４ａまたは４ｂ

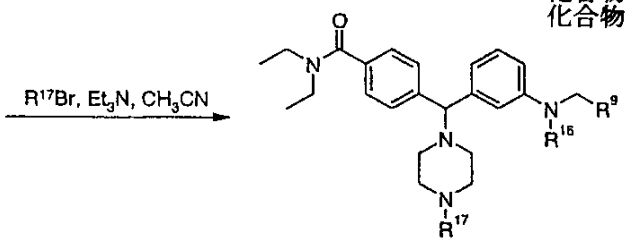
鏡像異性的に純粋

中間体５ａ：(S)エナンチオマー
中間体５ｂ：(R)エナンチオマー



(S) エナンチオマー：
化合物 1：R^9=2-チアゾリル，R^{16}=H；
化合物 3：R^9=フェニル，R^{16}=H；
化合物 5：R^9=2-チエニル，R^{16}=H；
化合物 6：R^9=2-フリル，R^{16}=H；
化合物 10：R^9=3-チエニル，R^{16}=H；
化合物 16：R^9=シクロヘキシル，R^{16}=H；
化合物 48：R^9=エチル，R^{16}=H；
化合物 49：R^9=エチル，R^{16}=プロピル；
化合物 52：R^9=4-(3-ピリジニル)フェニル，R^{16}=H；
化合物 53：R^9=4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル，R^{16}=H；
化合物 54：R^9=2-キノリニル，R^{16}=H；

(R) エナンチオマー：
化合物 2：R^9=3-チアゾリル，R^{16}=H；
化合物 4：R^9=2-チエニル，R^{16}=H；
化合物 7：R^9=フェニル，R^{16}=H；
化合物 8：R^9=2-フリル，R^{16}=H；
化合物 9：R^9=3-チエニル，R^{16}=H；
化合物 11：R^9=3-フリル，R^{16}=H；
化合物 12：R^9=ベンジル，R^{16}=H；
化合物 13：R^9=シクロヘキシル，R^{16}=H；
化合物 14：R^9=4-トリフルオロメチルフェニル，R^{16}=H；
化合物 15：R^9=シクロペンチル，R^{16}=H；
化合物 17：R^9=シクロヘキサ-1-エニル，R^{16}=H；
化合物 50：R^9=エチル，R^{16}=H；
化合物 51：R^9=エチル，R^{16}=プロピル；
化合物 55：R^9=1,1-ジフェニルメチル，R^{16}=H；
化合物 56：R^9=4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル，R^{16}=H；
化合物 57：R^9=4-フェノキシフェニル，R^{16}=H；

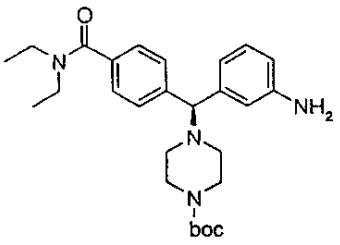


(R) エナンチオマー：
化合物 58：R^9＝エチル，R^{16}=H，R^{17}＝アリル；

【００４８】

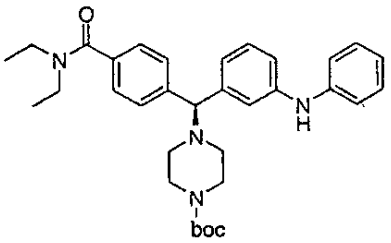
【化１６】

スキーム３

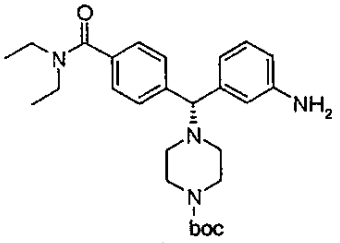


中間体５ａ：(S)エナンチオマー

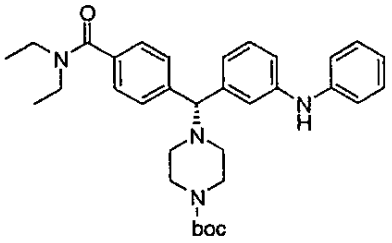
ブロモベンゼン
$Pd_2(dba)_3$ BINAP
tBuONa
トルエン



中間体６ａ：(S)エナンチオマー



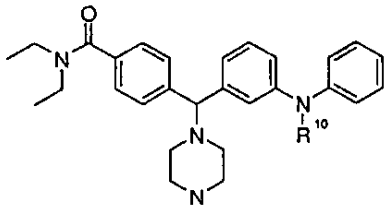
中間体５ｂ：(R)エナンチオマー



中間体６ｂ：(R)エナンチオマー

1) アルデヒド
デカボラン
メタノール

2) トリフルオロ酢酸
ジクロロメタン



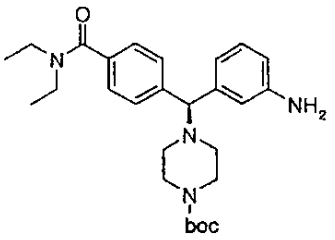
(S)エナンチオマー：
化合物 18：R^{10}＝メチル；
化合物 19：R^{10}＝エチル.

(R)エナンチオマー：
化合物 20：R^{10}＝メチル；
化合物 21：R^{10}＝エチル.

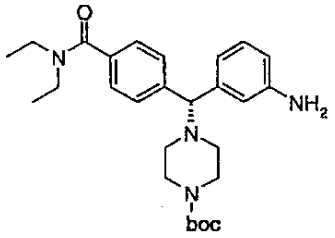
【００４９】

【化１７】

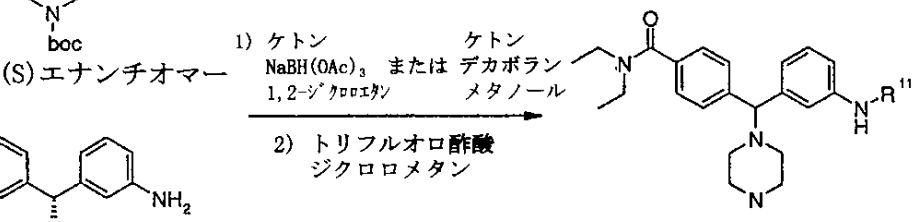
スキーム４



中間体５ａ：(S)エナンチオマー

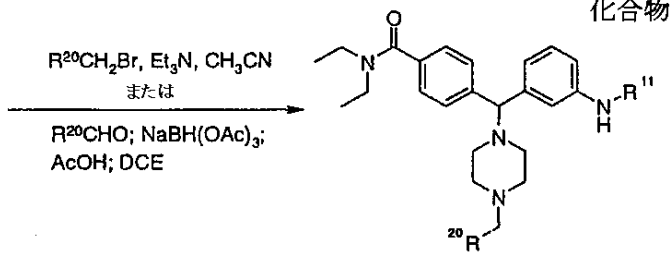


中間体５ｂ：(R)エナンチオマー



(S)エナンチオマー：
化合物 27：R^{11}＝シクロヘキシル；
化合物 63：R^{11}＝シクロヘプチル；
化合物 64：R^{11}＝シクロオクチル．

(R)エナンチオマー：
化合物 22：R^{11}＝シクロヘキシル；
化合物 23：R^{11}＝シクロペンチル；
化合物 24：R^{11}＝シクロヘプチル；
化合物 25：R^{11}＝シクロオクチル；
化合物 26：R^{11}＝シクロノニル．

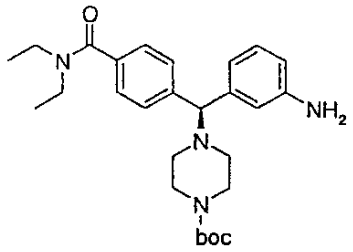


(S)エナンチオマー(R^{11}＝シクロヘキシル)：
化合物 72：R^{20}＝シクロプロピル；
化合物 73：R^{20}＝エチル；
化合物 74：R^{20}＝メチル；
化合物 75：R^{20}＝ビニル．

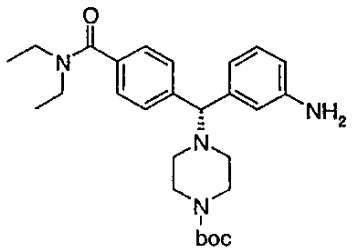
【００５０】

【化１８】

スキーム５



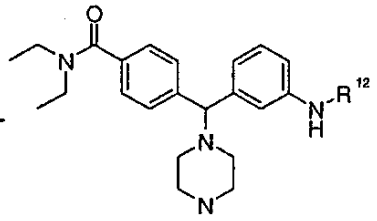
中間体５ａ：(S)エナンチオマー



中間体５ｂ：(R)エナンチオマー

1) BrR^{12}
$Pd_2(dba)_3$ BINAP
tBuONa
トルエン

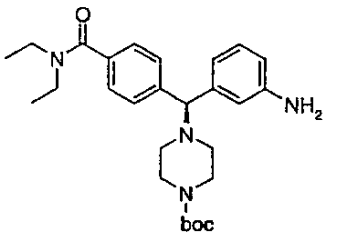
2) トリフルオロ酢酸
ジクロロメタン



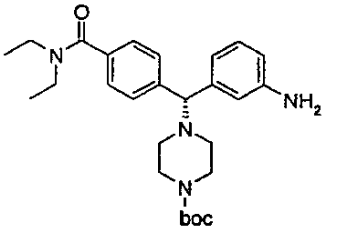
(S)エナンチオマー：
化合物 29：R^{12}＝4-メチルフェニル；
化合物 31：R^{12}＝3-クロロフェニル；
化合物 33：R^{12}＝2-フルオロフェニル.

(R)エナンチオマー：
化合物 28：R^{12}＝4-メチルフェニル；
化合物 30：R^{12}＝3-クロロフェニル；
化合物 32：R^{12}＝2-フルオロフェニル.

スキーム６



中間体５ａ：(S)エナンチオマー



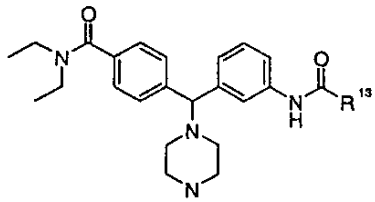
中間体５ｂ：(R)エナンチオマー

1) R^{13}-C(O)Cl or R^{13}-C(O)-O-C(O)-R^{13}
TEA，ジクロロメタンまたはピリジン

または

1) R^{13}-C(O)OH
HATU
Hunig's Base
DMF

2) トリフルオロ酢酸



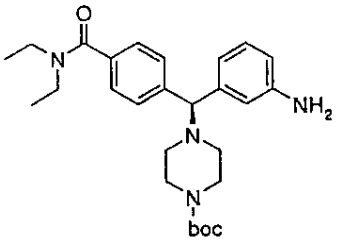
(S)エナンチオマー：
化合物 36：R^{13}＝フェニル；
化合物 37：R^{13}＝ベンジル；
化合物 65：R^{13}＝フェネチル；
化合物 76：R^{13}＝シクロヘキシル；
化合物 77：R^{13}＝メチルシクロヘキシル.

(R)エナンチオマー：
化合物 34：R^{13}＝フェニル；
化合物 35：R^{13}＝ベンジル；
化合物 38：R^{13}＝α，α-メチルベンジル；
化合物 39：R^{13}＝3-フルオロベンジル；
化合物 40：R^{13}＝メチルシクロヘキシル；
化合物 41：R^{13}＝フェネチル；
化合物 42：R^{13}＝シクロヘキシル.

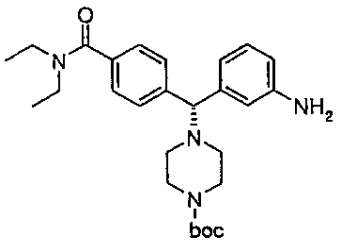
【００５１】

【化１９】

スキーム７



中間体５ａ：(S)エナンチオマー

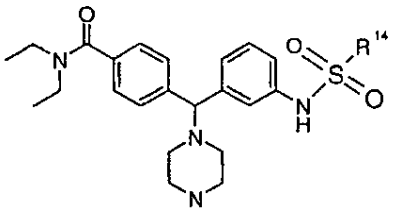


中間体５ｂ：(R)エナンチオマー

1) R^{14}-S(O_2)Cl
または
R^{14}-S(O)-O-S(O)-R^{14}

TEA−ジクロロメタン
または
ピリジン

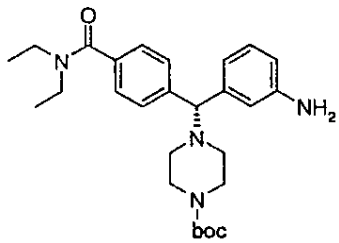
2) トリフルオロ酢酸
ジクロロメタン



(S)エナンチオマー：
化合物 45：R^{14}＝フェニル；

(R)エナンチオマー：
化合物 43：R^{14}＝フェニル；
化合物 44：R^{14}＝ベンジル.

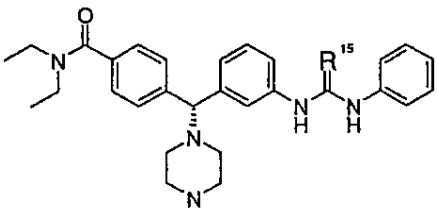
スキーム８



中間体５ｂ：(R)エナンチオマー

1) Ph-N=C=R^{15}
トリエチルアミン
ジクロロメタン

2) トリフルオロ酢酸
ジクロロメタン

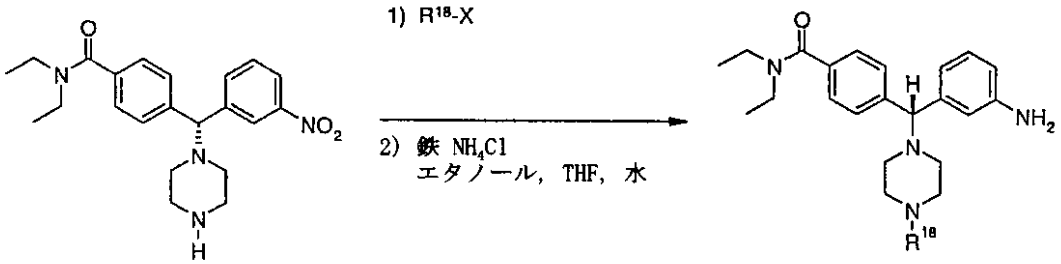


(R)エナンチオマー：
化合物 46：R^{15}＝酸素；
化合物 47：R^{15}＝硫黄.

【００５２】

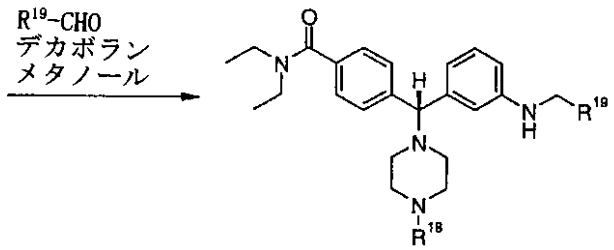
【化２０】

スキーム９



中間体４ｂ：(R)エナンチオマー

(R) エナンチオマー
化合物 **59:** $R^{18}=(CH_2)_2OCH_3$;
化合物 **60:** $R^{18}=(CH_2)_3OCH_3$;
化合物 **66:** $R^{18}=CH_2CHCH_2$;
化合物 **67:** $R^{18}=CH_2CHCMe_2$;
化合物 **68:** $R^{18}=CH_2$シクロプロピル

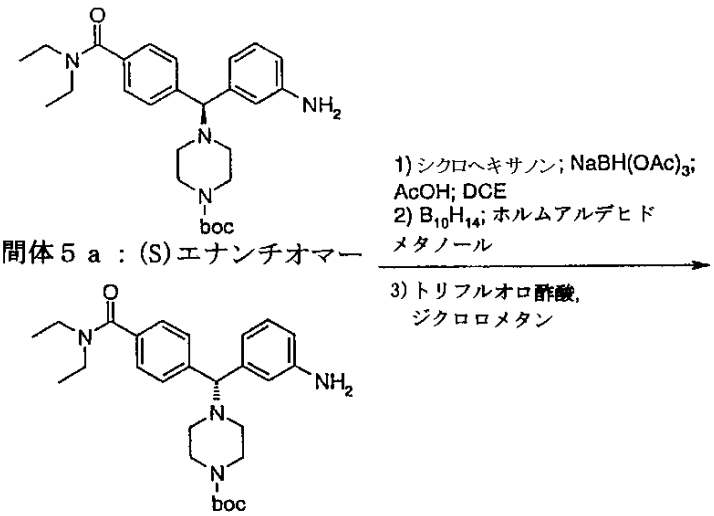


(R) エナンチオマー
化合物 **61:** $R^{18}=(CH_2)_2OCH_3$, R^{19}=エチル
化合物 **62:** $R^{18}=(CH_2)_3OCH_3$, R^{19}=エチル
化合物 **69:** $R^{18}=CH_2CHCH_2$, R^{19}=2-チオフェン
化合物 **70:** $R^{18}=CH_2CHCMe_2$, R^{19}=2-チオフェン
化合物 **71:** $R^{18}=CH_2$シクロプロピル, R^{19}=2-チオフェン

【００５３】

【化２１】

スキーム１０



中間体５ａ：(S)エナンチオマー

中間体５ａ：(R)エナンチオマー

化合物 78：(S)エナンチオマー
化合物 79：(R)エナンチオマー

【００５４】

生物学的評価

本発明の化合物は、温血動物、例えばヒトのδ受容体に対して活性であることが見出さ

れた。特に、本発明の化合物は効果的なδ受容体リガンドであることが見出された。後述のインビトロアッセイは、特に、ラット脳機能アッセイおよび／またはヒトδ受容体機能アッセイ（低）において示されたようなアゴニスト効力および有効性に関して、これらの驚くべき活性を証明した。この特性は生体内の活性に関連すると考えられ、結合親和性に直線的に相関するものではないかもしれない。これらのインビトロアッセイにおいて、化合物をそのδ受容体に対する活性について試験し、IC_{50}を得て、特定の化合物のδ受容体に対する選択的活性を決定した。本発明との関連において、一般にIC_{50}とは、標準的放射活性δ受容体リガンドの５０％置換が観察される化合物濃度を指す。

κおよびμ受容体に対する本化合物の活性もまた、同様のアッセイにおいて測定した。

【００５５】

インビトロモデル

細胞培養

クローン化されたヒトκ、δおよびμ受容体、並びにネオマイシン耐性を発現するヒト２９３Ｓ細胞を、カルシウムを含まないＤＭＥＭ１０％ＦＢＳ、５％ＢＣＳ、０.１％プルロニックＦ－６８、および６００μｇ／ｍＬゲネチシンを入れた振蕩フラスコ中で、３７℃および５％CO_2で懸濁培養した。

ラット脳を計量し、氷冷ＰＢＳ（２.５ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ ７.４を含む）でリンスした。脳を、氷冷リシスバッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ７.０、２.５ｍＭ　ＥＤＴＡ、使用直前にフェニルメチルスルホニルフルオリドをＤＭＳＯ：エタノール中の０.５Ｍストックから０.５ＭｍＭとなるように添加）中で、ポリトロンで３０秒間（ラット）ホモジナイズした。

【００５６】

膜調製

細胞をペレット化して、リシスバッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ７.０、２.５ｍＭ　ＥＤＴＡ、使用直前にＰＭＳＦをエタノール中の０.１Ｍストックから０.１ｍＭとなるように添加）に再懸濁し、氷上で１５分間インキュベートし、ポリトロンで３０秒間ホモジナイズした。懸濁液を、４℃で１０分間、１０００ｇ（最大）で遠心分離した。上清を氷上に保存し、ペレットを再懸濁して前と同様に遠心分離した。両方の遠心分離からの上清を合わせて、３０分間４６,０００ｇ（最大）で遠心分離した。ペレットを冷Ｔｒｉｓバッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／Ｃｌ、ｐＨ７.０）に再懸濁し、再び遠心分離した。最終的なペレットを、膜バッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、０.３２Ｍスクロース、ｐＨ７.０）に再懸濁した。ポリプロピレンチューブ中のアリコート（１ｍＬ）をドライアイス／エタノール中で冷凍し、使用するまで－７０℃で保存した。タンパク質濃度を、ナトリウムドデシルスルフェートを用いた改変Ｌｏｗｒｙアッセイで測定した。

【００５７】

結合アッセイ

膜を、３７℃で解凍し、氷上で冷却し、２５ゲージ針に３回通して、結合バッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、３ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ（Sigma　A-7888）、ｐＨ７.４、これに５μｇ／ｍＬアプロチニン、１０μＭベスタチン、１０μＭジプロチンＡを新たに添加（ＤＴＴは加えない）した後に、０.２２ｍフィルターを通して濾過し、４℃で保存）に希釈した。アリコート１００μＬを、適当な放射性リガンド１００μＬおよび試験化合物１００μＬを様々な濃度で含む氷冷１２×７５ｍｍポリプロピレンチューブに加えた。全体の（ＴＢ）および非特異的（ＮＳ）結合を、ナロキソン　１０μＭの非存在下および存在下のそれぞれで測定した。チューブをボルテックスし、２５℃で６０～７５分間インキュベートした後、内容物を０.１％ポリエチレンイミンに少なくとも２時間浸したＧＦ／Ｂフィルター（Whatman）を通して、迅速に吸引濾過し、氷冷洗浄バッファー（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ７.０、３ｍＭ　$MgCl_2$）、約１２ｍＬ／チューブで洗浄した。フィルターをシンチレーション流体６～７ｍＬを含むミニバイアル中に少なくとも１２時間浸した後に、フィルター上に残った放射活性（dpm）をベータカウンターで計測した。９６－深穴プレートでアッセイを行う場合は、９６－ＰＥＩ－浸漬ユニフィル

ター上で濾過し、これを洗浄バッファー　１ｍＬ×３で洗浄し、５５℃のオーブンで２時間乾燥した。各ウェルについてＭＳ－２０シンチレーション流体５０μＬを加えた後に、フィルタープレートをTopCount（Packard）で計数した。

【００５８】

機能アッセイ

化合物受容体複合体が、受容体が結合するＧタンパク質へのＧＴＰの結合を活性化する度合いを決定することで、化合物のアゴニスト活性を測定した。ＧＴＰ結合アッセイにおいて、ＧＴＰ[γ]^{35}Ｓを、試験化合物と、クローン化されたヒトオピオイド受容体を発現するＨＥＫ－２９３Ｓ細胞からの膜、またはホモジナイズされたラットおよびマウス脳からの膜と混合した。アゴニストは、ＧＴＰ[γ]^{35}Ｓのこれらの膜における結合を促す。化合物のＥＣ$_{50}$値およびＥ$_{max}$値を、用量－反応曲線から決定した。アゴニスト活性がデルタ受容体を介していることを確認するために、デルタアンタゴニストのナルトリンドールにより、用量反応曲線の右シフトを行った。ヒトδ受容体機能アッセイのために、アッセイに用いるヒトδ受容体を、ＥＣ$_{50}$（高）を測定する際に用いられるレベルと比べて低いレベルで発現させた場合に、ＥＣ$_{50}$（低）を測定した。標準δアゴニストＳＮＣ８０に関してＥ$_{max}$値を測定した、即ち１００％より高い化合物は、ＳＮＣ８０よりも良好な有効性を有する。

【００５９】

ラット脳ＧＴＰについての手順

ラット脳の膜を３７℃で融解し、２５ゲージ鈍端針に3回通して、ＧＴＰγＳ結合バッファー（５０ｍＭ Ｈｅｐｅｓ、２０ｍＭ ＮａＯＨ、１００ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＥＤＴＡ、５ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、ｐＨ７.４、新たに：１ｍＭ ＤＴＴ、０.１％ＢＳＡを添加）に希釈した。膜希釈物中に終濃度１２０μＭとなるようにＧＤＰを加えた。化合物のＥＣ$_{50}$およびＥ$_{max}$を、適当量の膜タンパク質（２０μｇ／ウェル）およびウェル当たりＧＴＰγ^{35}Ｓ１０００００～１３００００ｄｐｍ（０.１１～０.１４ｎＭ）を含む３００μＬ中で行った１０点用量反応曲線から評価した。基礎結合および最大誘導結合を、３μＭ ＳＮＣ－８０の非存在下および存在下で決定した。

【００６０】

データ分析

特異的結合（ＳＢ）をＴＢ－ＮＳとして計算し、種々の試験化合物の存在下におけるＳＢを、対照ＳＢの百分率で表した。特異的結合を放射性リガンドで置換することにおける、リガンドのＩＣ$_{50}$をよびＨｉｌｌ係数（ｎ$_H$）の値を、ロジットプロット、またはLigand、GraphPad Prism、SigmaPlotもしくはReceptorFitのような曲線当てはめプログラムから算出した。Ｋ$_i$値を、Cheng－Prussoff式から計算した。ＩＣ$_{50}$、Ｋ$_i$およびｎ$_H$の平均±S.E.M.値を、少なくとも３つの置換曲線において試験したリガンドについて記録した。

上記試験プロトコールに基づき、本発明者らは本発明の化合物およびその製造に使用される中間体のいくつかがヒトδ受容体に対して活性であることを見出した。一般的に、本発明のほとんどの化合物についてヒトδ受容体に対するIC_{50}は0.15 nM-30.4 nMの範囲であり、平均2.30 nMである。これらの化合物のヒトδ受容体に対するEC_{50}および$\%E_{max}$は一般的に、それぞれ2.4 nM-2325 nMおよび60-114の範囲にある。これらの化合物についてヒトκおよびμ受容体に対するIC_{50}は一般的に、それぞれ329 nM-8457 nMおよび16 nM-9560 nMの範囲にある。

【００６１】

受容体飽和実験

放射性リガンドＫδ値を、適当な放射性リガンドをＫδの推定値の０.２～５倍（放射性リガンドの必要量が可能である場合は最大１０倍）の濃度で用いて、細胞膜上で結合アッセイを行うことによって測定した。特異的な放射性リガンド結合を、ｐｍｏｌ／ｍｇ膜タンパク質として表した。個々の実験のＫδおよびＢ$_{max}$値を、一部位モデル（one-site model）に従い、個々の特異的結合（Ｂ）対ｎＭ遊離（Ｆ）放射性リガンドの非線形適合により得た。

【００６２】

Von Frey試験を用いたMechano－Allodyniaの測定

Chaplanら（１９９４）により記載されている方法を使用して、０８：００から１６：００時間で試験を行った。ラットを、肢に接触できるようなワイヤーメッシュ底の上のPlexiglasケージ中に入れ、１０～１５分間そのままにして慣らした。試験される区域は、左後肢の足底中央であり、感度の低い肢パッドは避けた。対数的に増加する剛性を有する一連のVon Frey 毛８種（０.４１、０.６９、１.２０、２.０４、３.６３、５.５０、８.５１、および１５.１４グラム；Stoelting、III、USA）を、肢に接触させた。Von Frey毛を、メッシュ床の下から足底へ垂直に、肢に対し、わずかに締めつけ（buckling）を引き起こすのに充分な力で用いて、約６～８秒間保持した。肢が鋭敏に引っ込められる場合に、陽性反応を記録した。毛の除去に対し即座に肢を縮める（flinching）ことも、陽性反応とみなした。動き回ること（ambulation）は、不明瞭な反応とみなし、この場合は、刺激を繰り返した。

【００６３】

試験プロトコル

ＦＣＡ－処理群の動物を術後１日に試験した。Dixon（１９８０）の上下方法（up-down method）を用いて、５０％引っ込み閾値を測定した。試験は、系列の中央である、２.０４ｇ毛で開始した。刺激を連続的に上げていくか、または下げていくかして、常に存在させた。最初に選択された毛に対する肢の引っ込み反応が無いときは、より強い刺激を与え；肢の引っ込み反応が現れたときは、次により弱い刺激を選択した。この方法による至適閾値計算は、５０％閾値の近似値における６回の反応を必要とし、この６回の反応を、反応が起こる最初の変化、例えば閾値が最初に交差したときに計測し始めた。閾値が刺激の範囲の外にあった場合は、１５.１４（正常の感度）または０.４１（最重度アロディニア）の値を、それぞれ用いた。得られた陽性および陰性反応のパターンを、慣例、Ｘ＝引っ込みなし；Ｏ＝引っ込み、を用いて表にして、５０％引っ込み閾値を式：

$$５０\%\text{ｇ閾値} = １０^{(Xf+k\delta)}／１０,０００$$

［ここで、Ｘｆ＝最後に使用したVon Frey 毛の値（ログ単位）；ｋ＝陽性／陰性反応パターンのための表計算値（Chaplanら（１９９４））；および、δ＝刺激間の差の平均値（ログ単位）である。ここでδ＝０.２２４］

を用いて内挿した。

Von Frey 閾値を、Chaplanら１９９４に従い、最大可能効果の百分率（％ＭＰＥ）に変換した。下記の式を％ＭＰＥを算出するのに用いた：

$$\%\text{ＭＰＥ} = \frac{\text{薬剤処理した閾値（ｇ）－アロディニアの閾値（ｇ）}}{\text{対照の閾値（ｇ）－アロディニアの閾値（ｇ）}} \times １００$$

【００６４】

試験物質の投与

Von Frey試験前に、ラットに試験物質を（皮下に、腹腔内に、静脈内に、または経口的に）注入し、試験化合物投与から、von Frey試験までの時間は、試験化合物の性質に応じて変化させた。

【００６５】

もだえ（writhing）試験

酢酸をマウスに腹腔内投与した場合、腹部収縮が引き起こされる。これらは次いで、典型的傾向において、その体に拡がっていく。鎮痛剤が投与される場合、この記載された動きはあまり見られなくなり、そして、薬剤は可能性のある優れた候補として選択される。

以下の要素：動物は移動しない；腰部をわずかに押し下げる；両肢の足底面が見られる；が現れたときのみ、完全で典型的なもだえ反射とみなされる。このアッセイにおいて、本発明の化合物は、１～１００μｍｏｌ／ｋｇで経口投与後に、もだえ反応の有意な阻害を示した。

（ｉ）溶液調製

酢酸（ＡｃＯＨ）：酢酸１２０μＬを蒸留水１９.８８ｍＬに加え、終量２０ｍＬ、終濃

度０．６％のＡｃＯＨを得た。次いで溶液を混合（ボルテックス）して、注射用とした。
化合物（薬剤）：各化合物を製造し、標準の手順に従い最も適当なビヒクルに溶解した。
（ii）溶液の投与
化合物（薬剤）を、経口で、腹腔内に（ｉ．ｐ．）、皮下に（ｓ．ｃ．）または静脈内に（ｉ．ｖ．）、１０ｍＬ／ｋｇ（平均マウス体重を考慮して）で、試験の２０、３０または４０分前（化合物のクラスおよびその特性に従い）に投与した。化合物を中枢に供給する場合は、５μＬの容量を、脳室内に（ｉ．ｃ．ｖ．）、または髄膜下に（ｉ．ｔ．）投与した。
【００６６】
ＡｃＯＨを、試験の直前に、１０ｍＬ／ｋｇ（マウスの平均体重を考慮して）で２箇所に腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。
（iii）試験
動物（マウス）を、２０分間観測し、事象（もだえ反射）の回数を記録し、実験の最後に集計した。マウスは、個々に、接触床（contact bedding）を有する「靴箱型」ケージに入れて保持した。通常、全部で４匹のマウスを同時に観察し：１匹は対照であり、３匹には薬剤を投与した。
不安症および不安症様兆候については、ラットのgeller－seifterコンフリクト試験において、有効性を示した。
機能性胃腸障害については、Coutinho SVらにより、American Journal of Physiology-Gastrointestinal & Liver Physiology. 282 (2):G307-16, 2002年2月に記載されたラットにおけるアッセイで 、有効性を示すことができる。
【００６７】
更なる生体内試験プロトコル
対象および収容
未投与の雄Sprague Dawleyラット（１７５～２００ｇ）を 、温度制御された室内（２２℃、湿度４０～７０％、１２時間明／暗）に５群に分けて収容した。サイクルの明期に実験を行った。動物には食物および水を自由に摂取させ、データ収集後すぐに犠牲にした。
試料
化合物（薬剤）試験は、まったく処理を受けないラット群、およびその他の、E.coliリポ多糖（ＬＰＳ）処理群を含む。ＬＰＳ処理実験について、４群にＬＰＳを注射し、次いで４群のうちの１群をビヒクル処理し、一方他の３群は薬剤およびそのビヒクルを注射した。実験の第２のセットは、５群のラットで行い；全ての郡でＬＰＳ処理を行わなかった。未投与の群は化合物（薬剤）またはビヒクルをまったく投与しなかった；その他の４群は薬剤と共にまたはこれを含まずに、ビヒクルで処理した。これらは、ＵＳＶの低減に寄与し得る薬剤の抗不安効果または鎮静効果を決定するために行った。
【００６８】
ＬＰＳの投与
ラットを処理の前１５～２０分間実験室に馴化させた。炎症をＬＰＳ（グラム陰性E.coli細菌のエンドトキシン 抗原型0111：B4, Sigma）の投与によって誘導した。ＬＰＳ（２．４μｇ）をイソフルラン麻酔下で、標準的定位外科技術を用いて、１０μＬの容量で脳室内（i.c.v.）に注射した。耳の間の皮膚を頭側に（rostrally）押し、縦に約１cm切開して頭蓋表面を露出させた。穿孔部位は、座標：ブレグマの後方０．８mm、ラムダに対して側方（左）１．５mm（矢状縫合）および側部脳室内の頭蓋表面下５mm（垂直）によって決定した。ＬＰＳをポリエチレンチューブ（PE20; 10～15cm）により１００μＬ Hamiltonシリンジに連結させた５mm長の滅菌ステンレス鋼の注射針（26-G 3/8）により注射した。切断した注射針（20-G）で作った４mmのストッパーで覆い、シリコン接着剤で２６－Ｇ注射針に固定して所望の深さ５mmにした。
ＬＰＳの注射後さらに１０秒間注射針をそのままにして化合物を拡散させ、次いで取り除いた。切開部を閉じてラットを元のケージに戻し、試験まで最低３．５時間休ませた。
【００６９】

空気パフ刺激のための実験のセットアップ

ラットを、ＬＰＳ注射および化合物（薬剤）投与の後、実験室に残した。試験時にすべてのラットを取り出して実験室の外に置いた。一度に一匹のラットを試験室に入れ、透明なボックス（9×9×18cm）内に置き、ついでこれを、音を減弱し、換気口を設けたサイズ６２(ｗ)×３５(ｄ)×４６(ｈ)cmの小室（BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc）に置いた。空気パフは０．３２cmの空気送出ノズルを通して送達し、１０秒に１回の頻度で、一定時間（０．２秒）および一定強度で空気パフを送達できるシステム（AirStim, San Diego Instruments）により制御した。最大１０回のパフを与えるかまたは最初の鳴声が始まるまで与えた。最初の空気パフを記録開始の印とした。

【００７０】

超音波記録の実験の設定

鳴声は各小室の内側に置いたマイクロフォン（G.R.A.S. sound and vibration, Vedbaek, Denmark）を用いて１０分間記録し、ＬＭＳ（LMS CADA-X 3.5B, Data Acqusition Monitor, Troy, Michigan）ソフトウエアによって制御した。０～３２０００Hzの振動数を記録し、保存し、同じソフトウエア（LMS CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor and UPA（User Programming and Analysis））により解析した。

【００７１】

化合物（薬剤）

全ての化合物（薬剤）は、６．５～７．５にｐＨ調節し、４ｍＬ／ｋｇで投与した。化合物（薬剤）の投与に続いて、動物を試験時まで元のケージに戻した。

分析

記録は、一連の統計的分析およびフーリエ分析によって行い、フィルター処理（２０～２４ｋＨｚ）して、所望のパラメータを計算した。データは平均±ＳＥＭで表した。統計的有意性は、未投与のラットとＬＰＳ処理ラットとを比較するためにＴ試験を用いて、および薬剤有効性に関して１元ＡＮＯＶＡ続けてＤｕｎｎｅｔｔ多重比較試験（post-hoc）を用いて評価した。群間の差は、最小p値≦０．０５を有意とした。実験は最低２回繰り返した。

【実施例】

【００７２】

本発明は更に、以下の実施例により詳細に説明される。当該実施例は、本発明の化合物の製造方法、精製方法、分析方法および生物学的試験方法を説明するが、これらは本発明を制限するものとして解釈されるべきではない。

【００７３】

中間体１：４－ヨード－Ｎ，Ｎ－ジエチルベンズアミド

$CH_2Cl_2$５００ｍＬ中の４－ヨード－塩化ベンゾイル（７５ｇ）の混合物に、Et_3N（５０ｍＬ）およびEt_2NH（１００ｍＬ）の混合物を０℃で加えた。添加した後、得られた反応混合物を１時間、室温に温め、次いで飽和塩化アンモニウムで洗浄した。有機抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮した。残留物を熱ヘキサンから再結晶させて、中間体１、８０ｇを得た。

【００７４】

中間体２：４－［ヒドロキシ（３－ニトロフェニル）メチル］－Ｎ,Ｎ－ジエチルベンズアミド

Ｎ，Ｎ－ジエチル－４－ヨードベンズアミド（５．０ｇ、１６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５０ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下で－７８℃に冷却した。ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中の１．０７Ｍ溶液１５ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を１０分に亘って－６５～－７８℃で滴下して加えた。次いで、溶液を、トルエン／ＴＨＦ（約１：１、１００ｍＬ）中の３－ニトロベンズアルデヒド（２．４ｇ、１６ｍｍｏｌ）に－７８℃でカニューレで加えた。３０分後にNH_4Cl（水溶液）を加えた。真空下で濃縮した後、ＥｔＯＡｃ／水で抽出し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして有機相を濃縮し、残留物をシリカ上のクロマトグラフィー（０～７５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製し、中間体２（２．６ｇ、５０％）を得た。[1]

H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0-1.3 (m, 6H), 3.2, 3.5 (2m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H).

【００７５】

中間体３：Ｎ，Ｎ－ジエチル－４－［（３－ニトロフェニル）（１－ピペラジニル）メチル］ベンズアミド

ジクロロメタン（２００ｍＬ）中のアルコール中間体２（１０．０１ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、臭化チオニル（２．５８ｍＬ、３３．６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間後、反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離した。水層をジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、合体した有機抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮した。

粗臭化ベンジルをアセトニトリル（３５０ｍＬ）に溶解し、ピペラジン（１０．５ｇ、１２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６５℃で１時間加熱した後、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム／酢酸エチルで洗浄し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、合体した有機抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮して、ラセミ中間体３を得た。

【００７６】

中間体４ａ：鏡像異性的に純粋なN,N－ジエチル－４－［（Ｓ）－（３－ニトロフェニル）（１－ピペラジニル）メチル］ベンズアミド、および４ｂ：鏡像異性的に純粋なN,N－ジエチル－４－［（Ｒ）－（３－ニトロフェニル）（１－ピペラジニル）メチル］ベンズアミド

次のようにして、ラセミ中間体３を再溶解し、鏡像異性的に純粋な中間体４ａおよび４ｂを得た：

中間体３をエタノール（１５０ｍＬ）に溶解し、ジ－ｐ－トルオイル－Ｄ－酒石酸（１１．７９ｇ、１当量）を加えた。１２時間かけて生成物を析出させた。固体を濾過により回収し、固体が全て溶解するまで還流エタノール中に再溶解した（エタノール約１２００ｍＬ）。冷却し、固体を濾過により回収し、再結晶化を２回繰り返した。固体を濾過により回収し、水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ）で処理し、酢酸エチルで抽出した。次いで有機抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮して、鏡像異性的に純粋な中間体４ｂ、１．９８６ｇを得た。この中間体４ｂは負の旋光性を有する。^{1}H NMR ($CDCl_3$) (1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.91 (t, J = 5 Hz, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H).

【００７７】

中間体４ｂ：鏡像異性的に純粋なN,N-ジエチル-4-[(S)-(3-ニトロフェニル)(1-ピペラジニル)メチル]ベンズアミドおよび4b

(S)エナンチオマー中間体４ａは、ジ-ｐ-トルオイル-L-酒石酸を用いて上記分割手順を実施することにより得ることができる。

キラル純度を以下の条件を用いてHPLCにより決定した:

Chiralpack ADカラム(Daicel Chemical Industries);

流速１mL／分;

実行時間 ２５℃で３０分;

アイソクラチック１５％エタノール ８５％ヘキサン。

【００７８】

中間体５ａまたは５ｂ: tert-ブチル4-((3-アミノフェニル){4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル}メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ジオキサン(40 mL)中の中間体４ａまたは４ｂ(300 mg)溶液に、ジ-tert -ブチルジカルボネート(247 g; 1.5当量)を添加した。炭酸ナトリウム(119 g; 1.5当量)を水 (15 mL)中に溶解し、次いでジオキサン溶液に添加した。12時間後、溶液を濃縮し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムを添加した。水溶液を３回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、白色泡状物を得た。次い

で、さらに精製することなしに、泡状物をエタノール、テトラヒドロフラン、水および飽和塩化アンモニウム(15 mL; 比率4:2:1:1 v/v)の混合物中に溶解した。鉄粒(422ｇ；10当量)を添加し、そして溶液を1.5時間、90℃で加熱した。得られた混合物を冷まし、セライトで濾過し、そして濃縮した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、そして水溶液を３回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、それぞれ白色泡状物の中間体５ａまたは５ｂを得た。生成物はさらにいずれの精製もなく使用することができる。(92-99 %収率),

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) 1.06-1.16 (m, 3H), 1.17-1.26 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.20-3.31 (br s, 2H), 3.37-3.44 (br s, 2H), 3.48-3.58 (br s, 2H), 3.60-3.70 (br s, 2H), 4.12 (s, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.72 (t, J = 2.13Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.17Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.46Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.82Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.82Hz, 2H).

【００７９】

中間体６ａ tert-ブチル 4-((R)-(3-アニリノフェニル){4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル}メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートまたは６ｂ tert -ブチル 4-((R)-(3-アニリノフェニル){4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル}メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

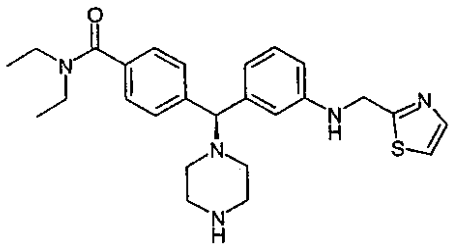
トルエン(2 mL)中の中間体５ａまたは５ｂ(325 mg)溶液に、ブロモベンゼン(94μL; 1.3当量)、$Pd_2(dba)_3$ (25ｇ；0.04当量)、ナトリウムtert -ブトキシド(93ｇ；1.4当量)およびBINAP (34ｇ；0.08当量)を添加した。溶液をマイクロ波で、密閉した管中において５分間、110℃で加熱した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相MPLCにより、使い捨てのシリカゲルカラム(40ｇ）を用いて;ヘキサン中の40%～60%酢酸エチルで溶出させて精製した。純粋な画分を回収し、そして濃縮し、黄色泡状物を得た (338ｇ；89%収率)。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) 1.07 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.83Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.20-3.31 (br s, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 4H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.80 (tt, J = 7.35, 1.15Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.00Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.20Hz, 2H).

【００８０】

化合物１：N,N-ジエチル-4-((S)ピペラジン-1-イル{3-[(1,3-チアゾール-2-イルメチル)アミノ]フェニル}メチル)ベンズアミド

【化２２】



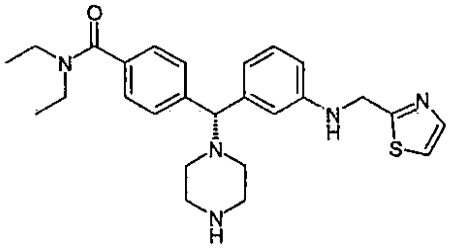
1,2-ジクロロエタン(15 mL)中の中間体5a (477 mg)溶液に、2-チアゾールカルボキシアルデヒド(179 μL; 2当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(432ｇ；２当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。24時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(15 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(1.5 mL)を添加した。反応物を一晩撹拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を2回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の５%メタノール、１%水酸化

アンモニウムからジクロロメタン中の15%メタノール、1.5%水酸化アンモニウムに上げて溶出させて精製した。得られた生成物をさらに、逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の５％～55%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物1を得た(162 mg, 20%収率)。純度(HPLC): ＞99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (br s, 1H), 1.2 (br s, 1H), 2.55 (br s, 4H), 3.09-3.31 (m, 6H), 3.49 (br s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.5 (d, J = 8.51Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (t, J = 7.57Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.73 (s, 1H). 実験値: C, 53.09; H, 5.52; N, 10.07. $C_{26}H_{33}N_5OS$ x $1.6CF_3CO_2H$ x $0.8H_2O$はC, 53.10 H, 5.52; N, 10.60 %である。

【００８１】

化合物２：N,N-ジエチル-4-((R)-ピペラジン-1-イル{3-[(1,3-チアゾール-2-イルメチル)アミノ]フェニル}メチル)ベンズアミド

【化２３】

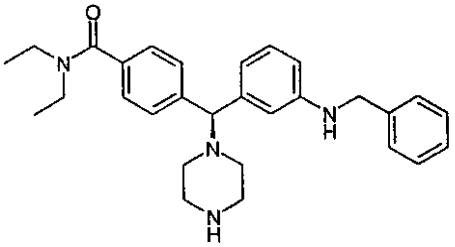


1,2-ジクロロエタン(10 mL)中の中間体５ｂ(167 mg)溶液に、2-チアゾールカルボキシアルデヒド(62 μL; 2当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(152ｇ；２当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(１mL)を添加した。18時間後、溶液をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の５％～50%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物２(90 mg, 31%収率)を得た。純度(HPLC):＞99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (br s, 1H), 1.2 (br s, 1H), 2.55 (br s, 4H), 3.09-3.31 (m, 6H), 3.49 (br s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.5 (d, J = 8.51Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (t, J = 7.57Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.73 (s, 1H). 実験値: C, 48.90; H, 5.12 N, 9.13. $C_{26}H_{33}N_5OS$ x $2.4CF_3CO_2H$ x $1.1H_2O$はC, 48.86 H, 5.01; N, 9.25%である。 $[\alpha]_D$ = -23.68度[c 0.625, MeOH]

【００８２】

化合物３：4-[(S)-[3-(ベンジルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化２４】



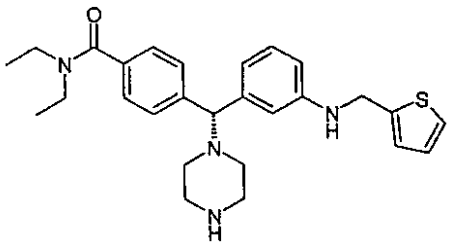
1,2-ジクロロエタン(10 mL)中の中間体5a (176 mg)溶液に、ベンズアルデヒド(77 μL;

2当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(159 g; 2当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(1 mL)を添加した。18時間後、溶液をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の5%～50%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物３(127 mg, 42%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.53 (br s, 4H), 3.13 (q, J = 5.1Hz, 4H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.38, (s, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 7H), 7.43 (d, J = 8.0Hz, 2H). 実験値: C, 53.88; H, 5.25; N, 7.40. $C_{29}H_{36}N_4O$ x $2.6CF_3CO_2H$ x $0.5H_2O$はC, 53.90; H, 5.24; N, 7.35 %である。$[\alpha]_D^{20}$ = +25.74度[c0.672, MeOH]

【００８３】

化合物４：N,N-ジエチル-4-((R)-ピペラジン-1-イル{3-[(チエン-2-イルメチル)アミノ]フェニル}メチル)ベンズアミド

【化２５】

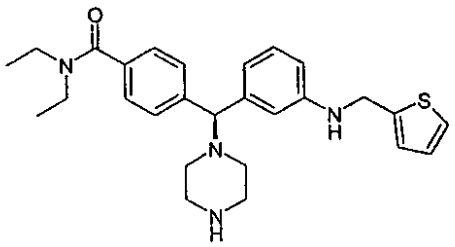


1,2-ジクロロエタン(10 mL)中の中間体5b (158 mg)溶液に、2-チオフェンカルボキシアルデヒド(63 μL; ２当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(144ｇ；２当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(1 mL)を添加した。18時間後、溶液をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の5%～50%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物4 (62 mg, 12%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz CD_3OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.51-2.61 (m, 4H), 3.13-3.18 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (ddd, J = 8.14, 2.26, 0.94Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.59Hz, 1H), 6.82 (t, J = 2.16Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.03, 3.45Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.91Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.03, 1.15Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.20Hz, 2H). 実験値: C, 53.07; H, 5.26; N, 8.22. $C_{27}H_{34}N_4OS$ x $2.0CF_3CO_2H$ x $0.6H_2O$はC, 53.08; H; 5.35 N, 7.39 %である。$[\alpha]_D^{20}$ = -27.71度[c0.635, MeOH]

【００８４】

化合物５：N,N-ジエチル-4-((S)-ピペラジン-1-イル{3-[(チエン-2-イルメチル)アミノ]フェニル}メチル)ベンズアミド

【化２６】

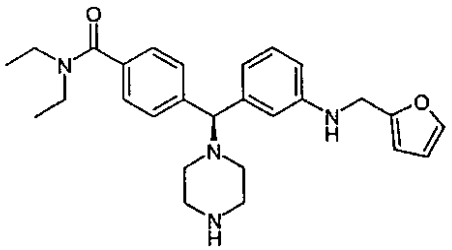


1,2-ジクロロエタン(10 mL)中の中間体5a (150 mg)溶液に、2-チオフェンカルボキシアルデヒド(33 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(74 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (１mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで4時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中のグラジエント5%～45%アセトニトリルで精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物5 (118 mg, 46%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.51-2.61 (m, 4H), 3.13-3.18 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (ddd, J = 8.14, 2.26, 0.94Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.59Hz, 1H), 6.82 (t, J = 2.16Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.03, 3.45Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.91Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.03, 1.15Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.20Hz, 2H). 実験値: C, 48.42; H, 4.70; N, 6.91. $C_{27}H_{34}N_4OS$ x $3.0CF_3CO_2H$ x $0.8H_2O$はC, 48.39 H, 4.75; N, 6.84 %である。 $[\alpha]_D$ = +21.30度[c 0.784, MeOH]

【００８５】

化合物６：N,N-ジエチル-4-[(S)-{3-[(2-フリルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化２７】



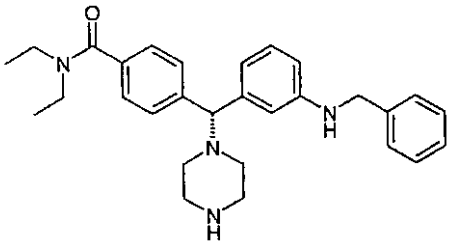
1,2-ジクロロエタン(10 mL)中の中間体5a (150 mg)溶液に、2-フルアルデヒド(29 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(74 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで４時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中のグラジエント5%～45%アセトニトリルで精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物6 (82 mg, 33%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.09 (t, J = 6.80Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.7Hz, 3H), 2.58-2.65 (m, 4H), 3.19-3.26 (m, 6H), 3.51 (q, J = 7.50Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 6.23 (d, J = 2.93Hz, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.42Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.60Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.20Hz, 2H). 実験値: C, 51.70;

H, 5.20; N, 7.53. $C_{27}H_{34}N_4O_2$ x 2.5CF_3CO_2H x 0.6H_2O x 0.1 CH_3OHはC, 51.71; H, 5.15; N, 7.51 %である。$[\alpha]_D$ = +14.72度[c 0.679, MeOH].

【００８６】

化合物７：4-[(R)-[3-(ベンジルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化２８】

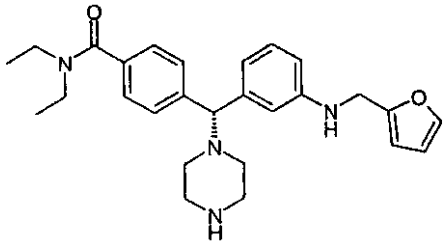


1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の中間体5b (90 mg)溶液に、ベンズアルデヒド(21 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(45 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで４時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物7 (48 mg, 31%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.53 (br s, 4H), 3.13 (q, J = 5.1Hz, 4H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.38, (s, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 7H), 7.43 (d, J = 8.0Hz, 2H). 実験値: C, 58.49; H, 5.69; N, 8.58. $C_{29}H_{36}N_4O$ x 1.8CF_3CO_2H x 0.4H_2OはC, 58.52; H, 5.82; N, 8.37 %である。$[\alpha]_D$ = -32.24度[c 0.943, MeOH].

【００８７】

化合物８：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(2-フリルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化２９】



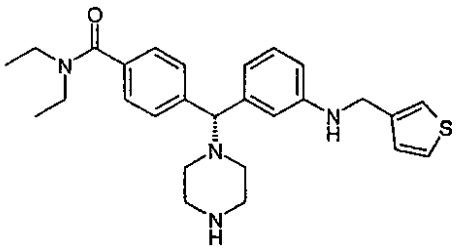
1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の中間体5b (90 mg)溶液に、2-フルアルデヒド(18 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(45 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで4時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物8 (35 mg, 31%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.09 (t, J = 6.80Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.7Hz, 3H), 2.58-2.65 (m, 4H), 3.19-3.26 (m, 6H), 3.51 (q, J = 7.50H

z, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 6.23 (d, J = 2.93Hz, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.42Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.60Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.20Hz, 2H). 実験値: C, 48.96; H, 4.90; N, 7.02. $C_{27}H_{34}N_4O_2$ x $3.0CF_3CO_2H$ x $1.1H_2O$はC, 49.03; H, 4.89; N, 6.93 %である。 $[\alpha]_D$ = -12.55度[c 10.02, MeOH]

【００８８】

化合物９：N,N-ジエチル-4-((R)-ピペラジン-1-イル{3-[(チエン-3-イルメチル)アミノ]フェニル}メチル)ベンズアミド

【化３０】

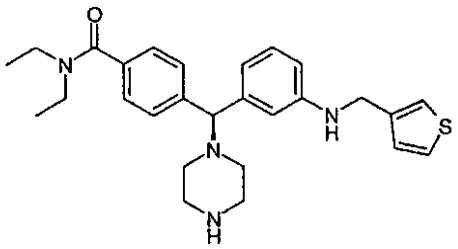


1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の中間体5b (90 mg)溶液に、3-チオフェン カルボキシアルデヒド(19 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(45 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで4時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を2回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物9 (44 mg, 28%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.09 (t, J = 6.68Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.68Hz, 3H), 2.53-2.61 (m, 4H), 3.17-3.27 (m, 6H), 3.47-3.55 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.68Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.35Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 4.67,3.24Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.01Hz, 2H). 実験値: C, 51.83; H, 5.14; N, 7.78. $C_{27}H_{34}N_4OS$ x $2.CF_3CO_2H$ x $0.8H_2O$はC, 51.81; H, 5.23; N, 7.70 %である。$[\alpha]_D$ = -20.06度[c 0.708, MeOH].

【００８９】

化合物１０：N,N-ジエチル-4-((S)-ピペラジン-1-イル{3-[(チエン-3-イルメチル)アミノ]フェニル}メチル)ベンズアミド

【化３１】



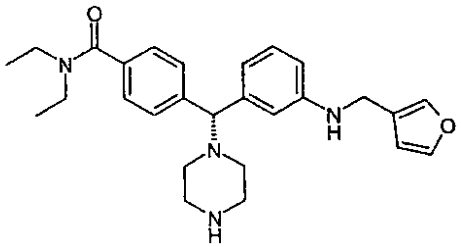
1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の中間体5a (168 mg)溶液に、3-チオフェンカルボキシアルデヒド(34 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(82 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで４時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を

含む水中の10％～45％アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物10 (69 mg, 24％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.09 (t, J = 6.68Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.68Hz, 3H), 2.53-2.61 (m, 4H), 3.17-3.27 (m, 6H), 3.47-3.55 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.68Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.35Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 4.67,3.24Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.01Hz, 2H).実験値: C, 49.26; H, 4.84; N, 7.24. $C_{27}H_{34}N_4OS$ x $2.8CF_3CO_2H$ x $0.7H_2O$はC, 49.28; H, 4.85; N, 7.05％である。$[\alpha]_D^{20}$= + 13.98度[c 0.615, MeOH].

【００９０】

化合物１１：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(3-フリルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化３２】

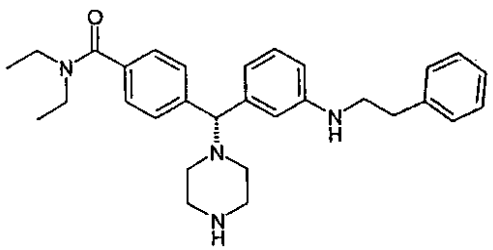


1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の中間体5b (168 mg)溶液に、3-フルアルデヒド(34 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(82 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで４時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1％トリフルオロ酢酸を含む水中の10％～45％アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物11 (34 mg, 11％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.09 (t, J = 6.66Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.60Hz, 3H), 2.55-2.66 (m, 4H), 3.15-3.27(m, 6H), 3.47-3.55 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 3H), 7.11 (t, J = 7.65Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.65Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.98Hz, 2H).実験値: C, 56.40; H, 5.39; N, 8.75. $C_{27}H_{34}N_4O_2$ x $1.8CF_3CO_2H$ x $1.0H_2O$はC, 56.38; H, 5.54; N, 8.60 ％である。$[\alpha]_D^{20}$ = -12.24度[c 0.580, MeOH].

【００９１】

化合物１２：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化３３】



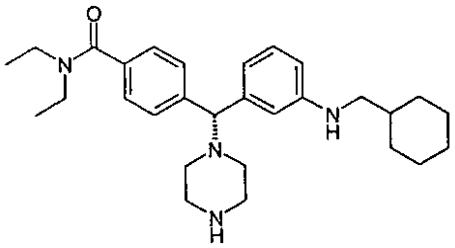
1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の中間体5b (70 mg)溶液に、フェニルアセトアルデヒド(DCE中の253 μL／0.65 M; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(35 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (

1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで４時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物12 (23 mg, 11%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 7.27Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.66Hz, 3H), 2.60-2.69 (m, 4H), 2.85 (t, J = 7.27Hz, 2H), 3.20-3.26 (m, 6H), 3.35 (t, J = 6.96Hz, 2H), 3.46-3.54 (m, 2H), 4.37 (s,1H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.88Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.17Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.17Hz). 実験値: C, 58.72; H, 5.79; N, 8.25. $C_{30}H_{38}N_4O$ x 1.9CF_3CO_2H x 0.2H_2OはC, 58.76; H, 5.88; N, 8.11 %である。$[\alpha]_D$ = -1度[c 0.571, MeOH].

【００９２】

化合物１３：4-[(R)-{3-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化３４】

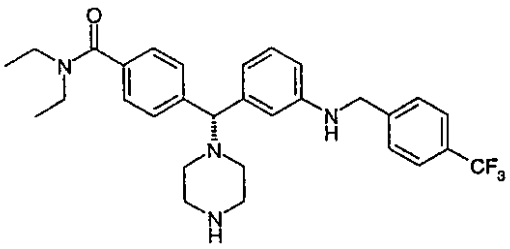


1,2-ジクロロエタン(10 mL)中の中間体5b (200 mg)溶液に、シクロヘキシルカルボキシアルデヒド(57 μL; 1.1当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(99 g; 1.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで4時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物13 (37 mg, 11%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 0.98-1.06 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 4H), 1.17-1.26 (m, 6H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 2.65 (br s, 4H), 3.09 (d, J = 6.85Hz, 2H), 3.22-3.28 (m, 6H), 3.48-3.55 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.17Hz, 2H). $[\alpha]_D^{20}$ = -4.28度[c 0.864, MeOH].

【００９３】

化合物１４：N,N-ジエチル-4-[(R)-ピペラジン-1-イル(3-{[(4-トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}フェニル)メチル]ベンズアミド

【化３５】



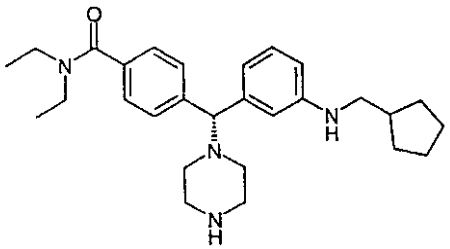
1,2-ジクロロエタン(4 mL)中の中間体5b (102 mg)溶液に、4-トリフルオロメチルベン

ズアルデヒド(45 μL; 1.5当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(70 g; 1.5当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで５時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物14 (51 mg, 27%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.83Hz, 3H), 2.54-2.63 (m, 4H), 3.08-3.16 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.49 (ddd, J = 8.15, 2.39, 0.98Hz, 1H), 6.61 (t, J = 1.85Hz, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 7.00 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.32Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.21Hz, 2H).実験値: C, 56.14; H, 5.49; N, 7.91. $C_{30}H_{35}N_4O$ x 1.0H_2O x 1.4CF_3COOHはC, 56.10; H, 5.51; N, 10.94%である。 $[\alpha]_D^{20}$ = -21.90度[c 1.073, MeOH].

【００９４】

化合物１５：4-[(R)-{3-[(シクロペンチルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化３６】

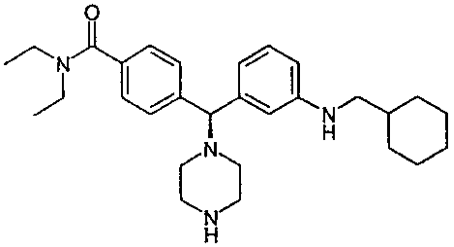


1,2-ジクロロエタン(3 mL)中の中間体5b (80 mg)溶液に、シクロペンタンカルボキシアルデヒド(20 g; 1.5当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(51 g; 1.5当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで5時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の1% NH_4OH、10% MeOHで溶出させて精製した。純粋な生成物を得て、そしてジクロロメタン中に溶解し、これにエーテル中の1M HCl 200μLを添加した。溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、無色固体として化合物15 (27 mg, 28%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.59Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.79Hz, 3H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 4H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 4H), 3.11 (d, J = 7.32Hz, 2H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.46-3.53 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.15Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.39Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.08Hz, 2H).実験値: C, 53.18; H, 7.35; N, 8.26. $C_{28}H_{40}N_4O$ x 2.4H_2O x 0.6HCl x 1.9CH_2Cl_2はC, 53.19; H, 7.35; N, 8.06%である。$[\alpha]_D^{20}$ = -15.25度[c 0.223, MeOH].

【００９５】

化合物１６：4-[(S)-{3-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化３７】

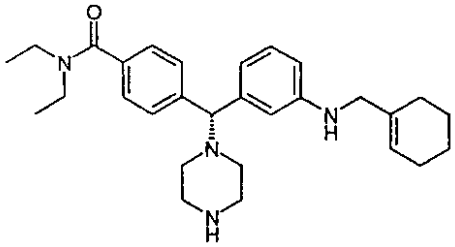


1,2-ジクロロエタン(2 mL)中の中間体5a (101 mg)溶液に、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド(36μL; 1.5当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(67 g; 1.5当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～40% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物16 (52 mg, 30%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 0.95-1.10 (m, 5H), 1.15-1.30 (m, 6H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 4H), 2.58-2.67 (m, 4H), 3.07 (d, J = 6.93Hz, 2H), 3.17-3.26 (m, 6H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.10Hz, 2H).実験値: C, 52.34; H, 5.82; N, 7.13. $C_{29}H_{42}N_4O \times 0.7H_2O \times 2.8CF_3COOH$はC, 52.30; H, 5.82; N, 7.13%である。$[\alpha]_D^{20}$ = +4.07度[c 0.639, MeOH].

【００９６】

化合物１７：4-[(R)-{3-[(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化３８】



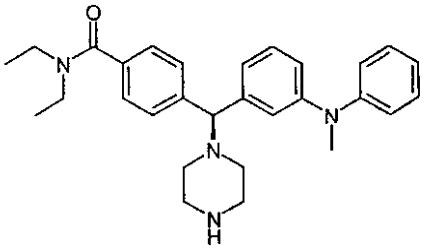
メタノール(2 mL)中の中間体5b (60 mg)溶液に、1-シクロヘキセンカルボキシアルデヒド(15 mg ; 1.1当量)およびデカボラン(5 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、溶媒を蒸発させて、そして粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の12%～35% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物17 (25 mg, 24%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 5.57Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 4H), 2.56-2.66 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 6H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 4.42 (s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.01Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.45Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.15Hz, 2H).実験値: C, 52.18; H, 5.37; N, 7.41. $C_{29}H_{40}N_4O \times 0.5H_2O \times 2.9CF_3COOH$はC, 52.23; H, 5.53; N, 7.00%である。$[\alpha]_D^{20}$= -4.25度[c

0.870, MeOH].

【００９７】

化合物１８：N,N-ジエチル-4-[(S)-{3-[メチル(フェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化３９】

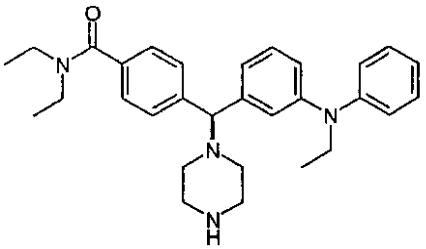


メタノール(3 mL)中の中間体6a (225 mg)溶液に、ホルムアルデヒド(67 μL ; 2当量)およびデカボラン(15 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌し、そして30分後に溶液を濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の1% NH_4OH、5% MeOHで溶出させて精製した。純粋な生成物を得て、そしてジクロロメタン中に溶解し、エーテル中の1M HCl 650μLを添加した。溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、無色固体として化合物18 (99 mg, 52%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) 1.00-1.16 (m, 6H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.76-2.86 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.63-7.00 (m, 4H), 7.10 (br s, 1H), 7.20 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.01Hz, 2H) $[\alpha]_D^{20}$ = +0.97度[c 0.310, MeOH].

【００９８】

化合物１９：N,N-ジエチル-4-[(S)-{3-[エチル(フェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化４０】



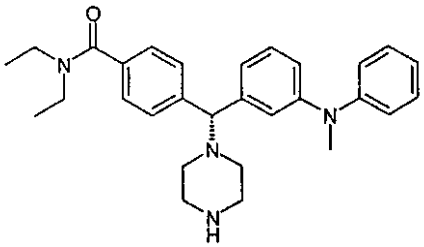
メタノール(3 mL)中の中間体6a (170 mg)溶液に、アセトアルデヒド(3-4 mL)およびデカボラン(11 g; 0.3当量)を添加した。反応物を0℃で撹拌し、そして６時間後に溶液を濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(５mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのフ

ラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の1% NH_4OH、5% MeOHで溶出させて精製した。純粋な生成物を得て、そしてジクロロメタン中に溶解し、これにエーテル中の1M HCl 650μLを添加した。溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、無色固体として化合物19 (121 mg, 74%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.86Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.15Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.86Hz, 3H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.80-2.87 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.73 (q, J = 6.86Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.13, 2.47, 0.93Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 7.03 (t, J = 1.96Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.96Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.26 d, J = 8.28Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.50Hz, 2H).

【００９９】

化合物２０：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[メチル(フェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化４１】

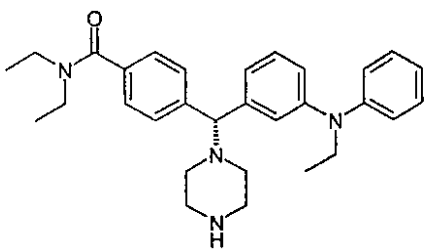


メタノール(3 mL)中の中間体6b (170 mg)溶液に、ホルムアルデヒド(45 μL; 2当量)およびデカボラン(11 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌し、そして30分後に溶液を濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の1% NH_4OH、5% MeOHで溶出させて精製した。純粋な生成物を得て、そしてジクロロメタン中に溶解し、これにエーテル中の1M HCl 200μLを添加した。溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、無色固体として化合物20 (129 mg, 80%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) 1.00-1.16 (m, 6H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.76-2.86 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.63-7.00 (m, 4H), 7.10 (br s, 1H), 7.20 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.01Hz, 2H) $[\alpha]_D^{20}$ = +2.31度[c 0.368, MeOH]].

【０１００】

化合物２１：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[エチル(フェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化４２】

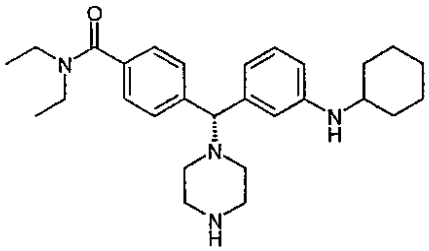


メタノール(3 mL)中の中間体6b (171 mg)溶液に、アセトアルデヒド(3-4 mL)およびデカボラン(11 g; 0.3当量)を添加した。反応物を０℃で撹拌し、そして6時間後、溶液を濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の1% NH_4OH、5% MeOHで溶出させて精製した。純粋な生成物を得て、そしてジクロロメタン中に溶解し、これにエーテル中の1M HCl 650μLを添加した。溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、無色固体として化合物21 (155 mg, 81%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.86Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.15Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.86Hz, 3H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.80-2.87 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.73 (q, J = 6.86Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.13, 2.47, 0.93Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 7.03 (t, J = 1.96Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.96Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.26 d, J = 8.28Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.50Hz, 2H).

【０１０１】

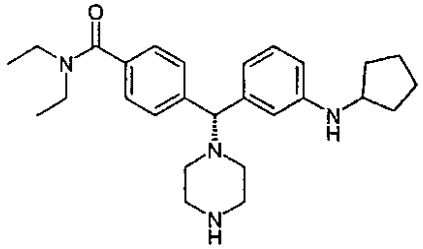
化合物２２：4-[(R)-{3-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化４３】

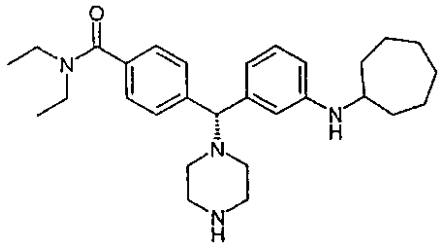


1,2-ジクロロエタン(2 mL)中の中間体5b (106 mg)溶液に、シクロヘキサノン(35μL; 1.5当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(72 g; 1.5当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして濃縮した。生成物をヘキサン中の30%アセトンで溶出させて、シリカゲルで精製し、そして回収した純粋な画分を濃縮した。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の12%～45% アセトニトリル溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物22 (41 mg, 23%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 7.42Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 5H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 6H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 7.61, 2.18, 1.16Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.44Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.66Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.19Hz). 実験値: C, 54.10; H, 6.13; N, 7.77. $C_{28}H_{40}N_4O \times 0.7H_2O \times 2.3CF_3COOH$はC, 54.12; H, 6.09; N, 7.74%である。$[\alpha]_D^{20}$=-6.39度[c 0.939, MeOH].

【０１０２】
化合物２３：4-[(R)-[3-(シクロペンチルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド
【化４４】



メタノール(３mL)中の中間体5b (116 mg)溶液に、シクロペンタノン(24 μL; 1.1当量)およびデカボラン(10 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、溶媒を蒸発させて、そして粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～35% アセトニトリル溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物23 (70 mg, 36%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.60-1.66 (m, 4H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.14 (dt, J = 7.32, 1.90Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.53, (d, J = 8.20Hz, 2H).実験値: C, 52.17; H, 5.68; N, 7.63. $C_{27}H_{38}N_4O$ x 0.6H_2O x 2.6CF_3COOHはC, 53.13; H, 5.68; N, 7.55%である。$[\alpha]_D^{20}$=-7.44度[c 0.806, MeOH].
【０１０３】
化合物２４：4-[(R)-[3-(シクロヘプチルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド
【化４４】



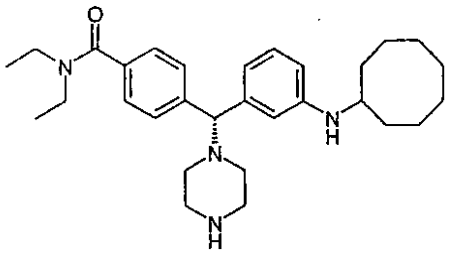
メタノール(3 mL)中の中間体5b (95 mg)溶液に、シクロヘプタノン(26 μL; 1.1当量)およびデカボラン(7.4 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、溶媒を蒸発させて、そして粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～35% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物24 (55 mg, 34%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.54Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 3.

18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.13 (dt, J = 7.37, 1.68Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.20Hz, 2H).実験値: C, 54.35; H, 5.98; N, 7.57. $C_{29}H_{42}N_4O$ x $0.2H_2O$ x $2.5CF_3COOH$はC, 54.35; H, 6.02; N, 7.46%である。 $[\alpha]_D^{20}$ = -7.70度[c 0.649, MeOH].

【０１０４】

化合物２５：4-[(R)-[3-(シクロオクチルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化４６】

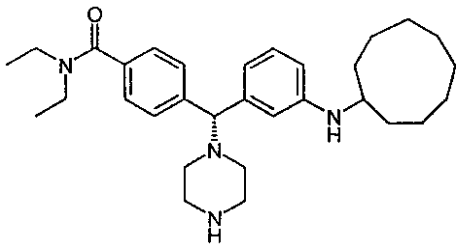


メタノール(3 mL)中の中間体5b (148 mg)溶液に、シクロオクタノン(48 g; 1.2当量)およびデカボラン(11 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、溶媒を蒸発させて、そして粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の15%～35% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物25 (88 mg, 34%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.69Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.60-1.76 (m, 5H), 180-190 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.81, 2.15, 0.98Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.47Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.81Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H).実験値: C, 54.26; H, 6.10; N, 7.24. $C_{30}H_{44}N_4O$ x $0.3H_2O$ x $2.6CF_3COOH$はC, 54.30; H, 6.11; N, 7.20%である。$[\alpha]_D^{20}$=-8.86度[c 0.700, MeOH].

【０１０５】

化合物２６：4-[(R)-[3-(シクロノニルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化４７】



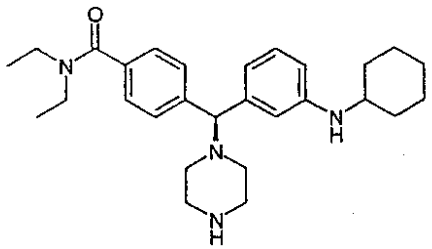
メタノール(3 mL)中の中間体5b (106 mg)溶液に、シクロノナノン(40 μL; 1.2当量)およびデカボラン(8 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして濃縮した。生成物をヘキサン中の35%アセトンで溶出させてシリカゲルで精製した。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶

液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の15%～35% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物26 (64 mg, 34%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.00-1.10 (m, 3H), 1.15-1.23 (m, 3H), 1.31-1.45 (m, 4H), 1.45-1.55 (m, 6H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 6H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 4H).実験値: C, 54.34; H, 6.29; N, 7.06. $C_{31}H_{46}N_4O$ x $0.7H_2O$ x $2.6CF_3COOH$はC, 54.36; H, 6.30; N, 7.01%である。 $[\alpha]_D^{20}$= -10.40度[c 0.625, MeOH].

【０１０６】

化合物２７：4-[(S)-[3-(シクロヘキシルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化４８】

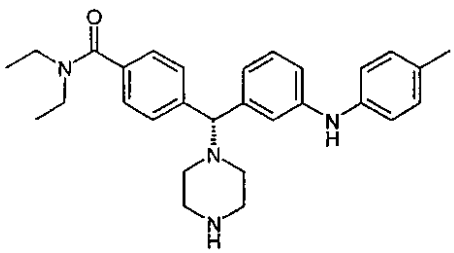


メタノール(3 mL)中の中間体5a (94 mg)溶液に、シクロヘキサノン(23 μL; 1.1当量)およびデカボラン(7.4 g; 0.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、溶媒を蒸発させて、そして粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の12%～40%アセトニトリル溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物27 (74 mg, 46%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 7.42Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 5H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 6H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 7.61, 2.18, 1.16Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.44Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.66Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.19Hz, 2H).実験値: C, 53.79; H, 5.91; N, 7.66. $C_{28}H_{40}N_4O$ x $0.2H_2O$ x $2.5CF_3COOH$はC, 53.76; H, 5.86; N, 7.60%である。$[\alpha]_D^{20}$ = +7.44度[c 0.632, MeOH].

【０１０７】

化合物２８：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(4-メチルフェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化４９】

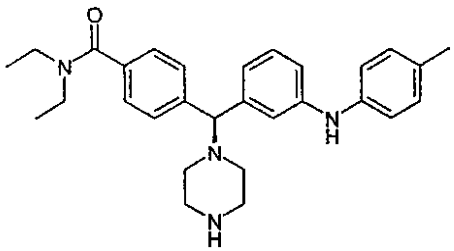


トルエン(2 mL)中の中間体5b (108 mg)溶液に、4-ブロモトルエン(51 g; 1.3当量)、$Pd_2(dba)_3$ (25 g; 0.04当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(93 g; 1.4当量)およびBINAP (34 g; 0.08当量)を添加した。溶液をマイクロ波で、封管中において5分間、110℃で加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相MPLCにより、使い捨てのシリカゲルカラム(40g)を用いて;ヘキサン中の40％～60％酢酸エチルで溶出させて精製した。純粋な画分を回収し、そして濃縮し、黄色泡状物を得た。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒が約2 mLになるまで濃縮した。この溶液に、エーテル中の1M HCl 475μLを添加し、そして溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、淡褐色固体として化合物28 (62 mg, 59％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.88Hz, 3H), 1.20 (t, J = 6.83Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.00-3.16 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 3.42-3.53 (m, 6H), 6.91 (br s, 1H), 6.93 (d, J = 8.30Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 8.29Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.91Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 7.91Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.22Hz, 2H). 実験値: C, 62.07; H, 6.92; N, 9.42. $C_{29}H_{36}N_4O$ x 2.9HCl x 0.3$C_4H_{10}O$はC, 62.05; H, 7.22 N, 9.58％である。$[\alpha]_D^{20}$ = -4.04度[c 0.339, MeOH].

【０１０８】

化合物２９：N,N-ジエチル-4-[(S)-{3-[(4-メチルフェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化５０】

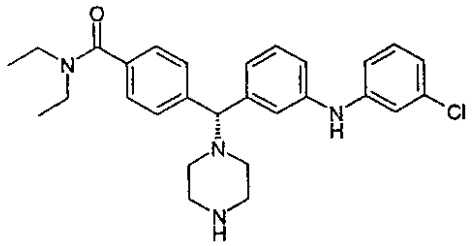


トルエン(2 mL)中の中間体5a (101 mg)溶液に、4-ブロモトルエン(48 g; 1.3当量)、$Pd_2(dba)_3$ (8.2 g; 0.04当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(29 g; 1.4当量)およびBINAP (11 g; 0.08当量)を添加した。溶液をマイクロ波で、封管中において５分間、110℃で加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相MPLCにより、使い捨てのシリカゲルカラム(40g)を用いて;ヘキサン中の40％～60％酢酸エチルで溶出させて精製した。純粋な画分を回収し、そして濃縮し、黄色泡状物を得た。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒が約2 mLになるまで濃縮した。この溶液に、エーテル中の1M HCl 490μLを添加し、そして溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、淡褐色固体として化合物29 (67 mg, 68％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.88Hz, 3H), 1.20 (t, J = 6.83Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.00-3.16 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 3.42-3.53 (m, 6H), 6.91 (br s, 1H), 6.93 (d, J = 8.30Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 8.29Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.91Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 7.91Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.22Hz, 2H).実験値: C, 61.50; H, 6.97; N, 9.43. $C_{29}H_{36}N_4O$ x 0.1H_2O x 3.0HCl 0.3$C_4H_{10}O$はC, 61.47; H, 7.21; N, 9.50％である。$[\alpha]_D^{20}$= +3.03度[c 0.343, MeOH].

【０１０９】

化合物３０：4-[(R)-{3-[(3-クロロフェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化５１】

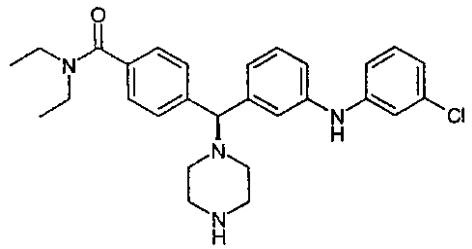


トルエン(2 mL)中の中間体5b (108 mg)溶液に、3-クロロ-ブロモベンゼン(35 μL; 1.3当量)、$Pd_2(dba)_3$ (8.2 g; 0.04当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(31 g; 1.4当量)およびBINAP (11 g; 0.08当量)を添加した。溶液をマイクロ波で、封管中において5分間、110℃で加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相MPLCにより、使い捨てのシリカゲルカラム(40g)を用いて;ヘキサン中の40％～60％酢酸エチルで溶出させて精製した。純粋な画分を回収し、そして濃縮し、黄色泡状物を得た。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒が約2 mLになるまで濃縮した。この溶液に、エーテル中の1M HCl 560μLを添加し、そして溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、淡褐色固体として化合物30 (77 mg, 70％収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.40Hz, 3H), 1.20 (t, J = 6.64Hz, 3H), 3.05-3.27 (m, 6H), 3.43-3.57 (m, 6H), 6.80 (dd, J = 8.01, 1.27Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.15, 1.51Hz, 1H), 6.99 (t, J = 2.00Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.27 (t, J =7.76Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.75 (d, J = 6.74Hz, 2H).実験値: C, 58.16; H, 6.39; N, 9.10. $C_{28}H_{33}N_4OCl$ x 2.9HCl x 0.40$C_4H_{10}O$はC, 58.05; H, 6.57; N, 9.15％である。$[\alpha]_D^{20}$ = -17.37度[c 0.499, MeOH].

【０１１０】

化合物３１：4-[(S)-{3-[(3-クロロフェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化５２】



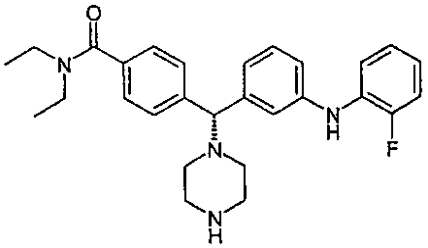
トルエン(2 mL)中の中間体5a (103 mg)溶液に、3-クロロ-ブロモベンゼン(34 μL; 1.3当量)、$Pd_2(dba)_3$ (8.2 g; 0.04当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(29 g; 1.4当量)およびBINAP (11 g; 0.08当量)を添加した。溶液をマイクロ波で、封管中において５分間、110℃で加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相MPLCにより、使い捨てのシリカゲルカラム(40g)を用いて;ヘキサン中の40％～60％酢酸エチルで溶出させて精製した。純粋な画分を回収し、そして濃縮し、黄色泡状物を得た。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回

ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒が約2 mLになるまで濃縮した。この溶液に、エーテル中の1M HCl 560μLを添加し、そして溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、淡褐色固体として化合物30 (77 mg, 73%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.40Hz, 3H), 1.20 (t, J = 6.64Hz, 3H), 3.05-3.27 (m, 6H), 3.43-3.57 (m, 6H), 6.80 (dd, J = 8.01, 1.27Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.15, 1.51Hz, 1H), 6.99 (t, J = 2.00Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.27 (t, J =7.76Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.75 (d, J = 6.74Hz, 2H). $[\alpha]_D^{20}$=+20.77度[c 0.467, MeOH].

【０１１１】

化合物３２：4-[(R)-{3-[(2-フルオロフェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化５３】

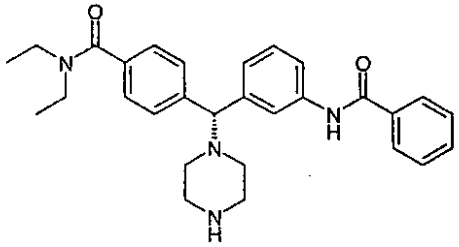


トルエン(2 mL)中の中間体5b (131 mg)溶液に、2-フルオロ-ブロモベンゼン(40 μL; 1.3当量)、$Pd_2(dba)_3$ (10 g; 0.04当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(37 g; 1.4当量)およびBINAP (13 g; 0.08当量)を添加した。溶液をマイクロ波で、封管中において５分間、110℃で加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相MPLCにより、使い捨てのシリカゲルカラム(40g)を用いて;ヘキサン中の40%～60%酢酸エチルで溶出させて精製した。純粋な画分を回収し、そして濃縮し、黄色泡状物を得た。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒が約2 mLになるまで濃縮した。この溶液に、エーテル中の1M HCl 631μLを添加し、そして溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、淡褐色固体として化合物32 (83 mg, 64%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.25Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.08Hz, 3H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 4H), 3.40-3.55 (m, 6H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 1.18-7.25 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.13Hz, 2H). 実験値: C, 59.59; H, 6.56; N, 9.29. $C_{28}H_{33}FN_4O$ x 2.9HCl x 0.4$C_4H_{10}O$はC, 59.65; H, 6.75; N, 9.40%である。$[\alpha]_D^{20}$= +2.59度[c 0.617, MeOH].

【０１１２】

化合物３３：4-[(S)-{3-[(2-フルオロフェニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化５４】

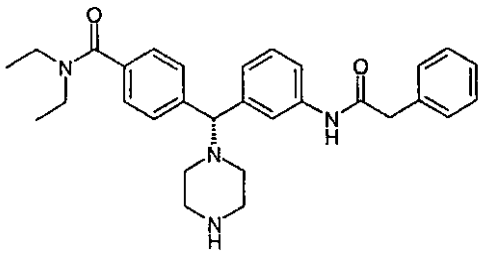


トルエン(2 mL)中の中間体5a (99 mg)溶液に、2-フルオロ-ブロモベンゼン(30 μL; 1.3当量)、$Pd_2(dba)_3$ (7 g; 0.04当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(28 g; 1.4当量)およびBINAP (11 g; 0.08当量)を添加した。溶液をマイクロ波で、封管中において５分間、110℃で加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相MPLCにより、使い捨てのシリカゲルカラム(40g)を用いて;ヘキサン中の40%～60%酢酸エチルで溶出させて精製した。純粋な画分を回収し、そして濃縮し、黄色泡状物を得た。得られた生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を添加し、そして溶液をboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物を濃縮し、そしてジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒が約2 mLになるまで濃縮した。この溶液に、エーテル中の1M HCl 460 μLを添加し、そして溶媒を除去し、そして生成物を塩酸塩として単離し、淡褐色固体として化合物33 (61 mg, 63%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.25Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.08Hz, 3H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 4H), 3.40-3.55 (m, 6H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 1.18-7.25 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.13Hz, 2H).実験値: C, 59.14; H, 6.51; N, 9.41. $C_{29}H_{42}N_4O$ x 3.0HCl x 0.3$C_4H_{10}O$はC, 59.22; H, 6.64; N, 9.46%である。$[\alpha]_D^{20}$ = +4.26度[c 0.329, MeOH].

【０１１３】

化合物３４：4-[(R)-[3-(ベンゾイルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化５５】

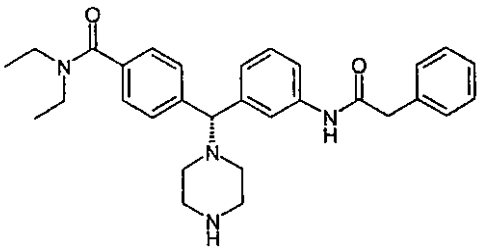


ジクロロメタン(10 mL)中の中間体5b (150 mg)溶液に、安息香酸無水物(80 g; 1.1当量)およびトリエチルアミン(139 μL; 3.1当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～40% アセトニトリル溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物34 (110 mg, 49%収率)を得た。純度(HPLC): > 98%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.08 (t, J = 7.27Hz 3H), 1.21 (t, J = 6.62Hz, 3H), 2.6-2.73 (m ,4H), 3.21-3.28 (m, 6H), 3.46-3.54 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.07Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.57Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H).実験値: C, 57.77; H, 5.61; N, 8.61. $C_{29}H_{34}N_4O_2$ x 1.6 CF_3CO_2H x 0.9 H_2OはC, 57.79; H, 5.63; N, 8.37 %である。$[\alpha]_D^{20}$ = -27.83度[c 0.873, MeOH].

【０１１４】

化合物３５：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(フェニルアセチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化５６】

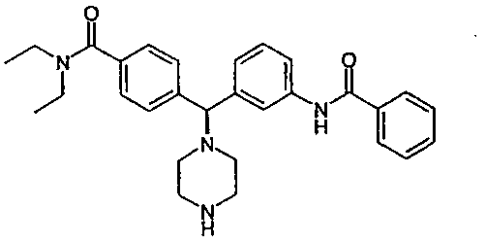


ジクロロメタン(8 mL)中の中間体5b (120 mg)溶液に、フェニルアセチルクロリド(41 μL; 1.2当量)およびトリエチルアミン(43 μL; 1.2当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸(1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～40% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物35 (46 mg, 25%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.05 (t, J = 6.81Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.80Hz, 3H), 2.50-2.67 (m, 4H), 3.16-3.25 (m, 6H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 6H), 7.52 (d, J = 7.85Hz, 2H), 7.84-7.87 (m, 1H).実験値: C, 60.56; H, 6.08; N, 8.65. $C_{30}H_{36}N_4O_2$ x 2.4 H_2O x 0.9 CF_3COOHはC, 60.58; H, 6.67; N, 8.89 %である。$[\alpha]_D^{20}$ = -17.21度[c 0.825, MeOH].

【０１１５】

化合物３６：4-[(S)-[3-(ベンゾイルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化５７】

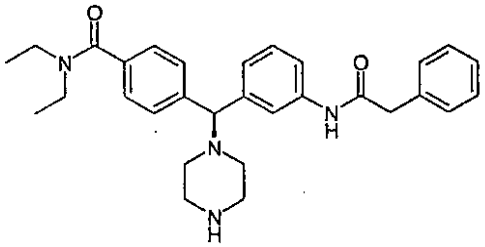


ピリジン(3 mL)中の中間体5a (111 mg)溶液に、ベンゾイルクロリド(31 g; 1.2当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そして粗生成物をジクロロメタン中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～40% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物36 (100 mg, 60%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.74Hz, 3H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 4H), 3.46-3.53 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.10Hz, 2H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 1H).実験値: C, 54.19; H, 5.55; N, 7.85. $C_{29}H_{34}N_4O_2$ x 2.2H_2O x 1.9CF_3COOHはC, 54.20; H, 5.59; N, 7.71%である。$[\alpha]_D^{20}$ = +16.30度[c 1.550, MeOH].

【０１１６】

化合物３７：N,N-ジエチル-4-[(S)-{3-[(フェニルアセチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化５８】

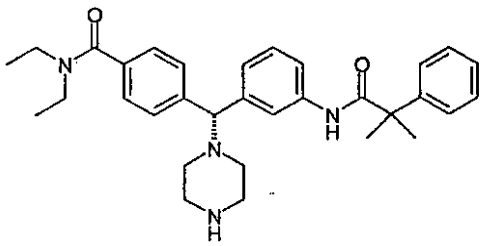


ジクロロメタン(8 mL)中の中間体5a (101 mg)溶液に、フェニルアセチルクロリド(34μL; 1.2当量)およびトリエチルアミン(57μL; 2当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の 12%～35% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物37 (67 mg, 43%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.05 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.69Hz, 3H), 2.52-2.65 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.13 (dt, J = 7.03, 1.71Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 5H), 7.51 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.85-7.87 (m, 1H).実験値: C, 57.21; H, 5.71; N, 7.95. $C_{30}H_{36}N_4O_2$ x 0.9H_2O x 1.8CF_3COOHはC, 57.15; H, 5.65; N, 7.93%である。$[\alpha]_D^{20}$ = +21.60度[c 0.375, MeOH].

【０１１７】

化合物３８：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(2-メチル-2-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化５９】



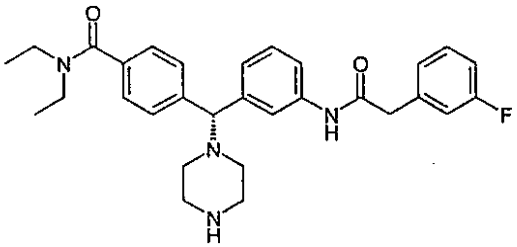
ジメチルホルムアミド(4 mL)中の中間体5b (105 mg)溶液に、α,α-ジメチルフェニル酢酸 (74 g; 2当量)、HATU (156 g; 4当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(173μL; 4当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そして粗生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物38 (51 mg, 31%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 7.66Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.92Hz, 3H), 1.58 (s, 6H), 2.53-2.68 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 6H), 3.44-3.53 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.22Hz, 2H), 7

.71-7.73 (m, 1H).実験値: C, 60.46; H, 6.23; N, 8.18. $C_{32}H_{40}N_4O_2$ x 0.6H_2O x 1.5CF_3COOHはC, 60.53; H, 6.20; N, 8.07%である。[α]$_D^{20}$= -8.58度[c 0.792, MeOH].

【０１１８】

化合物３９：N,N-ジエチル-4-[(R)-(3-{[(3-フルオロフェニル)アセチル]アミノ}フェニル)(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化６０】

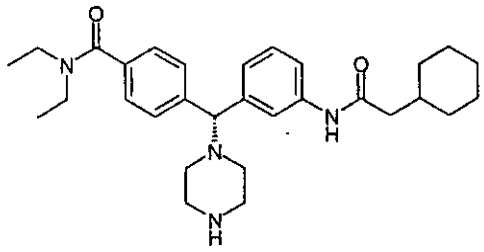


ジメチルホルムアミド(4 mL)中の中間体5b (105 mg)溶液に、3-フルオロ-フェニル酢酸 (76 g; 2当量)、HATU (141 g; 1.5当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(173μL; 4当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、DMFを濃縮し、そして粗生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物39 (91 mg, 50%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.05 (t, J = 6.70Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.71Hz, 3H), 2.50-2.69 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 6H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.96 (td, J = 8.59, 2.73Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.85Hz, 1H), 7.25 (t, J = 1.80Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.86 (t, J = 1.65Hz, 1H).実験値: C, 57.56; H, 5.65; N, 8.21. $C_{30}H_{35}N_4O_2F$ x 1.2H_2O x 1.4CF_3COOHはC, 57.61; H, 5.72; N, 8.19%である。[α]$_D^{20}$= -23.52度[c 0.863, MeOH].

【０１１９】

化合物４０：4-[(R)-{3-[(シクロヘキシルアセチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化６１】



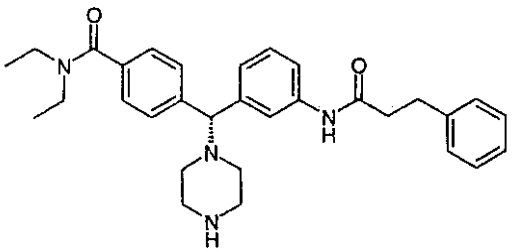
ジメチルホルムアミド(4 mL)中の中間体5b (96 mg)溶液に、シクロヘキシル酢酸 (58 g; 2当量)、HATU (117 g; 1.5当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(143 μL; 4当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そして粗生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中

の10％～45％アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物40 (59 mg, 40％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 0.95-1.03 (m, 2H), 1.03-1.08 (m, 3H), 1.16-1.21 (m, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 6H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.19 (d, J = 7.14Hz, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 7.14 (dt, J = 7.18, 1.59Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.66Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.02, 1.96Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.30Hz, 2H). $[\alpha]_D^{20}$ = -14.43度[c 0.420, MeOH].

【０１２０】

化合物４１：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化６２】

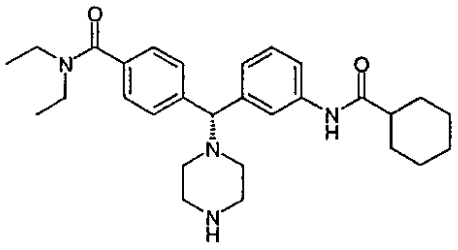


ジメチルホルムアミド(3 mL)中の中間体5b (128 mg)溶液に、ヒドロ桂皮酸(49 g; 1.2当量)、HATU (156 g; 1.5当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(190 μL; 4当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そして粗生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより２回、0.1％トリフルオロ酢酸を含む水中の10％～45％アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物41 (24 mg, 12％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.88Hz, 3H), 2.61 (t, J = 7.66Hz, 2H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, J = 7.66Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 6H), 7.30 (d, J = 8.30Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.20Hz, 2H). $[\alpha]_D^{20}$ = -14.34度[c 0.442, MeOH].

【０１２１】

化合物４２：4-[(R)-{3-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化６３】



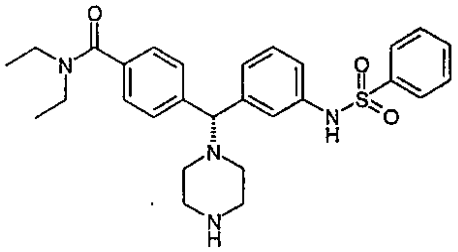
ジメチルホルムアミド(5 mL)中の中間体5b (150 mg)溶液に、シクロヘキサンカルボン酸(50 g; 1.2当量)、HATU (182 g; 1.5当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(222 μL; 4当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そして粗生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロ

ロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1％トリフルオロ酢酸を含む水中の10％～45％アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物42 (41 mg, 18％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.83Hz, 3H), 1.19 (t, J = 3.83Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 5H), 2.31 (tt, J = 11.69, 3.25Hz, 1H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.20-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.87 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -21.39度[c 0.345, MeOH].

【０１２２】

化合物４３：N,N-ジエチル-4-[(R)-{3-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化６４】

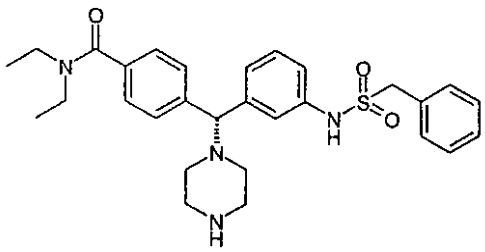


ジクロロメタン(10 mL)中の中間体5b (110 mg)溶液にベンゼンスルホニルクロリド(33 μL; 1.1当量)およびトリエチルアミン(108 μL; 3.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1％トリフルオロ酢酸を含む水中の10％～40％ アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物43 (60 mg, 35％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.44Hz, 3H), 1.20 (t, J = 6.44Hz, 3H), 2.47-2.57 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 6H), 3.43, 3.53 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.06-7.65 (m, 2H).実験値: C, 53.38; H, 5.29; N, 8.22. $C_{28}H_{34}N_4O_3S$ x 1.6 CF_3CO_2H x 0.7 H_2OはC, 53.40; H, 5.31; N, 7.98 ％である。$[\alpha]_D^{20}$ = -7.45度[c 0.845, MeOH].

【０１２３】

化合物４４：4-[(R)-{3-[(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化６５】



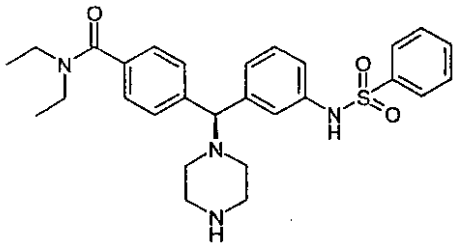
ピリジン(3 mL)中の中間体5b (82 mg)溶液に、α-トルエン スルホニルクロリド(40 g; 1.2当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、

そして粗生成物をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～40%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物44 (47 mg, 36%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.01 (t, J = 6.91Hz, 3H), 1.18 (t, J = 6.75Hz, 3H), 2.56-2.66 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 6H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.96, 2.25, 1.12Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.02Hz, 2H).実験値: C, 55.53; H, 5.52; N, 8.11. $C_{29}H_{36}N_4O_3$ x $1.1H_2O$ x $0.6CF_3COOH$はC, 55.57; H, 5.58; N, 7.95%である。$[\alpha]_D^{20}$ = -7.23度[c 0.844, MeOH].

【０１２４】

化合物４５：N,N-ジエチル-4-[(S)-{3-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化６６】

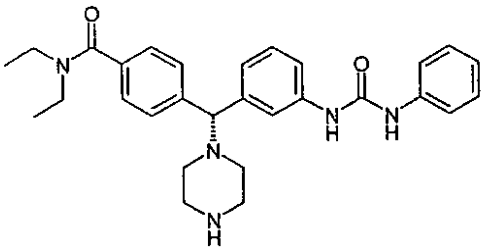


ピリジン(2 mL)中の中間体5a (108 mg)溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド(38 μL; 1.3当量)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そして粗生成物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～40% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物45 (86 mg, 50%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.69Hz, 3H), 1.20 (t, J = 6.69Hz, 3H), 2.46-2.56 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 6.83 (dt, J = 7.59, 1.67Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.62Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.10Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H).実験値: C, 51.87; H, 5.04; N, 7.59. $C_{28}H_{34}N_4O_3S$ x $0.7H_2O$ x $1.9CF_3COOH$はC, 51.90; H, 5.11; N, 7.61%である。$[\alpha]_D^{20}$ = +6.43度[c 0.917, MeOH].

【０１２５】

化合物４６：4-[(R)-{3-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化６７】

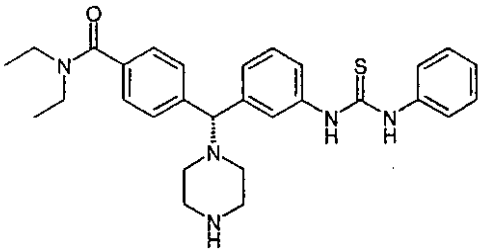


ジクロロメタン(3 mL)中の中間体5b (110 mg)溶液に、フェニルイソシアネート(31 μL; 1.2当量)およびトリエチルアミン(1滴)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、トリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の12%～35% アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物46 (64 mg, 38%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.69Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.93Hz, 3H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 6H), 3.44-3.51 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.99 (tt, J = 7.37, 1.12Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.52Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.76 (t, J = 1.76Hz, 1H).実験値: C, 54.42; H, 5.28; N, 9.67. $C_{29}H_{35}N_5O_2$ x $0.8H_2O$ x $2.0CF_3COOH$はC, 54.44; H, 5.34; N, 9.62%である。$[\alpha]_D^{20}$ = -28.95度[c 0.836, MeOH].

【０１２６】

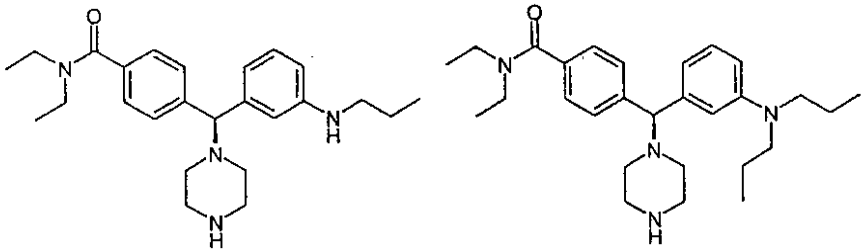
化合物４７：4-[(R)-{3-[(アニリノカルボノチオイル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化６８】

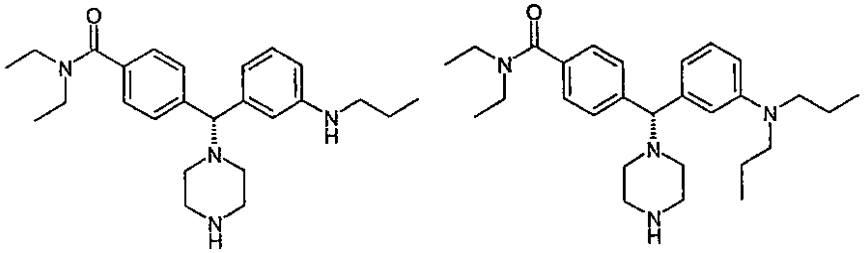


ジクロロメタン(3 mL)中の中間体5b (115 mg)溶液に、フェニルイソチオシアネート(35 μL; 1.2当量)およびトリエチルアミン(１滴)を添加した。反応物を室温で窒素下、撹拌した。18時間後、反応物を濃縮し、そして順相クロマトグラフィーによりヘキサン中の35%アセトンで溶出させて精製した。純粋な画分を濃縮し、そしてジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、ここでトリフルオロ酢酸 (1 mL)を反応物に添加し、そしてboc基の除去が完了するまで18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。この水溶液を２回ジクロロメタンで抽出し、そして合体した有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の12%～35%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物48 (33 mg, 18%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.07 (t, J = 6.5Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.8Hz, 3H), 2.54-2.81 (m, 3H), 3.18-3.29 (m, 7H), 3.46-3.58 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 7H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.84 (t, J = 1.8Hz, 1H)

【０１２７】
化合物４８：N,N-ジエチル-4-[(S)-1-ピペラジニル[3-(プロピルアミノ)フェニル]メチル]ベンズ-アミドおよび化合物４９：4-[(S)-[3-(ジプロピルアミノ)フェニル]-1-ピペラジニルメチル]-N,N-ジエチルベンズアミド
【化６９】



化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5a (208 mg, 0.45 mmol)、プロピオンアルデヒド(0.036 mL, 0.50 mmol)およびデカボラン(16.4 mg, 0.13 mmol)を使用することにより、化合物48 (174 mg, 52%収率)および化合物49 (43.5 mg, 12%収率)をそれらのTFA塩として得た。各々の化合物をCH_3CN/H_2Oから凍結乾燥し、無色固体を得た。化合物48: 純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) δ1.01 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.09 (br t, J = 6.7Hz, 3H), 1.22 (br t, J = 6.3Hz, 3H), 1.69 (セクステット, J = 7.6Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 3.20-3.29 (m, 8H), 3.52 (br q, J = 6.4Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 2H). 実験値: C, 51.41; H, 5.79; N, 7.98. $C_{25}H_{36}N_4O$ x 0.8 H_2O x 2.4 CF_3COOHはC, 51.38; H, 5.79; N, 8.04%である。$[\alpha]_D^{20}$=+7.18度[c 1.64, MeOH].
化合物４９：純度(HPLC): > 82%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) δ0.83 (t, J = 7.3Hz, 6H), 1.04 (br t, J = 6.4Hz, 3H), 1.18 (br t, J = 6.5Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 4H), 2.63 (d, J = 5.1Hz, 4H), 3.14-3.28 (m, 6H), 3.43-3.52 (m, 6H), 4.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.66 (s, 1H).
【０１２８】
化合物５０：N,N-ジエチル-4-[(R)-1-ピペラジニル[3-(プロピルアミノ)フェニル]メチル]ベンズ-アミドおよび化合物５１：4-[(R)-[3-(ジプロピルアミノ)フェニル]-1-ピペラジニルメチル]-N,N-ジエチルベンズアミド
【化７０】



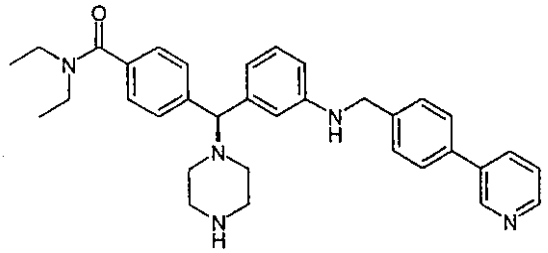
化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5b (404 mg, 0.87 mmol)、プロピオンアルデヒド(0.069 mL, 0.96 mmol)およびデカボラン(31.7 mg, 0.26 mmol)を使用することにより、化合物50 (217 mg, 34%収率)および化合物51 (128 mg, 19%収率)をそれらのTFA塩として得た。各々の化合物をCH_3CN／H_2Oから凍結乾燥し、少し黄色の固体として化合物50および無色固体として化合物51を得た。化合物50: 純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) δ1.01 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.09 (br t, J = 6.8Hz, 3H), 1.22 (br t, J = 7.0Hz, 3H), 1.70 (セクステット, J = 7.6Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 3.20-3.29 (m, 8H), 3.52 (br q, J = 6.7Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 7.21 (ddd, J = 7.8, 2.3, 1.3Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 2H). 実験値: C, 46.23; H, 5.02; N, 6.58. $C_{25}H_{36}N_4O$ x 1.0 H_2O x 3.6 CF_3COOHはC, 46.20; H, 5.01; N, 6.69%である。$[\alpha]_D^{18}$=-2.6度[c 0.657, M

eOH].
化合物51: 純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) δ0.83 (t, J = 7.4Hz, 6H), 1.04 (br t, J = 6.6Hz, 3H), 1.18 (br t, J = 6.8Hz, 3H), 1.29-1.44 (m, 4H), 2.62 (d, J = 4.5Hz, 4H), 3.15-3.29 (m, 6H), 3.42-3.55 (m, 6H), 4.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 4H), 7.67 (s, 1H). 実験値: C, 45.63; H, 5.04; N, 6.21. $C_{28}H_{42}N_4O$ x 1.5 H_2O x 4.2 CF_3COOHはC, 45.70; H, 5.18; N, 5.86%である。[α]$_D^{17}$=-6.3度[c 0.914, MeOH].

【０１２９】

化合物５２：N,N-ジエチル-4-[(S)-1-ピペラジニル[3-[[[4-(3-ピリジニル)フェニル]メチル]-アミノ]フェニル]メチル]ベンズアミド

【化７１】

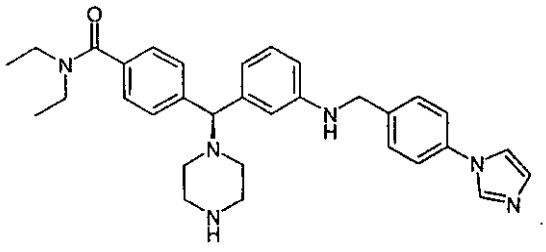


化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5a (205 mg, 0.44 mmol)、4-(3-ピリジニル)ベンズアルデヒド(88.7 mg, 0.48 mmol)およびデカボラン(16.4 mg, 0.13 mmol)を使用することにより、化合物52 (266 mg, 61%収率)をそのTFA塩として得た。この物質をCH_3CN/H_2Oから凍結乾燥し、少し黄色の固体を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.07 (br t, J = 6.9Hz, 3H), 1.20 (br t, J = 6.6Hz, 3H), 2.65 (br s, 4H), 3.21 (br s, 6H), 3.49 (br q, J = 7.2Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 8.1, 1.5Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 8.0, 5.7Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.2Hz, 1H), 9.14 (s, 1H). 実験値: C, 53.11; H, 4.81; N, 7.56. $C_{34}H_{39}N_5O$ x 0.5 H_2O x 3.3 CF_3COOHはC, 53.06; H, 4.75; N, 7.62%である。[α]$_D^{18}$=+10.7度[c 1.43, MeOH].

【０１３０】

化合物５３：N,N-ジエチル-4-[(S)-[3-[[[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]メチル]アミノ]-フェニル]-1-ピペラジニルメチル]ベンズアミド

【化７２】



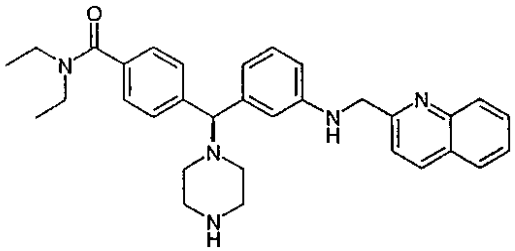
化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5a (206 mg, 0.44 mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(83.6 mg, 0.49 mmol)およびデカボラン(16.4 mg, 0.13 mmol)を使用することにより、化合物53 (181 mg, 42%収率)をそのTFA塩として得た。この物質をCH_3CN/H_2Oから凍結乾燥し、無色固体を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.09 (br t, J = 6.7Hz, 3H), 1.21 (br t, J = 6.7Hz, 3H), 2.63 (br s, 4H), 3.15-3.28 (m, 6H), 3.51 (q, J = 6.1Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6H

z, 2H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). 実験値: C, 51.44; H, 4.89; N, 9.63. $C_{32}H_{38}N_6O$ x 1.2 H_2O x 3.0 CF_3COOHはC, 51.49; H, 4.94; N, 9.48%である。$[\alpha]_D^{17}$=-2.1度[c 0.872, MeOH].

【０１３１】

化合物５４：N,N-ジエチル-4-[(S)-1-ピペラジニル[3-[(2-キノリニルメチル)アミノ]フェニル]-メチル]ベンズアミド

【化７３】

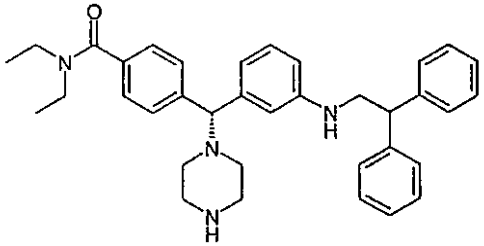


化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5a (209 mg, 0.45 mmol)、2-キノリンカルボキシアルデヒド(77.6 mg, 0.49 mmol)およびデカボラン(16.4 mg, 0.13 mmol)を使用することにより、化合物54 (162 mg, 38%収率)をそのTFA塩として得た。この物質をCH_3CN/H_2Oから凍結乾燥し、黄色固体を得た。純度(HPLC): > 98%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.07 (br t, J = 6.7Hz, 3H), 1.23 (br t, J = 6.6Hz, 3H), 2.59 (br s, 4H), 3.18 (br t, J = 4.4Hz, 6H), 3.52 (br q, J = 7.2Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 6.58 (dd, J = 7.9, 2.1Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.09 (td, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.87 (d, J = 8.6Hz, 1H). 実験値: C, 50.15; H, 4.57; N, 7.46. $C_{32}H_{37}N_5O$ x 1.1 H_2O x 3.6 CF_3COOHはC, 50.20; H, 4.60; N, 7.47%である。$[\alpha]_D^{17}$=+20.8度[c 0.726, MeOH].

【０１３２】

化合物５５：4-[(R)-[3-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]フェニル]-1-ピペラジニルメチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化７４】

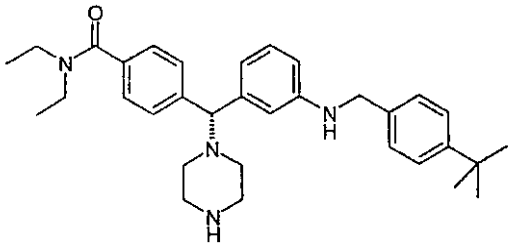


化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5b (251 mg, 0.54 mmol)、ジフェニルアセトアルデヒド(0.11 mL, 0.62 mmol)およびデカボラン(21.6 mg, 0.18 mmol)を使用することにより、化合物55 (186 mg, 39%収率)をそのTFA塩として得た。この物質をCH_3CN／H_2Oから凍結乾燥し、白色固体を得た。純度(HPLC): > 96%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.06 (br t, J = 7.0Hz, 3H), 1.22 (br t, J = 7.0Hz, 3H), 2.65 (br s, 4H), 3.19-3.28 (m, 6H), 3.51 (br q, J = 7.2Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.6Hz, 2H), 4.24 (t, J = 7.6Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.1, 1.5Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 10H), 7.55 (d, J = 8.2Hz, 2H). 実験値: C, 56.89; H, 5.33; N, 6.32. $C_{36}H_{42}N_4O$ x 0.7 H_2O x 2.8 CF_3COOHはC, 56.87; H, 5.30; N, 6.38%である。$[\alpha]_D^{18}$=+2.5度[c 1.023, MeOH].

【０１３３】

化合物５６：4-[(R)-[3-[[[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-

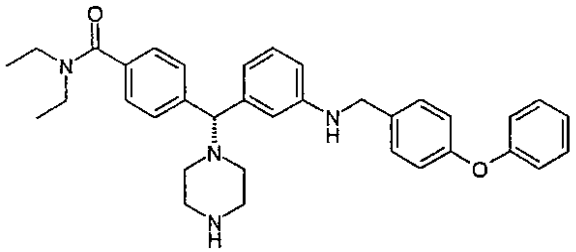
1-ピペラジニルメチル]-N,N-ジエチルベンズアミド
【化７５】



化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5b (254 mg, 0.54 mmol)、4-(1,1-ジメチルエチル)ベンズアルデヒド(0.10 mL, 0.60 mmol)およびデカボラン(21.6 mg, 0.18 mmol)を使用することにより、化合物56 (326 mg, 70%収率)をそのTFA塩として得た。この物質をCH_3CN/H_2Oから凍結乾燥し、白色固体を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.09 (br t, J = 6.7Hz, 3H), 1.22 (br t, J = 6.5Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.63 (br s, 4H), 3.21-3.27 (m, 6H), 3.52 (br q, J = 7.0Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 7H), 7.40 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0Hz, 2H). 実験値: C, 49.54; H, 4.95; N, 5.67. $C_{33}H_{44}N_4O$ x 0.7 H_2O x 4.2 CF_3COOHはC, 49.52; H, 4.98; N, 5.58%である。$[\alpha]_D^{19}$=-9.23度[c 1.387, MeOH].

【０１３４】

化合物５７：N,N-ジエチル-4-[(R)-[3-[[(4-フェノキシフェニル)メチル]アミノ]フェニル]-1-ピペラジニルメチル]ベンズアミド
【化７６】

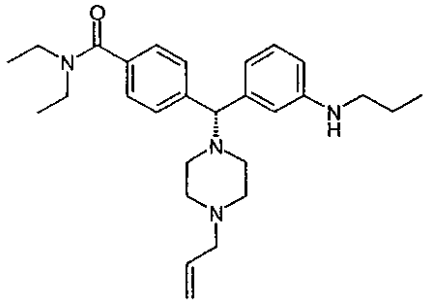


化合物17と同様の方法を使用し、そして中間体5b (252 mg, 0.54 mmol)、4-フェノキシベンズアルデヒド(0.10 mL, 0.59 mmol)およびデカボラン(21.6 mg, 0.18 mmol)を使用することにより、化合物57 (269 mg, 56%収率)をそのTFA塩として得た。この物質をCH_3CN／H_2Oから凍結乾燥し、白色固体を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.07 (br t, J = 6.4Hz, 3H), 1.21 (br t, J = 6.4Hz, 3H), 2.60 (br s, 4H), 3.17-3.27 (m, 6H), 3.51 (br q, J = 6.6Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.46 (d, J = 8.0Hz, 2H). 実験値: C, 58.02; H, 5.40; N, 6.77. $C_{35}H_{40}N_4O_2$ x 0.5 H_2O x 2.3 CF_3COOHはC, 58.01; H, 5.32; N, 6.83%である。$[\alpha]_D^{17}$=-19.7度[c 1.340, MeOH].

【０１３５】

化合物５８：N,N-ジエチル-4-[(R)-[4-(2-プロペニル)-1-ピペラジニル][3-(プロピルアミノ)-フェニル]メチル]ベンズアミド

【化７７】

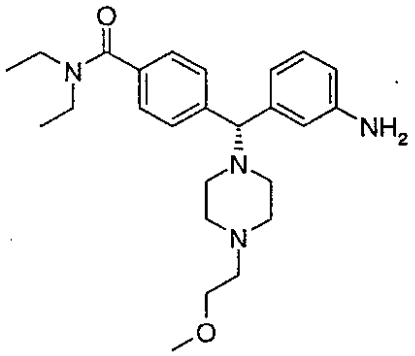


CH_3CN (4 mL)中の化合物50 (54.8 mg, 0.13 mmol)溶液を０℃に冷やした。トリエチルアミン(22.4 μL, 0.16 mmol)および臭化アリル(11.6 μL, 0.13 mmol)を添加し、そして反応物を室温に温め、そして2.5時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、そして残留物をCH_2Cl_2中に溶解し、そして２回水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の5%～50%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、吸湿性の白色固体として化合物58 (54 mg, 51%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^1H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.01 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.09 (br t, J = 6.6Hz, 3H), 1.22 (br t, J = 6.7Hz, 3H), 1.70 (セクステット, J = 7.6Hz, 2H), 2.38 (br s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 3.12-3.29 (m, 6H), 3.44-3.57 (m, 4H), 3.78 (d, J = 7.0Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.57-5.63 (m, 2H), 5.87-6.00 (m, 1H), 7.20 (dt, J = 7.4, 1.9Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 2H). 実験値: C, 51.99; H, 5.85; N, 7.25. $C_{28}H_{40}N_4O$ x 0.8 H_2O x 2.7 CF_3COOHはC, 52.04; H, 5.79; N, 7.27%である。 $[\alpha]_D^{17}$=-2.6度[c 1.03, MeOH].

【０１３６】

化合物５９：4-{(R)-(3-アミノフェニル)[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-N,N-ジエチルベンズアミド

【化７８】



５mLマイクロ波バイアルに、DMF (4 mL)中の中間体4b (1.7 g; 4.29 mmol)を添加し、引き続き炭酸カリウム(1.19 g; 8.58 mmol)および2-ブロモエチルメチルエーテル(0.53 mL; 5.58 mmol)を添加した。反応混合物を130℃で15分間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、引き続き水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の４%メタノールで溶出させて、所望の生成物を得た(0.9 g; 46%収率)。

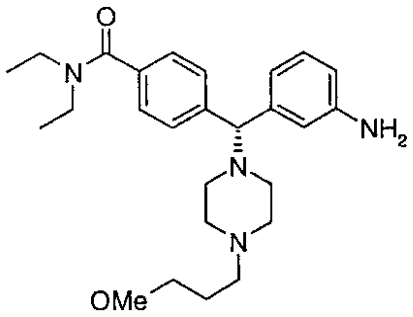
上記生成物をエタノール／THF／水／NH_4Cl (2.1 mL)の混合物中に溶解し、そして鉄(1.1 g; 19.8 mmol)を添加した。反応混合物を90℃に５時間加熱し、次いで室温に冷まし、セライトパッド上で濾過し、そして減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、そして水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の２%メタノールおよび１%

NH_4OHで溶出させて、化合物59(620 g; 74%収率)を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^1H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 0.99 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.12 (t, J = 6.54Hz, 3H), 3.08-3.17 (br s, 3H), 3.18-3.23 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.32 (m, 3H), 3.44-3.51 (br s, 1H), 3.59-3.64 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.42Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.47-7.54 (br s, 3H), 7.59 (d, J = 7.62Hz, 1H). 実験値: C, 52.41; H, 7.54; N, 9.16. $C_{25}H_{36}N_4O_2$ x 3.2HCl x 1.8H_2OはC, 52.34; H, 7.52; N, 9.77%である。$[\alpha]_D^{17}$=-7.0度[c 0.50, MeOH].

【０１３７】

化合物６０：4-{(R)-(3-アミノフェニル)[4-(3-メトキシプロピル)ピペラジン-1-イル]メチル}-N,N-ジエチルベンズアミド

【化７９】



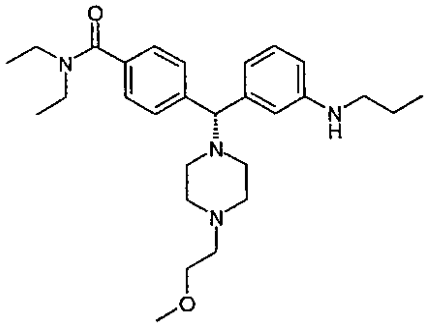
５mLマイクロ波バイアルに、DMF (3 mL)中の中間体4b (1.7 g; 4.29 mmol)を添加し、引き続き炭酸カリウム(1.19 g; 8.58 mmol)および1-ブロモ-3-メトキシプロパン(0.85 g; 5.58 mmol)を添加した。反応混合物を130℃で15分間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、引き続き水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の３％メタノールで溶出させて、所望の生成物を得た(1.67 g; 83%収率)。

上記生成物をエタノール／THF／水／NH_4Cl (3.5 mL)の混合物中に溶解し、そして鉄(2.0 g; 35.6 mmol)を添加した。反応混合物を90℃に５時間加熱し、次いで室温に冷まし、セライトパッド上で濾過し、そして減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、そして水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の２％ メタノールおよび１％ NH_4OHで溶出させて、化合物60 (240 mg + 140 mg (93%純度); 24%収率)を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^1H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 0.98 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 3.12-3.16 (br s, 3H), 3.17-3.21 (m, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.41-3.46 (br s, 1H), 3.47-3.54 (br s, 3H), 5.38 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.03Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.62Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.91Hz, 1H), 7.52-7.57 (br s, 3H), 7.59-7.66 (br s, 1H). 実験値: C, 50.17; H, 7.48; N, 8.70. $C_{26}H_{38}N_4O_2$ x 4.0HCl x 2.1H_2OはC, 50.18; H, 7.48; N, 9.00%である。$[\alpha]_D^{17}$=-7.1度[c 0.52, MeOH].

【０１３８】

化合物６１：N,N-ジエチル-4-[(R)-[4-(2-メトキシエチル)-1-ピペラジニル][3-(プロピルアミノ)-フェニル]メチル]ベンズアミド

【化８０】

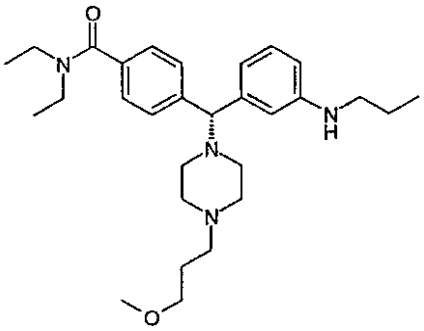


メタノール(5 mL)中の化合物59 (93.0 mg, 0.22 mmol)、プロピオンアルデヒド(0.016 mL, 0.22 mmol)およびデカボラン(8.0 mg, 0.065 mmol)の溶液を、室温で16時間撹拌した。反応物を濃縮し、次いで溶出剤として4:1 CH_2Cl_2:MeOHを用いてシリカゲルのショートプラグで濾過した。適当な画分を濃縮し、そして残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の5%～50%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、吸湿性の少し黄色の固体として化合物61 (90 mg, 51%収率)を得た。純度(HPLC): > 95%; 光学純度(キラルHPLC): > 93%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.01 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.09 (br t, J = 6.9Hz, 3H), 1.22 (br t, J = 6.6Hz, 3H), 1.70 (セクステット, J = 7.6Hz, 2H), 2.44 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 3.19-3.28 (m, 5H), 3.34-3.40 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.52 (br q, J = 6.6Hz, 4H), 3.68-3.73 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 2H). 実験値: C, 50.65; H, 6.08; N, 7.02. $C_{28}H_{42}N_4O_2$ x 1.4 H_2O x 2.6 CF_3COOHはC, 50.58; H, 6.06; N, 7.11%である。[α]$_D^{18}$=-0.6度[c 0.688, MeOH].

【０１３９】

化合物６２：N,N-ジエチル-4-[(R)-[4-(3-メトキシプロピル)-1-ピペラジニル][3-(プロピル-アミノ)フェニル]メチル]ベンズアミド

【化８１】



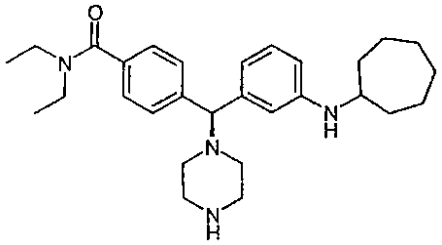
化合物61と同様の方法を使用し、そして化合物60 (86.0 mg, 0.20 mmol)、プロピオンアルデヒド(0.014 mL, 0.19 mmol)およびデカボラン(7.2 mg, 0.059 mmol)を使用することにより、化合物62 (89 mg, 55%収率)をそのTFA塩として得た。この物質をCH_3CN/H_2Oから凍結乾燥し、吸湿性の少し黄色の固体を得た。純度(HPLC): > 97%; 光学純度(キラルHPLC): > 93%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) δ 1.01 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.09 (br t, J = 6.6Hz, 3H), 1.22 (br t, J = 6.6Hz, 3H), 1.70 (セクステット, J = 7.6Hz, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.39 (br s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 3.15-3.28 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 6H), 4.55 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.0Hz, 2H). 実験値: C, 53.22; H, 6.76; N, 7.48. $C_{29}H_{44}N_4O_2$ x 2.0 H_2O x 2.0 CF_3COOHはC, 53.22; H, 6.77; N, 7.52%である。[α]$_D^{17}$=-1.5.度[c 0.779, MeOH].

【０１４０】

化合物６３：4-[(S)-[3-(シクロヘプチルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-

N,N-ジエチルベンズアミド

【化８２】

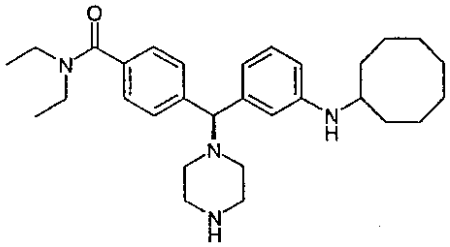


中間体5aを用いる以外、化合物24について使用される方法に従って合成した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物63を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.54Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.13 (dt, J = 7.37, 1.68Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.20Hz, 2H). 実験値: C, 52.27; H, 5.72; N, 6.94. $C_{29}H_{42}N_4O$ x 0.4H_2O x 2.9TFAはC, 52.21; H, 5.75; N, 7.00%である。 $[\alpha]_D^{20}$ = +8.69度[c 0.61, MeOH].

【０１４１】

化合物６４：4-[(S)-[3-(シクロオクチルアミノ)フェニル](ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化８３】

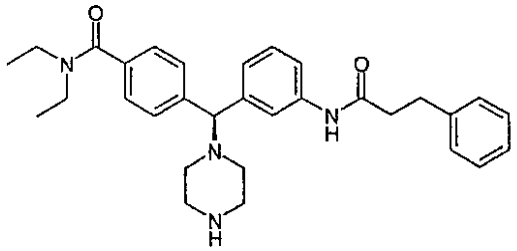


中間体5aを用いる以外、化合物25について使用される方法に従って合成した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物64を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.69Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.60-1.76 (m, 5H), 180-190 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.81, 2.15, 0.98Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.47Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.81Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H). 実験値: C, 53.11; H, 6.01; N, 6.85. $C_{30}H_{44}N_4O$ x 0.5H_2O x 2.8TFAはC, 53.12; H, 5.00; N, 6.96%である。$[\alpha]_D^{20}$ = +8.09度[c 0.45, MeOH].

【０１４２】

化合物６５：N,N-ジエチル-4-[(S)-{3-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

【化８４】

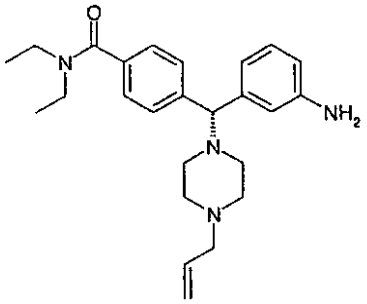


中間体5aを用いる以外、化合物41について使用される方法に従って合成した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の25％メタノールからジクロロメタン中の40％メタノールに上げて溶出させて精製した。生成物をジエチルエーテル中の2M HClを用いて塩酸塩に変換し、無色固体として化合物65を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; ^{1}H NMR (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.88Hz, 3H), 2.61 (t, J = 7.66Hz, 2H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, J = 7.66Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 6H), 7.30 (d, J = 8.30Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.20Hz, 2H). 実験値: C, 61.14; H, 6.86; N, 9.10. $C_{31}H_{38}N_4O_2$ x 2.9HCl x 0.3H_2OはC, 61.06; H, 6.86; N, 9.19％である。[α]$_D^{20}$ = -0.96度[c 0.73, MeOH].

【０１４３】

化合物６６：4-[(R)-(3-アミノフェニル)[4-(2-プロペニル)-1-ピペラジニル]メチル]-N,N-ジエチル-ベンズアミド

【化８５】



マイクロ波バイアルにおけるアセトン(2 mL)中の中間体4b (212 mg)溶液に、炭酸セシウム(261 g; 1.5当量)および臭化アリル(55 μL, 1.2当量)を添加した。反応物を120℃に５分間加熱し、次いで濃縮した。残留物をジクロロメタン(20 mL)中に溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL)および水 (20 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン中の30％～50％アセトン溶出させて精製し、無色泡状物としてアリル化された生成物(191 mg, 82％収率)を得た。

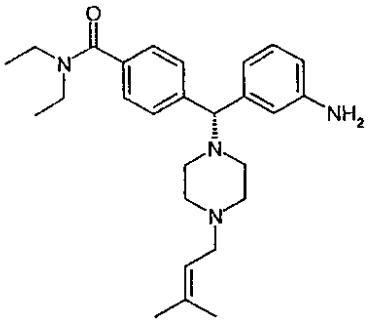
上記生成物をエタノール／テトラヒドロフラン／水／飽和塩化アンモニウム(2 mL, 4:2:1:1比)の混合物中に溶解し、そしてマイクロ波バイアルに置いた。この溶液に、鉄(26 mg, 1.1当量)を添加し、そして反応物を140℃で10分間加熱した。反応物をセライトで濾過し、そしてジクロロメタン／飽和重炭酸ナトリウムを添加した。有機層を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン中の30％～50％アセトンで溶出させて精製し、無色泡状物として化合物66 (101 mg, 53％収率)を得た。純度(HPLC): > 99％; 光学純度(キラルHPLC): > 99％; (400MHz、CDCl3) 1.06-1.15 (m, 3H), 1.16-1.27 (m, 3H) , 2.30-2.60 (m, 6H), 3.00 (d, J = 6.32Hz, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 5.11-5.20 (m, 2H), 5.85 (ddt, J = 17.16Hz, 10.25Hz, 6.57Hz, 1H), 6.52 (ddd, J = 7.82Hz, 2.25Hz, 1.07Hz, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.64Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.21Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.20Hz, 2H). 実験値: C, 58.49; H, 7.24; N, 10.49. $C_{25}H_{34}N_4O$ x 3.0 HCl, 0.2 $C_4H_{10}O$はC, 58.38; H, 7.41; N, 10.56 ％である。[α]$_D^{20}$

= +6.09度[c 0.852, MeOH]

【０１４４】

化合物６７：4-[(R)-(3-アミノフェニル)[4-(3-メチル-2-ブテニル)-1-ピペラジニル]メチル]-N,N-ジエチル-ベンズアミド

【化８６】

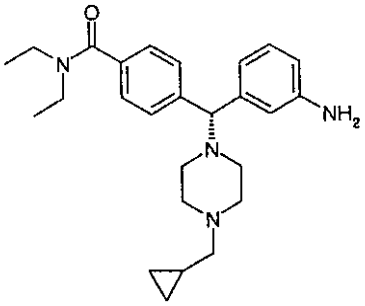


1-ブロモ-3-メチルブタ-2-エンを臭化アリルの代りに用いる以外、化合物66の方法に従って合成した。中間体4b 206 mgから、化合物67 95 mgを得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; (400MHz、CD_3OD) 1.06 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.13-2.77 (m, 8H) , 2.96 (d, J = 7.54Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 6.51 (d, J = 7.67Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.68Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (t, J = 7.67Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.23Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.68Hz, 2H). 実験値: C, 56.55; H, 7.33; N, 9.59. $C_{27}H_{38}N_4O$ x 3.8HCl, 0.1 H_2O, 0.1 $C_{10}H_4O$はC, 56.51; H, 7.44; N, 9.62 %である。 $[\alpha]_D^{20}$ = +5.68度[c 0.545, MeOH]

【０１４５】

化合物６８：4-[(R)-(3-アミノフェニル)[4-(シクロプロピルメチル)-1-ピペラジニル]メチル]-N,N-ジエチル-ベンズアミド

【化８７】



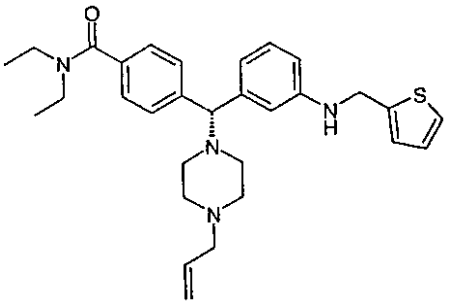
1,2-ジクロロエタン中の中間体4b (198 mg)溶液に、シクロプロパンカルボキシアルデヒド(75 μL, 2当量)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(212 mg, 2当量)を添加した。反応物を室温で20時間撹拌し、これをジクロロメタン(20 mL)で希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム (10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をエタノール／テトラヒドロフラン／水／飽和塩化アンモニウム(2 mL, 4:2:1:1比)の混合物中に溶解し、そしてマイクロ波バイアルに置いた。この溶液に、鉄を添加し、そして反応物を10分間140℃に加熱した。この手順を繰り返し、反応が完了するまで新しい鉄を追加した。反応物をセライトで濾過し、そしてジクロロメタン／飽和重炭酸ナトリウムを添加した。有機層を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、70%アセトン、5%メタノール、3%濃水酸化アンモニウム、22%ヘキサンで溶出させて、無色泡状物として化合物68を得た (50 mg, 2工程の間24%収率)。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; (400MHz、CD_3OD) 0.07-0.13 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 2H), 1.06 (t, J = 6.56Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.84Hz, 3H), 2.24 (d, J = 6.70Hz, 2H), 2.25-2.98 (m, 8H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.41-3.56 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 6.51 (ddd, J = 8.01, 2.34, 0.98Hz, 1H)

, 6.72 (dt, J = 7.62, 1.17Hz, 1H), 6.80 (t, J = 1.95Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.39Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.01Hz, 2H). 実験値: C, 56.28; H, 7.33; N, 9.49. $C_{26}H_{36}N_4O$ x 3.8 HCl, 0.4 $C_4H_{10}O$はC, 56.30; H, 7.50; N, 9.52 %である。$[\alpha]_D^{20}$ = +5.61度[c 0.641, MeOH].

【０１４６】

化合物６９：N,N-ジエチル-4-[(R)-[4-(2-プロペニル)-1-ピペラジニル][3-[(2-チエニルメチル)アミノ]フェニル]メチル]-ベンズアミド

【化８８】

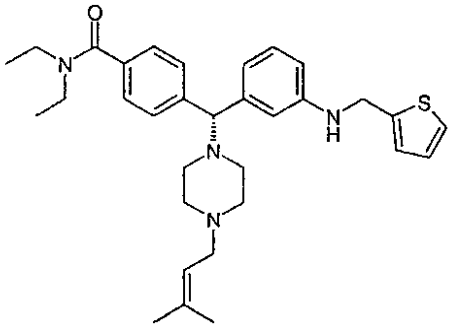


1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の化合物66 (80 mg)溶液に、2-チオフェンカルボキシアルデヒド(22 μL, 1.2当量)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(83 mg, 2当量)および酢酸２滴を添加した。反応物を室温で20時間撹拌し、これをジクロロメタン(20 mL)で希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム (10mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の10%～45%アセトニトリルで溶出させて精製した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得て、そして凍結乾燥し、無色固体として化合物69 (59 mg, 40%収率)を得た。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.74Hz, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.73 (d, J = 7.42Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.54-5.61 (m, 2H), 5.89 (ddt, J = 17.27, 9.82, 7.26Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 7.94, 2.15, 0.78Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 5.08,3.51Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.09 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.21Hz, 2H). 実験値: C, 52.32; H, 5.51; N, 7.16. $C_{30}H_{38}N_4OS$ x 1.6H_2O, 2.3CF_3COOHはC, 52.35; H, 5.52; N, 7.06 %である。$[\alpha]_D^{20}$ = -18.03度[c 0.743, MeOH]

【０１４７】

化合物７０：N,N-ジエチル-4-[(R)-[4-(3-メチル-2-ブテニル)-1-ピペラジニル][3-[(2-チエニルメチル)アミノ]フェニル]メチル]-ベンズアミド

【化８９】



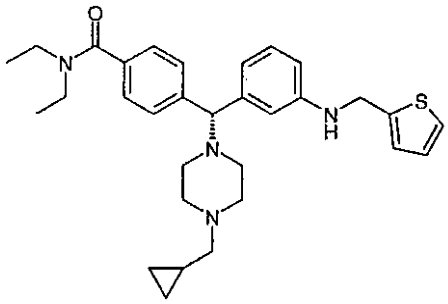
化合物67を用い、そして化合物69について記載の方法を使用して合成した。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; (400MHz、CD_3OD) 1.06 (t, J = 6.61Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.61Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.11-2.27 (m, 2H), 2.89-3.14 (m, 4H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.71 (d, J = 7.93Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 6.56 (ddd, J = 7.94Hz, 2.37Hz, 1.02Hz, 1H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.77 (t, J = 2.20Hz, 1H), 6.91 (

dd, J = 5.07Hz, 3.38Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.77Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.07Hz, 1.19Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.05Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.12Hz, 2H). 実験値: C, 59.49; H, 6.40; N, 7.85. $C_{32}H_{42}N_4O$ x $0.7H_2O$ 1.4 CF_3COOHはC, 59.46; H, 6.42; N, 7.97%である。$[\alpha]_D^{20}$ = -20.30度[c 0.650, MeOH]

【０１４８】

化合物７１：4-[(R)-[4-(シクロプロピルメチル)-1-ピペラジニル][3-[(2-チエニルメチル)アミノ]フェニル]メチル]-N,N-ジエチル-ベンズアミド

【化９０】

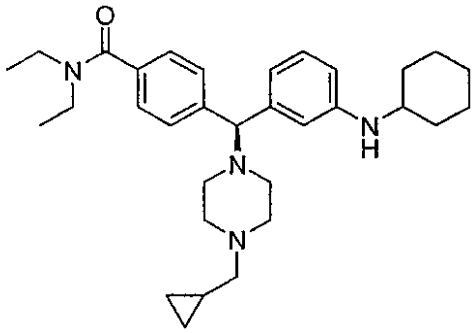


化合物68を用い、そして化合物69について記載の方法を使用して合成した。純度(HPLC): > 99%; 光学純度(キラルHPLC): > 99%; (400 MHz、CD_3OD) 0.39-0.44 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 1H), 1.07-1.11 (m, 3H), 1.22 (t, J = 6.99Hz, 3H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.91-3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 7.49Hz, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 4H), 4.33 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.62 (dd, J = 8.00, 2.44Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.58Hz, 1H), 6.83 (t, J = 1.81Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 5.04, 3.53Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.80Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.00, 122Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.17Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.16Hz, 2H). 実験値: C, 53.58; H, 5.46; N, 7.10. $C_{31}H_{40}N_4OS$ x $0.70H_2O$ $2.4CF_3COOH$はC, 53.55; H, 5.50; N, 6.98%である。$[\alpha]_D^{20}$ = -19.74度[c 0.947, MeOH]

【０１４９】

化合物７２：4-{(S)-[3-(シクロヘキシルアミノ)フェニル][4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９１】



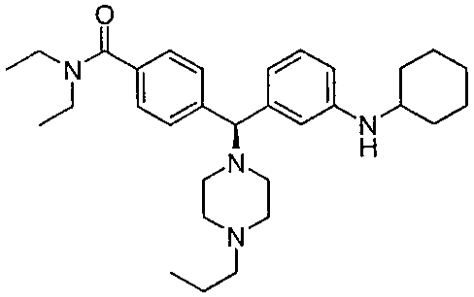
アセトニトリル (8 mL)中の化合物27(250 mg; 0.56 mmol)溶液に、トリエチルアミン(92.7 μL; 0.67 mmol)を添加した。溶液を０℃に冷やし、ブロモメチルシクロプロパン(53.5 μL; 0.56 mmol)を添加した。反応混合物を一晩撹拌し、次いで、減圧下濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の5%メタノールで溶出させて、化合物72 (229 g; 82%収率)を得た。純度 (HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^1H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 0.34-0.40 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 0.99-1.04 (m, 3H), 1.14 (t, J = 6.83Hz, 3H), 1.30-1.35 (m, 6H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.46-2.54 (br s, 1H), 2.95-3.03 (br s, 6H), 3.10-3.18 (br s, 2H), 3.37-3.44 (br s, 5H), 3.54-3.60 (br s, 2H), 7.27-2.31 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.64-7.68 (m,

2H). 実験値: C, 59.91; H, 8.10; N, 10.28. $C_{32}H_{46}N_4O$ x 3.2HCl x 1.1H_2OはC, 60.13; H, 8.10; N, 8.76%である。$[\alpha]_D^{16}$ = +12.4度[c 0.51, MeOH].

【０１５０】

化合物７３：4-[(S)-[3-(シクロヘキシルアミノ)フェニル](4-プロピルピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９２】

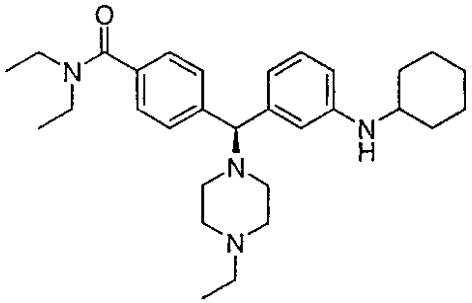


1,2-ジクロロエタン中のプロピオンアルデヒド(40.6 μL; 0.56 mmol)および化合物27(250 mg; 0.56 mmol)の室温の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(380 mg; 1.79 mmol)および酢酸 (31.9 μL; 0.56 mmol)を添加した。反応混合物を一晩撹拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、引き続き水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の５% メタノールで溶出させて、化合物73 (169 g; 62%収率)を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^{1}H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ0.99 (t, J = 7.91Hz, 2H), 1.10-1.16 (m, 3H), 1.28-1.33 (m, 4H), 1.61-1.65 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 4H), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 8H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.52-3.54 (m, 1H), 5.08 (s, 1H) 7.24-7.29 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.42Hz, 1H). 実験値: C, 56.59; H, 7.89; N, 8.25. $C_{31}H_{46}N_4O$ x 4.3HCl x 0.6H_2OはC, 56.56; H, 7.89; N, 8.51%である。$[\alpha]_D^{16}$ = +14.5度[c 0.50, MeOH].

【０１５１】

化合物７４：4-[(S)-[3-(シクロヘキシルアミノ)フェニル](4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９３】

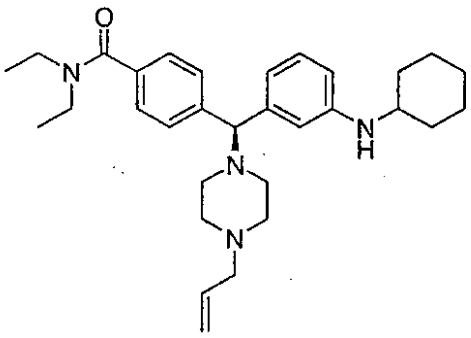


化合物27 (250 mg; 0.56 mmol)を用い、そして化合物72について記載の方法を使用して合成した。163 g; 61%収率を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^{1}H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ0.80 (m, 1H), 1.19 (br s, 11H), 1.59 (m, 2H), 1.88 (br s, 5H), 3.14 (br s, 11H), 3.50 (br s, 4H), 4.11 (m, 1H), 7.31 (br s, 3H), 7.67 (br s, 5H). 実験値: C, 53.63; H, 7.55; N, 8.05. $C_{30}H_{44}N_4O$ x 5.0 HCl x 0.7H_2OはC, 53.65; H, 7.56; N, 8.34%である。$[\alpha]_D^{16}$ = +12.7度[c 0.50, MeOH].

【０１５２】

化合物７５：4-{(S)-(4-アリルピペラジン-1-イル)[3-(シクロヘキシルアミノ)フェニル]メチル}-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９４】

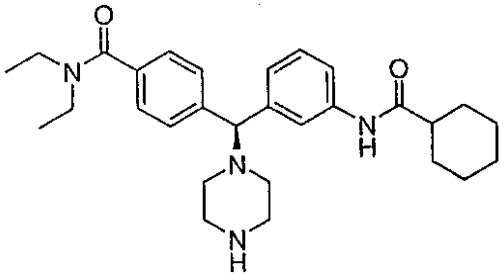


化合物27 (250 mg; 0.56 mmol)を用い、そして化合物72について記載の方法を使用して合成した。240 g; 88%収率を得た。純度(HPLC-215nm): > 97%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^{1}H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 1.00 (t, J = 6.44Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 5H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.94-3.11 (br s, 2H), 3.12-3.19 (br s, 2H), 3.39-3.48 (br s, 7H), 3.75 (d, J = 6.83Hz, 2H), 5.49-5.53 (m, 3H), 5.54 (dd, J = 11.91, 10.54Hz, 1H), 5.87-5.91 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.91Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H). 実験値: C, 56.15; H, 7.58; N, 8.34. $C_{31}H_{44}N_4O$ x 4.4HCl x 0.8 H_2OはC, 56.11; H, 7.60; N, 8.44%である。 $[\alpha]_D^{16}$ = +10.8度[c 0.48, MeOH].

【０１５３】

化合物７６：4-[(S)-{3-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９５】



ジクロロメタン(5 mL)中の中間体5a (250 mg; 0.54 mmol)の室温の溶液に、トリエチルアミン(0.15 mL; 1.08 mmol)、DMAP (触媒)およびシクロヘキサンカルボニルクロリド(86 μL; 0.64 mmol)を添加した。反応混合物を５時間撹拌し、次いで、さらにトリエチルアミン(0.08 mL; 0.58 mmol)およびDMAP (触媒)を添加した。反応混合物を一晩撹拌し、次いでさらにシクロヘキサンカルボニルクロリド(28μL; 0.21 mmol)を添加した。反応混合物を５時間撹拌し、次いで、２回飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の2% メタノールで溶出させて、所望の生成物を得た。

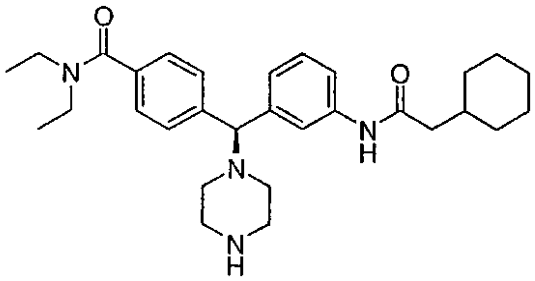
上記生成物をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、そしてTFA (1.5 mL)を添加した。反応混合物を３時間撹拌し、次いで１回飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、引き続き１回ブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の4.5%メタノール～ジクロロメタン中の５%メタノールで溶出させて、化合物76 (214 g; 2工程の間83%収率)を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^{1}H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 0.98 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.62Hz, 3H), 1.16-1.34 (m, 3H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 4H), 2.18-2.31 (m, 1H), 3.10-3.17 (br s, 1H), 3.18-3.24 (m, 6H), 3.25-3.33 (br s, 3H), 3.48-3.52 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.86Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.62Hz, 2H), 7.84-7.87 (m, 1H). 実験値: C, 55.91; H, 6.99; N, 8.86. $C_{29}H_{40}N_4O_2$ x 4.0HC

lはC, 55.95; H, 7.12; N, 9.00%である。 $[\alpha]_D^{17}$ = + 8.3度[c 0.52, MeOH].

【０１５４】

化合物７７：4-[(S)-{3-[(シクロヘキシルアセチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９６】

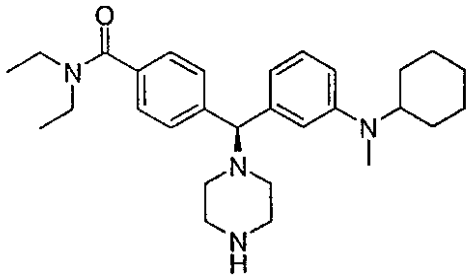


DMF(5 mL)中の中間体5a (250 mg; 0.54 mmol)の室温の溶液に、シクロヘキシル酢酸 (92 mg; 0.65 mmol)、DIPEA (0.38 mL; 2.16 mmol)およびHATU (0.31 g; 0.81 mmol)を添加した。反応混合物を22時間撹拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、水酸化ナトリウム(2N)で洗浄し、次いでHCl (1M)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。残留物をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、そしてTFA (1.5 mL)を添加した。反応混合物を4時間撹拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の５％ メタノールで溶出させて、化合物77 (242 g; 2工程の間92%)を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^{1}H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 0.87-0.93 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.08-1.14 (m, 3H), 1.20-1.23 (m, 2H), 1.52-1.71 (br s, 6H), 1.72-1.77 (m, 1H), 2.12 (d, J = 7.03Hz, 2H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 6H), 3.26-3.33 (br s, 3H), 3.48-3.52 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.49Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.83 (s, 1H). 実験値: C, 58.11; H, 8.99; N, 7.46. $C_{30}H_{42}N_4O_2$ x 0.4HCl x 6.5H_2OはC, 57.90; H, 8.97; N, 9.00%である。$[\alpha]_D^{17}$ = +4.6度[c 0.46, MeOH].

【０１５５】

化合物７８：4-[(S)-{3-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９７】



1,2-ジクロロエタン(15 mL)中の中間体5a(300 mg; 0.64 mmol)の室温の溶液に、シクロヘキサノン(0.20 mL; 1.93 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.43 g; 2.05 mmol)および酢酸 (37 μL; 0.64 mmol)を添加した。反応混合物を６時間撹拌し、次いで、２回飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の４％メタノールで溶出させて、所望の生成物を得た。

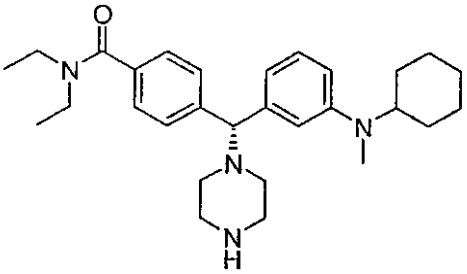
メタノール(6 mL)中の上記生成物 (320 mg; 0.58 mmol)の室温の溶液に、ホルムアルデヒド(H_2O中の37%) (130 μL; 1.74 mmol)を添加した。反応混合物を30分間撹拌し、次いでデカボラン(43 mg; 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を18時間撹拌し、次いで減圧下

濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、次いで飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮し、粗製物質296 mgを得た。粗製物質をジクロロメタン(10 mL)中に溶解し、そしてTFA (1.5 mL)を添加した。反応混合物を2.5時間撹拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウムを添加した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中の5% メタノールおよび1% NH_4OHで溶出させて、化合物78 (211 g; 2工程の間78%)を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^1H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 0.98 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.21-1.32 (br s, 5H), 1.51-1.58 (m, 3H), 1.71-1.86 (br s, 2H), 3.11-3.18 (m, 5H), 3.22-3.33 (br s, 3H), 3.41-3.45 (m, 3H), 3.47-3.55 (br s, 2H), 4.48 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.40Hz, 3H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.56-7.67 (br s, 1H), 7.77-7.88 (br s, 1H). 実験値: C, 54.78; H, 7.71; N, 8.57. $C_{29}H_{42}N_4O$ x 4.1HCl x 1.3H_2OはC, 54.80; H, 7.72; N, 8.81%である。$[\alpha]_D^{17}$ = +17.9度[c 0.52, MeOH].

【０１５６】

化合物７９：4-[(R)-{3-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]フェニル}(ピペラジン-1-イル)メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【化９８】



中間体5b(250 mg; 0.54 mmol)を用い、そして化合物78について記載の方法を使用して合成した。2工程の間、189 g; 79%収率を得た。純度(HPLC-215nm): > 99%; 光学純度(キラルHPLC-215nm): > 99%. ^1H NMR (400 MHz、CD_3OD) δ 0.98 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.21-1.32 (br s, 5H), 1.51-1.58 (m, 3H), 1.71-1.86 (br s, 2H), 3.11-3.18 (m, 5H), 3.22-3.33 (br s, 3H), 3.41-3.45 (m, 3H), 3.47-3.55 (br s, 2H), 4.48 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.40Hz, 3H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.56-7.67 (br s, 1H), 7.77-7.88 (br s, 1H). 実験値: C, 53.87; H, 7.45; N, 8.39. $C_{29}H_{42}N_4O$ x 4.8HCl x 0.5H_2OはC, 53.86; H, 7.45; N, 8.66%である。$[\alpha]_D^{16}$ = -16.3度[c 0.51, MeOH].

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
C07D	*333/20*	*(2006.01)*	C07D	307/52	
A61K	*31/495*	*(2006.01)*	C07D	333/20	
A61K	*31/496*	*(2006.01)*	A61K	31/495	
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P	*1/10*	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*1/12*	*(2006.01)*	A61P	1/10	
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	1/12	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P	*25/02*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/02	
A61P	*25/22*	*(2006.01)*	A61P	25/02	１０５
A61P	*25/30*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	25/22	
			A61P	25/30	
			A61P	43/00	１１１

(72)発明者　ウィリアム・ブラウン
カナダ国ケベックＨ４Ｓ　１Ｚ９．モントリオール．サンローラン．フレデリック－バンティング７１７１．アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール
(72)発明者　アンドルー・グリフィン
カナダ国ケベックＨ４Ｓ　１Ｚ９．モントリオール．サンローラン．フレデリック－バンティング７１７１．アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

審査官　岡部　佐知子

(56)参考文献　特表２０００－５０２６７９（ＪＰ，Ａ）
特表平０７－５０３２４７（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５０２４３２（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５１９３７２（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５０８２９３（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５１４００２（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５２４４４５（ＪＰ，Ａ）
Journal of Medicinal Chemistry, ２０００年, 43, 3878-3894

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D 295/02
A61K 31/495
A61K 31/496
A61P 1/00
A61P 1/04
A61P 1/10
A61P 1/12
A61P 15/00
A61P 25/00
A61P 25/02
A61P 25/16

A61P 25/22
A61P 25/30
A61P 43/00
C07D 215/12
C07D 277/28
C07D 295/14
C07D 307/52
C07D 333/20
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)