

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4166567号  
(P4166567)

(45) 発行日 平成20年10月15日(2008.10.15)

(24) 登録日 平成20年8月8日(2008.8.8)

(51) Int. Cl.	F 1
<b>C 0 7 C 279/18 (2006.01)</b>	C O 7 C 279/18
<b>A 6 1 K 31/166 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/166
<b>A 6 1 K 31/4375 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4375
<b>A 6 1 K 31/4402 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4402
<b>A 6 1 K 31/495 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/495

請求項の数 4 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-523445 (P2002-523445)  
 (86) (22) 出願日 平成13年8月31日(2001.8.31)  
 (65) 公表番号 特表2004-508304 (P2004-508304A)  
 (43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/027206  
 (87) 国際公開番号 W02002/018327  
 (87) 国際公開日 平成14年3月7日(2002.3.7)  
 審査請求日 平成16年11月8日(2004.11.8)  
 (31) 優先権主張番号 60/230,565  
 (32) 優先日 平成12年8月31日(2000.8.31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/245,579  
 (32) 優先日 平成12年11月6日(2000.11.6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500104392  
 ノバルティス バクシンズ アンド ダイ  
 アグノスティックス, インコーポレーテッ  
 ド  
 アメリカ合衆国 94608-2916  
 カリフォルニア州, エメリーヴィル, ホー  
 トン ストリート 4560  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100108774  
 弁理士 橋本 一憲  
 (72) 発明者 レノーイ ポール エイ.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ダン  
 ビル ステットソン ドライブ 262

最終頁に続く

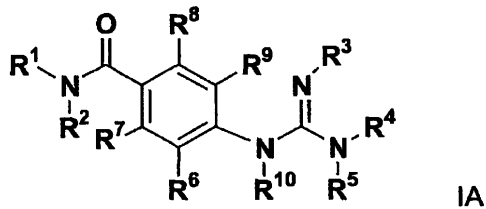
(54) 【発明の名称】 新規グアニジノベンズアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

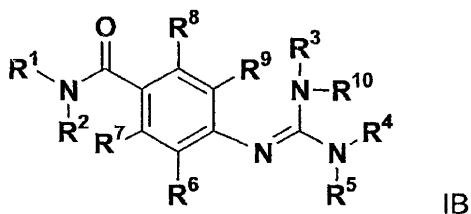
式 I A または I B の化合物 :

【化1】



10

【化2】



(式中、

20

$R^1$  が、H、およびアルキル基からなる群より選択され；

$R^2$  が、アルキル、2, 4 - ジハロフェネチル、2, 4 - ジアルキルフェネチル、フェネチル、2, 4 - ジクロロフェネチル、4 - メトキシフェネチル、4 - ブロモフェネチル、4 - メチルフェネチル、4 - クロロフェネチル、4 - エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2 - メトキシフェネチル、2 - クロロフェネチル、2 - フルオロフェネチル、3 - メトキシフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4 - ヒドロキシフェネチル、3, 4 - ジメトキシフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェネチル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェネチル、2 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロフェネチル、2, 4 - ジフルオロフェネチル、2, 4 - ジメチルフェネチル、および 2, 4 - ジメトキシフェネチル基からなる群より選択され；

10

$R^3$  が、アルキル、シクロヘキシル、2 - アルキルシクロヘキシル、2, 2 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 3 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 6 - ジアルキルシクロヘキシル、3 - アルキルシクロヘキシル、4 - アルキルシクロヘキシル、3, 3, 5 - トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2 - アミノシクロヘキシル、2 - アルコキシシクロヘキシル、3 - アルコキシシクロヘキシル、4 - アルコキシシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2 - フェニルシクロヘキシル、4 - フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、ボルニル、ノルボルニル、シクロヘキセニル、4 - t - ブチルシクロヘキシル、2 - メチルシクロヘプチル、およびイソピノカンフェイル基からなる群より選択され；

$R^4$  がアルキル、ジアルキルアミノエチル、4 - エチルベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3 - メチルベンジル、ベンジル、4 - フルオロベンジル、および 3 - メトキシベンジル基からなる群より選択され；

20

$R^5$  がアルキル、ジアルキルアミノエチル、4 - エチルベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3 - メチルベンジル、ベンジル、4 - フルオロベンジル、および 3 - メトキシベンジル基からなる群より選択され；

または、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキルで選択的に置換されているピペラジノ基またはピペラジノ、モルホリノ、ピペリジノ、もしくはホモピペラジノ基を形成し；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $R^9$  が同じでも異なってもよく、それぞれ独立に H、C1、F、アルコキシ、およびアルキルからなる群より選択され；

30

$R^{10}$  が H である)；および

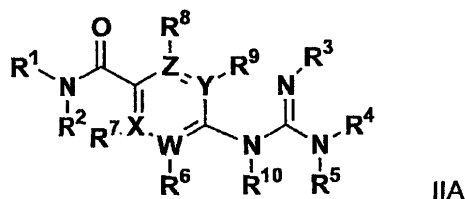
その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、またはその溶媒和化合物であって；

前記アルキルおよびアルキル由来の基は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する。

【請求項 2】

式 I I A または I I B の化合物：

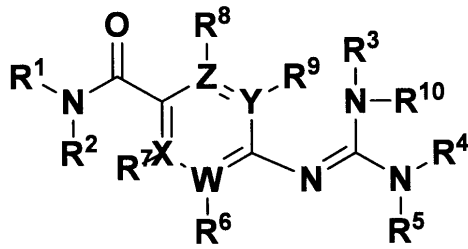
【化 3】



IIA

40

## 【化4】



IIB

(式中、

W、X、Y、またはZの少なくとも一つが、ピリジル基を形成している窒素原子であり；

R<sup>1</sup>がHであり；

R<sup>2</sup>がフェネチルおよび2,4-ジクロロフェネチル基からなる群より選択され；

R<sup>3</sup>がシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシルおよびイソピノカンフェイル基からなる群より選択され；

R<sup>4</sup>がジアルキルアミノエチル、およびベンジル基からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>がジアルキルアミノエチル、およびベンジル基からなる群より選択され；

またはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキルで選択的に置換されている置換ピペラジノ基を形成し；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>は、Hであり；

ただしWが窒素原子である場合、R<sup>6</sup>が無くてもよく；

ただしXが窒素原子である場合、R<sup>7</sup>が無くてもよく；

ただしZが窒素原子である場合、R<sup>8</sup>が無くてもよく；

ただしYが窒素原子である場合、R<sup>9</sup>が無くてもよく；

R<sup>10</sup>がHである)；および、

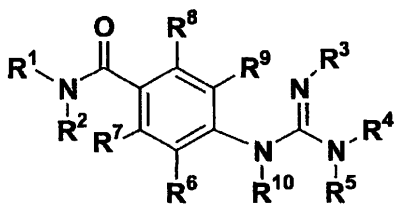
その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、またはその溶媒和化合物であって；

前記アルキルおよびアルキル由来の基は、1～8個の炭素原子を有する。

## 【請求項3】

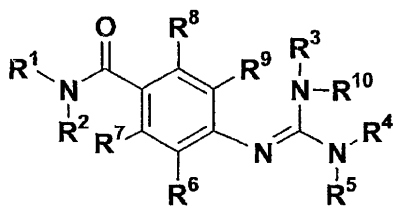
式IAまたはIBの化合物；

## 【化5】



IA

## 【化6】



IB

(式中、

R<sup>1</sup>がH、ならびに置換および無置換アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、

10

20

30

40

50

シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

$R^2$  が置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

$R^3$  が置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

$R^4$  がH、置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

$R^5$  が置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

または  $R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール基を形成し；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $R^9$  が同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、 $NH_2$ 、CN、 $NO_2$ 、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；

$R^{10}$  がH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキル基からなる群より選択される)；であって、該化合物が以下の群：

(4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 2 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ] ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

10

20

30

40

50

[ 4 - ( { ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ] - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル } アミノ } フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキサ - 3 - エニルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキサ - 3 - エニルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 3 , 3 - ジメチルブト - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロオクチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
[ 4 - ( 1 , 3 - ジアザ - 3 - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルプロパ - 1 , 2 - ジエニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 2 - ( トランス - 2 - エチルシクロヘキシル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - シクロヘキシルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジ

10

20

30

40

50

クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - シクロヘキシルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - (2 - メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - パーヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [2 - (トランス - 2 - フェニルシクロヘキシル) (1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - (4 - メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (4 - メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - (4 - フェニルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (4 - フェニルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - (2 - フェニルエチル)カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (3 - クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { [(4 - フルオロフェニル)メチル] (2 - ピリジルメチル)アミノ}ビニル)アミノ]フェニル} - N - (2 - フェニルエチル)カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (4 - エチルフェニル)エチル]カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (2 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、

{ 4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルア

10

20

30

40

50

- ミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル) アミノ] フェニル} - N - ( 2 - シクロヘキサ - 1 - エニルエチル) カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ) エチル] ベンジルア  
ミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル) アミノ] フェニル} - N - [ 2 - ( 2 - フルオロフ  
ェニル) エチル] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ) エチル] ベンジルア  
ミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル) アミノ] フェニル} - N - [ 2 - ( 2 - クロロフェ  
ニル) エチル] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ) エチル] ベンジルア  
ミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル) アミノ] フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - プロモフェ  
ニル) エチル] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ) エチル] ベンジルア  
ミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル) アミノ] フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - メチルフェ  
ニル) エチル] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ) エチル] ベンジルア  
ミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル) アミノ] フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェ  
ニル) エチル] カルボキサミド、  
{ 4 - ( { ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - [ ( { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] -  
5 - メチルイミダゾール - 4 - イル} メチル) アミノ] - 2 - シクロヘキシルビニル} アミ  
ノ) フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル) エチル] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ) エチル] ベンジルア  
ミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル) アミノ] フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフ  
ェニル) エチル] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 4 - メチルピペリジル)  
ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボ  
キサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ピペラジニルビニル) アミ  
ノ] フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒド  
ロエピニル) ビニル) アミノ] - フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)  
エチル] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( 2 , 5 - トランス - ジメチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2  
- シクロヘキシルビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)  
) エチル] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 4 . 4 . 0 ] デカ -  
2 - イル) - 2 - シクロヘキシルビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジ  
クロロフェニル) エチル] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シク  
ロヘキシルビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチ  
ル] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ) エチル] [ ( 4 - エ  
チルフェニル) メチル] - アミノ} - 3 - メチルブタ - 1 - エニル) アミノ] フェニル}  
- N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] - カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シク  
ロヘキシルビニル] アミノ} - 3 - メトキシフェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ  
フェニル) エチル] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シク  
ロヘキシルビニル] アミノ} - 2 - クロロフェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフ  
ェニル) エチル] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シク

10

20

30

40

50

ロヘキシルビニル]アミノ} - 3 - メチルフェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル]アミノ} - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ トランス - 2 - メチルシクロヘキシル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - メチルシクロヘキシル) ( 1 Z ) - 2 - アザビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 6 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ( トランス - 2 - メチルシクロヘブチル) ( 1 Z ) - 2 - アザビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ( ( トランス - 2 - メチルシクロヘブチル) ( 1 Z ) - 2 - アザビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

[ 4 - ( { 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ビニル}アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 - メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ( ( 2 S , 3 S , 1 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル) ( 1 Z ) - 2 - アザビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - ( 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル)ビニル]アミノ}フェニル

10

20

30

40

50



) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 ,  
6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ) ビニル ] アミノ } フェニル  
) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ  
- 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4  
- ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( アセチルオキシ ) メチル ( 2 S ) - 4 - ( ( E ) - { [ 4 - ( { [ 2 - ( 2 , 4 - ジク  
ロロフェニル ) エチル ] アミノ } カルボニル ) フェニル ] アミノ } { [ ( 1 S , 2 S , 3  
S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ  
} メチル ) - 2 - メチルピペラジニル - 1 - カルボキシレート、  
4 - { [ ( Z ) - ( シクロペンチルイミノ ) ( ピペラジニル - 1 - イル ) メチル ] アミノ }  
- N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] ベンズアミド、  
4 - { [ ( Z ) - ( シクロペンチルイミノ ) ( 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) メチル ]  
アミノ } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 3 - メチルシ  
クロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル - 1 - イル ] メチル } アミノ  
) ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 -  
メチルピペラジニル - 1 - イル ] ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 ~ 3 , 7 ~ ] デカ - 2 - イ  
ルイミノ ) メチル ] アミノ } ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 -  
メチルピペラジニル - 1 - イル ] { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ] イミノ  
} メチル ) アミノ ] ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 -  
メチルピペラジニル - 1 - イル ] [ ( 2 - プロピルシクロヘキシル ) イミノ ] メチル } アミ  
ノ ) ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 3 R , 5 S )  
- 3 , 5 - ジメチルピペラジニル - 1 - イル ] [ ( 2 - プロピルシクロヘキシル ) イミノ ]  
メチル } アミノ ) ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - { [ ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 -  
メチルピペラジニル - 1 - イル ] ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 ~ 3 , 7 ~ ] デカ - 2 - イ  
ルイミノ ) メチル ] アミノ } ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 3 R , 5 S )  
- 3 , 5 - ジメチルピペラジニル - 1 - イル ] [ ( 1 , 7 , 7 - トリメチルピシクロ [ 2 .  
2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ) イミノ ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 -  
メチルピペラジニル - 1 - イル ] [ ( 1 , 7 , 7 - トリメチルピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプ  
タ - 2 - イル ) イミノ ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 4 - メチル  
シクロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル - 1 - イル ] メチル } アミ  
ノ ) ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 -  
メチルピペラジニル - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 R , 3 S , 6 R ) - 3 , 7 , 7 - トリメチ  
ルピシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタ - 2 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( Z ) [ ( 3 R , 5 S ) -  
3 , 5 - ジメチルピペラジニル - 1 - イル ] [ ( 4 - エチルシクロヘキシル ) イミノ ] メチ  
ル } アミノ ) ベンズアミド、  
N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 4 - エチルシ  
クロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル - 1 - イル ] メチル } アミノ

10

20

30

40

50

）ベンズアミド、

4 - ( { ( Z ) - ( シクロヘキシルイミノ ) [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - メチルエチル ]  
ベンズアミド、

N - { 2 - [ 2 , 4 - ビス ( メチルオキシ ) フェニル ] エチル } - 4 - ( { ( Z ) - [ ( 4 - メチルシクロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - メチルエチル ] - 4 - ( { ( Z ) - [ ( 4 - メチルシクロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - { [ ( Z ) - [ ( 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] ( { ( 1 S , 2 S ) - 2 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] シクロヘキシル } イミノ ) メチル ] アミノ } ベンズアミド、

4 - ( { ( Z ) - ( シクロヘキシルイミノ ) [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) エチル ] ベンズアミド、

N - { 2 - [ 2 , 4 - ビス ( メチルオキシ ) フェニル ] エチル } - 4 - [ ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - メチルエチル ] - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - { 1 - [ ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] プロピル } - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - { 1 - [ ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] ブチル } - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - フェニルプロピル ] ベンズアミド、

4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] - N - [ ( 2 R ) - 2 - フェニルプロピル ] ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド

10

20

30

40

50

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 4 - { [ ( E ) - { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } ( 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル ) メチル } アミノ } ベンズアミド

N - { 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( メチルオキシ ) フェニル ] エチル } - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ ( 1 S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

10

N - [ ( 1 R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - ( 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

20

N - [ 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( E ) - [ ( 4 - メチルシクロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - N - メチル - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 2 - フルオロ - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

30

N - ( 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ 6 - ( メチルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ] - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

40

N - { 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( メチルオキシ ) フェニル ] エチル } - 4 - ( { ( Z ) - { [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - メチルシクロヘプチル ] イミノ } [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - { 2 - [ 4 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル

50

アミノ]ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 4 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル

アミノ]ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( Z ) - { [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - メチルシクロヘプチル ] イミノ } [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ 5 - ( メチルオキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル ] - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル

アミノ]ベンズアミド、

4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] - N - { 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( メチルオキシ ) フ

ェニル ] エチル } ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - [ ( ( Z ) - [ ( 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) ア

ミノ]ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( Z ) - [ ( 4 - メチルシクロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、

N - [ 2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ( { ( Z ) - ( シクロヘプチルイミノ ) [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) ベンズアミド、

4 - [ ( ( 1 E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] ア

ミノ } メチリデン ) アミノ ] - N - [ ( 2 R ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ] ベンズアミド、

N - [ ( 2 R ) - 5 - ( メチルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ] - 4 - [ ( ( 1 E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] ア

ミノ } メチリデン ) アミノ ] ベンズアミド、

N - [ ( 2 S ) - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ] - 4 - [ ( ( 1 E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] ア

ミノ } メチリデン ) アミノ ] ベンズアミド、

4 - ( { ( 1 E ) - ( シクロヘプチルアミノ ) [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチリデン } アミノ ) - N - [ ( 2 R ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ] ベンズアミド、

N - [ ( 2 S ) - 5 - ( メチルオキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ] - 4 - [ ( ( 1 E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] ア

ミノ } メチリデン ) アミノ ] ベンズアミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロペンチル - 1 - ピペラジニルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(4 - { [ 1 - ( ( 5 S ) - 2 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 - メチルブタ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 3 - オキソピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - モルホリン - 4 - イルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ピペラジニルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロペンチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロペンチル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル ) ビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { ( 1 Z ) - 1 - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロピル ) アミノ ] - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ 1 - ( 2 , 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキサ - 3 - エニルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - オキソシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 3 - ヒドロキシピペリジル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } - 2 - クロロフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル ) ビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ピペラジニルビニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

(4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロペンチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

10

20

30

40

50

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 2 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロペンチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチル - 1 - ピペラジニルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - ( 2 - フェニルエチル ) カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 3 - イミノ - 1 - オキソ ( 2 , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 2 , 7 - ジアザインドリジン - 7 - イル ) ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ] ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキサ - 3 - エニルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 4 - メチルピペリジル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - [ ( 3 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 5 S ) - 2 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } - 3 - メチルフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

10

20

30

40

50

[ 4 - ( { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル ) ビニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - [ ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - エチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロペンチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 , 4 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 3 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 2 , 6 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - メチルシクロヘキシル ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } - 3 - メトキシフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロ

10

20

30

40

50

ロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - (4 - メトキシシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

[4 - ( { (1E) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピニル}アミノ)フェニル] - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 6 - ジアザピシクロ[4.3.0]ノナ - 3 - イル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - ピシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペリジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ} - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - (2 - インドル - 2 - イルエチル)カルボキサミド、

[4 - ( { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}メチル)フェニル] - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

[4 - ( { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (2, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}メチル)フェニル] - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチルピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

[4 - ( { 1 - [(3S) - 3 - (メチルエチル)ピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル}アミノ)フェニル] - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - メチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチルピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - (3 - メチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [1 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ

10

20

30

40

50



- 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 2 S , 1 R ) - 2 - メチルシクロヘキシル ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - メチルシクロヘキシル ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - メチルシクロヘプチル ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
[ 4 - ( { 1 - [ ( 3 S ) - 3 - ( 2 - メチルチオエチル ) ピペラジニル ] ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } - 3 - メトキシフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 2 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - インダン - 2 - イルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
[ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - [ 2 - ( メチルエチル ) フェニル ] ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 3 - メチルブタ - 1 - エニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
[ 4 - ( { ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - [ ( { 5 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] ( 2 - フリル ) } メチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 4 . 4 . 0 ] デカ - 2 - イル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

10

20

30

40

50

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - ( 2 - インドル - 3 - イルエチル ) カルボキサミド、

[ 4 - ( { ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ] - 1 - ピペラジニルビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { 1 - [ ( 3 S ) - 3 - ( 2 - メチルプロピル ) ピペラジニル ] ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 6 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - メチルシクロヘプチル ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - エチルシクロヘキシル ) - 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - プロピルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - [ 4 - ( 2 - フリルカルボニル ) ピペラジニル ] ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } ヘキサ - 1 - エニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] [ ( 4 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 3 - メチルブタ - 1 - エニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アダマンタン - 2 - イル - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

[ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - [ 2 - ( メチルエチル ) フェニル ] ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 4 - メトキシ

10

20

30

40

50

フェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 2 - ((1R, 5R) - 2, 6, 6 - トリメチルピシクロ [3 . 1 . 1]ヘプタ - 3 - イル) - 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ((2S, 3S, 1R, 5R) - 2, 6, 6 - トリメチルピシクロ [3 . 1 . 1]ヘプタ - 3 - イル) - 2 - アザピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ((1S, 5S, 2R, 3R) - 2, 6, 6 - トリメチルピシクロ [3 . 1 . 1]ヘプタ - 3 - イル) - 2 - アザピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル} - N - (2 - (2 - チェニル)エチル)カルボキサミド、

[4 - ({(1E) - 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - [4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル]ピニル}アミノ)フェニル] - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 1 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - (3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 1 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - (2 - プロピルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - (3 - フェニルピペラジニル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - インダン - 2 - イルピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、

{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] [(4 - エチルフェニル)メチル]アミノ} - 3 - メチルブタ - 1 - エニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 2 - アダマンタン - 2 - イル - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2, 6, 6 - トリメチルピシクロ [3 . 1 . 1]ヘプタ - 3 - イル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

[4 - ({(1E) - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - [4 - (tert - ブチル)シクロヘキシル]ピニル}アミノ)フェニル] - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、

[4 - ({(1Z) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - [(イミダゾル - 2 - イルメチル)ベンジルアミノ]ピニル}アミノ)フェニル] - N - (2 - フェニルエチル)カルボキサミド、

(4 - { [(1E) - 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - (4

10

20

30

40

50



{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ( 2 - ピリジルメチル ) アミノ } ビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 - フェニルエチル ) カルボキサミド、

[ 4 - ( { ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - [ ( { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 5 - メチルイミダゾール - 4 - イル } メチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] [ ( 4 - エチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { [ 1 - ベンジル ( 4 - ピペリジル ) ] アミノ } ビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

3 - { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 - フェニルエチル ) プロパンアミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] [ ( 3 - メチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] アミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] [ ( 3 - メトキシフェニル ) メチル ] アミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] [ ( 4 - エチルフェニル ) メチル ] アミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N -

10

20

30

40

50

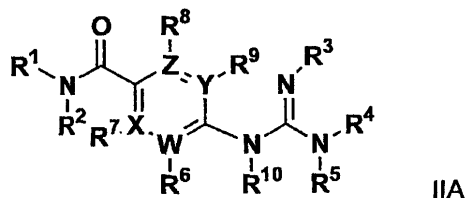
[ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ( 4 - キノリ  
 ルメチル ) アミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4  
 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド、  
 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミ  
 ノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 , 2 - ジフェニルエチ  
 ル ) カルボキサミド、  
 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミ  
 ノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 , 2 - ジフェニルエチ  
 ル ) カルボキサミド、  
 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミ  
 ノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 - フェニルエチル ) -  
 N - ベンジルカルボキサミド、  
 および ( アセチルオキシ ) メチル ( 2 S ) - 4 - ( ( E ) - { [ 4 - ( { [ 2 - ( 2 , 4  
 - ジクロロフェニル ) エチル ] アミノ } カルボニル ) フェニル ] アミノ } { [ ( 1 S , 2  
 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ]  
 イミノ } メチル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートから選択される化合物  
 ; および

その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、またはそ  
 の溶媒和化合物。

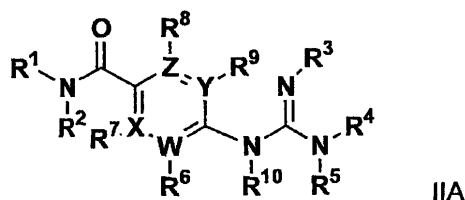
【請求項 4】

式 I I A または I I B の化合物 :

【化 7】



【化 8】



( 式中、

W、X、Y、または Z の少なくとも一つが、ピリジル基を形成している窒素原子であり  
 ;

R<sup>1</sup> が H、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ア  
 リール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、  
 シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選  
 択され ;

R<sup>2</sup> が置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテ  
 ロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキ  
 ルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され ;

R<sup>3</sup> が H ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ  
 ル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、へ

10

20

30

40

50

テロアリアルアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

R<sup>4</sup>がH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>が置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

またはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール基を形成し；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>が同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、C、I、F、Br、OH、NH<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；

ただしWが窒素原子である場合、R<sup>6</sup>が無くてもよく；

ただしXが窒素原子である場合、R<sup>7</sup>が無くてもよく；

ただしZが窒素原子である場合、R<sup>8</sup>が無くてもよく；

ただしYが窒素原子である場合、R<sup>9</sup>が無くてもよく；

R<sup>10</sup>がH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキル基からなる群より選択される）であって、該化合物が以下の群：

6 - ( { ( Z ) - ( シクロヘキシルイミノ ) [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 6 - ( { ( E ) - [ ( 4 - メチルシクロヘキシル ) イミノ ] [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] メチル } アミノ ) - ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - 6 - [ ( ( E ) - [ ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] { [ ( 1 S , 2 S , 3 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ] イミノ } メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、および

{ 6 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] ( 3 - ピリジル ) } - N - ( 2 - フェニルエチル ) カルボキサミド、から選択される化合物；および

その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、またはその溶媒和化合物。

**【発明の詳細な説明】**

**【0001】**

発明の分野

本発明は、メラノコルチン - 4 受容体 ( MC 4 - R ) 作用物質およびそれらの調製法に関する。本発明は、本明細書において提供される化合物でメラノコルチン - 4 受容体を活性化することによる、肥満または糖尿病などのメラノコルチン - 4 受容体媒介性疾患の治療法にも関する。

**【0002】**

発明の背景

メラノコルチンは、プロオピオメラノコルチンの翻訳後プロセッシングから生じるペプチド生成物で、広範な生理活性を有することが知られている。天然メラノコルチンには異なる型のメラニン細胞刺激ホルモン ( - MSH、 - MSH、 - MSH ) および ACTH

10

20

30

40

50

が含まれる。これらのうち、 $\alpha$ -MSHおよびACTHが主な内因性メラノコルチンであると考えられる。

【0003】

メラノコルチンは、G蛋白質結合受容体のサブファミリーであるメラノコルチン受容体(MC-R)を通じてその作用を仲介する。少なくとも5つの異なる受容体サブタイプ(MC1-RからMC5-R)がある。MC1-Rは髪および皮膚の色素生成を仲介する。MC2-Rは副腎におけるステロイド生成に対するACTHの作用を仲介する。MC3-RおよびMC4-Rは主に脳内で発現される。MC5-Rは外分泌腺系における役割を有していると考えられる。

【0004】

メラノコルチン-4受容体(MC4-R)は、7回膜貫通受容体である。MC4-Rは、視覚および感覚情報の流れの調節に関係し、体性運動制御の局面を調整し、かつ/または心臓への自律流出の調節に関係する場合がある。K.G.マウントジョイ(K. G. Mountjoy)ら、*Science*、257: 1248~125 (1992)。意味深いことに、マウスでこの受容体を遺伝子ターゲティングによって不活化すると、過食症、インスリン過剰血症、および高血糖症に関連する成人発症型糖尿病症候群を発症した。D.ハズナー(D. Husznar)ら、*Cell*、88(1): 131~141 (1997)。MC4-Rはまた、勃起障害、心血管障害、ニューロン損傷または障害、炎症、発熱、認知障害、および性行動障害を含む他の疾患状態にも関係している。M.E.ハドリー(M. E. Hadley)およびC.ハスケル-ルエバノ(C. Haskell-Luevano)、「プロオピオメラノコルチン系(The proopiomelanocortin system)」、*Ann. N. Y. Acad. Sci.*、885: 1 (1999)。

【0005】

さらに、内因性MCx-R拮抗物質に関連する知見より、MC4-Rは内因性エネルギー調節に関連することが示されている。例えば、アグーチ蛋白質は通常皮膚において発現され、色素生成に関与する皮下MC受容体、すなわちMC1-Rの拮抗物質である。M.M.オールマン(M. M. Ollmann)ら、*Science*、278: 135~138 (1997)。しかし、マウスにおけるアグーチ蛋白質の過剰発現は、MC1-Rの拮抗作用による黄色い毛色、ならびにMC4-Rの拮抗作用による食物摂取量および体重の増加を引き起こす。L.L.キーファー(L. L. Kiefer)ら、*Biochemistry*、36: 2084~2090 (1997)；D.S.ルー(D. S. Lu)ら、*Nature*、371: 799~802 (1994)。アグーチ蛋白質の相同体であるアグーチ関連蛋白質(AGRP)は、MC4-Rには拮抗するが、MC1-Rには拮抗しない。T.M.フォング(T. M. Fong)ら、*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237: 629~631 (1997)。マウスにAGRPを投与すると、食物摂取量が増加し、肥満を引き起こすが、色素生成の変化はない。M.ロッシ(M. Rossi)ら、*Endocrinology*、139: 4428~4431 (1998)。合わせて、この研究は、MC4-Rがエネルギー調節に関わっていることを示しており、したがって、この受容体を肥満治療のための合理的な薬物デザインの標的として認めている。

【0006】

MC4-Rと、肥満の病因および食物摂取量における未解明のその役割に関して、先行技術はMC4-Rの作用物質または拮抗物質として作用する化合物および組成物の報告を含む。例えば、米国特許第6,060,589号は、メラノコルチン受容体のシグナル伝達活性を調節することができるポリペプチドを記載している。また、米国特許第6,054,556号および米国特許第5,731,408号は、環状構造を有するラクタムヘプタペプチドである、MC4-R受容体の作用物質および拮抗物質のファミリーを記載している。国際公開公報第01/10842号は、多くの構造を有するMC4-R結合化合物およびMC4-R関連障害を治療するためのそのような化合物の使用法を開示している。記載されている化合物の中には、アミジノおよびグアニジノ含有アレンおよびヘテロアレンが含まれる。

【0007】

様々な生物活性を有する他のグアニジノ含有化合物も、先行技術において知られている。例えば、サトウ(Satoh)らに発行された米国特許第4,732,916号は、抗潰瘍剤として有用なグアニジン化合物を開示しており；シュヌール(Schnur)らに発行された米国特許第4,

10

20

30

40

50



874,864号、米国特許第4,949,891号、および米国特許第4,948,901号ならびに欧州特許第0343894号は、プロテアーゼ阻害剤として、ならびに抗プラスミンおよび抗トロンピン剤として有用なグアニジノ化合物を開示しており；かつオクヤマ（Okuyama）らに発行された米国特許第5,352,704号は、抗ウイルス剤として有用なグアニジノ化合物を開示している。グアニジン含有化合物は他の文献でも開示されている。例えば、ゲンタイル（Gentile）らに発行された米国特許第6,030,985号は、卒中、精神分裂病、不安、および疼痛などの酸化窒素合成酵素の阻害が有益である状態を治療および予防するために有用なグアニジン化合物を開示している。チェン（Chen）らに発行された米国特許第5,952,381号は、 $\gamma$ -<sub>3</sub>インテグリンを選択的に阻害または拮抗する際に用いる特定のグアニジン化合物を開示している。

10

## 【0008】

グアニジンの様々な5員環、6員環、および7員環完全飽和1-アザ炭素環-2-イリデン誘導体がラスムッセン（Rasmussen）に発行された米国特許第4,211,867号により、抗分泌および血糖降下活性を有するとして開示されている。そのような化合物は、心血管疾患の治療のためにも有用であると開示されている。他のグアニジン誘導体がマクドナルド（Macdonald）らに発行された米国特許第5,885,985号により、炎症の治療法において有用であるとして開示されている。

## 【0009】

それにも関わらず、低分子量非ペプチド小分子である、MC4-Rの強力かつ特異的作用物質がまだ必要とされている。肥満などのメラノコルチン-4受容体媒介性疾患の、そのような非ペプチド薬による治療法も特に望ましい。

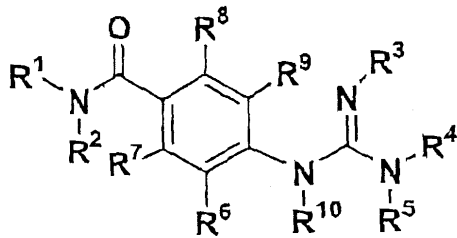
20

## 【0010】

発明の概要

本発明は、低分子量非ペプチド小分子である、MC4-Rの強力かつ特異的作用物質を提供する。したがって、本発明の一つの局面に従い、式IAまたはIBいずれかの化合物が提供されている：

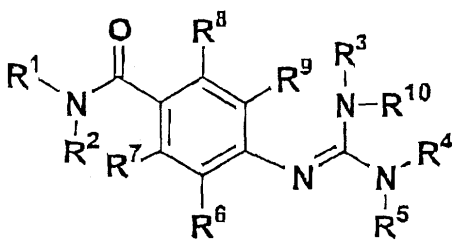
## 【化5】



IA

30

## 【化6】



IB

40

式中、

R<sup>1</sup> がH、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

R<sup>2</sup> が置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロ

50

アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

$R^3$  が置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

$R^4$  がH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

$R^5$  が置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；または

$R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール基を形成し；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $R^9$  が同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、 $NH_2$ 、CN、 $NO_2$ 、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；かつ

$R^{10}$  がH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキル基からなる群より選択される。

#### 【0011】

本発明によって提供される化合物には、式IAまたはIBいずれかの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

#### 【0012】

一つの態様において、 $R^2$  は置換および無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

#### 【0013】

もう一つの態様において、 $R^3$  は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

#### 【0014】

もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

#### 【0015】

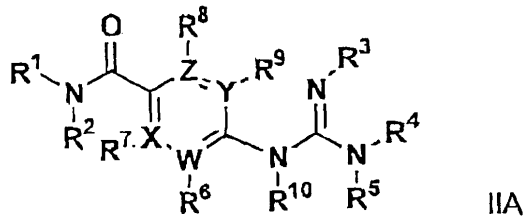
もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ヘテロシクリル基を形成する。

#### 【0016】

もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が結合している窒素に加えてO、S、およびNからなる群より選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、置換または無置換飽和ヘテロシクリル基を形成する。

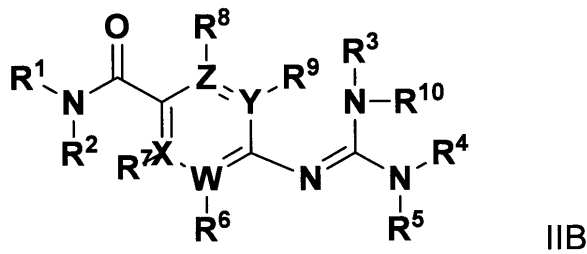
#### 【0017】

本発明のもう一つの局面に従い、式IIAまたはIIBいずれかの化合物も提供されている：



2

10



式中、

W、X、Y、またはZの少なくとも一つは、例えばピリジル基を形成している窒素原子であり； 20

R<sup>1</sup>がH、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

R<sup>2</sup>が置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

R<sup>3</sup>がHならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され； 30

R<sup>4</sup>がH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；

R<sup>5</sup>が置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択され；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール基を形成し；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>が同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され； 40

ただしWが窒素原子である場合、R<sup>6</sup>が無くてもよく；

ただしXが窒素原子である場合、R<sup>7</sup>が無くてもよく；

ただしZが窒素原子である場合、R<sup>8</sup>が無くてもよく；

ただしYが窒素原子である場合、R<sup>9</sup>が無くてもよく；かつ 50

$R^{10}$  が H、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0018】

本発明によって提供される式 I I A または I I B いずれかの化合物には、そのプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【0019】

もう一つの態様において、 $R^2$  は置換および無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

【0020】

もう一つの態様において、 $R^3$  は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

【0021】

もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0022】

もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ヘテロシクリル基を形成する。

【0023】

もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が結合している窒素に加えて O、S、および N からなる群より選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、置換または無置換飽和ヘテロシクリル基を形成する。

【0024】

本発明のもう一つの局面に従い、本発明に係る化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物も提供されている。

【0025】

本発明のもう一つの局面に従い、MC4-R 媒介性疾患の治療法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む方法も提供されている。

【0026】

一つの態様において、本発明の方法によって治療される疾患は、肥満または I I 型糖尿病である。

【0027】

本発明の他の目的、特徴および利点は、下記の詳細な説明から明らかになると思われる。しかし、本発明の精神および範囲内の様々な変更および修正が当業者にはこの詳細な説明から明らかになると思われるため、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の好ましい態様を示しているが、例示のためにのみ提供されることが理解されるべきである。

【0028】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、小分子メラノコルチン-4 受容体 (MC4-R) 作用物質の新規のクラスに関する。これらの化合物は組成物に製剤化することができ、MC4-R の活性化において、または肥満、I I 型糖尿病、勃起機能不全、多嚢胞卵巣、肥満および糖尿病が原因の、もしくはこれらに関連する合併症、ならびに X 症候群などの MC4-R 媒介性疾患の治療において有用である。

【0029】

下記の定義を本明細書を通じて用いる。

【0030】

アルキル基には 1 個から約 8 個の炭素原子を有する直鎖および分枝アルキル基が含まれる。直鎖アルキル基の例にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチル基が含まれる。分枝アルキル基の例にはイソプロピル、sec-

10

20

30

40

50

ブチル、*t*-ブチル、およびイソペンチル基が含まれるが、これらに限定されることはない。代表的な置換アルキル基は、例えば、アミノ、チオ、アルコキシ、またはF、Cl、Br、およびI基などのハロ基で一回または複数回置換されていてもよい。

【0031】

シクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基などの環状アルキル基であるが、これらに限定されることはない。シクロアルキル基には前述の定義の直鎖または分枝鎖アルキル基で置換されている環も含まれ、デカリニル、テトラヒドロナフチル、およびインダニルなどであるが、これらに限定されることはない縮合環を含む他の環で置換されているシクロアルキル基もさらに含まれる。シクロアルキル基には、ノルボルニル、アダマンチル、ボルニル、カンフェニル、イソカンフェニル、およびカレニル基などであるが、これらに限定されることはない多環式シクロアルキル基も含まれる。代表的な置換シクロアルキル基は、例えば、アルキル、アルコキシ、アミノ、チオ、またはハロ基で置換されていてもよい、2,2-二置換シクロヘキシル基、2,3-二置換シクロヘキシル基、2,4-二置換シクロヘキシル基、2,5-二置換シクロヘキシル基もしくは2,6-二置換シクロヘキシル基または一、二もしくは三置換ノルボルニルもしくはシクロヘプチル基のように一置換または複数回置換されていてもよいが、これらに限定されることはない。

10

【0032】

アルケニル基は、例えば、特にビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニル基によって例示される、2個から約8個の炭素原子を有し、少なくとも一つの二重結合をさらに含む、直鎖、分枝または環状低級アルキル基である。

20

【0033】

アルキニル基は、エチニル、プロピニル、およびブチニル基を含むが、これらに限定されることはない基によって例示される、2個から約8個の炭素原子を有し、少なくとも一つの三重結合をさらに含む、直鎖または分枝低級アルキル基である。

【0034】

アリール基はヘテロ原子を含まない環状芳香族炭化水素である。したがって、アリール基にはフェニル、アズレン、ヘプタレン、ピフェニレン、インダセン、フルオレン、フェナントレン、トリフェニレン、ピレン、ナфтаセン、クリセン、ピフェニル、アントラセニル、およびナフテニル基が含まれるが、これらに限定されることはない。「アリール基」なる句は、縮合芳香族-脂肪族環構造などの縮合環を含む基を含むが、環の構成員の一つに結合された、アルキルまたはハロ基などの他の基を有するアリール基は含まない。それよりも、トリルなどの基は置換アリール基と呼ぶ。「アリール基」なる句は、式IおよびIIの化合物の一つまたは複数の炭素原子および/または一つまたは複数の窒素原子に結合された基を含む。代表的な置換アリール基は、アミノ、アルコキシ、アルキル、またはハロ基を含むが、これらに限定されることはない基で置換されていてもよい、2-、3-、4-、5-、または6-置換フェニルまたはベンジル基のように一置換または複数回置換されていてもよいが、これらに限定されることはない。

30

40

【0035】

シクロアルキルアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のシクロアルキル基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

【0036】

アリールアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のアリール基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

【0037】

ヘテロシクリル基は、そのうちの一つまたは複数がN、O、およびSなどであるが、これらに限定されることはないヘテロ原子である、3個またはそれ以上の環構成員を含む非芳香族環化合物である。「ヘテロシクリル基」なる句は、縮合芳香族および非芳香族基を含

50

むものを含む、縮合環種を含む。この句は、キヌクリジルなどであるが、これに限定されることはない、ヘテロ原子を含む多環構造も含む。しかし、この句は、環構成員の一つに結合された、アルキル基またはハロゲンなどの他の基を有するヘテロシクリル基は含まない。それよりも、これらは「置換ヘテロシクリル基」と呼ぶ。ヘテロシクリル基には、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノおよびホモピペラジノ基が含まれるが、これらに限定されることはない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、アミノ、アルコキシ、アルキル、またはハロゲンを有するが、これらに限定されることはない基で2-置換、3-置換、4-置換、5-置換、もしくは6-置換または二置換されているモルホリノまたはピペラジノ基のように一置換または複数回置換されていてもよいが、これらに限定されることはない。

10

## 【0038】

ヘテロアリアル基は、そのうちの一つまたは複数がN、O、およびSなどであるが、これらに限定されることはないヘテロ原子である、3個以上の環構成員を含む芳香族環化合物である。ヘテロアリアル基には、フラン、チオフエン、ピロール、イソピロール、ジアゾール、イミダゾール、イソイミダゾール、トリアゾール、ジチオール、オキサチオール、イソキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、ジオキサゾール、オキサチアゾール、ピラン、ジオキシン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、オキサジン、イソキサジン、オキサチアジン、アゼピン、オキセピン、チエピン、ジアゼピン、ベンゾフラン、およびイソベンゾフランなどの基が含まれるが、これらに限定されることはない。「ヘテロアリアル基」なる句は縮合環化合物を含むが、この句は環構成員の一つに結合された、アルキル基などの他の基を有するヘテロアリアル基は含まない。それよりも、そのような置換を有するヘテロアリアル基は「置換ヘテロアリアル基」と呼ぶ。代表的な置換ヘテロアリアル基は、アミノ、アルコキシ、アルキル、またはハロゲンを有するが、これらに限定されることはない基で一回または複数回置換されていてもよい。

20

## 【0039】

ヘテロシクリルアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のヘテロシクリル基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

## 【0040】

ヘテロアリアルアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のヘテロアリアル基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

30

## 【0041】

アミノカルボニル基は、式  $RR'NC(O)-$  の基であり、ただしRまたはR'は同じでも異なってもよく、それぞれが独立にH、または置換もしくは無置換の前述の定義のアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリアル基から選択される。

## 【0042】

一般に、「置換(されている)」とは、その中に含まれる水素原子への一つまたは複数の結合が、F、Cl、Br、およびIなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリアルオキシ基、およびエステル基などの基における酸素原子；チオール基、硫化アルキル基および硫化アリアル基、スルホン基、スルホニル基、ならびにスルホキシド基などの基における硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N-オキシド、イミド、およびエナミンなどの基における窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、およびトリアリアルシリル基などの基におけるケイ素原子；ならびに様々な他の基における他のヘテロ原子などであるが、これらに限定されることはない非水素または非炭素原子への結合で置き換わっている、前述の定義の基を意味する。置換アルキル基および同様に置換シクロアルキル基には、一つもしくは複数の炭素または一つもしくは複数の水素原子への一つまたは複数の結合が、カルボニル、カルボキシル、およびエステル基における酸素；イミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリル

40

50

における窒素などのヘテロ原子への結合で置き換わっている基も含まれる。

【0043】

置換シクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロシクリルおよび置換ヘテロアリールには、水素原子への結合が炭素原子への結合で置き換わっている環および縮合環構造も含まれる。したがって、置換シクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロシクリルおよび置換ヘテロアリール基は、前述の定義のアルキル基で置換されていてもよい。

【0044】

薬学的に許容される塩には、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、または塩基性もしくは酸性アミノ酸との塩が含まれる。無機塩基の塩として、本発明は、例えば、ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属またはアルミニウム、ならびにアンモニアを含む。有機塩基の塩として、本発明は、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンを含む。無機酸の塩として、本発明は、例えば、塩酸、ヒドロホウ酸、硝酸、硫酸、およびリン酸を含む。有機酸の塩として、本発明は、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸を含む。塩基性アミノ酸の塩として、本発明は、例えば、アルギニン、リシンおよびオルニチンを含む。酸性アミノ酸には、例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれる。

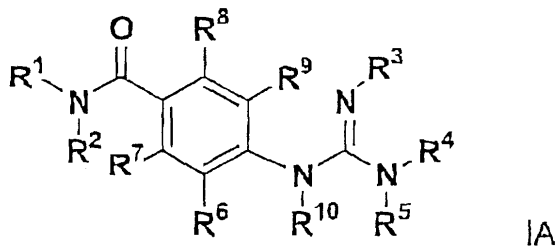
【0045】

本発明の状況において用いられるプロドラッグには、加水分解などの酵素処理または非酵素処理によりインビボでの代謝性生体内変換を受けて本発明の化合物を生成する、本発明の化合物の誘導体が含まれる。プロドラッグは、例えば、溶解性、融点、安定性および関連する物理化学的性質、吸収、薬物動態ならびに他の送達関連の性質などの薬学的または生物学的性質を改善するために用いることができる。

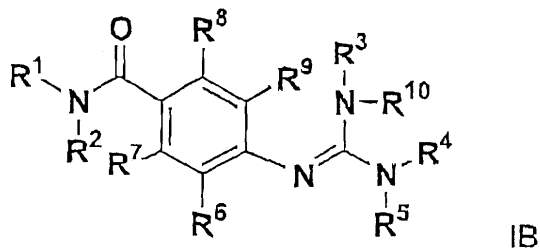
【0046】

本発明は、低分子量非ペプチド小分子である、MC4-Rの強力かつ特異的作用物質を提供する。本発明の一つの局面に従い、本発明は以下に示すような式IAまたはIBいずれかの第一群の化合物を提供する。

【化9】



【化10】



【0047】

本発明の化合物には、式IAもしくはIBいずれかの第一群の化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物

、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【 0 0 4 8 】

式 I A および I B の第一群の化合物において、 $R^1$  は H、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、または置換もしくは無置換アルキル基から選択される。様々な態様において、 $R^1$  は H である。

【 0 0 4 9 】

式 I A および I B の第一群の化合物において、 $R^2$  は置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、または置換もしくは無置換アルキル基から選択される。様々な態様において、 $R^2$  は置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基から選択される。さらに他の態様において、 $R^2$  は 2, 4 - ジハロフェネチル基または 2, 4 - ジアルキルフェネチル基などであるが、これらに限定されることはない 2, 4 - 二置換フェネチル基である。さらに他の態様において、 $R^2$  はフェネチル、2, 4 - ジクロロフェネチル、4 - メトキシフェネチル、4 - プロモフェネチル、4 - メチルフェネチル、4 - クロロフェネチル、4 - クロロベンジル、4 - エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2 - メトキシフェネチル、2 - クロロフェネチル、2 - フルオロフェネチル、3 - メトキシフェネチル、3 - フルオロフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4 - ヒドロキシフェネチル、3, 4 - ジメトキシフェネチル、2 - クロロ - 4 - ヨードフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェネチル、2 - フルオロ - 4 - プロモフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェネチル、2 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロフェネチル、2, 4 - ジフルオロフェネチル、2, 4 - ジメチルフェネチル、または 2, 4 - ジメトキシフェネチル基から選択される。

【 0 0 5 0 】

式 I A および I B の第一群の化合物において、 $R^3$  は置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基から選択される。様々な態様において、 $R^3$  は置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換多環式シクロアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキル基、または置換もしくは無置換アリール基から選択される。もう一つの態様において、 $R^3$  は置換もしくは無置換シクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - アルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 2 - ジアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 3 - ジアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 4 - ジアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 5 - ジアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 6 - ジアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3, 4 - ジアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3 - アルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 4 - アルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3, 3, 5 - トリアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換シクロヘキシルメチル基、置換もしくは無置換 2 - アミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3 - アミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 4 - アミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 3 - ジアミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 4 - ジアミノシ

10

20

30

40

50



クロヘキシル基、置換もしくは無置換 3, 4 - ジアミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 5 - ジアミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 6 - ジアミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 2 - ジアミノシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - アルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3 - アルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 4 - アルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 3 - ジアルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 4 - ジアルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3, 4 - ジアルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 5 - ジアルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 6 - ジアルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 2 - ジアルコキシシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - アルキルチオシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3 - アルキルチオシクロヘキシル基、4 - アルキルチオシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 3 - ジアルキルチオシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 4 - ジアルキルチオシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 5 - ジアルキルチオシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 6 - ジアルキルチオシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 2 - ジアルキルチオシクロヘキシル基、置換もしくは無置換シクロペンチル基、置換もしくは無置換シクロヘプチル基、置換もしくは無置換シクロヘキセニル基、置換もしくは無置換イソプロピル基、置換もしくは無置換 n - ブチル基、置換もしくは無置換シクロオクチル基、置換もしくは無置換 2 - アリールシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - フェニルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - アリールアルキルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - ベンジルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 4 - フェニルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換アダマンチル基、置換もしくは無置換イソカンフェニル基、置換もしくは無置換カレニル基、置換もしくは無置換 7, 7 - ジアルキルノルボルニル基、置換もしくは無置換ボルニル基、置換もしくは無置換ノルボルニル基、または置換もしくは無置換デカリニル基から選択される。もう一つの態様において、R<sup>3</sup> は置換もしくは無置換シクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - メチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 2 - ジメチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 3 - ジメチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 4 - ジメチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 5 - ジメチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2, 6 - ジメチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3, 4 - ジメチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 3 - メチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 4 - メチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換シクロヘキサ - 3 - エニル基、置換もしくは無置換 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 4 - t - ブチルシクロヘキシル基、置換もしくは無置換 2 - メチルシクロヘプチル基、置換もしくは無置換シクロヘキシルメチル基、置換もしくは無置換イソピノカンフェニル基、置換もしくは無置換 7, 7 - ジメチルノルボルニル基、置換もしくは無置換 4 - イソプロピルシクロヘキシル基、または 3 - メチルシクロヘプチル基から選択される。

【0051】

式 I A および I B の第一群の化合物において、R<sup>4</sup> は水素、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基から選択される。

【0052】

式 I A および I B の第一群の化合物において、R<sup>5</sup> は置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基から選択される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 3 】

式 I A および I B の第一群の化合物の別の態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリアル基を形成する。もう一つのそのような態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が結合している N 原子に加えて O、S、または N から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、置換または無置換飽和ヘテロシクリル基を形成する。もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、少なくとも一つの追加の窒素ヘテロ原子を含む、置換または無置換ヘテロシクリル環を形成する。さらにもう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、少なくとも一つの追加の酸素ヘテロ原子を含む、置換または無置換ヘテロシクリル環を形成する。前述のヘテロシクリル態様の代表的な例には、 $R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素原子と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成するものが含まれる。もう一つの、より具体的な態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、置換ピペラジノを形成し；さらにより具体的な態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば一つまたは二つのメチル基で選択的に置換されている置換ピペラジノ基を形成する。

10

## 【 0 0 5 4 】

式 I A および I B の第一群の化合物のもう一つの態様において、 $R^4$  は H であり、かつ  $R^5$  は置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アリアルアルキル基、または置換もしくは無置換ヘテロアリアルアルキル基から選択される。もう一つの態様において、 $R^4$  は H であり、かつ  $R^5$  は置換もしくは無置換ジアルキルアミノエチル基、置換もしくは無置換 4 - エチルベンジル基、置換もしくは無置換 3 - クロロベンジル基、置換もしくは無置換 2, 4 - ジクロロベンジル基、置換もしくは無置換 3 - メチルベンジル基、置換もしくは無置換ベンジル基、置換もしくは無置換 4 - フルオロベンジル基、置換もしくは無置換 3 - メトキシベンジル基、置換もしくは無置換 2 - クロロベンジル基、または置換もしくは無置換チオフエン基から選択される。もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アリアルアルキル基、または置換もしくは無置換ヘテロアリアルアルキル基から選択される。もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換または無置換ジアルキルアミノエチル基、置換または無置換 4 - エチルベンジル基、置換または無置換 3 - クロロベンジル基、置換または無置換 2, 4 - ジクロロベンジル基、置換または無置換 3 - メチルベンジル基、置換または無置換ベンジル基、置換または無置換 4 - フルオロベンジル基、置換または無置換 3 - メトキシベンジル基、置換または無置換 2 - クロロベンジル基、および置換または無置換チオフエン基から選択される。

20

30

## 【 0 0 5 5 】

式 I A および I B の第一群の化合物において、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $R^9$  は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に H、Cl、I、F、Br、OH、 $NH_2$ 、CN、 $NO_2$ 、置換もしくは無置換アルコキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換アルキルアミノ基、置換もしくは無置換ジアルキルアミノ基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアミノ基、置換もしくは無置換ヘテロアリアルアミノ基、置換もしくは無置換アミノカルボニル基、置換もしくは無置換アルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換ジアルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換アリアルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアミノカルボニル基、または置換もしくは無置換ヘテロアリアルアミノカルボニル基から選択される。

40

## 【 0 0 5 6 】

式 I A および I B の第一群の化合物において、 $R^{10}$  は H、置換もしくは無置換アルキル

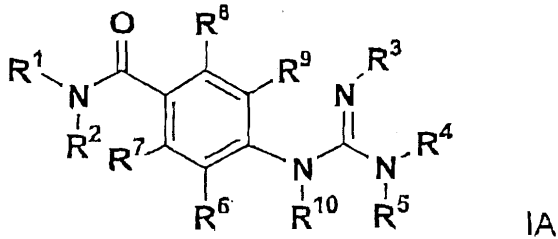
50

基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、または置換もしくは無置換アリールアルキル基から選択される。様々な態様において、 $R^{10}$  はHである。

【0057】

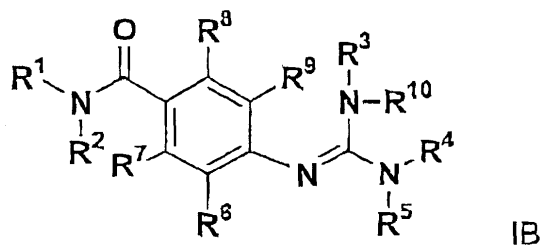
本発明のもう一つの局面により、式IAまたはIBいずれかの第二群の化合物も提供されている：

【化11】



10

【化12】



20

【0058】

本発明の化合物には、式IAもしくはIBいずれかの第二群の化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【0059】

式IAおよびIBの第二群の化合物において、 $R^1$  はH、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、または置換もしくは無置換アルキル基から選択される。様々な態様において、 $R^1$  はHである。

30

【0060】

式IAおよびIBの第二群の化合物において、 $R^2$  は置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、または置換もしくは無置換アルキル基から選択される。もう一つの態様において、 $R^2$  は置換または無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキル基から選択される。もう一つの態様において、 $R^2$  は2,4-二置換フェネチルである。さらにもう一つの態様において、 $R^2$  は2,4-ジハロフェネチル、または2,4-ジアルキルフェネチルから選択される。もう一つの態様において、 $R^2$  はフェネチル、2,4-ジクロロフェネチル、4-メトキシフェネチル、4-プロモフェネチル、4-メチルフェネチル、4-クロロフェネチル、4-クロロベンジル、4-エチルフェネチル、シクロロヘキセニルエチル、2-メトキシフェネチル、2-クロロフェネチル、2-フルオロフェネチル、3-メトキシフェネチル、3-フルオロフェネチル、チエニルエチル、インド

40

50

リルエチル、4 - ヒドロキシフェネチル、3, 4 - ジメトキシフェネチル、2 - クロロ - 4 - ヨードフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェネチル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェネチル、2 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロフェネチル、2, 4 - ジフルオロフェネチル、2, 4 - ジメチルフェネチル、または2, 4 - ジメトキシフェネチル基から選択される。

【0061】

式 I A および I B の第二群の化合物において、 $R^3$  は H、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基から選択される。様々な態様において、 $R^3$  は置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換多環式シクロアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキル基、または置換もしくは無置換アリール基から選択される。様々な態様において、 $R^3$  は置換または無置換シクロヘキシル、2 - アルキルシクロヘキシル、2, 2 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 3 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 4 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 5 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 6 - ジアルキルシクロヘキシル、3, 4 - ジアルキルシクロヘキシル、3 - アルキルシクロヘキシル、4 - アルキルシクロヘキシル、3, 3, 5 - トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2 - アミノシクロヘキシル、3 - アミノシクロヘキシル、4 - アミノシクロヘキシル、2, 3 - ジアミノシクロヘキシル、2, 4 - ジアミノシクロヘキシル、3, 4 - ジアミノシクロヘキシル、2, 5 - ジアミノシクロヘキシル、2, 6 - ジアミノシクロヘキシル、2, 2 - ジアミノシクロヘキシル、2 - アルコキシシクロヘキシル、3 - アルコキシシクロヘキシル、4 - アルコキシシクロヘキシル、2, 3 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 4 - ジアルコキシシクロヘキシル、3, 4 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 5 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 6 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 2 - ジアルコキシシクロヘキシル、2 - アルキルチオシクロヘキシル、3 - アルキルチオシクロヘキシル、4 - アルキルチオシクロヘキシル、2, 3 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 4 - ジアルキルチオシクロヘキシル、3, 4 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 5 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 6 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 2 - ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n - ブチル、シクロオクチル、2 - アリールシクロヘキシル、2 - フェニルシクロヘキシル、2 - アリールアルキルシクロヘキシル、2 - ベンジルシクロヘキシル、4 - フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、7, 7 - ジアルキルノルボルニル、ボルニル、ノルボルニル、またはデカリニル基から選択される。もう一つの態様において、 $R^3$  は置換または無置換シクロヘキシル、2 - メチルシクロヘキシル、2, 2 - ジメチルシクロヘキシル、2, 3 - ジメチルシクロヘキシル、2, 4 - ジメチルシクロヘキシル、2, 5 - ジメチルシクロヘキシル、2, 6 - ジメチルシクロヘキシル、3, 4 - ジメチルシクロヘキシル、3 - メチルシクロヘキシル、4 - メチルシクロヘキシル、シクロヘキセニル、3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル、4 - t - ブチルシクロヘキシル、2 - メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェニル、7, 7 - ジメチルノルボルニル、4 - イソプロピルシクロヘキシル、または3 - メチルシクロヘプチル基から選択される。

【0062】

式 I A および I B の第二群の化合物において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している N 原子と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が結合している N 原子に加えて O、S、および N からなる群より選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、置換または無置換飽和ヘテロシクリル基を形成する。もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、少なくとも一つの追加の窒素ヘテロ原子を含む、置換または無置換ヘテロシクリル環を形成する。さらにもう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合してい

10

20

30

40

50

る窒素と共に、少なくとも一つの追加の酸素ヘテロ原子を含む、置換または無置換ヘテロシクリル環を形成する。前述のヘテロシクリル態様の代表的な例には、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれらが結合している窒素原子と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ペペリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成するものが含まれる。もう一つの、より具体的な態様において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれらが結合している窒素と共に、置換ピペラジノを形成し；さらにより具体的な態様において、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば一つまたは二つのメチル基で選択的に置換されている置換ピペラジノ基を形成する。

## 【0063】

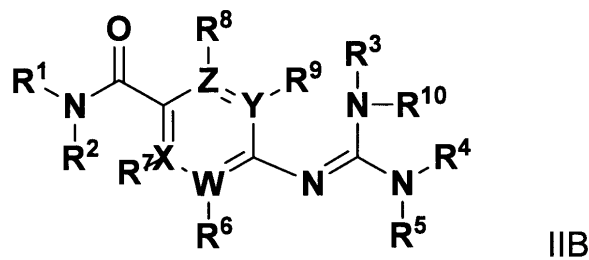
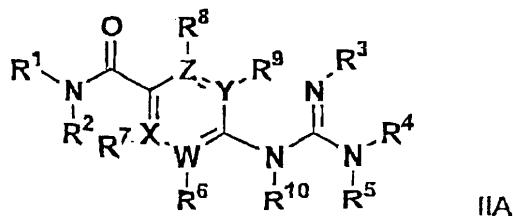
式IAおよびIBの第二群の化合物において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>は同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、置換もしくは無置換アルコキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換アルキルアミノ基、置換もしくは無置換ジアルキルアミノ基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアミノ基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアミノ基、置換もしくは無置換アミノカルボニル基、置換もしくは無置換アルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換ジアルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換アリールアミノカルボニル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアミノカルボニル基、または置換もしくは無置換ヘテロアリールアミノカルボニル基から選択される。

## 【0064】

式IAおよびIBの第二群の化合物において、R<sup>10</sup>はH、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、または置換もしくは無置換アルキル基から選択される。一つの態様において、R<sup>10</sup>はHである。

## 【0065】

本発明のもう一つの局面に従い、式IIAまたはIIBいずれかの化合物も提供されている：



## 【0066】

本発明の化合物には、式 I I A もしくは I I B いずれかの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【 0 0 6 7 】

式 I I A または I I B の化合物において、W、X、Y、および Z は炭素または窒素である。いくつかの態様において、W、X、Y、または Z の少なくとも一つは窒素原子である。より具体的な態様において、W、X、Y、および Z の三つは炭素であり、かつ W、X、Y、および Z の一つはピリジル基を形成している窒素原子である。より特定の態様において、X、Y、および Z のそれぞれは炭素であり、かつ W は窒素である。さらに他のより特定の態様は、W、X、および Z のそれぞれは炭素であり、かつ Y は窒素であるものである。

10

【 0 0 6 8 】

式 I I A および I I B の化合物において、R<sup>1</sup> は H、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、または置換もしくは無置換アルキル基から選択される。様々な態様において、R<sup>1</sup> は H である。

【 0 0 6 9 】

式 I I A および I I B の化合物において、R<sup>2</sup> は置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、または置換もしくは無置換およびアルキル基から選択される。様々な態様において、R<sup>2</sup> は置換または無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキル基から選択される。他の態様において、R<sup>2</sup> は 2, 4 - 二置換フェネチルである。もう一つの態様において、R<sup>2</sup> は 2, 4 - ジハロフェネチルまたは 2, 4 - ジアルキルフェネチル基から選択される。もう一つの態様において、R<sup>2</sup> は置換または無置換フェネチル、2, 4 - ジクロロフェネチル、4 - メトキシフェネチル、4 - プロモフェネチル、4 - メチルフェネチル、4 - クロロフェネチル、4 - クロロベンジル、4 - エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2 - メトキシフェネチル、2 - クロロフェネチル、2 - フルオロフェネチル、3 - メトキシフェネチル、3 - フルオロフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4 - ヒドロキシフェネチル、3, 4 - ジメトキシフェネチル、2 - クロロ - 4 - ヨードフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェネチル、2 - フルオロ - 4 - プロモフェネチル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェネチル、2 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロフェネチル、2, 4 - ジフルオロフェネチル、2, 4 - ジメチルフェネチル、または 2, 4 - ジメトキシフェネチル基から選択される。

20

30

【 0 0 7 0 】

式 I I A および I I B の化合物において、R<sup>3</sup> は H、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアルキル基、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基から選択される。様々な態様において、R<sup>3</sup> は置換または無置換シクロアルキル、多環式シクロアルキル、アルケニル、アルキル、またはアリール基から選択される。他の態様において、R<sup>3</sup> は置換または無置換シクロヘキシル、2 - アルキルシクロヘキシル、2, 2 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 3 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 4 - ジアルキルシクロヘキシル、2, 5 - ジアルキルシクロヘキシル、2,

40

50

6 - ジアルキルシクロヘキシル、3, 4 - ジアルキルシクロヘキシル、3 - アルキルシクロヘキシル、4 - アルキルシクロヘキシル、3, 3, 5 - トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2 - アミノシクロヘキシル、3 - アミノシクロヘキシル、4 - アミノシクロヘキシル、2, 3 - ジアミノシクロヘキシル、2, 4 - ジアミノシクロヘキシル、3, 4 - ジアミノシクロヘキシル、2, 5 - ジアミノシクロヘキシル、2, 6 - ジアミノシクロヘキシル、2, 2 - ジアミノシクロヘキシル、2 - アルコキシシクロヘキシル、3 - アルコキシシクロヘキシル、4 - アルコキシシクロヘキシル、2, 3 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 4 - ジアルコキシシクロヘキシル、3, 4 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 5 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 6 - ジアルコキシシクロヘキシル、2, 2 - ジアルコキシシクロヘキシル、2 - アルキルチオシクロヘキシル、3 - アルキルチオシクロヘキシル、4 - アルキルチオシクロヘキシル、2, 3 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 4 - ジアルキルチオシクロヘキシル、3, 4 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 5 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 6 - ジアルキルチオシクロヘキシル、2, 2 - ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n - ブチル、シクロオクチル、2 - アリールシクロヘキシル、2 - フェニルシクロヘキシル、2 - アリールアルキルシクロヘキシル、2 - ベンジルシクロヘキシル、4 - フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、7, 7 - ジアルキルノルボルニル、ノルボルニル、ボルニル、またはデカリニル基から選択される。他の態様において、R<sup>3</sup> は置換または無置換シクロヘキシル、2 - メチルシクロヘキシル、2, 2 - ジメチルシクロヘキシル、2, 3 - ジメチルシクロヘキシル、2, 4 - ジメチルシクロヘキシル、2, 5 - ジメチルシクロヘキシル、2, 6 - ジメチルシクロヘキシル、3, 4 - ジメチルシクロヘキシル、3 - メチルシクロヘキシル、4 - メチルシクロヘキシル、シクロヘキセニル、3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル、4 - t - ブチルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェニル、7, 7 - ジメチルノルボルニル、4 - イソプロピルシクロヘキシル、または3 - メチルシクロヘプチル基から選択される。

【0071】

式IIAおよびIIBの化合物において、R<sup>4</sup> はH、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基から選択される。

【0072】

式IIAおよびIIBの化合物において、R<sup>5</sup> は置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、置換もしくは無置換ヘテロアリール基、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基、置換もしくは無置換アリールアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアルキル基、または置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基から選択される。

【0073】

式IIAおよびIIBの化合物のいくつかの態様において、R<sup>4</sup> はHであり、かつR<sup>5</sup> は置換または無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基から選択される。他の態様において、R<sup>4</sup> はHであり、かつR<sup>5</sup> は置換または無置換ジアルキルアミノエチル、4 - エチルベンジル、3 - クロロベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3 - メチルベンジル、ベンジル、4 - フルオロベンジル、3 - メトキシベンジル、2 - クロロベンジル、およびチオフエン基から選択される。他の態様において、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換または無置換アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル基から選択される。様々な他の態様において、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換または無置換ジアルキ

10

20

30

40

50

ルアミノエチル、4 - エチルベンジル、3 - クロロベンジル、2 , 4 - ジクロロベンジル、3 - メチルベンジル、ベンジル、4 - フルオロベンジル、3 - メトキシベンジル、2 - クロロベンジル、またはチオフェン基から選択される。

【0074】

式 I I A および I I B の化合物において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を形成してもよい。もう一つのそのような態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、 $R^4$  および  $R^5$  が結合している N 原子に加えて O、S、または N から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、置換または無置換飽和ヘテロシクリル基を形成する。もう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、少なくとも一つの追加の窒素ヘテロ原子を含む、置換または無置換ヘテロシクリル環を形成する。さらにもう一つの態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、少なくとも一つの追加の酸素ヘテロ原子を含む、置換または無置換ヘテロシクリル環を形成する。前述のヘテロシクリル態様の代表的な例には、 $R^4$  および  $R^5$  がそれらが結合している窒素原子と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成するものが含まれる。もう一つの、より具体的な態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、置換ピペラジノを形成し；さらにより具体的な態様において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば一つまたは二つのメチル基で選択的に置換されている置換ピペラジノ基を形成する。

【0075】

式 I I A および I I B の化合物において、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $R^9$  は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に H、Cl、I、F、Br、OH、 $NH_2$ 、CN、 $NO_2$ 、置換もしくは無置換アルコキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換アルキルアミノ基、置換もしくは無置換ジアルキルアミノ基、置換もしくは無置換シクロアルキル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアミノ基、置換もしくは無置換ヘテロアリールアミノ基、置換もしくは無置換アミノカルボニル基、置換もしくは無置換アルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換ジアルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアミノカルボニル基、置換もしくは無置換アリールアミノカルボニル基、置換もしくは無置換ヘテロシクリルアミノカルボニル基、または置換もしくは無置換ヘテロアリールアミノカルボニル基から選択される。式 I I A および I I B の化合物において、W が窒素原子である場合、 $R^6$  は無くてもよく；X が窒素原子である場合、 $R^7$  は無くてもよく；Z が窒素原子である場合、 $R^8$  は無くてもよく；かつ Y が窒素原子である場合、 $R^9$  は無くてもよい。

【0076】

式 I I A および I I B の化合物において、 $R^{10}$  は H、および置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アルケニル基、置換もしくは無置換アルキニル基、置換もしくは無置換シクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換アリール基、またはアリールアルキル基から選択される。いくつかの態様において、 $R^{10}$  は H である。

【0077】

本発明のもう一つの局面に従い、本発明に係る化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物も提供されている。

【0078】

本発明のもう一つの局面に従い、被検者の MC 4 - R を活性化する方法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物の有効量を投与する段階を含む方法も提供されている。

【0079】

本発明のもう一つの局面に従い、MC 4 - R 媒介性疾患の治療法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む方法も提供されている。



## 【0080】

一つの態様において、本発明の方法によって治療される疾患は、肥満、またはI型もしくはII型糖尿病である。

## 【0081】

もう一つの態様において、本発明の方法によって治療される状態は、肥満もしくはII型糖尿病に関連の状態またはこれらから生じる合併症である。

## 【0082】

もう一つの態様において、本発明の方法によって治療される状態は、勃起機能不全である。

## 【0083】

もう一つの態様において、本発明の方法によって治療される疾患は、多嚢胞卵巣である。

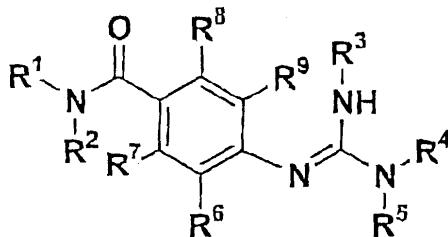
## 【0084】

もう一つの態様において、本発明の方法によって治療される疾患は、X症候群である。

## 【0085】

本発明は、本発明の化合物の互変異性体も含む。例えば、本発明は前述の式IAのR<sup>10</sup>がHである、下記のような式IAの互変異性体も含み、下記の構造は互変異性体を示す：

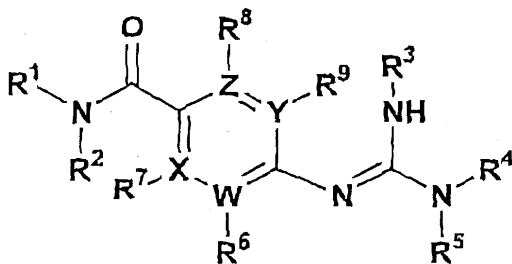
## 【化15】



## 【0086】

同様に、本発明は前述の式IIAのR<sup>10</sup>がHである、下記のような式IIAの化合物の互変異性体も検討し、下記の構造は互変異性体の構造を示す：

## 【化16】



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、W、X、YおよびZは本明細書の定義のとおりである。したがって、本発明はこれらの互変異性体のプロドラッグ、薬学的に許容される塩、立体異性体、水和物、水素化物、または溶媒和化合物も含む。

## 【0087】

本発明の化合物は、一つまたは複数の立体異性体として存在することもできる。様々な立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオマー、アトロプ異性体および幾何異性体が含まれる。一つの立体異性体が他の一つもしくは複数の立体異性体に比べて、または他の一つもしくは複数の立体異性体から分離された場合に、より活性であり、かつ/または有益な効果を示すこともある。しかし、前記立体異性体を分離すること、および/または選択的に調製することは、十分に当業者の技術範囲内である。したがって、本発明の「立体異性体」は必然的に、立体異性体の混合物、個々の立体異性体、または光学活性体を含む。

## 【0088】

一般に、式IAの化合物は、例えば、式R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NHの化合物を4-アジド安息香酸とカップリングさせてW：

10

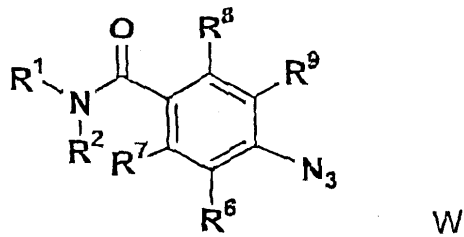
20

30

40

50

【化17】



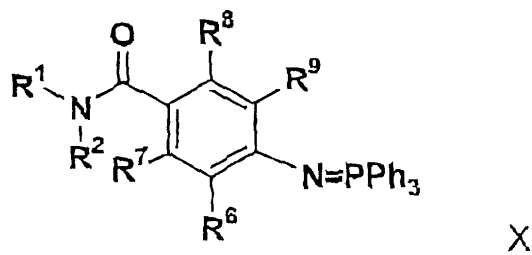
を得るを含む方法によって調製することができる。

10

【0089】

化合物Wを次いで、例えば、トリフェニルホスフィン ( $\text{PPh}_3$ ) などの脱離基と反応させてX:

【化18】



20

を得る。

【0090】

式Xの中間体を次いで式  $\text{OCNR}^3$  のイソシアネートおよび式  $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$  の化合物と接触させて、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、および  $\text{R}^6$  が前述の定義のとおりである、前述の式IAの化合物、そのプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物を得る。例えば、任意のホスフィン ( $\text{PR}_3$ )、亜リン酸塩  $\{\text{P}(\text{OR})_3\}$ 、またはアルシン ( $\text{AsPh}_3$ ) などの他の基を  $\text{PPh}_3$  の代わりに用いることも理解されると思われる。

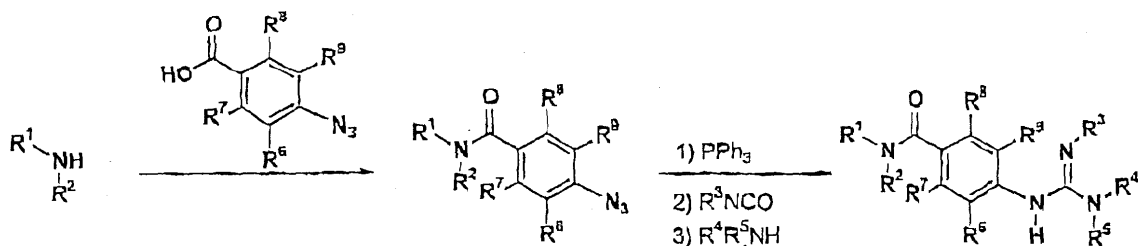
30

【0091】

$\text{R}^{10}$  が水素である式IAの化合物の調製は、例えば、下記の合成スキームによって概要を示すことができる:

合成スキーム

【化19】

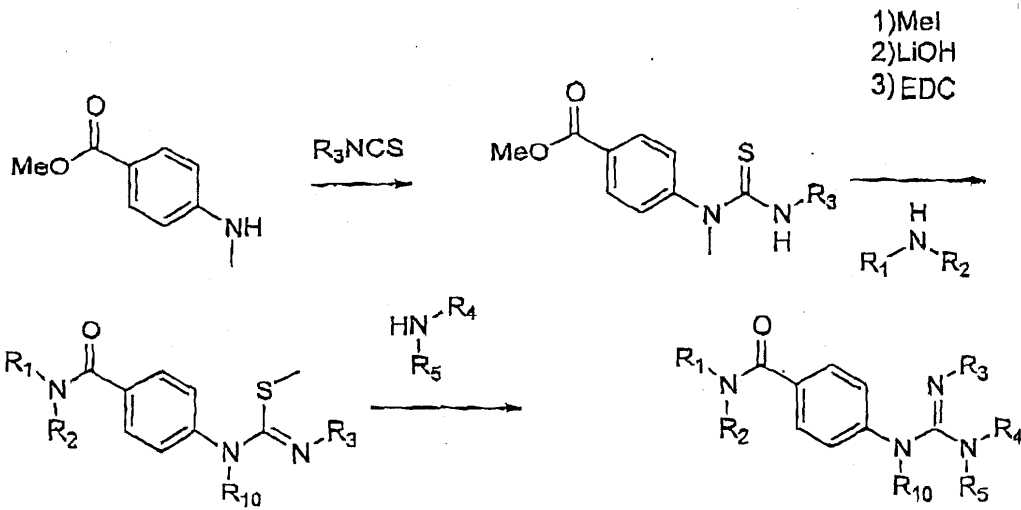


40

【0092】

$\text{R}^{10}$  が水素以外の置換基 (例えば、アルキルまたはアラルキル) である式IAの化合物は、下記のとおり調製することができる。

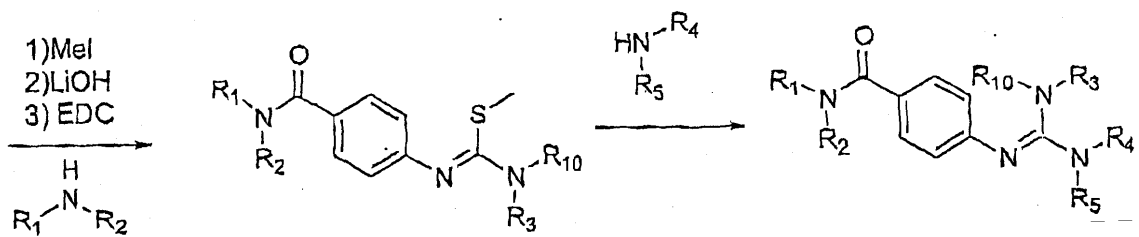
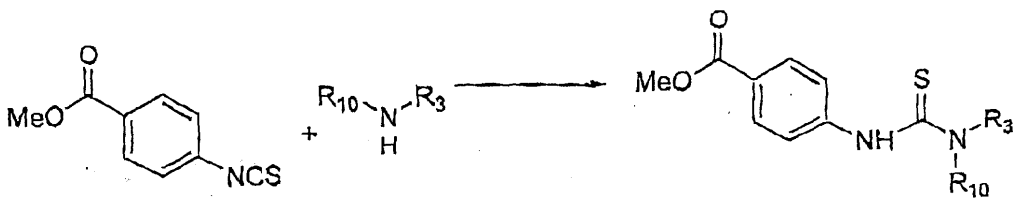
【化20】



【0093】

式I Bに示す一般構造を有する化合物は、下記の一般合成スキームを用いて調製することができる。

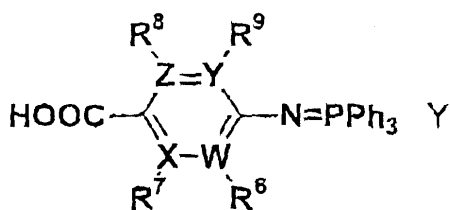
【化21】



【0094】

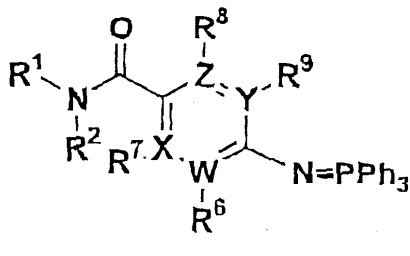
または、式I I Aの化合物は、例えば、式R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>HNの化合物を式Y：

【化22】



の化合物と接触させて式Z：

【化23】



Z

の中間体を得ることを含む方法によって調製することができる

## 【0095】

式Zの中間体を次いで式OCNR<sup>3</sup>のイソシアネートおよび式R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>HNの化合物と接触させて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>が前述の定義のとおりである、前述の式IIAの化合物、そのプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物を得る。

10

## 【0096】

具体的には、本発明の化合物は、例えば、適当なアジド安息香酸、またはその適当な酸ハロゲン化物を式R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>HNの適当なアミノ化合物と反応させることによって調製することができる。反応は、不活性溶媒、例えば、ピリジン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド、またはその混合物などの非プロトン性溶媒存在下、固相で実施することもできる。縮合生成物は選択的に精製してもよく、ホスフィン、式OCNR<sup>3</sup>の適当なイソシアネートおよび式R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>HNの化合物と反応させる。付加生成物は次いで、必要に応じて、トリフルオロ酢酸および塩化メチレンの4:1混合物などの適当な酸での溶出により、樹脂から脱保護することもできる。ろ過、抽出、および再結晶などの通常的手段によってさらに精製することができる。

20

## 【0097】

本発明は、様々な障害を治療または改善するための、本発明の一つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を、薬学的に許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合することによって調製することができる組成物も提供する。そのような障害の例には、肥満、勃起障害、心血管障害、ニューロン損傷または障害、炎症、発熱、認知障害、性行動障害が含まれるが、これらに限定されることはない。治療上有効な用量とは、障害の症状の改善を得るのに十分な、本発明の一つまたは複数の化合物の量をさらに意味する。本発明の薬学的組成物は、特に通常の造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥、乳化または研和工程などの、当技術分野において公知の方法によって製造することができる。組成物は、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、乳剤、エリキシル剤、懸濁剤または液剤の形態であってもよい。本発明の組成物は様々な投与経路、例えば、経口投与、鼻腔内投与、経粘膜投与、直腸内投与、または皮下投与ならびにくも膜下腔内、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、眼内または脳室内注射による経路のために製剤化することができる。本発明の一つまたは複数の化合物は、徐放性製剤としての注射などの、全身ではなく局所様式で投与することもできる。下記の剤形は例示のために示すもので、本発明を制限すると解釈されるべきではない。

30

## 【0098】

経口、口腔内、および舌下投与のために、散剤、懸濁剤、顆粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、ゲルキャップ、およびカプレットが固体剤形として許容される。これらは、例えば、本発明の一つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を、デンプンまたは他の添加物などの少なくとも一つの添加物または賦形剤と混合することによって調製することができる。適当な添加物または賦形剤は、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、ソルビトール、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントガム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマーもしくはグリセリド、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および/またはポリビニルピロリドンである。選択的に、経口剤形は投与を助けるための、不活性希釈剤、また

40

50

はステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、またはパラベンもしくはソルビン酸などの保存剤、またはアスコルビン酸、トコフェロールもしくはシステインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味料、調味剤または着香剤などの他の成分を含むこともできる。加えて、識別のために染料または色素を加えてもよい。錠剤および丸剤は、当技術分野において公知の適当なコーティング材料でさらに処理してもよい。

**【 0 0 9 9 】**

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、スラリーおよび液剤の形態であってもよく、水などの不活性希釈剤を含んでいてもよい。製剤は、油、水、アルコール、およびこれらの組み合わせなどであるが、これらに限定されることはない、無菌の液体を用いて、懸濁液または溶液として調製することができる。薬学的に適当な界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤を、経口または非経口投与のために加えることができる。

10

**【 0 1 0 0 】**

前述のとおり、懸濁剤は油を含むことができる。そのような油には、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油およびオリーブ油が含まれるが、これらに限定されることはない。懸濁調製物は、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドなどの脂肪酸のエステルも含むことができる。懸濁剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコールなどのアルコールを含むこともできるが、これらに限定されることはない。ポリ(エチレングリコール)、鉱油およびワセリンなどの石油炭化水素などであるが、これらに限定されることはないエーテル；ならびに水も、懸濁剤において用いることができる。

20

**【 0 1 0 1 】**

鼻腔内投与(例えば、化合物を脳に送達するため)、または吸入による投与(例えば、化合物を肺を通じて送達するため)のために、製剤は、任意の適当な溶媒、ならびに安定化剤、抗菌剤、抗酸化剤、pH調節剤、界面活性剤、生物学的利用能調節剤およびこれらの組み合わせなどであるが、これらに限定されることはない他の化合物を選択的に含む、液剤、噴霧剤、乾燥粉末、またはエアロゾルであってもよい。鼻腔内製剤および投与方法の例は、国際公開公報第01/41782号、国際公開公報第00/33813号、国際公開公報第91/97947号、米国特許第6,180,603号、および米国特許第5,624,898号に見いだすことができる。エアロゾル製剤のための噴射剤は、圧縮空気、窒素、二酸化炭素、または炭化水素の低沸点溶媒を含むことができる。本発明の一つまたは複数の化合物は、ネプライザーなどからエアロゾル噴霧提示の形態で、都合よく送達される。

30

**【 0 1 0 2 】**

注射用剤形は一般に、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて調製することができる水性懸濁液または油性懸濁液を含む。注射用剤形は溶媒または希釈剤とともに調製される溶液相または懸濁液の形態であってもよい。許容される溶媒または溶剤には滅菌水、リンゲル液、または等張食塩水溶液が含まれる。または、滅菌油を溶媒または懸濁化剤として用いることもできる。好ましくは、油または脂肪酸は非揮発性であり、天然または合成油、脂肪酸、モノ、ジまたはトリグリセリドを含む。

40

**【 0 1 0 3 】**

注射のために、製剤は前述の適当な溶液による再構成に適した粉末であってもよい。これらの例には、凍結乾燥、回転乾燥、または噴霧乾燥された粉末、アモルファス粉末、顆粒、沈殿物、または微粒子が含まれるが、これらに限定されることはない。注射のために、製剤は安定化剤、pH調節剤、界面活性剤、生物学的利用能調節剤およびこれらの組み合わせを選択的に含むことができる。化合物は、ポラス注射または連続注入などの注射による非経口投与のために製剤化することもできる。注射用単位用量剤型はアンプルまたは複数回用量容器入りであってもよい。

**【 0 1 0 4 】**

直腸内投与のために、製剤は腸管、S字結腸および/または直腸における化合物放出のた

50

めの坐剤、軟膏、浣腸剤、錠剤またはクリーム形態であってもよい。直腸坐剤は、本発明の一つもしくは複数の化合物、または化合物の薬学的に許容される塩または互変異性体を、通常の保存温度では固相で存在し、直腸などの体内で薬物を放出するのに適した温度では液相で存在する、許容される溶剤、例えばカカオ脂またはポリエチレングリコールと混合することによって調製される。油を軟ゼラチン型の製剤および坐剤の調製において用いることもできる。水、食塩水、水性デキストロスおよび関連する糖溶液、ならびにグリセロールを懸濁剤の調製において用いることができ、これは同時にペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースなどの懸濁化剤、ならびに緩衝剤および保存剤も含むことができる。

**【0105】**

前述の代表的剤型に加えて、薬学的に許容される賦形剤および担体が当業者には一般に知られており、したがって本発明に含まれる。そのような賦形剤および担体は、例えば「レミントンの製薬科学 (Remingtons Pharmaceutical Science)」Merck Pub. Co.、ニュージャージー (1991) に記載されており、これは参照として本明細書に組み込まれる。

**【0106】**

本発明の製剤は、下記のとおり短期作用、即時放出、長期作用、および持続放出型であるようにデザインすることができる。したがって、製剤は制御放出または緩徐放出のために製剤化することもできる。

**【0107】**

本発明の組成物は、例えばミセルもしくはリポソーム、またはいくつかの他の封入型を含むこともでき、または長期保存および/または送達効果を提供するために持続放出型で投与することもできる。したがって、製剤はペレットまたはシリンダーに圧縮し、筋肉内または皮下にデポー注射として、またはステントなどの挿入物として埋め込むこともできる。そのような挿入物はシリコンおよび生分解性ポリマーなどの公知の不活性材料を用いることができる。

**【0108】**

治療のための有効用量とは、症状の改善をもたらす化合物の量を意味する。具体的用量は疾患の状態、被検者の年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与間隔、投与経路、排出速度、および薬物の組み合わせに応じて調節することができる。有効量を含む前述のいずれの剤形も、十分に日常の実験の範囲内であり、したがって十分に本発明の範囲内である。治療のための有効用量は、投与経路および剤形に応じて変動しうる。本発明の好ましい一つまたは複数の化合物は、高い治療指数を示す製剤である。治療指数は毒性および治療効果の間の用量比であり、 $LD_{50}$  および  $ED_{50}$  の間の比として表すことができる。 $LD_{50}$  は集団の50%が死に至る量であり、 $ED_{50}$  は集団の50%で治療効果を示す用量である。 $LD_{50}$  および  $ED_{50}$  は、動物の培養細胞または実験動物における標準の薬学的方法によって決定される。

**【0109】**

本発明は、ヒトまたはヒト以外の動物においてMC4-R活性を増強する方法も提供する。この方法は、本発明の化合物または組成物の有効量を前記哺乳動物またはヒト以外の動物に投与する段階を含む。本発明の化合物の有効量には、例えば、下記の例示的实施例に記載されるアッセイ、または生化学経路におけるシグナル伝達を、G蛋白質結合受容体の活性化を通じて、例えば対照モデルに比べてのcAMPレベルの上昇を測定することにより検出する、当業者には公知の他のアッセイによって検出可能な、MC4-Rを活性化する量が含まれる。したがって、「活性化する」とは、化合物が検出可能なシグナルを開始する能力を意味する。有効量には、MC4-Rを活性化することによって治療可能なMC4-R障害の症状を軽減する量も含まれる。

**【0110】**

提供される方法によって治療することができるMC4-R障害、またはMC4-R媒介性疾患には、MC4-Rが関与する、またはMC4-Rの阻害が障害もしくは疾患状態において欠損している生化学経路を強化する、任意の生物学的障害または疾患が含まれる。そ

10

20

30

40

50

のような疾患の例は、肥満、勃起障害、心血管障害、ニューロン損傷または障害、炎症、発熱、認知障害、I I型糖尿病、多嚢胞卵巣、X症候群、肥満および糖尿病が原因の合併症、ならびに性行動障害である。好ましい態様において、本発明はエネルギー摂取および体重を減少させ；血清中インスリンおよびグルコースレベルを低下させ；インスリン抵抗性を軽減し；かつ遊離脂肪酸の血清レベルを低下させるために有効な、化合物、組成物、および方法を提供する。したがって、本発明は肥満またはI I型糖尿病に関連する障害または疾患を治療する際に特に有効である。

#### 【0111】

したがって、本発明の状況における「治療する」とは、障害もしくは疾患に関連する症状の軽減、またはそれらの症状の進行もしくは悪化の停止、または障害もしくは疾患の防止もしくは予防を意味する。例えば、肥満の状況において、治療成功は、体重の減少により測定した、症状の軽減もしくは疾患の進行の停止、または食物もしくはエネルギー摂取量の減少を含む場合がある。同様に、I型またはI I型糖尿病の治療成功は、例えば、インスリン過剰血症または高血糖症患者における血清中グルコースまたはインスリンレベルの低下により測定した、症状の軽減または疾患の進行の停止を含むと考えられる。

#### 【0112】

したがって本発明は一般に、下記の実施例を参照することによってより容易に理解されると思われるが、下記の実施例は例示のために提供されており、本発明を制限することを意図するものではない。

#### 【0113】

##### 実施例

以下の略語が実施例の全体を通じて用いられる：

ACN：アセトニトリル

DCM：ジクロロメタン

DEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMF：ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDCl：1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

HCl：塩酸

HPLC：高圧液体クロマトグラフィー

KOH：水酸化カリウム

MeOH：メタノール

PyBOP：ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾル-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

TMOF：オルトギ酸トリメチル

#### 【0114】

##### 実施例1

(4-{[1-(3R)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシルビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

段階1. [4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

THF中、2-(2,4-ジクロロフェニル)エチルアミン(20.2mmol)、4-アジド安息香酸(22.2mmol)およびEDCl(22.2mmol)の混合物に、DEA(40.2mmol)を室温で加えた。混合物を終夜攪拌し、THFを除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、1N HCl、食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して固体とし、これをシリカゲルで酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶出して精製し、[4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カル

10

20

30

40

50

ボキサミド (93%) を得た。

【0115】

段階2. (4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] - アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

[ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチル ] カルボキサミド ( 2.56mmol ) の T H F 溶液に、トリフェニルホスフィン ( 3.07mmol ) を室温で加えた。10分後、シクロヘキシルイソシアネート ( 3.07mmol ) を加えた。溶液を70 で終夜加熱した。混合物に、( R ) - 2 - メチルピペラジン ( 5.12mmol ) を加えた。70 で2時間加熱した後、T H F を除去した。残渣を1 N H C l および水に溶解し、エーテルで抽出した。水層を固体 N a H C O <sub>3</sub> で処理し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して残渣とし、これを逆相調製用 H P L C により精製して ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを遊離塩基で得た。塩基を1.1当量の H C l ( 0 . 5 N ) で処理し、A C N / 水に溶解し、凍結乾燥してそのモノ H C l 塩を得た。

H P L C : 23.05分

M S : M H + = 516

【0116】

実施例2

固相上での ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

アルデヒドサスリン ( Sasrin ) 樹脂 ( 0.7mmol / g , 3.5mmol ) を T M O F で洗浄した。樹脂に T M O F 、 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチルアミン ( 14.0mmol ) および T H F 中の N a H <sub>3</sub> B ( C N ) ( 20mmol ) を加えた。混合物を終夜振盪し、M e O H および D C M で洗浄し、減圧下で乾燥してアミン樹脂を得た。D M F 中のアミン樹脂 ( 2.1mmol ) に 4 - アジド安息香酸 ( 10.5mmol ) 、 P y B O P ( 10.5mmol ) および D I E A ( 40mmol ) を加えた。終夜振盪した後、樹脂を M e O H および D C M で洗浄し、減圧下で乾燥してアミド樹脂を得た。

【0117】

T H F 中のアミド樹脂 ( 1.0g , 0.7mmol ) にトリフェニルホスフィン ( 7mmol ) と、続いてシクロヘキシルイソシアネートを加えた。混合物を70 で5時間加熱し、D C M および T H F で洗浄した。( R ) - 2 - メチルピペラジン ( 20mmol ) および T H F を加えた。混合物を室温で終夜振盪し、D C M 、 M e O H および D C M で洗浄し、減圧下で乾燥した。樹脂を T F A で2時間処理した。D C M で洗浄した後、合わせた溶液を濃縮し、H P L C により精製して、( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドをそのビス - トリフルオロ酢酸塩で得た。

H P L C : 23.05分

M S : M H + = 516

【0118】

実施例3

固相上での [ 4 - ( { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

アルデヒドサスリン樹脂 ( 0.7mmol / g , 3.5mmol ) を T M O F で洗浄した。樹脂に T M O F 、 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチルアミン ( 14mmol ) および N a H <sub>3</sub> B ( C N ) ( T H F 中 1 M , 20mmol ) を加えた。混合物を終夜振盪し、M e O H および D C M で洗浄し、減圧下で乾燥してアミン樹脂を得た。



## 【 0 1 1 9 】

D M F 中のアミン樹脂 (1.4mmol) に 4 - ブロモメチル安息香酸 (7.0mmol) 、 P y B O P (7mmol) および D I E A (28mmol) を加えた。3時間振盪した後、樹脂を M e O H および D C M、次いで D M S O で洗浄した。D M S O 中の樹脂にアジ化ナトリウム (14mmol) を加え、混合物を4日間振盪し、見ず、M e O H、D C M、水、D C M で洗浄し、乾燥した。

## 【 0 1 2 0 】

T H F 中のアミド樹脂 (1.4mmol) にトリフェニルホスフィン (0.382mmol) と、続いてシクロヘキシルイソシアネートを加えた。混合物を 70 ° で5時間加熱し、D C M および T H F で洗浄した。( S ) - 2 - メチルピペラジン (1mmol) および T H F を加えた。混合物を 70 ° で終夜加熱し、D C M、M e O H および D C M で洗浄し、T F A で2時間処理した。D C M で洗浄した後、合わせた溶液を濃縮し、H P L C により精製して、[ 4 - ( { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル] アミノ } - メチル) フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドをそのビス - トリフルオロ酢酸塩で得た。

H P L C : 24.07分

M S : M H + = 530

## 【 0 1 2 1 】

## 実施例 4

固定化トリフェニルホスフィン樹脂上での ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドの調製

段階 1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン) メチル] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドの調製

トリフェニルホスフィン樹脂 (3mmol/g、30mmol) の T H F 懸濁液に、固体 [ 4 - ( アザジアゾムピニル) フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) - エチル] カルボキサミド (30.0mmol) を 0 ° で数回に分けて加えた。30分後、氷浴を除去した。混合物を室温で3時間攪拌し、ろ過し、D C M で洗浄し、減圧下で乾燥して、固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン) メチル] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドを得た。

## 【 0 1 2 2 】

段階 2 . ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシル - ピニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドの調製

バイアル内の T H F 中のポリマー結合ホスフィン - イミン (1.5mmol/g、0.15mmol) に、シクロヘキシルイソシアネート (0.15mmol) を加えた。バイアルにキャップをし、70 ° で終夜加熱した。室温まで冷却した後、シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0.18mmol、1.2当量) を加えた。バイアルにキャップをし、70 ° で2時間加熱し、ろ過し、D C M で洗浄した。合わせたる液を濃縮し、H P L C で精製して、( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] - カルボキサミドをそのビス - トリフルオロ酢酸塩で得た。

H P L C : 23.79分

M S : M H + = 530

## 【 0 1 2 3 】

## 実施例 5

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル

## ] カルボキサミドの調製

## 段階1 . シクロヘプタンイソシアネートの調製

シクロヘプチルアミン (221mmol) および木炭 (触媒) の-10 の酢酸エチル冷溶液に、あらかじめ冷却したジホスゲン (265.0mmol) の酢酸エチル溶液を滴加漏斗から滴加した。滴加後、反応混合物を終夜加熱還流させ、セライトプラグを通してろ過した。溶液を濃縮して粘稠油を得、これを蒸留してシクロヘプタンイソシアネートを澄明な液体で得た(67%)。

## 【0124】

段階2 . (4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

10

THF中のポリマー結合ホスフィン - イミン樹脂 (0.194mmol) に、シクロヘプタンイソシアネート (194mmol) を加え、反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に ( S ) - 2 - メチルピペラジニル (0.23mmol) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、HPLCで精製して、(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチルビニル ] - アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを白色粉末で得た。

HPLC : 23.18分

MS : MH + = 530

20

## 【0125】

## 実施例6

(4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘプチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

THF (2mL) 中のポリマー結合ホスフィン - イミン樹脂 (0.21mmol) に、シクロヘプチルイソシアネート (0.21mmol) を加えた。反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に 2 , 6 - ジメチルピペラジニル (0.25mmol) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、HPLCで精製して、(4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘプチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを白色粉末で得た。

30

HPLC : 23.70分

MS : MH + = 544.3

## 【0126】

## 実施例7

(4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

40

段階1 . { 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

[ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド (0.18mmol) のTHF (2mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (0.21mmol) を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。

## 【0127】

段階2 . (4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - エチル - シクロ - ヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - カルボキサミドの調製

{ 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジク

50

ロロ - フェニル) エチル] カルボキサミド溶液に、2 - メチルシクロヘキシルイソシアネート (0.25mmol) を加えた。溶液を70 で終夜加熱した。カルボイミド溶液の半分に (S) - 2 - メチルピペラジン (0.3mmol) の T H F 溶液を加えた。70 で2時間加熱した後、残渣を H P L C 精製にかけて、(4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - メチル - シクロヘキシル) - ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドをその T F A 塩で得た。

H P L C : 24.43分

M S : M H + = 530

10

### 【 0 1 2 8 】

#### 実施例 8

(4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - ( 2 - メチルシクロヘキシル) ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドの調製

[ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) - エチル] カルボキサミド (2.0mmol) の T H F 溶液に、トリフェニルホスフィン (2.2mmol) を加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。{ 4 - [アザ (トリフェニルイリデン) メチル] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) - エチル] カルボキサミド溶液に、2 - メチルシクロヘキシルイソシアネート (2.4mmol) を加えた。溶液を70 で終夜加熱した。カルボイミド溶液に2 , 6 - ジメチルピペラジン (2.4mmol) を加えた。70 で2時間加熱した後、残渣を H P L C 精製にかけて、(4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - ( 2 - メチルシクロヘキシル) - ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドをその T F A 塩で得た。

20

H P L C : 24.00分

M S : M H + = 544

### 【 0 1 2 9 】

#### 実施例 9

[ 4 - ( { 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( t e r t - ブチル) シクロヘキシル] ビニル } アミノ ) フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドの調製

段階 1 . 4 - ( t e r t - ブチル) シクロヘキサニソシアネートの調製

あらかじめ冷却したジホスゲン (168.0mmol) の酢酸エチル溶液を滴加漏斗から4 - ( t - ブチル) シクロヘキシルアミン (140.0mmol) および木炭 (触媒) の-10 の酢酸エチル冷溶液に滴加した。滴加後、反応混合物を終夜加熱還流させ、セライトプラグを通してろ過した。溶液を濃縮して粘稠油を得、これを減圧蒸留して4 - ( t e r t - ブチル) シクロヘキサニソシアネートを澄明な液体で得た (48%) 。

30

### 【 0 1 3 0 】

段階 2 . [ 4 - ( { 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( t e r t - ブチル) シクロヘキシル] ビニル } アミノ ) フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミドの調製

T H F 中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂 (0.150mmol) に、4 - ( t e r t - ブチル) シクロヘキサニソシアネート (0.15mmol) を加え、反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に (S) - 2 - メチルピペラジン (0.18mmol) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、H P L C で精製して、[ 4 - ( { 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( t e r t - ブチル) シクロヘキシル] - ビニル } アミノ ) - フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] - カルボキサミドを白色粉末で得た

40

50

。  
H P L C : 26.82分  
M S : M H + = 572

## 【 0 1 3 1 】

## 実施例 1 0

[ 4 - ( { ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ] - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

T H F 中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂 ( 0.150mmol ) に、 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキサニソシアネート ( 0.15mmol ) を加えた。次いで、反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 0.18mmol ) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、H P L C で精製して、[ 4 - ( { ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ] - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチル ] カルボキサミドを白色粉末で得た。

H P L C : 27.05分  
M S : M H + = 586.5

## 【 0 1 3 2 】

## 実施例 1 1

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階 1 . 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキサニソシアネートの調製

あらかじめ冷却したジホスゲン ( 178.3mmol ) の酢酸エチル溶液を滴加漏斗から 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン ( 148.6mmol ) および木炭 ( 触媒 ) の -10 の酢酸エチル冷溶液に滴加した。滴加後、反応混合物を終夜加熱還流させ、セライトプラグを通してろ過した。溶液を濃縮して粘稠油を得、これを減圧蒸留して 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキサニソシアネートを澄明な液体で得た ( 56% ) 。

## 【 0 1 3 3 】

段階 2 . ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチル - シクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチル ] カルボキサミドの調製

T H F 中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂 ( 0.15mmol ) に、 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキサニソシアネート ( 0.15mmol ) を加えた。反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に ( S ) - 2 - メチルピペラジン ( 0.18mmol ) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、H P L C で精製して、( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチル ] カルボキサミドを白色粉末で得た。

H P L C : 25.62分  
M S : M H + = 558.5

## 【 0 1 3 4 】

## 実施例 1 2

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

THF中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂(0.150mmol)に、3,3,5-トリメチルシクロヘキサインソシアネート(0.15mmol)を加え、反応混合物を70℃で終夜加熱した。反応混合物に2,6-ジメチルピペラジン(0.18mmol)を加え、反応混合物を70℃で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、HPLCで精製して、(4-{[(1Z)-2-アザ-1-(シス-3,5-ジメチルピペラジニル)-2-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを白色粉末で得た。

HPLC: 25.74分

MS: MH<sup>+</sup> = 572.5

10

### 【0135】

#### 実施例13

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-シクロヘキサ-3-エニルビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

段階1. シクロヘキサ-3-エン-イソシアネートの調製

3-シクロヘキセニルカルボン酸(1mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(1.2mmol)およびトリエチルアミン(2.5mmol)のトルエン溶液を100℃で9時間加熱した。

### 【0136】

段階2. [4-(1,3-ジアザ-3-シクロヘキサ-3-エニルプロパ-1,2-ジエニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

20

前述のとおり調製されたイソシアネート溶液に、サスリン樹脂上に固定化された[4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド(0.24mmol)を加えた。混合物を70℃で6時間加熱し、次いでDCMで洗浄した。

### 【0137】

段階3. (4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-シクロヘキサ-3-エニルビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

30

THF中のイミン樹脂に(S)-2-メチルピペラジン(0.5mmol)のTHF溶液を加えた。70℃で2時間加熱した後、樹脂をMeOH/DCM、DCMで洗浄し、TFAで2時間処理した。ろ液を濃縮し、HPLC精製にかけて、(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-シクロヘキサ-3-エニルビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドをそのTFA塩で得た。

HPLC: 22.70分

MS: MH<sup>+</sup> = 514

### 【0138】

40

#### 実施例14

(4-{[(1Z)-2-アザ-1-(3,5-ジメチルピペラジニル)-2-シクロヘキサ-3-エニルビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

THF(2mL)中の[4-(1,3-ジアザ-3-シクロヘキサ-3-エニルプロパ-1,2-ジエニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド樹脂に、2,6-ジメチルピペラジン(0.5mmol)のTHF溶液を加えた。70℃で2時間加熱した後、樹脂をMeOH/DCM(5x)、DCM(2x)で洗浄し、TFAで2時間処理した。ろ液を濃縮し、HPLC精製にかけて、(4-{[(1Z)-2-アザ-1-(シス-3,5-ジメチルピペラジニル)-2-シクロヘキサ-3-エニルビニル]

50

アミノ } フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド  
をその T F A 塩で得た。

H P L C : 23.18分

M S : M H + = 528

【 0 1 3 9 】

実施例 1 5

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 3 , 3 - ジメチルプト - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

{ 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチル ] カルボキサミド ( 0.05mmol ) の溶液に、 t - ブチルイソシアネート ( 14 μ L , 0.12mmol ) を加えた。溶液を 70 で終夜加熱した。溶液に 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 1 M , 0.1mL , 0.1mmol ) の T H F 溶液を加えた。70 で 2 時間加熱した後、溶液を H P L C 精製にかけて、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) 3 , 3 - ジメチルプト - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドをその T F A 塩で得た。

H P L C : 27.05分

M S : M H + = 504

【 0 1 4 0 】

実施例 1 6

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階 1 . [ 4 - ( 1 , 3 - ジアザ - 4 - シクロヘキシルブタ - 1 , 2 - ジエニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

{ 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド溶液 ( 0.15mmol ) に、シクロヘキシルメチルチオイソシアネート ( 0.18mmol ) を加えた。溶液を 80 で終夜加熱し、それ以上精製せずに用いた。

【 0 1 4 1 】

段階 2 . ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

[ 4 - ( 1 , 3 - ジアザ - 4 - シクロヘキシルブタ - 1 , 2 - ジエニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド溶液 ( 0.075mmol ) に ( S ) - 2 - メチルピペラジン ( 0.15mmol ) の T H F 溶液を加えた。70 で 2 時間加熱した後、溶液を H P L C 精製にかけて、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドをその T F A 塩で得た。

H P L C : 24.26分

M S : M H + = 530

【 0 1 4 2 】

実施例 1 7

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

[ 4 - ( 1 , 3 - ジアザ - 4 - シクロヘキシルブタ - 1 , 2 - ジエニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) エチル ] カルボキサミド溶液 ( 0.075mmol ) に、 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 0.15mmol ) の T H F 溶液を加えた。70 で2時間加熱した後、溶液を H P L C 精製にかけて、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドをその T F A 塩で得た。

H P L C : 24.68分

M S : M H + = 544

10

### 【 0 1 4 3 】

#### 実施例 1 8

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階 1 . シクロオクタンイソシアネートの調製

あらかじめ冷却したジホスゲン ( 236mmol ) の酢酸エチル溶液を滴加漏斗からシクロオクチルアミン ( 196mmol ) および木炭 ( 触媒 ) の -10 の酢酸エチル冷溶液に滴加した。滴加後、反応混合物を終夜加熱還流させ、セライトプラグを通してろ過した。溶液を濃縮して粘稠油を得、これを減圧蒸留してシクロオクタンイソシアネートを澄明な液体で得た ( 46 % ) 。

20

### 【 0 1 4 4 】

段階 2 . ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチルビニル ] - アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

T H F 中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂 ( 0.15mmol ) に、シクロオクタンイソシアネート ( 0.15mmol ) を加え、反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に ( S ) - 2 - メチルピペラジン ( 0.18mmol ) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、H P L C で精製して、( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチル - 30

30

H P L C : 24.59分

M S : M H + = 544

### 【 0 1 4 5 】

#### 実施例 1 9

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロオクチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

40

T H F 中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂 ( 0.15mmol ) に、シクロオクタンイソシアネート ( 0.15mmol ) を加え、反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 0.18mmol ) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、H P L C で精製して、( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロオクチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを白色粉末で得た。

H P L C : 24.80分

M S : M H + = 558.5

50

## 【0146】

## 実施例20

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階1 . 4 - メチルシクロヘキサニソシアネートの調製

あらかじめ冷却したジホスゲン ( 530mmol ) の酢酸エチル溶液を滴加漏斗から4 - メチルシクロヘキシルアミン ( 442mmol ) および木炭 ( 触媒 ) の -10 の酢酸エチル冷溶液に滴加した。滴加後、反応混合物を終夜加熱還流させ、セライトプラグを通してろ過した。溶液を濃縮して粘稠油を得、これを減圧蒸留して澄明な液体で得た ( 48% ) 。

10

## 【0147】

段階2 . ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

THF中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂 ( 0.15mmol ) に、4 - メチルシクロヘキサニソシアネート ( 0.15mmol ) を加え、反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に ( S ) - 2 - メチルピペラジン ( 0.18mmol ) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、HPLCで精製して、( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを白色粉末で得た。

20

HPLC : 23.97分

MS : MH + = 530.5

## 【0148】

## 実施例21

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

THF中のポリマー結合ホスフィンイミン樹脂 ( 0.15mmol ) に、4 - メチルシクロヘキサニソシアネート ( 0.15mmol ) を加え、反応混合物を70 で終夜加熱した。反応混合物に 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 0.18mmol ) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。

30

樹脂をろ過し、ジクロロメタンで2回洗浄した。ろ液を濃縮し、HPLCで精製して、( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] - カルボキサミド ( シスおよびトランス異性体の混合物 ) を白色粉末で得た。

HPLC : 24.28分 ( 32.6% ) および24.46分 ( 67.3% )

MS : MH + = 544.5

40

## 【0149】

## 実施例22

[ 4 - ( 1 , 3 - ジアザ - 3 - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルプロパ - 1 , 2 - ジエニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

{ 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ( 0.1mmol ) の溶液に、ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イソチオシアネート ( 0.12mmol ) を加えた。混合物を90 で24時間加熱し、ホスホランイミン溶液を得た。

## 【0150】

50



## 実施例 2 3

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

実施例 2 2 から調製されたホスホランイミン溶液の半分に、( S ) - 2 - メチルピペラジニル ( 0.2mmol ) を加えた。反応混合物を 70 で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、H P L C 精製にかけて、( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルビニル ] - アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドをその T F A 塩で得た。

H P L C : 23.26分

M S : M H + = 528

10

## 【 0 1 5 1 】

## 実施例 2 4

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

前述 ( 実施例 2 2 ) のとおりに調製されたホスホランイミン溶液の半分に、2 , 6 - ジメチルピペラジニル ( 1 M T H F 溶液、0.2mL、0.2mmol ) を加えた。反応混合物を 70 で 2 時間加熱した。この混合物を濃縮し、H P L C 精製にかけて、( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドをその T F A 塩で得た。

H P L C : 23.71分

M S : M H + = 542

20

## 【 0 1 5 2 】

## 実施例 2 5

( 4 - { [ 2 - ( トランス - 2 - エチルシクロヘキシル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階 1 . 2 - エチル - 1 - ( ヒドロキシイミノ ) シクロヘキサンの調製

水およびエタノール中の 2 - エチルシクロヘキサノン ( 104.3mmol ) および酢酸ナトリウム ( 125.1mmol ) 溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン ( 156.4mmol ) を加え、反応混合物を 70 で終夜加熱した。エタノールを減圧下で除去し、反応混合物を水に溶解した。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2 - エチル - 1 - ( ヒドロキシイミノ ) シクロヘキサンを粘稠油で得た ( 52% ) 。

## 【 0 1 5 3 】

段階 2 . 2 - エチルシクロヘキシルアミンの調製

2 - エチル - 1 - ( ヒドロキシイミノ ) シクロヘキサン ( 6.8g、48.5mmol ) のエタノール ( 75mL ) 溶液に、ナトリウム片 ( 約 8.0g ) を分割して加え、反応混合物を 110 で終夜加熱還流させた。ナトリウム片を追加し、反応混合物をさらに 6 時間攪拌した。反応混合物を濃 H C l ( 1 2 M、4.0mL ) の水 ( 25mL ) 溶液で処理した。エタノールを減圧除去した。水層をエーテル ( 10mL ) で洗浄し、K O H 水溶液 ( 25mL ) で処理し、エーテル ( 3x20mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水 ( 20mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、2 - エチルシクロヘキシルアミンを灰白色油で得た。

## 【 0 1 5 4 】

段階 3 . 2 - エチルシクロヘキシルイソシアネートの調製

2 - エチルシクロヘキシルアミン ( 0.61mmol ) のメタノール溶液に、H C l ( 4 . 0 M ジオキサン溶液、0.152mL ) を加え、濃縮して残渣を得た。ホスゲン溶液 ( 20% トルエン溶

30

40

50

液、6.0mL)を加え、反応混合物を110 で終夜加熱した。トルエンおよび過剰のホスゲン  
を減圧除去して残渣を得た。

【0155】

段階4 . (4 - { [ 2 - (トランス - 2 - エチルシクロヘキシル) (1Z) - 2 - アザ  
- 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2  
, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

[ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エ  
チル ] カルボキサミド (0.785mmol) の THF 溶液に、トリフェニルホスフィン (0.785mm  
ol) を加えた。この溶液を10分間攪拌し、前述のとおり調製されたトランス - 2 - エチ  
ルシクロヘキシルイソシアネートに加えた。溶液を70 で終夜加熱した。2, 6 - ジメチ  
ルピペラジニル (0.785mmol) を加え、反応混合物を70 で3時間加熱した。溶液を濃縮し、  
HPLCで精製して、(4 - { [ 2 - (トランス - 2 - エチルシクロヘキシル) (1Z)  
- 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N -  
[ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] - カルボキサミドを白色粉末で得た。

HPLC : 24.60分

MS : MH<sup>+</sup> = 558.3

10

【0156】

実施例26

(4 - { [ 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - (2 -  
シクロヘキシルシクロヘキシル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジ  
クロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

段階1 . 2 - シクロヘキシルシクロヘキサニイソシアネートの調製

2 - シクロヘキシルシクロヘキシルアミン (1.0mmol) のメタノール溶液を HCl (4 N  
ジオキサン溶液、0.5mL、2mmol) で処理し、濃縮して残渣を得、これをホスゲンで処理し  
、110 で終夜加熱した。トルエンおよび過剰のホスゲンを減圧除去して残渣を得た。

【0157】

段階2 . (4 - { [ 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ -  
2 - (2 - シクロヘキシルシクロヘキシル) - ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 -  
(2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

イソシアネート残渣に、THF (10mL) 中、[ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] -  
N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチル ] カルボキサミド (0.6mmol) および  
トリフェニルホスフィン (0.6mmol) からインサイチューで調製された { 4 - [ アザ (ト  
リフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エ  
チル ] カルボキサミドの溶液を加えた。溶液を70 で終夜加熱した。溶液の半分に (S)  
- 2 - メチルピペラジニル (0.5mmol) を加え、反応混合物を70 で2時間加熱した。混合物  
を濃縮し、HPLC精製にかけて、(4 - { [ 1 - ((3S) - 3 - メチルピペラジニル)  
(1Z) - 2 - アザ - 2 - (2 - シクロヘキシルシクロヘキシル) - ビニル ] アミノ }  
フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドをその T  
FA 塩で得た。

HPLC : 27.79分

MS : MH<sup>+</sup> = 598

20

30

40

【0158】

実施例27

(4 - { [ (1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - シ  
クロヘキシルシクロヘキシル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジク  
ロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

前述のとおり調製された { 4 - [ 1, 3 - ジアザ - 3 - (2 - シクロヘキシルシクロヘ  
キシル) プロパ - 1, 2 - ジエニル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニ

50

ル)エチル]カルボキサミド溶液の半分に、2,6-ジメチルピペラジン(0.5mmol)を加え、混合物を70℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、HPLC精製にかけて、(4-{[ (1Z)-2-アザ-1-(3,5-ジメチルピペラジニル)-2-(2-シクロヘキシルシクロヘキシル)ビニル]-アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドをそのTFA塩で得た。

HPLC: 28.52分

MS: MH<sup>+</sup> = 612

#### 【0159】

##### 実施例28

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-(2-メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

段階1. 1-(ヒドロキシイミノ)-2-メトキシシクロヘキサンの調製

エタノールおよび水中の2-メトキシシクロヘキサノン(39.0mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(72mmol)、および酢酸ナトリウム(48.8mmol)の混合物を70℃で終夜加熱した。エタノールを除去し、残渣を水および酢酸エチルに溶解した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して、1-(ヒドロキシイミノ)-2-メトキシシクロヘキサンを得た。

#### 【0160】

段階2. 2-メトキシシクロヘキシルアミンの調製

エタノール(30mL)中、1-(ヒドロキシイミノ)-2-メトキシシクロヘキサン(1.05mmol)およびラネーニッケル(0.5g)の混合物を室温で2日間水素添加(90psi)した。混合物をセライトパッドを通してろ過し、MeOHで洗浄し、濃縮した。残渣をMeOHに溶解し、HCl(4Nジオキサソラン溶液、4mmol)で処理し、濃縮して、2-メトキシシクロヘキシルアミン塩酸塩を得た。

#### 【0161】

段階3. 2-メトキシシクロヘキサンイソシアネートの調製

メトキシシクロヘキシルアミン塩酸塩(0.84mmol)およびホスゲン溶液(20%トルエン溶液)の混合物を110℃で終夜加熱した。トルエンおよび過剰のホスゲンを減圧除去して残渣を得た。

#### 【0162】

段階4. (4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-(2-メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの調製

イソシアネート残渣に、THF中、[4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]カルボキサミド(0.3mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.3mmol)からインサイチューで調製された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの溶液を加えた。溶液を70℃で終夜加熱した。溶液の半分に(S)-2-メチルピペラジン(26mg, 0.25mmol)を加え、混合物を70℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、HPLC精製にかけて、(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-(2-メトキシシクロヘキシル)ビニル]アミノ}-フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド(シスおよびトランス異性体の混合物)をそのTFA塩で得た。

HPLC: 23.10分および23.25分

MS: MH<sup>+</sup> = 546

#### 【0163】

##### 実施例29

10

20

30

40

50

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - メトキシシクロヘキシル) ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

前述のとおり調製された { 4 - [ 1, 3 - ジアザ - 3 - (2 - メトキシシクロヘキシル) プロパ - 1, 2 - ジエニル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミド溶液の半分に、2, 6 - ジメチルピペラジン (28mg, 0.25mmol) を加え、混合物を70 で2時間加熱した。混合物を濃縮し、HPLC精製にかけて、(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2 - メトキシシクロヘキシル) ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミド (シスおよびトランス異性体の混合物) をそのTFA塩で得た

10

HPLC : 23.44分および23.66分

MS : MH<sup>+</sup> = 560

#### 【0164】

##### 実施例30

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - パーヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

段階1 . 4 - (ヒドロキシイミノ) - 3, 5, 6 - トリヒドロ - 2H - ピランの調製  
エタノール中の3, 5, 6 - トリヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オン (50mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (72mmol)、および酢酸ナトリウム (61mmol) の混合物を70 で終夜加熱した。エタノールを減圧除去した。残渣を水および酢酸エチルに溶解した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、4 - (ヒドロキシイミノ) - 3, 5, 6 - トリヒドロ - 2H - ピランを得た (88%)。

20

#### 【0165】

段階2 . パーヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミン塩酸塩の調製

エタノール中、4 - (ヒドロキシイミノ) - 3, 5, 6 - トリヒドロ - 2H - ピラン (43.4mmol) およびラネーニッケル (200mg) の混合物を室温で3日間水素添加 (90psi) した。混合物をセライトパッドを通してろ過し、MeOHで洗浄し、濃縮した。残渣をMeOHに溶解し、HCl (4Nジオキサン溶液、60mmol) で処理し、濃縮して、パーヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミン塩酸塩を得た (89%)。

30

#### 【0166】

段階3 . (4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - パーヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

パーヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミン塩酸塩 (0.5mmol) およびホスゲン溶液 (20%トルエン溶液、4mL) の混合物を110 で終夜加熱した。トルエンおよび過剰のホスゲンを減圧除去した。残渣に、THF中、[ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチル ] カルボキサミド (0.3mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.3mmol) からインサイチューで調製された { 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチル ] カルボキサミドの溶液を加えた。溶液を70 で4時間加熱した。溶液にシス - 2, 6 - ジメチルピペラジン (0.5mmol) を加え、70 で2時間加熱した。混合物を濃縮し、HPLC精製にかけて、(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - パーヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドをそのTFA塩で得た。

40

HPLC : 20.50分

MS : MH<sup>+</sup> = 532.2

50

## 【 0 1 6 7 】

## 実施例 3 1

( 4 - { [ 2 - ( トランス - 2 - フェニルシクロヘキシル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階 1 . 2 - フェニルシクロヘキシルオキシムの調製

水およびエタノール中の 2 - フェニルシクロヘキサノン ( 28.6mmol )、および酢酸ナトリウム ( 34.4mmol ) の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン ( 43.0mmol ) を加えた。反応混合物を 70 で終夜加熱し、エタノールを減圧下で除去した。反応混合物を水に溶解し、エーテルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2 - フェニルシクロヘキシルオキシムを飛散性白色粉末で得た ( 92% )。

10

## 【 0 1 6 8 】

段階 2 . トランス - 2 - フェニルシクロヘキシルアミンの調製

トランス - 2 - フェニルシクロヘキシルオキシム ( 7.92mmol ) のエタノール溶液に、ナトリウム片 ( 約 3.0g を分割して ) を加えた。反応混合物を 110 で終夜加熱還流させた。ナトリウム片を追加し、反応混合物をさらに 6 時間攪拌した。反応混合物を濃 HCl の水溶液で処理し、エタノールを減圧除去した。水層をエーテルで抽出し、KOH 水溶液で中和した。水層をエーテルで処理した。エーテル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、2 - フェニルシクロヘキシルアミンを褐色油で得た。

20

## 【 0 1 6 9 】

段階 3 . トランス - 2 - フェニルシクロヘキシルイソシアネートの調製

2 - フェニルシクロヘキシルアミン ( 2.28mmol ) のメタノール溶液に、HCl ( 4 . 0 M ジオキサン溶液、0.57mL ) を加えた。溶液を濃縮し、ホスゲン溶液 ( 20% トルエン溶液、16.0mL ) で処理した。反応混合物を 110 で終夜加熱し、減圧濃縮した。

## 【 0 1 7 0 】

段階 4 . ( 4 - { [ 2 - ( トランス - 2 - フェニルシクロヘキシル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

[ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチル ] カルボキサミド ( 0.149mmol ) の THF 溶液に、トリフェニルホスフィン ( 0.149mmol ) を加えた。混合物を 10 分間攪拌し、前述のとおり調製された 2 - フェニルシクロヘキシルイソシアネート ( 約 100mg ) に加えた。反応混合物を 70 で終夜加熱した。2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 0.149mmol ) を加え、反応混合物を 70 で 3 時間加熱した。溶液を濃縮し、HPLC で精製して、( 4 - { [ 2 - ( トランス - 2 - フェニルシクロヘキシル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを灰白色粉末で得た。

30

HPLC : 24.86分

MS : MH<sup>+</sup> = 606.63

40

## 【 0 1 7 1 】

## 実施例 3 2

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階 1 . 4 - メトキシシクロヘキサニソシアネートの調製

4 - メトキシシクロヘキサニカルボン酸 ( 2.0mmol ) の DCM 溶液に、塩化オキサリルおよび DMF 2 滴を加えた。1 時間後、DCM および過剰の塩化オキサリルを除去し、生成物をポンプに 10 分間つないでおいた。残渣をアセトンに溶解し、アジ化ナトリウム ( 0.3g ) の水溶液に 0 で加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いでクロロホルムで希釈した

50

。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、10mLまで濃縮した。溶液を90 で30分間加熱し、濃縮し、THF (4mL)に溶解した。

## 【0172】

段階2 . { 4 - [ 1 , 3 - ジアザ - 3 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) プロパ - 1 , 2 - ジエニル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

THF中、[ 4 - ( アジアゾムビニル ) - フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - エチル ] カルボキサミド ( 0.3mmol ) およびトリフェニルホスフィン ( 0.3mmol ) からインサイチューで調製された { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの溶液に、  
前述のとおり調製された4 - メトキシシクロヘキサニンソシアネートのTHF溶液を加えた。溶液を70 で終夜加熱した。

10

## 【0173】

段階3 . ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階2からのカルボジイミド溶液 ( 0.15mmol ) に ( S ) - 2 - メチルピペラジン ( 0.25mmol ) を加えた。溶液を70 で2時間加熱し、HPLC精製にかけて、( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ]  
カルボキサミド ( シスおよびトランス異性体の混合物 ) をそのTFA塩で得た。

20

HPLC : 21.34分および21.95分

MS : MH + = 546

## 【0174】

## 実施例33

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

{ 4 - [ 1 , 3 - ジアザ - 3 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) プロパ - 1 , 2 - ジエニル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド溶液 ( 0.15mmol ) に2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 0.25mmol ) を加えた。溶液を70 で2時間加熱し、HPLC精製にかけて、( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ( シスおよびトランス異性体の混合物 ) をそのTFA塩で得た。

30

HPLC : 21.64分および22.24分

MS : MH + = 560

## 【0175】

## 実施例34

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの調製

段階1 . 1 - ( ヒドロキシイミノ ) - 4 - フェニルシクロヘキサンの調製

エタノールおよび水中の4 - フェニルシクロヘキサノン ( 28.7mmol ) 、塩酸ヒドロキシルアミン ( 36mmol ) 、および酢酸ナトリウム ( 60.95mmol ) の混合物を70 で終夜加熱した。エタノールを除去し、残渣を水および酢酸エチルに溶解した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して、1 - ( ヒドロキシイミノ ) - 4 - フェニルシクロヘキサンを得た ( 97% ) 。

40

50

## 【 0 1 7 6 】

段階 2 . 4 - フェニルシクロヘキシルアミンの調製

エタノール中、1 - (ヒドロキシイミノ) - 4 - フェニルシクロヘキサン (17.4mmol) およびラネーニッケル (300mg) の混合物を 50 で 40 時間水素添加 (90psi) した。混合物をセライトパッドを通してろ過し、MeOH で洗浄し、濃縮した。残渣を MeOH に溶解し、HCl (4N ジオキサン溶液、20mmol) で処理し、濃縮して、4 - フェニルシクロヘキシルアミン塩酸塩を得た (100%)。

## 【 0 1 7 7 】

段階 3 . 4 - フェニルシクロヘキサンイソシアネートの調製

4 - フェニルシクロヘキシルアミン塩酸塩 (0.5mmol) およびホスゲン溶液 (20% トルエン溶液、4mL) の混合物を 110 で終夜加熱した。トルエンおよび過剰のホスゲンを減圧除去して残渣を得た。

## 【 0 1 7 8 】

段階 4 . (4 - { [ 1 - ( (3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - (4 - フェニルシクロヘキシル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

イソシアネート残渣に、THF 中、[ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチル ] カルボキサミド (0.3mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.3mmol) からインサイチューで調製された { 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの溶液を加えた。溶液を 70 で終夜加熱した。溶液の半分 (S) - 2 - メチルピペラジン (0.25mmol) を加え、混合物を 70 で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、HPLC 精製にかけて、(4 - { [ 1 - ( (3S) - 3 - メチルピペラジニル) (1Z) - 2 - アザ - 2 - (4 - フェニルシクロヘキシル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドをその TFA 塩で得た。

HPLC : 26.37分

MS : MH<sup>+</sup> = 592

## 【 0 1 7 9 】

実施例 3 5

(4 - { [ (1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (4 - フェニルシクロヘキシル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの調製

前述 (実施例 3 4) のとおりに調製された溶液の半分 (S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン (0.25mmol) を加え、混合物を 70 で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、HPLC 精製にかけて、(4 - { [ (1Z) - 2 - アザ - 1 - (シス - 3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (4 - フェニルシクロヘキシル) ビニル ] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドをその TFA 塩で得た。

HPLC : 26.52分

MS : MH<sup>+</sup> = 606

## 【 0 1 8 0 】

実施例 3 6

ポリスチレン結合 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒドの調製の一般法

メリフィールド樹脂 (1当量) を N - メチルピロリジノン (NMP) に 5 分間浸漬し、その後 2 当量の 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒドおよび K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2当量) を加えた。得られた混合物をアルゴンで脱気し、120 で 18 時間振盪しながら加熱した。樹脂をろ過し、DMF、H<sub>2</sub>O、MeOH および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した。次いでビーズを減圧下で終夜乾燥し、樹脂結合 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒドを得た。

## 【 0 1 8 1 】

実施例 3 7

10

20

30

40

50

## ポリスチレン結合アミンの調製の一般法

樹脂結合 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒド (1当量) を、 $(\text{MeO})_3\text{C}$   
 $\text{H}$  中、10当量の一級アミンにより、23 で18時間振盪しながら処理した。樹脂結合イミン  
 を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で素早く洗浄 (3x) した。樹脂結合イミンをすぐに、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  
 $\text{MeOH} : \text{AcOH}$  (2:2:1) の溶液中、ピリジン - ボラン複合体 (5当量) を用い、23  
 で18時間振盪しながら還元した。得られた樹脂結合アミンを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{MeOH}$ 、  
 $\text{Et}_3\text{N}$  および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄し、減圧下で終夜乾燥した。

【0182】

## 実施例 38

## ポリスチレン結合 p - アジドベンズアミドの調製の一般法

樹脂結合アミン (1当量)、p - アジド安息香酸 (10当量) および無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の混  
 合物を、酸のほとんどが溶解するまで振盪した。この混合物に  $\text{DIIC}$  (3.3当量) を加え  
 、得られた混合物を23 で3時間振盪した。この後、樹脂を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  および無水  $\text{THF}$   
 $\text{F}$  (それぞれ洗浄を3x繰り返した) で洗浄し、樹脂結合ベンズアミドを減圧下で終夜乾燥  
 した。

【0183】

## 実施例 39

## ポリスチレン結合 p - ベンズアミドイミノホスホランの調製の一般法

樹脂結合 p - アジドベンズアミド (1当量) および無水  $\text{THF}$  の混合物に、 $\text{Ph}_3\text{P}$  (10  
 当量) を23 で加えた。激しい発泡が起こり、約30分後におさまった。得られた混合物を  
 室温で18時間振盪し、ろ過し、無水  $\text{THF}$  および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄し、減圧下で終夜乾  
 燥して、樹脂結合 p - ベンズアミドイミノホスホランを得た。

【0184】

## 実施例 40

## ポリスチレン結合 p - ベンズアミドカルボジイミドの調製の一般法

樹脂結合 p - ベンズアミドイミノホスホラン (1当量) および無水  $\text{THF}$  の混合物を、イ  
 ソシアネート (10当量) により23 で16時間振盪しながら処理した。次いで、樹脂をろ過  
 し、無水  $\text{THF}$  および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄し、減圧下で終夜乾燥して、樹脂結合 p - ベン  
 ズアミドカルボジイミドを得た。

【0185】

## 実施例 41

## ポリスチレン結合 p - ベンズアミドグアニジンの調製の一般法

樹脂結合 p - ベンズアミドカルボジイミド (1当量) および無水  $\text{THF}$  の混合物を、アミ  
 ン (20当量) により23 で36時間振盪しながら処理した。次いで、樹脂をろ過し、 $\text{DMF}$   
 $\text{F}$ 、 $\text{MeOH}$  および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄し、減圧下で乾燥して、樹脂結合 p - ベンズアミド  
 グアニジンを得た。所望の生成物を、 $\text{TFA} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4:1) を用い、23 で3時  
 間振盪しながらポリスチレン支持体から遊離させた。樹脂をろ過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄  
 し、得られたろ液を減圧下で濃縮して、p - ベンズアミドグアニジンを  $\text{TFA}$  塩で得た。

【0186】

下記の化合物を、前述の一般法を用いて合成した：

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミ  
 ノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 - フェニルエチル ) カ  
 ルボキサミド。  $\text{LC/MS}$   $m/z$  526.7 (  $\text{MH}^+$  )、 $\text{Rt}$  3.15分。

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミ  
 ノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェ  
 ニル ) エチル ] カルボキサミド。  $\text{LC/MS}$   $m/z$  556.8 (  $\text{MH}^+$  )、 $\text{Rt}$  3.28分

。 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミ  
 ノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 3 - クロロフェニ  
 ル ) エチル ] カルボキサミド。  $\text{LC/MS}$   $m/z$  561.2 (  $\text{MH}^+$  )、 $\text{Rt}$  3.29分。

10

20

30

40

50



- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ( 2 - ピリジルメチル ) アミノ } ビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 - フェニルエチル ) カルボキサミド。 LC / MS m / z 564.7 ( MH + )、R t 3.98分。
- 。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 595.6 ( MH + )、R t 3.53分。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - エチルフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 554.8 ( MH + )、R t 3.53分。 10
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 556.8 ( MH + )、R t 3.23分。
- 。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - ( 2 - シクロヘキサ - 1 - エニルエチル ) カルボキサミド。 LC / MS m / z 530.8 ( MH + )、R t 2.85分。
- 。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 544.7 ( MH + )、R t 2.02分。 20
- 。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 561.2 ( MH + )、R t 2.10分。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 605.6 ( MH + )、R t 2.20分。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 540.8 ( MH + )、R t 2.10分。 30
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 561.2 ( MH + )、R t 2.10分。
- { 4 - ( { ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - [ ( { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 5 - メチルイミダゾール - 4 - イル } メチル ) アミノ ] - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ ) フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 614.2 ( MH + )、R t 2.20分。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ベンジルアミノ } - 2 - シクロヘキシルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 556.8 ( MH + )、R t 3.27分。 40
- 。
- ( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 4 - メチルピペリジル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 516.5 ( MH + )、R t 3.35分。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ピペラジニルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド。 LC / MS m / z 503.5 ( MH + )、R t 3.33分。
- { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロ 50

エピニル)ピニル)アミノ]-フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 517.5(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.36分。

(4-{[1-(2,5-トランス-ジメチルピペラジニル)(1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 531.5(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.42分。

(4-{[(1Z)-2-アザ-1-(2,5-ジアザビシクロ[4.4.0]デカ-2-イル)-2-シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 557.6(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.52分。

(4-{[1-(3R)-3-メチルピペラジニル)(1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 517.5(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.36分。

{4-[[(1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル][4-エチルフェニル]メチル]-アミノ}-3-メチルブタ-1-エニル]アミノ}フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-カルボキサミド。LC/MS m/z 583.6(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.58分。

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル)(1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシルピニル]アミノ}-3-メチルフェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 547.5(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.25分。

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル)(1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシルピニル]アミノ}-2-クロロフェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 552.0(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.32分。

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル)(1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシルピニル]アミノ}-3-メチルフェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 531.5(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.30分。

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル)(1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシルピニル]アミノ}-5-クロロ-2-メチルフェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド。LC/MS m/z 582.0(MH<sup>+</sup>)、Rt 3.48分。

【0187】

実施例42

実施例43～59の一般の実験

段階1. 固定化{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン(1mmol)をTHFに懸濁し、撹拌しながら0℃まで冷却した。次いで、アジド([4-(アザジアゾムピニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド)(1mmol)を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0℃で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌し、次いでろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【0188】

段階2. アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のアミン塩酸塩(1g)に、ホスゲンのトルエン溶液(20%) (6ml)を加え、懸濁液を澄明になるまで(通常は約2～8時間後)加熱還流(110℃)させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

10

20

30

40

50

【0189】

段階3．カルボン酸からのイソシアネートの合成

DCM (5ml) に溶解したカルボン酸 (1mmol) に、トリエチルアミン (1mmol) およびジフェニルリン酸アジド (1mmol) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、0 °C で30分間、次いで50 °C で3時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却して減圧濃縮し、無水THFを加えてイソシアネートの保存溶液とし、これをそれ以上精製せずに用いた。

【0190】

段階4．カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン (前述の段階1 : 1mmol) に、前述の段階2または3からのイソシアネート (1mmol) を加え、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 °C で8時間撹拌した。

10

【0191】

段階5．グアニジンの合成

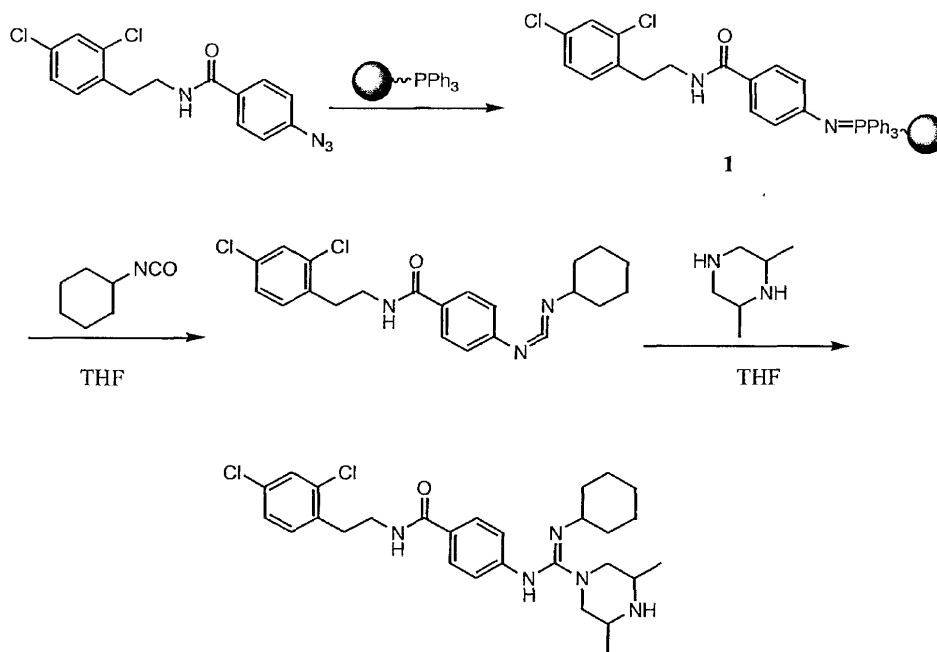
前述の段階4の反応混合物を室温まで冷却し、ピペラジン (2当量) を加え、反応混合物を撹拌しながら70 °C で2時間加熱した後、冷却した。次いで、反応混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたる液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2% トリエチルアミンを加えた10%メタノール / DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

【0192】

実施例43～59の一般的実験スキーム

20

【化24】



30

【0193】

実施例43

(4 - { [トランス - 2 - メチルシクロヘキシル] (1Z) - 2 - アザ - 1 - (3,5 - ジメチルピペラジニル) ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2,4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの合成

40

段階1．固定化 { 4 - [アザ (トリフェニルイリデン) メチル] フェニル } - N - [ 2 - (2,4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン (1mmol) をTHFに懸濁し、撹拌しながら0 °Cまで冷却した。次いで、アジド ([4 - (アザジアゾムビニル) フェニル] - N - [2 - (2,4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミド) (1mmol) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 °Cで30分後、反応

50

混合物を室温で8時間攪拌し、次いでろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【0194】

段階2. アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のトランス-2-メチルシクロヘキシルアミン塩酸塩(1g)(H.C.ブラウン(H.C. Brown)ら、Tetrahedron、43、No.18、4071~4078(1987)によって記載されているとおりに2-メチルシクロヘキセンのヒドロホウ素化により合成した)に、ホスゲンのトルエン溶液(20%)(6ml)を加え、懸濁液を澄明になるまで(通常は約2~8時間後)加熱還流(110℃)させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

10

【0195】

段階3. カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソシアネート(1mmol)を加え、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70℃で8時間攪拌した。

【0196】

段階4. グアニジンの合成

前述の段階3の生成物を室温まで冷却し、シス-2,6-ジメチルピペラジン(2当量)を加え、反応混合物を攪拌しながら70℃で2時間加熱した後、冷却した。次いで、反応混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたる液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

20

HPLC:7.55分

MS:MH<sup>+</sup>=544.5

【0197】

実施例44

(4-{[1-(3R)-3-メチルピペラジニル]-2-(1S,2S)-2-メチルシクロヘキシル}(1Z)-2-アザビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

30

段階1. 固定化{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン(1mmol)をTHFに懸濁し、攪拌しながら0℃まで冷却した。次いで、アジド([4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド)(1mmol)を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0℃で30分後、反応混合物を室温で8時間攪拌し、次いでろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【0198】

40

段階2. アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のトランス-2-メチルシクロヘキシルアミン塩酸塩(1g)(H.C.ブラウンら、Tetrahedron、43、No.18、4071~4078(1987)によって記載されているとおりに2-メチルシクロヘキセンのヒドロホウ素化により合成した)に、ホスゲンのトルエン溶液(20%)(6ml)を加え、懸濁液を澄明になるまで(通常は約2~8時間後)加熱還流(110℃)させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

【0199】

段階3. カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソ

50

シアネート (1mmol) を加え、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間撹拌した。

【0200】

#### 段階4 . グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、(R) - 2 - メチルピペラジン (2当量) を加えた。次いで、反応混合物を撹拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

HPLC : 7.27分

MS : MH<sup>+</sup> = 530.5

【0201】

#### 実施例45

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 2 - (2, 6 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの合成

段階1 . 固定化 { 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン (1mmol) をTHFに懸濁し、撹拌しながら0 まで冷却した。次いで、アジド ([ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミド) (1mmol) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌し、次いでろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【0202】

#### 段階2 . アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内の2, 6 - ジメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩 (1g) (スカンタ・バタカリヤ (Sukanta Bhattacharyya) ら、Synlett.、11、1781~1783 (1999) のとおり、2, 6 - ジメチルシクロヘキサノンの還元的アミノ化によって合成した) に、ホスゲンのトルエン溶液 (20%) (6ml) を加え、懸濁液を澄明になるまで (通常は約2~8時間後) 加熱還流 (110 ) させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

【0203】

#### 段階3 . カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン (1mmol) に、前述の段階2からのイソシアネート (1mmol) を加え、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間撹拌した。

【0204】

#### 段階4 . グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、シス - 2, 6 - ジメチルピペラジン (2当量) を加えた。次いで、反応混合物を撹拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。次いで、得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

HPLC : 7.6~7.9分

MS : MH<sup>+</sup> = 55

【0205】

#### 実施例46

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

段階 1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン ( 1mmol ) を T H F に懸濁し、撹拌しながら 0 まで冷却した。次いで、アジド ( [ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ) ( 1mmol ) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で 30 分後、反応混合物を室温で 8 時間撹拌し、次いでろ過し、無水 D C M で洗浄して、固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で 8 時間乾燥した。

10

【 0 2 0 6 】

段階 2 . アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のアミン塩酸塩 ( 1g ) に、ホスゲンのトルエン溶液 ( 20 % ) ( 6ml ) を加えた。懸濁液を澄明になるまで ( 通常は約 2 ~ 8 時間後 ) 加熱還流 ( 110 ) させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

【 0 2 0 7 】

段階 3 . カルボジイミドの合成

無水 T H F に懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン ( 1mmol ) に、前述の段階 2 からのイソシアネート ( 1mmol ) を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を 70 で 8 時間撹拌した。

20

【 0 2 0 8 】

段階 4 . グアニジンの合成

前述の段階 3 の反応生成物を室温まで冷却し、( 2 S , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 2 当量 ) ( E. ジョン・ヤコブソン ( E. Jon Jacobson ) ら、J. Org. Chem.、60、417 7 ~ 83 ( 1995 ) のとおりに合成した ) を加え、反応混合物を撹拌しながら 70 で 2 時間加熱した後、冷却した。次いで、反応混合物をろ過し、T H F で洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2 % トリエチルアミンを加えた 10 % メタノール / D C M で溶出して精製した。最終生成物は逆相 H P L C でさらに精製することができた。

30

H P L C : 7.3 分

M S : M H + = 530.3

【 0 2 0 9 】

実施例 4 7

( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

40

段階 1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン ( 1mmol ) を T H F に懸濁し、撹拌しながら 0 まで冷却した。次いで、アジド ( [ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ) ( 1mmol ) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で 30 分後、反応混合物を室温で 8 時間撹拌し、次いでろ過し、無水 D C M で洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で 8 時間乾燥した。

【 0 2 1 0 】

50

段階 2 . アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内の 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩 (1g) に、ホスゲンのトルエン溶液 (20%) (6ml) を加えた。次いで、懸濁液を澄明になるまで (通常は約 2 ~ 8 時間後) 加熱還流 (110 ) させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

【 0 2 1 1 】

段階 3 . カルボジイミドの合成

無水 T H F に懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン (1mmol) に、前述の段階 2 からのイソシアネート (1mmol) を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を 70 で 8 時間搅拌した。

【 0 2 1 2 】

段階 4 . グアニジンの合成

前述の段階 3 の反応生成物を室温まで冷却し、シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (2 当量) を加えた。次いで、反応混合物を搅拌しながら 70 で 2 時間加熱した後、冷却した。得られた混合物をろ過し、T H F で洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2% トリエチルアミンを加えた 10% メタノール / D C M で溶出して精製した。最終生成物は逆相 H P L C でさらに精製することができた。

H P L C : 7.97 分

M S : M H + = 558.5

【 0 2 1 3 】

実施例 4 8

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - ( トランス - 2 - メチルシクロヘプチル ) ( 1 Z ) - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

段階 1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン (1mmol) を T H F に懸濁し、搅拌しながら 0 まで冷却した。次いで、アジド ( [ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ) (1mmol) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で 30 分後、反応混合物を室温で 8 時間搅拌した。次いで反応混合物をろ過し、無水 D C M で洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で 8 時間乾燥した。

【 0 2 1 4 】

段階 2 . アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のトランス - 2 - メチルシクロヘプチルアミン塩酸塩 (1g) (H.C. ブラウンら、Tetrahedron、43、No.18、4071 ~ 4078 (1987) によって記載されているとおりに 2 - メチルシクロヘプテンのヒドロホウ素化により合成した) に、ホスゲンのトルエン溶液 (20%) (6ml) を加えた。次いで、懸濁液を澄明になるまで (通常は約 2 ~ 8 時間後) 加熱還流 (110 ) させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

【 0 2 1 5 】

段階 3 . カルボジイミドの合成

無水 T H F に懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン (1mmol) に、前述の段階 2 からのイソシアネート (1mmol) を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を 70 で 8 時間搅拌した。

【 0 2 1 6 】

段階 4 . グアニジンの合成

前述の段階 3 の反応生成物を室温まで冷却し、( S ) - ( + ) - 2 - メチルピペラジン ( 2 当量 ) を加えた。次いで、反応混合物を搅拌しながら 70 で 2 時間加熱した後、冷却した

10

20

30

40

50

。次いで、得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

HPLC : 7.9分

MS : MH<sup>+</sup> = 544.3

#### 【0217】

##### 実施例49

(4 - { [ 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( ( トランス - 2 - メチルシクロヘプチル ) ( 1 Z ) - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

10

段階1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン ( 1mmol ) をTHFに懸濁し、撹拌しながら0 まで冷却した。次いで、アジド ( [ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ) ( 1mmol ) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで反応混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

20

#### 【0218】

段階2 . アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のトランス - 2 - メチルシクロヘプチルアミン塩酸塩 ( 1g ) ( H.C. ブラウンら、Tetrahedron、43、No.18、4071 ~ 4078 ( 1987 ) によって記載されているとおりに 2 - メチルシクロヘプテンのヒドロホウ素化により合成した ) に、ホスゲンのトルエン溶液 ( 20% ) ( 6ml ) を加えた。懸濁液を澄明になるまで ( 通常は約2 ~ 8時間後 ) 加熱還流 ( 110 ) させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

#### 【0219】

段階3 . カルボジイミドの合成

30

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン ( 1mmol ) に、前述の段階2からのイソシアネート ( 1mmol ) を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間撹拌した。

#### 【0220】

段階4 . グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、シス - 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( 2当量 ) を加えた。反応混合物を撹拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。次いで、得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

40

HPLC : 24.3分

MS : MH<sup>+</sup> = 558.5

#### 【0221】

##### 実施例50

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

段階1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

50



丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン (1mmol) を THF に懸濁し、撹拌しながら 0 °C まで冷却した。次いで、アジド ([ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド) (1mmol) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 °C で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで、得られた混合物をろ過し、無水 DCM で洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【 0 2 2 2 】

段階 2 . カルボン酸からのイソシアネートの合成

DCM (5ml) に溶解したトランス - 4 - メチルシクロヘキサンカルボン酸 (1mmol) に、トリエチルアミン (1mmol) およびジフェニルリン酸アジド (1mmol) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、0 °C で30分間、次いで50 °C で3時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、次いで無水 THF を加えてイソシアネートの保存溶液とし、これをそれ以上精製せずに用いた。

【 0 2 2 3 】

段階 3 . カルボジイミドの合成

無水 THF に懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン (1mmol) に、前述の段階 2 からのイソシアネート (1mmol) を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を 70 °C で8時間撹拌した。

【 0 2 2 4 】

段階 4 . グアニジンの合成

前述の段階 3 の反応生成物を室温まで冷却し、(S) - (+) - 2 - メチルピペラジン (2当量) を加えた。反応混合物を撹拌しながら 70 °C で2時間加熱した後、冷却した。次いで、得られた混合物をろ過し、THF で洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2% トリエチルアミンを加えた 10% メタノール / DCM で溶出して精製した。最終生成物は逆相 HPLC でさらに精製した。

HPLC : 7.59分

MS : MH<sup>+</sup> = 530.3

【 0 2 2 5 】

実施例 5 1

( 4 - { [ 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

段階 1 . 固定化 { 4 - [アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン (1mmol) を THF に懸濁し、撹拌しながら 0 °C まで冷却した。次いで、アジド ([ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド) (1mmol) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 °C で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで反応混合物をろ過し、無水 DCM で洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【 0 2 2 6 】

段階 2 . カルボン酸からのイソシアネートの合成

DCM (5ml) に溶解したカルボン酸 (1mmol) に、トリエチルアミン (1mmol) およびジフェニルリン酸アジド (1mmol) を加えた。次いで、反応混合物を窒素雰囲気下、0 °C で30分間、次いで50 °C で3時間撹拌した。次いで、得られた混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、次いで無水 THF を加えてイソシアネートの保存溶液とし、これをそれ以上精製せ

10

20

30

40

50

ずに用いた。

【0227】

段階3．カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、段階2のイソシアネート(1mmol)を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70℃で8時間撹拌した。

【0228】

段階4．グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、シス-2,6-ジメチルピペラジン(2当量)を加えた。次いで、反応混合物を撹拌しながら70℃で2時間加熱した後、冷却した。次いで、得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製した。

HPLC:7.92分

MS:MH<sup>+</sup>=544.3

【0229】

実施例52

[4-(1-(3S)-3-メチルピペラジニル)(1Z)-2-アザ-2-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ビニル}アミノ)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

段階1．固定化{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン(1mmol)をTHFに懸濁し、撹拌しながら0℃まで冷却した。次いで、アジド([4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド)(1mmol)を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0℃で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで、得られた混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【0230】

段階2．カルボン酸からのイソシアネートの合成

DCM(5ml)に溶解したカルボン酸(1mmol)に、トリエチルアミン(1mmol)およびジフェニルリン酸アジド(1mmol)を加えた。次いで、反応混合物を窒素雰囲気下、0℃で30分間、次いで50℃で3時間撹拌した。次いで、得られた混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、次いで無水THFを加えてイソシアネートの保存溶液とし、これをそれ以上精製せずに用いた。

【0231】

段階3．カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソシアネート(1mmol)を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70℃で8時間撹拌した。

【0232】

段階4．グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、(S)-(+)-2-メチルピペラジン(2当量)を加えた。次いで、反応混合物を撹拌しながら70℃で2時間加熱した後、冷却した。次いで、反応混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

HPLC:7.59分

10

20

30

40

50

M S : M H + = 584.3

【 0 2 3 3 】

実施例 5 3

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

段階 1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン ( 1mmol ) を T H F に懸濁し、撹拌しながら 0 まで冷却した。次いで、アジド ( [ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ) ( 1mmol ) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で 30 分後、反応混合物を室温で 8 時間撹拌した。次いで反応混合物をろ過し、無水 D C M で洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で 8 時間乾燥した。

10

【 0 2 3 4 】

段階 2 . カルボン酸からのイソシアネートの合成

D C M ( 5ml ) に溶解した 3 - メトキシシクロヘキサンカルボン酸 ( 1mmol ) に、トリエチルアミン ( 1mmol ) およびジフェニルリン酸アジド ( 1mmol ) を加えた。次いで、反応混合物を窒素雰囲気下、0 で 30 分間、次いで 50 で 3 時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、次いで無水 T H F を加えてイソシアネートの保存溶液とし、これをそれ以上精製せずに用いた。

20

【 0 2 3 5 】

段階 3 . カルボジイミドの合成

無水 T H F に懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン ( 1mmol ) に、前述の段階 2 からのイソシアネート ( 1mmol ) を加えた。次いで、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を 70 で 8 時間撹拌した。

【 0 2 3 6 】

段階 4 . グアニジンの合成

前述の段階 3 の反応生成物を室温まで冷却し、( S ) - ( + ) - 2 - メチルピペラジン ( 2 当量 ) を加えた。次いで、反応混合物を撹拌しながら 70 で 2 時間加熱した後、冷却した。得られた混合物をろ過し、T H F で洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2% トリエチルアミンを加えた 10% メタノール / D C M で溶出して精製した。最終生成物は逆相 H P L C でさらに精製した。

30

H P L C : 6.95 分

M S : M H + = 546.3

【 0 2 3 7 】

実施例 5 4

( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - ( ( 2 S , 3 S , 1 S , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 3 - イル ) ( 1 Z ) - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

段階 1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン ( 1mmol ) を T H F に懸濁し、撹拌しながら 0 まで冷却した。次いで、アジド ( [ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド ) ( 1mmol ) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で 30 分後、反応

40

50

混合物を室温で8時間攪拌した。次いで、得られた混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【0238】

段階2. アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内の(1S, 2S, 3S, 5R)-(+) - イソピノカンフェイルアミン塩酸塩(1g)に、ホスゲンのトルエン溶液(20%) (6ml)を加えた。次いで、得られた懸濁液を澄明になるまで(通常は約2~8時間後)加熱還流(110 )させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのままで用いた。

10

【0239】

段階3. カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソシアネート(1mmol)を加えた。次いで、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間攪拌した。

【0240】

段階4. グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、(S)-(+) - 2-メチルピペラジン(2当量)を加えた。反応混合物を攪拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたる液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

20

HPLC: 8.68分

MS: MH<sup>+</sup> = 570

【0241】

実施例55

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-(2,2-ジメチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

30

段階1. 固定化{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン(1mmol)をTHFに懸濁し、攪拌しながら0 まで冷却した。次いで、アジド([4-(アザジアゾムピニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド)(1mmol)を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で30分後、反応混合物を室温で8時間攪拌した。次いで、得られた混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

40

【0242】

段階2. アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内の2,2ジメチルシクロヘキサミン塩酸塩(0.5g)に、ホスゲンのトルエン溶液(20%) (4.5ml)を加えた。次いで、懸濁液を澄明になるまで(通常は約2~8時間後)加熱還流(110 )させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのままで用いた。

【0243】

段階3. カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソ

50

シアネート (1mmol) を加えた。次いで、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間撹拌した。

【0244】

段階4 . グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、(S) - (+) - 2 - メチルピペラジン (1.2当量) を加えた。反応混合物を撹拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

HPLC : 7.93分

MS : MH<sup>+</sup> = 544

10

【0245】

実施例56

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 2 - (2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) ビニル] アミノ } フェニル) - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの合成

段階1 . 固定化 { 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン (1mmol) をTHFに懸濁し、撹拌しながら0 まで冷却した。次いで、アジド ([ 4 - (アザジアゾムビニル) フェニル ] - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミド) (1mmol) を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで、反応混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [ アザ (トリフェニルイリデン) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル ] カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

20

【0246】

段階2 . アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内の2, 2ジメチルシクロヘキサミン塩酸塩 (0.5g) に、ホスゲンのトルエン溶液 (20%) (4.5ml) を加えた。次いで、得られた懸濁液を澄明になるまで (通常は約2~8時間後) 加熱還流 (110 ) させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

30

【0247】

段階3 . カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン (1mmol) に、前述の段階2からのイソシアネート (1mmol) を加えた。次いで、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間撹拌した。

【0248】

段階4 . グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、2, 6 - ジメチルピペラジン (1.2当量) を加えた。次いで、反応混合物を撹拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

40

HPLC : 8.10分

MS : MH<sup>+</sup> = 558.6

【0249】

実施例57

(4 - { [(1Z) - 2 - アザ - 1 - (3, 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - (2, 6

50

、6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル)ビニル]アミノ}フェニル)  
)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

段階1. 固定化{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-  
-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン(1mmol)をTHFに懸濁し、撹拌しながら0℃まで冷却した。次いで、アジド([4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド)(1mmol)を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0℃で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで、得られた混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

10

【0250】

段階2. アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のイソピノカンフェイルアミン塩酸塩(1g)に、ホスゲンのトルエン溶液(20%)(8ml)を加えた。次いで、得られた懸濁液を澄清になるまで(通常は約2~8時間後)加熱還流(110℃)させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

【0251】

段階3. カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソシアネート(1mmol)を加えた。キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70℃で8時間撹拌した。

20

【0252】

段階4. グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、2,6-ジメチルピペラジン(1.2当量)を加えた。得られた反応混合物を撹拌しながら70℃で2時間加熱した後、冷却した。得られた反応混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたる液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

30

HPLC: 8.83分

MS: MH<sup>+</sup> = 584.6

【0253】

実施例58

(4-{[1-(3S)-3-メチルピペラジニル](1Z)-2-アザ-2-(2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル)ビニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

段階1. 固定化{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-  
-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドの合成

40

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン(1mmol)をTHFに懸濁し、撹拌しながら0℃まで冷却した。次いで、アジド([4-(アザジアゾムビニル)フェニル]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド)(1mmol)を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0℃で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで、得られた混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された{4-[アザ(トリフェニルイリデン)メチル]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

【0254】

段階2. アミン塩酸塩からのイソシアネートの合成

50

還流凝縮器を取りつけた丸底フラスコ内のイソピノカンフェイルアミン塩酸塩(1g)に、ホスゲンのトルエン溶液(20%) (8ml)を加えた。次いで、得られた懸濁液を澄明になるまで(通常は約2~8時間後)加熱還流(110 )させた。溶液を冷却し、減圧濃縮し、得られたイソシアネートを蒸留するか、またはそのまま用いた。

## 【0255】

段階3 . カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソシアネート(1mmol)を加えた。次いで、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間撹拌した。

## 【0256】

段階4 . グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、(S)-(+) - 2 - メチルピペラジン(1.2当量)を加えた。得られた反応混合物を撹拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。次いで、得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

HPLC : 8.73分

MS : MH<sup>+</sup> = 570.6

## 【0257】

実施例59

(4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

段階1 . 固定化 { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドの合成

丸底フラスコ内で樹脂結合トリフェニルホスフィン(1mmol)をTHFに懸濁し、撹拌しながら0 まで冷却した。次いで、アジド( [ 4 - ( アザジアゾムビニル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド) (1mmol)を少量に分けてゆっくり加え、フラスコを排気して生じた窒素を放出させた。0 で30分後、反応混合物を室温で8時間撹拌した。次いで、得られた混合物をろ過し、無水DCMで洗浄して、樹脂に固定化された { 4 - [ アザ ( トリフェニルイリデン ) メチル ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミドを減圧下で8時間乾燥した。

## 【0258】

段階2 . カルボン酸からのイソシアネートの合成

DCM(5ml)に溶解したトランス - 4 - メチルシクロヘキサンカルボン酸(1mmol)に、トリエチルアミン(1mmol)およびジフェニルリン酸アジド(1mmol)を加えた。次いで、反応混合物を窒素下、0 で30分間、次いで50 で3時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、次いで無水THFを加えてイソシアネートの保存溶液とし、これをそれ以上精製せずに用いた。

## 【0259】

段階3 . カルボジイミドの合成

無水THFに懸濁した樹脂結合ホスフィンイミン(1mmol)に、前述の段階2からのイソシアネート(1mmol)を加えた。次いで、キャップをかぶせたバイアル内で、懸濁液を70 で8時間撹拌した。

## 【0260】

段階4 . グアニジンの合成

前述の段階3の反応生成物を室温まで冷却し、(2S, 6S) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン(1.2当量) (E. ジョン・ヤコブソンら、J. Org. Chem.、60、4177~83 (1995) のと

10

20

30

40

50

おりに合成した)を加えた。反応混合物を攪拌しながら70 で2時間加熱した後、冷却した。得られた混合物をろ過し、THFで洗浄し、合わせたる液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、2%トリエチルアミンを加えた10%メタノール/DCMで溶出して精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

HPLC : 8.21分

MS : MH<sup>+</sup> = 544.5

#### 【0261】

##### 実施例60

(アセチルオキシ)メチル(2S)-4-(E)-{[4-(2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノ]カルボニル}フェニルアミノ}{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

10

の合成  
前述の名称の化合物を、実施例54で調製された生成物をJ.アレキサンダー(J. Alexander)らJ. Med. Chem.、31、318~322(1988)に記載の条件を用いてアシル化することにより合成した。

#### 【0262】

##### 実施例61~113

下記の表の実施例61~113を、前述の方法(例えば、実施例8)と同様の様式で、または下記の一般法に従って合成した。

20

#### 【0263】

##### カルボキサミドの一般合成

アミン(1.0当量)および4-アジド安息香酸(1.0当量)または4-ニトロ安息香酸(1.0当量)のTHF溶液にEDCI(1.5当量)を加え、混合物を室温で攪拌した(8~12時間)。THFを除去し、残渣を酢酸エチルに再度懸濁し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで、酢酸エチル/ヘキサンまたはクロロホルム/メタノールで溶出して精製した。

#### 【0264】

##### グアニジンの一般合成

##### A. アジドカルボキサミドから

30

対応するアジドカルボキサミド(1.0当量)のTHF溶液にトリフェニルホスフィン(1.0当量)を室温で加えた。8時間後、対応するイソシアネート(1.3当量)を加え、溶液を55~80 で終夜加熱した。混合物にアミン(1.3当量)を加えた。同じ温度で2時間加熱した後、THFを除去した。残渣を酢酸エチルに再度懸濁し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>/MeOH 90:10+0.1%Et<sub>3</sub>N 2%Et<sub>3</sub>N)で精製した。最終生成物は逆相HPLCでさらに精製することができた。

#### 【0265】

##### B. ニトロカルボキサミドから

ニトロカルボキサミドをエタノール(またはメタノール)に溶解し、乾燥窒素でパージした。この溶液に活性化Pd/C(10%w/w, 0.1当量)を加え、混合物を約30分間、またはLC/MSで完了するまで水素添加した。次いで、混合物をセライトを通してろ過し、減圧濃縮し、未精製のまま次の段階に用いた。

40

#### 【0266】

アミン(1当量)および炭酸ナトリウム(3当量)を含む0.5Mアセトン溶液(0 の氷浴)に、チオホスゲン(3当量)を滴加した。室温で2時間反応させた後、反応混合物を減圧濃縮して溶媒および過剰のチオホスゲンを除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧濃縮してイソシアネートを得た。得られたイソシアネートの無水THF溶液(0.5M溶液)に、アミン(1.5当量)を加えた。終夜攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、チオ尿素生成物を酢酸塩またはDCMに溶解し、フ

50



ラッシュクロマトグラフィーで精製した。

【0267】

チオ尿素の無水THF溶液(0.1M)にEDC(2当量)を加えて、溶液を60分間加熱還流(外部温度約80℃)させ、その後室温まで冷却し、次いで攪拌しながら氷浴中に15分間置いた。アミン(2当量)を含むDCM溶液を加え、反応混合物を室温で攪拌した。20分後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(典型的にはまず10%MeOH/DCM、次いで移動相に2%トリエチルアミンを加えて溶出)および/または逆相調製用HPLCで精製した。

【0268】

出発物質および中間体

表の例に対応する必要な出発物質および中間体は市販されているか、または当業者には公知の方法、前述の実施例に示されている方法、もしくは下記の方法によって合成することができる。

【0269】

市販されていないフェニルエチルアミンの調製

実施例83、87および88の合成において用いられるフェニルエチルアミンは、J. ウェINSTOCK(J. Weinstock)ら、J. Med. Chem. 1166~1176(1987)に記載のとおりであるが、ニトロメタンをそれぞれニトロエタン、ニトロプロパンおよびニトロブタンに置き換えて調製することができる。

【0270】

[2SまたはR]-2-アミノ-3-[2,4ジクロロフェニル]プロパン-1-オール  
の調製

J. Org. Chem., 65, No.16, pp503(2000)に記載の方法に従い、LまたはD2,4ジクロロフェニルアラニンから調製。

【0271】

6-クロロ-3,4ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンの調製

Journal of Amer. Chem. Soc., 119, 12722~12726(1997)およびOrg Synthesis, 51, p109(1971)に従って調製。

【0272】

6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルアミンの調製

アザ[6-クロロ(2-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)]ジアゾメタンは、J. Org. Chem., 60, 4324~4330(1995)(メシレート中間体をシリカゲルカラム上で精製せずにアジドに変換したこと以外は記載の方法のとおり)に従って調製することができる。次いで、アザ[6-クロロ(2-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)]ジアゾメタン(1.0当量)をTHFに溶解し、これにトリフェニルホスフィン(1.0当量)を加え、反応混合物を70℃で1時間攪拌した。その後、5%KOHを加え、さらにTHFを加えて一相とし、溶液を70℃でさらに1時間攪拌した。THFをすべて除去し、KOH層をCHCl<sub>3</sub>(3x)で抽出した。合わせた有機抽出物を1N HCl(2x)で洗浄し、有機相を廃棄した。水層を5%KOHでさらに処理し、生成したアミンをCHCl<sub>3</sub>(3x)洗液中で抽出した。CHCl<sub>3</sub>抽出物をさらに食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧除去して、純粋なアミンを得た。

【0273】

6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンの調製

4-フルオロフェニル酢酸(1当量)をSOCl<sub>2</sub>(3当量)を含むジクロロエタン(1.3M)に溶解し、混合物を90分間還流させ、溶媒を除去した。この粗生成物のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液をAlCl<sub>3</sub>のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(0.4M)に0℃で攪拌しながら60分以内に滴加した。その後、エチレンを0℃で45分かけて加え、混合物を室温でさらに1時間攪拌し、その後氷水により0℃で処理した。有機相を1N HCl(2x)、NaHCO<sub>3</sub>(飽和溶液)で洗浄し、乾燥して蒸発させた。残渣をヘキサンで粉碎し、生成物を明るい黄色固体

10

20

30

40

50

で得た。

【0274】

6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イルアミンの調製  
MeOH : THFの2 : 1混合物中、6 - フルオロテトラロン ( 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジ  
ヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン ; 1当量 ) および酢酸アンモニウム ( 5当量 ) の溶液  
( 0 . 24 M ) に、NaCNBH<sub>3</sub> ( 2当量 ) を注意深く加え、反応混合物を室温で2時間  
攪拌した。濃HClを0 でpHが2未満になるまで加え、MeOHを減圧除去した。残渣を  
水に溶解し、CHCl<sub>3</sub> ( 2x ) で抽出した。水溶液を固体KOHで塩基性化し、CHCl<sub>3</sub>  
( 3x ) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、減圧下で蒸発させて表題  
化合物を得た。

10

【0275】

2 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ ) ニトロスチレンの調製  
4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド ( 1当量 ) を無水メタノール ( 0 . 3 M )  
に溶解し、ニトロメタン ( 1当量 ) を加え、反応混合物を氷中で冷却した。過剰のDBU  
( 11.04mL、73.8mmol ) を反応混合物に滴加し、0 で25分間攪拌を続けた。次いで、反応  
混合物を3 M HCl ( 180mL、22当量 ) に注いだ。個体が沈殿し、これをろ取した。黄  
色固体をエーテルに再度溶解し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮して2 - ( 4 - ブ  
ロモ - 2 - フルオロ ) ニトロスチレンを黄色固体で得た。MS : 247.9 ( M + H ) 。

【0276】

2 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) エチルアミンの調製  
4 - ブロモ - 2 - フルオロニトロスチレン ( 1当量 ) のTHF溶液 ( 0 . 2 M ) を0 まで  
冷却し、1 . 0 M BH<sub>3</sub>のTHF溶液 ( 1 . 0 M 5当量 ) で処理した。反応混合物を  
終夜加熱還流させた。反応混合物を0 まで冷却し、H<sub>2</sub>Oと、次いで1 N HClをpH  
が約2になるまで加えて反応を停止させた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いでエ  
ーテル ( 3x ) で抽出した。水層を5% NaOH溶液で塩基性にした。次いで、水層をエ  
ーテル ( 3x ) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過  
し、濃縮して2 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) エチルアミンを得た。1%濃ア  
ンモニアを含む2% - 5% - 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 勾配で溶出するフラッシュクロマ  
トグラフィー精製により、所望の化合物を得た。MS m / z 219.8 ( M + H ) 。

20

【0277】

6 - アジド - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] ピリジン - 3 - カルボキ  
サミドの調製  
6 - クロロ - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] ピリジン - 3 - カルボキ  
サミド ( 1当量 ) およびアジ化ナトリウム ( 2.6当量 ) を無水DMSOに窒素下で懸濁した  
( 0 . 6 M ) 。混合物を100 で4日間加熱した。酢酸エチルを加え、有機相を水および食  
塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を蒸発乾固させ、得られた  
残渣を酢酸エチル / DCM ( 1 : 1 ) 混合物に溶解した。この溶液をシリカ上のフラッシュ  
クロマトグラフィー ( 酢酸エチル / DCM ( 1 : 1 ) ) で精製した。主バンドと同時に溶出  
する画分 ( Rf0.53、溶出液 : 酢酸エチル / DCM ( 1 : 1 ) ) を合わせ、蒸発乾固させた。  
残渣をアセトニトリルから再結晶させて、6 - アジド - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェ  
ニル ) エチル ] ピリジン - 3 - カルボキサミドを淡黄色針状結晶で得た。LCMS ( M  
H + ) 336。

30

40

【0278】

4 - アジド - N - [ 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ベンズ  
アミドの調製

段階 1 .

2 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 1当量 ) をMeOHに溶解し、氷浴中  
で冷却した。ニトロメタン ( 1当量 ) を加えた。NaOH ( 1.05当量 ) 水溶液をニトロメ  
タン / アルデヒド溶液に、温度が15 以上に上がらないように滴加した。次いで、反応混  
合物を0 で15分間攪拌した。反応混合物を水で希釈した濃HClに注いだ。生成物をE

50

t O A c で抽出し、水、食塩水で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた。溶媒を除去して黄色油を得、これを90% M e C N / H <sub>2</sub> O 中で凍結乾燥して、生成物 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 - ( 2 - ニトロ - ビニル ) ベンゼンを得、これをそれ以上精製せずに用いた。

【 0 2 7 9 】

段階 2 .

L i A l H <sub>4</sub> ( 3.5 当量 ) を T H F に懸濁し、還流させた。2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 1 - ( 2 - ニトロ - ビニル ) ベンゼン ( 1 当量 ) を T H F に溶解し、L i A l H <sub>4</sub> に滴加した。反応を終夜還流しながら進行させた。次いで、反応混合物を氷浴中で冷却し、H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> を滴加した。反応混合物をエーテルで抽出した。エーテル画分は廃棄した。水層を5% N a O H で pH12 に調節し、エーテル ( 3x ) で抽出した。合わせたエーテル画分を食塩水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を除去して、2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル ) - エチルアミンを油として得、これをそれ以上精製せずに用いた。

10

【 0 2 8 0 】

段階 3 .

4 - アジド安息香酸 ( 1.5 当量 ) を T H F に溶解した。E D C ( 1.5 当量 ) 、 D I E A ( 1.5 当量 ) および D M A P ( 0.1 当量 ) と、続いて 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル ) - エチルアミン ( 1 当量 ) を加えた。次いで、反応混合物を室温で終夜攪拌した。E t O A c を加え、反応混合物を10% クエン酸、10% 重炭酸ナトリウム、および食塩水で洗浄した。N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した後、溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー 20% E t O A c / D C M で精製して、表題化合物を白色粉末で得た。

20

【 0 2 8 1 】

7 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンの調製

段階 1 .

三頸丸底フラスコ内、N <sub>2</sub> 下で、2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチルアミン ( 1 当量 ) を無水 D C M ( 0.88 M ) に溶解し、氷浴中で攪拌した。次いで、塩化トシル ( 1.25 当量 ) を N <sub>2</sub> 下で無水 D C M に溶解し、攪拌中の溶液に10分かけて加えた ( 注 ! 発熱性反応 ) 。沈殿が生じ、次いで D I E A ( 1.2 当量 ) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を10% クエン酸、10% 炭酸ナトリウム、および食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、有機溶媒を減圧下で除去し、褐色油を得た。この未精製の物質を100% D C M 流動溶媒を用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物スルホンアミドを回収した。 ( M H + ) 306.1。

30

【 0 2 8 2 】

段階 2 .

丸底フラスコ内で、スルホンアミド ( 1 当量 ) をアセトンに溶解し、K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 6.9 当量 ) と共に攪拌した。これを78 ° に加熱して還流させ、次いで臭化酢酸エチル ( 1.5 当量 ) を加え、反応を終夜進行させた。次いで、K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> をろ去し、溶媒を減圧下で除去した。この無色の油に50% E t O H に溶解した N a O H ( 4.4 当量 ) ( 0 . 4 M ) を加え、次いで90 ° で加熱還流させて反応を終夜進行させた。次いで、E t O H を減圧下で除去した。残渣の油を水で洗浄し、ジエチルエーテルで抽出した。次いで、水層を濃 H C l で酸性化し、ジエチルエーテル ( 2x ) で抽出した。有機層を合わせて炭酸ナトリウム ( 2x ) で抽出した。次いで、水層を合わせて濃 H C l で酸性化し、ジエチルエーテル ( 2x ) で抽出した。次いで、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を減圧下で除去した。次いで、この物質を酢酸エチル / 石油スピリットから再結晶させて、アルキル化生成物 [ [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - アミノ ] - 酢酸を回収した。 ( M H + ) 363.9。

40

【 0 2 8 3 】

段階 3 .

[ [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - アミノ ] - 酢酸 ( 1 当量 ) を無水 D C M に溶解し ( 0 . 1 3 M ) 、無水 D C M に懸濁した P <sub>2</sub>

50

O<sub>5</sub> (5当量)の攪拌溶液(0.13M)に0、窒素下で加えた。次いで、この反応を室温で二日間進行させた後、後処理した。次いで、反応混合物を3% NaOHで希釈し、DCMで抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、環化生成物8-メトキシ-3-(トルエン-4-スルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-1-オンを回収した。位置異性体(オルト環化生成物)の生成に留意されたい。次いで、この物質を20%アセトン/石油スピリット流動溶媒を用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の純粋な異性体8-メトキシ-3-(トルエン-4-スルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-1-オンの二つの異なる画分を回収した。これらの二つの画分は次の反応で別々に処理した。(MH+)346.1。

10

## 【0284】

段階4.

段階3からのケトン生成物をニートTFAに溶解し、窒素下で攪拌した。この攪拌溶液にトリエチルシラン(2.2当量)を加え、反応を室温で終夜進行させた。次いで、炭酸ナトリウム水溶液を加え、溶液をエーテル(2x)で抽出した。その後、エーテル層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、橙色油を回収した。次いで、二つの反応からの未精製物質を合わせて、20%アセトン/1%アンモニア溶液/石油スピリットを用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製し、7-メトキシ-3-(トルエン-4-スルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを得た。(MH+)178.0。

20

## 【0285】

段階5.

気体アンモニアをまず、ドライアイス/アセトン浴中の乾燥器で乾燥した三頸丸底フラスコ内に、N<sub>2</sub>下で凝縮した。次いで、金属ナトリウムをこの激しく攪拌している液体アンモニアに加えて、ナトリウムアミドを生成した。液体アンモニアが無水であることを確認するために、溶液を濃青色に維持しなければならないことに留意されたい。段階4からのスルホンアミド(1当量)を、乾燥器で乾燥し、ドライアイス冷却器に連結された丸底フラスコ内でTHFに溶解した(0.1M)。次いで、無水液体アンモニアを、激しく攪拌しているスルホンアミドを含む丸底フラスコ内へ、直列に連結されたドライアイス冷却器から一定のN<sub>2</sub>気流下で蒸留した。蒸留完了後、冷却器とスルホンアミドを含むフラスコとを分離した。次いで、金属ナトリウム(2.1当量)を、溶液が再度濃青色になるまで加えた。反応混合物をさらに30分間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl(9.3当量)で反応停止した。次いで、反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、生成物のアミンを黄色油で得た。(MH+)353.3。

30

## 【0286】

(4-アジド-フェニル)-(7-メトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-メタノンの調製

7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(1当量)をアジド安息香酸(1.5当量)、EDC(1.5当量)、DMAP(0.18当量)、およびDIEA(1.5当量)と共にTHFに溶解した(0.1M)。反応混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を10%クエン酸、飽和炭酸ナトリウム、および食塩水で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、有機溶媒を減圧下で除去した。次いで、この物質を8%アセトン/1%アンモニア溶液/石油スピリット流動溶媒を用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。(MH+)323.2。

40

## 【0287】

5-メトキシ-2-インダミンの調製

段階1.

4-メトキシフェニル酢酸(1当量)、新しく蒸留した塩化チオニル(5.6当量)およびDMFの混合物を30分間加熱還流させた。混合物を冷却し、蒸発乾固させて、橙色油を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた。ジアゾメタン溶液を氷浴中で冷却し

50

た。前段階からの粗生成物のエーテル溶液をゆっくり加えた。フラスコに塩化カルシウム乾燥管を取りつけ、室温で16時間放置した。30 で外部加熱しながら反応混合物を通して窒素をバブリングさせることにより、混合物を蒸発乾固させた。残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー（DCM、5%酢酸エチル/DCM）により精製した。主バンドと同時に溶出する画分を合わせて蒸発乾固させ、1 - ジアゾ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル)プロパン - 2 - オンを橙色油で得た。(MH+) 191。

【0288】

段階2 .

1 - ジアゾ - 3 - (4 - メトキシフェニル)プロパン - 2 - オン(1当量)の無水DCM溶液(0.1M)を窒素雰囲気下で調製した。酢酸ロジウム(II)二量体(0.02当量)の無水DCM懸濁液(0.01M)を窒素下で調製した。ジアゾケトン溶液を酢酸ロジウム二量体懸濁液にカニューレによって移し、混合物を室温で90分間攪拌した。混合物をろ過(ワットマンNo1ろ紙)し、ろ液を蒸発乾固させた。残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤DCM)により精製した。主な非極性バンド(Rf0.62)と同時に溶出する画分を合わせて蒸発乾固させ、5 - メトキシ - 2 - インダノン(10)を黄色固体で得た。(MH+) 162。

【0289】

段階3 .

5 - メトキシ - 2 - インダノン(1当量)およびメトキシアミン塩酸塩(2.5当量)の混合物を、エタノールおよびプリジンの1:1混合物に溶解した(0.24M)。混合物を30分間加熱還流させた後、冷却した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を蒸発乾固させて橙色油を得、これをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。前段階からの粗生成物をN<sub>2</sub>下で無水THFに溶解した。ボラン - THF複合体溶液(1.0M、4.7当量)を加え、混合物をN<sub>2</sub>下で3時間加熱還流させた。メタノールを加えて混合物を蒸発乾固させた。HCl(3M、24当量)を残渣に加え、混合物を90 で1時間加熱した。NaOH溶液(10M、25当量)を加え、水相を酢酸エチル(3x)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を蒸発乾固させ、残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤10%メタノール、1%濃アンモニアのDCM溶液)により精製した。主バンド(Rf0.31、溶出剤:10%メタノール、1%濃アンモニアのDCM溶液、バンドはニンヒドリンを噴霧して加熱することにより可視化した)と同時に溶出する画分を合わせて蒸発乾固させ、5 - メトキシ - 2 - インダミン(30)を淡褐色油で得た。(MH+) 164.2。

【0290】

実施例61~113の表

実施例	化合物名	MH+
61	4-[[ (Z)-(シクロペンチルイミノ)(ピペラジン-1-イル)メチル]アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]ベンズアミド	488
62	4-[[ (Z)-(シクロペンチルイミノ)(1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]ベンズアミド	502
63	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4-((E)-[(3-メチルシクロヘキシル)イミノ][(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)アミノ)ベンズアミド	530.5
64	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4-[[ (E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル](トリシクロ[3.3.1.1 <sup>1,3</sup> .7 <sup>~</sup> ]デカ-2-イルイミノ)メチル]アミノ)ベンズアミド	544.5
65	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4-[[ (Z)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル][4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルイミノ]メチル]アミノ)ベンズアミド	584.4
66	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4-((E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル][(2-プロピルシクロヘキシル)イミノ]メチル)アミノ)ベンズアミド	558
67	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4-((E)-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル][(2-プロピルシクロヘキシル)イミノ]メチル)アミノ)ベンズアミド	572.3

10

20

30

68	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- {[(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] (トリシクロ[3.3.1.1~3,7~]デカ-2- イルイミノ)メチル}アミノ}ベンズアミド	568
69	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- ({(E)-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン- 1-イル][(1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1] ヘプト-2-イル)イミノ]メチル}アミノ) ベンズアミド	584.3
70	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- ({(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] [(1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプター- 2-イル)イミノ]メチル}アミノ)ベンズアミド	570.3
71	N-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-4- ({(E)-[(4-メチルシクロヘキシル)イミノ] [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル} アミノ)ベンズアミド	498.2
72	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- [[{(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2R,3S,6R)-3,7,7-トリメチルビシクロ [4.1.0]ヘプター-2-イル]イミノ}メチル}アミノ] ベンズアミド	570.1
73	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- ({(Z)-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1- イル][(4-エチルシクロヘキシル)イミノ] メチル}アミノ)ベンズアミド	558.2
74	6-({(Z)-(シクロヘキシルイミノ)[(3S)-3- メチルピペラジン-1-イル]メチル}アミノ)- N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル] ピリジン-3-カルボキサミド	517
75	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- ({(E)-[(4-エチルシクロヘキシル)イミノ] [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] メチル}アミノ)ベンズアミド	544.2
76	4-({(Z)-(シクロヘキシルイミノ)[(3S)-3- メチルピペラジン-1-イル]メチル}アミノ)- N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1- メチルエチル]ベンズアミド	530.2

10

20

30

40

77	N-[2-[2, 4-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル]-4-((Z)-[(4-メチルシクロヘキシル)イミノ][(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)アミノ)ベンズアミド	522.4
78	N-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルエチル]-4-((Z)-[(4-メチルシクロヘキシル)イミノ][(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)アミノ)ベンズアミド	544.2
79	N-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル]-4-[(Z)-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル][(1S, 2S)-2-[(フェニルメチル)オキシ]シクロヘキシル]イミノ)メチル]アミノ)ベンズアミド	636.2
80	N-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル]-6-((E)-[(4-メチルシクロヘキシル)イミノ][(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)アミノ)-ピリジン-3-カルボキサミド	531.2
81	4-((Z)-(シクロヘキシルイミノ)[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)アミノ)-N-[2-(2, 4-ジメチルフェニル)エチル]ベンズアミド	476
82	N-[2-[2, 4-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル]-4-[(Z)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル][(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ)メチル]アミノ)ベンズアミド	562.2
83	N-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルエチル]-4-[(Z)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル][(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ)メチル]アミノ)ベンズアミド	584.2
84	N-[2-(2, 4-ジメチルフェニル)エチル]-4-[(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル][(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ)メチル]アミノ)ベンズアミド	530

10

20

30



85	N-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-4- [[ (E)-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]ベンズアミド	544
86	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-6- [[ (E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	571.2
87	N-{1-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル] プロピル}-4-[[ (Z)-[(3S)-3- メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3S,5R)- 2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ- 3-イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	598.2
88	N-{1-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル] ブチル}-4-[[ (Z)-[(3S)-3-メチルピペラジン- 1-イル] {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3- イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	612.2
89	4-[[ (Z)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3R,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]-N-[(2S)-2-フェニルプロピル] ベンズアミド	516.3
90	4-[[ (Z)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3R,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]-N-[(2R)-2-フェニルプロピル] ベンズアミド	516.3
91	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- [[ (E)-(3,5-メチルピペラジン-1-イル) {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]ベンズアミド	584.7

10

20

30

92	N-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-4- [[ (E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]ベンズアミド	538.2
93	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-4- [[ (E)-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル] イミノ}(3,4,5-トリメチルピペラジン-1- イル)メチル]アミノ]ベンズアミド	598.7
94	N-{2-[2-フルオロ-4-(メチルオキシ) フェニル]エチル}-4-[[ (Z)-[(3S)-3- メチルピペラジン-1-イル]{[(1S,2S,3S,5R)- 2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3- イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	550.2
95	N-[(1S)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1- (ヒドロキシメチル)エチル]-4-[[ (E)- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]ベンズアミド	600.4
96	N-[(1R)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1- (ヒドロキシメチル)エチル]-4-[[ (E)- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]ベンズアミド	600.5
97	N-(6-クロロ-1,2,3,4- テトラヒドロナフタレン-2-イル)-4-[[ (Z)- [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ [3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル) アミノ]ベンズアミド	562.3
98	N-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル) エチル]-4-[[ (E)-[(4-メチルシクロヘキシル) イミノ] [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] メチル]アミノ]ベンズアミド	494.6
99	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-N- メチル-4-[[ (E)-[(3S)-3-メチルピペラジン- 1-イル]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル] イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	584.7

10

20

30

40

100	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-フルオロ-4-[(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[ (1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	588.6
701	N-(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-4-[(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[ (1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	546
102	N-[6-(メチルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-[(Z)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[ (1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	558
103	N-[2-[2-フルオロ-4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-4-[(Z)-{(1S, 2S)-2-メチルシクロヘプチル}イミノ] [(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)アミノ]ベンズアミド	524.2
104	N-[2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)エチル]-4-[(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[ (1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	598
105	N-[2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4-[(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[ (1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	588
106	N-[2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-[(E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル] {[ (1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ}メチル)アミノ]ベンズアミド	614

10

20

30

107	N-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-4-((Z)-[[ (1S, 2S)-2-メチルシクロヘプチル]イミノ])[ (3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド	508.3
108	N-[2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)エチル]-4-((Z)-[ (3S)-3-メチルピペラジン-1-イル][4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]イミノ]メチル]アミノ]ベンズアミド	612.2
109	N-[5-(メチルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-4-((Z)-[ (3S)-3-メチルピペラジン-1-イル][ (1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ]メチル]アミノ]ベンズアミド	544.3
110	4-((Z)-[ (3R, 5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル][ (1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ]メチル]アミノ]-N-[2-[2-フルオロ-4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]ベンズアミド	564.3
111	N-[2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)エチル]-4-((Z)-[ (3R, 5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル][ (1S, 2S, 3S, 5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]イミノ]メチル]アミノ]ベンズアミド	612
112	N-[2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)エチル]-4-((Z)-[ (4-メチルシクロヘキシル)イミノ][ (3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド	558
113	N-[2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)エチル]-4-((Z)-(シクロヘプチルイミノ)[ (3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド	558

10

20

30

## 【 0 2 9 1 】

実施例 1 1 4 ~ 1 1 8

下記の表の実施例 1 1 4 ~ 1 1 8 を、前述の一般法を用いて調製した。

## 【 0 2 9 2 】

実施例 1 1 4 ~ 1 1 8 の表

実施例	化合物名	MH+
114	4-(((1E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]{{[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}メチリデン)アミノ]-N-[(2R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]ベンズアミド	528.3
115	N-[(2R)-5-(メチルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-(((1E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]{{[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}メチリデン)アミノ]ベンズアミド	558.7
116	N-[(2S)-7-(メチルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-(((1E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]{{[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}メチリデン)アミノ]ベンズアミド	558.8
117	4-(((1E)-(シクロヘプチルアミノ)[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチリデン)アミノ)-N-[(2R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]ベンズアミド	488.6
118	N-[(2S)-5-(メチルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-(((1E)-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]{{[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}メチリデン)アミノ]ベンズアミド	558.7

10

20

30

## 【 0 2 9 3 】

## 実施例 1 1 9

被検化合物の  $EC_{50}$  を、MC4-R を発現する細胞を被検化合物で処理し、細胞を溶解し、細胞内 cAMP 濃度をアマシャムファルマシア RPA-559 cAMP シンチレーション近接アッセイ (Amersham-Pharmacia RPA-559 cAMP Scintillation Proximity Assay) (SPA) キットで測定することによって決定した。下記の化合物を合成し、このアッセイに従って試験した。下記の化合物は約3よりも高い  $- \log EC_{50}$  値を示した。実施例 61 ~ 118 の表題化合物も約3よりも高い  $- \log EC_{50}$  値を示した。このため、下記の各化合物および実施例 61 ~ 118 の各表題化合物は個々に好ましく、また基として好ましい。さらに、これらの各化合物の  $R^1$  から  $R^{10}$  に対応する基も好ましい。これらの化合物の命名はシメムイノベーションソフトウェア (CmemInnovation Software, Inc.) のノーメンクレーター (Nomenclator) (v.3.0およびv.5.0) を用いて行った。下記の化合物は単に例示的なものであり、本発明を限定すると解釈されるべきではない：

40

{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロペンチル - 1 - ピペラジニルビニル ) アミノ ] フェニル } - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 5 S ) - 2 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 -

50

メチルブタ - 1 - エニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル )  
 エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 -  
 ( 3 - オキソピペラジニル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロ  
 ロフェニル)エチル]カルボキサミド、 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキ  
 シル - 1 - モルホリン - 4 - イルピニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジ  
 クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロ  
 ヘキシル - 1 - ピペラジニルピニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロ  
 ロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジ  
 ニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロペンチルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2  
 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - ア  
 ザ - 2 - シクロペンチル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル)ピニル)アミノ]  
 フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 [ 4 -  
 ( { ( 1 Z ) - 1 - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロピル)アミノ] - 2 - アザ - 2 - シ  
 クロヘキシルピニル}アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エ  
 チル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ  
 - 2 - イル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N  
 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3  
 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキサ - 3 - エニルピ  
 ニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキ  
 サミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2  
 - ( 4 - オキソシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジ  
 クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - シクロ  
 ヘキシル - 1 - ( 3 - ヒドロキシピペリジル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 -  
 ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3  
 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ} - 2  
 - クロロフェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド  
 、 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒド  
 ロエピニル)ピニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エ  
 チル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z )  
 - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジ  
 クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペ  
 ラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N -  
 [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( ( 1 Z ) -  
 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ピペラジニルピニル)アミノ]メチル}フェニル)  
 - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z )  
 ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロペンチルピニル]ア  
 ミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、  
 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 2 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロペ  
 ンチルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]  
 カルボキサミド、 { 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチル - 1 - ピペラジ  
 ニルピニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カル  
 ボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ  
 - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフ  
 エニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル  
 ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 4  
 - クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチル  
 ピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) -  
 N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル)エチル]カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S )  
 ) - 3 - メチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ  
 }フェニル) - N - ( 2 - フェニルエチル)カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 -

10

20

30

40

50

アザ - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 3 - イミノ - 1 - オキソ ( 2 , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 2 , 7 - ジアザインドリジン - 7 - イル ) ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 [ 4 - ( { 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ] ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキサ - 3 - エニル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 4 - メチルピペリジニル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 [ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - [ ( 3 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 5 S ) - 2 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } - 3 - メチルフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 [ 4 - ( { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル ) ビニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 [ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - [ ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル } アミノ ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - エチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロペンチル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 , 4 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 3 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 R , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 3 - シクロヘキシル プロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) -

10

20

30

40

50

1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 - メチルシクロヘキシル )  
 ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カ  
 ルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) - 2 -  
 アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2  
 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1  
 - ( 2 , 6 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル )  
 - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E )  
 ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - メチルシクロヘキシル ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチル  
 ピペラジニル ) - 2 - アザビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ  
 フェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル )  
 ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル )  
 - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 -  
 ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル  
 ] アミノ } - 3 - メトキシフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル  
 ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル ) -  
 2 - アザ - 2 - ( 2 - メトキシシクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2  
 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 -  
 メチルピペラジニル ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル )  
 ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボ  
 キキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2  
 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル  
 ] カルボキサミド、 [ 4 - ( { ( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジ  
 ニル ) - 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ] ビニル } アミノ ) フェニル  
 ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1  
 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 6 - ジアザビシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノナ - 3 - イル ) - 2 -  
 シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル )  
 エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) ( 1 Z ) -  
 2 - アザ - 2 - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルビニル ] アミノ } フェニル ) -  
 N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z )  
 - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ  
 } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4  
 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシ  
 ルビニル ] アミノ } - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジク  
 ロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラ  
 ジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - ( 2 -  
 インドル - 2 - イルエチル ) カルボキサミド、 [ 4 - ( { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1  
 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシルビニル ] アミノ } メチル ) フ  
 ェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 [ 4 - ( {  
 [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 2 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - シクロヘキシル  
 ビニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル  
 ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル )  
 ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘプチルビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2  
 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 [ 4 - ( { 1 - [ ( 3 S ) - 3 - ( メ  
 チルエチル ) ピペラジニル ) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル } アミノ  
 ) フェニル ] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4  
 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) - 2 - ( 2 - メチル  
 シクロヘキシル ) ビニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル )  
 エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピ  
 ペラジニル ) - 3 - シクロヘキシルプロパ - 1 - エニル ] アミノ } フェニル ) - N - [ 2  
 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) エチル ] カルボキサミド、 ( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - (

10

20

30

40

50



(3S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチルビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ 1 - ( ( 3S , 5R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) ( 1Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 3 - メチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ 1 - ( ( 3S , 5R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) ( 1Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1E ) - 2 - ( ( 2S , 1R ) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1E ) - 2 - ( ( 1R , 2R ) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1E ) - 2 - ( ( 1R , 2R ) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 - ( ( 3S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1E ) - 1 - ( ( 3S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ 1 - ( ( 3S , 5S ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) ( 1Z ) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - メチルシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、[ 4 - ( { 1 - [ ( 3S ) - 3 - ( 2 - メチルチオエチル)ピペラジニル] ( 1Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルピニル}アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ} - 3 - メトキシフェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1E ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - ( 2 - メトキシシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1E ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1E ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジエチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1E ) - 1 - ( ( 3S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - インダン - 2 - イルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル)エチル]カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1E ) - 1 - ( ( 3S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - [ 2 - ( メチルエチル)フェニル]ピニル}アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 3 - メチルブタ - 1 - エニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1E ) - 2 - アザ - 1 - [ ( { 5 - [ ( ジメチルアミノ)メチル] ( 2 - フリル) }メチル)アミノ] - 2 - シクロヘキシルピニル}アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 2 , 5 - ジアザピシクロ[ 4 . 4 . 0 ]デカ - 2 - イル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - シクロヘキシルピニル]アミノ}フェニル) - N - ( 2 - インドル - 3 - イルエチル)カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1E ) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( tert - ブチル)シクロヘキシル] - 1 - ピペラジニルピニル}アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 -

ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、[4-( { 1 - [ ( 3 S ) - 3 - ( 2 - メチルプロピル)ピペラジニル] ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシルビニル} アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル)ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロオクチルビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 6 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - メチルシクロヘプチル) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - エチルシクロヘキシル) - 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - アザビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - アザ - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - プロピルシクロヘキシル)ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル)ビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - [ 4 - ( 2 - フリルカルボニル)ピペラジニル]ビニル} アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ}ヘキサ - 1 - エニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル] [ ( 4 - メチルフェニル)メチル]アミノ} - 3 - メチルブタ - 1 - エニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アダマンタン - 2 - イル - 2 - アザビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - [ 2 - ( メチルエチル)フェニル]ビニル} アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 2 - ( ( 1 R , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ[ 3 . 1 . 1 ]ヘプタ - 3 - イル) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ( ( 2 S , 3 S , 1 R , 5 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ[ 3 . 1 . 1 ]ヘプタ - 3 - イル) - 2 - アザビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [ ( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - ( ( 1 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ[ 3 . 1 . 1 ]ヘプタ - 3 - イル) - 2 - アザビニル] アミノ} フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - ( 2 - ( 2 - チエニル)エチル)カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - ( ( 3

10

20

30

40

50

S) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( tert - ブチル)シクロヘキシル]ビニル}アミノ]フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - ( 2 - プロピルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - ( 3 - フェニルピペラジニル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - インダン - 2 - イルビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル] [ ( 4 - エチルフェニル)メチル]アミノ} - 3 - メチルブタ - 1 - エニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、( 4 - { [( 1 E ) - 2 - アダマンタン - 2 - イル - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 6 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ] ( 3 - ピリジル) } - N - ( 2 - フェニルエチル)カルボキサミド、( 4 - { [( 1 E ) - 2 - アザ - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - ( 2 , 6 , 6 - トリメチルピシクロ[ 3 . 1 . 1 ]ヘプタ - 3 - イル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1 E ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - [ 4 - ( tert - ブチル)シクロヘキシル]ビニル}アミノ)フェニル] - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、[ 4 - ( { ( 1 Z ) - 2 - アザ - 2 - シクロヘキシル - 1 - [ ( イミダゾル - 2 - イルメチル)ベンジルアミノ]ビニル}アミノ)フェニル] - N - ( 2 - フェニルエチル)カルボキサミド、( 4 - { [( 1 E ) - 1 - ( ( 3 S ) - 3 - メチルピペラジニル) - 2 - アザ - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル)ビニル]アミノ}フェニル) - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - プロモフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル)エチル]カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - ( 2 - フェニルエチル)カルボキサミド、{ 4 - [ ( ( 1 Z ) - 2 - アザ - 1 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [ 2 - ( 4 - ヒド

10

20

30

40

50

ロキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-  
 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]  
 フェニル}-N-(2-シクロヘキサ-1-エニルエチル)カルボキサミド、(4-{[  
 (1E)-2-アザ-1-(3,5-ジメチルペラジニル)-2-(4-フェニルシク  
 ロヘキシル)ピニル]アミノ}フェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エ  
 チル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)  
 )エチル]((4-メチルフェニル)メチル)アミノ}-2-シクロヘキシルピニル)ア  
 ミノ]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、  
 {4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}  
 -N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-  
 2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]((4-クロロフェニル)メチル)  
 アミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}-N-[2-(4-メトキシ  
 フェニル)エチル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジ  
 メチルアミノ)エチル]((2-クロロフェニル)メチル)アミノ}-2-シクロヘキシ  
 ルピニル)アミノ]フェニル}-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]カルボキ  
 サミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]((3-  
 クロロフェニル)メチル)アミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}  
 }-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-  
 2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ}-2-シクロヘ  
 キシルピニル)アミノ]フェニル}-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)カルボキ  
 サミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベン  
 ジルアミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}-N-[2-(4-メチ  
 ルフェニル)エチル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(  
 ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]  
 フェニル}-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4-[((1  
 Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ}-2-シク  
 ロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}-N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]  
 カルボキサミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチ  
 ル]ベンジルアミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}-N-[2-(  
 4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1  
-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ}-2-シクロヘキシルピニル)  
アミノ]フェニル}-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{  
 4-[((1Z)-2-アザ-2-シクロヘキシル-1-{[2-(4-フルオロフェニル)  
 メチル](2-ピリジルメチル)アミノ}ピニル)アミノ]フェニル}-N-(2-フェ  
 ニルエチル)カルボキサミド、[4-({(1E)-2-アザ-1-[2-(4-  
 クロロフェニル)メチル]-5-メチルイミダゾル-4-イル}メチル)アミノ]-2-  
 シクロヘキシルピニル}アミノ)フェニル]-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチ  
 ル]カルボキサミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)  
 )エチル]((4-エチルフェニル)メチル)アミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミ  
 ノ]フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{  
 4-[((1E)-2-アザ-2-シクロヘキシル-1-{[1-ベンジル(4-ピペリ  
 ジル)]アミノ}ピニル)アミノ]フェニル}-N-[2-(4-メトキシフェニル)エ  
 チル]カルボキサミド、3-{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルア  
 ミノ)エチル]ベンジルアミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}-N  
 -(2-フェニルエチル)プロパンアミド、{4-[((1Z)-2-アザ-1-{[2  
 -(ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]  
 フェニル}-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]カルボキサミド、{4-  
 [(1Z)-2-アザ-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]((3-メチルフェ  
 ニル)メチル)アミノ}-2-シクロヘキシルピニル)アミノ]フェニル}-N-[2-

10

20

30

40

50

(4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (2, 5 - ジメトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] [(4 - メトキシフェニル)メチル]アミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] [(3 - メトキシフェニル)メチル]アミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] [(4 - エチルフェニル)メチル]アミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] (4 - キノリルメチル)アミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル]カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - (2, 2 - ジフェニルエチル)カルボキサミド、{4 - [(1Z) - 2 - アザ - 1 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ベンジルアミノ} - 2 - シクロヘキシルビニル)アミノ]フェニル} - N - (2 - フェニルエチル) - N - ベンジルカルボキサミド、および(アセチルオキシ)メチル(2S) - 4 - (E) - { [4 - ( { [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル]アミノ} { [(1S, 2S, 3S, 5R) - 2, 6, 6 - トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]イミノ}メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート。

【0294】

#### 実施例120

エネルギー摂取、体重、高インスリン血症、およびグルコースレベルに対するMC4-R作用物質のインビボ試験

エネルギー摂取、体重、高インスリン血症、およびグルコースレベルに対するMC4-R作用物質の作用を観察するために、インビボ試験を実施した。すべての試験は、レプチン欠如による肥満、インスリン抵抗性および糖尿病の早期発症を示す、9~10週齢の雄ob/obマウスを用いて行った。マウスを試験前に1週間、施設に馴化させ、個別のケージに入れた。溶剤処置(対照)および薬物処置マウス試験を常に平行して行った。何日にも及ぶ試験において、マウス(1群につき8~15匹)の試験前体重、絶食時のグルコース、インスリン、血中脂質のレベル、およびエネルギー消費量をモニターし、次いで3mg/kgのMC4-R作用物質4 - [(N - シクロヘキシル - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボキシイミドイル) - アミノ] - N - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチル] - ベンズアミドを1日2回(午前9時および午後5時)4週間注入した。体重ならびに食物および水分摂取量を毎日モニターした。試験終了まで1週間に1回、絶食時のグルコース、インスリン、および脂質レベルを測定するために、マウスを終夜絶食させた。試験終了時に飼料を与えたマウスで、エネルギー消費量(安静時代謝率、すなわちO<sub>2</sub>消費量およびCO<sub>2</sub>生成量)を気密室内でモニターした。O<sub>2</sub>消費量およびCO<sub>2</sub>生成量は、オキシマックスシステムズ(Oxymax systems)(Columbus Instruments)を用いて測定した。経口糖負荷試験(OGTT - 糖尿病および糖不耐性の日常的試験)を試験終了時に終夜絶食マウスで実施した。血糖および経口糖耐性を、グルコースモニター(Lifescanが販売しているOnetouch)を用いて測定した。遊離脂肪酸を、非エステル化遊離脂肪酸酵素アッセイ(Waco Chemicals)を用いて測定した。血清インスリンレベルをイムノアッセイ(Alpco)により

測定した。

【0295】

結果

食物摂取量に対する4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドの効果を図1に示している。図1は、4週間の試験を通しての全食物摂取量をグラム/マウス/日で示している。食物を毎朝モニターする。累積食物摂取量はマウスが試験中に消費した全量のグラム数を意味する。各群(溶剤群または薬物群)は15匹のマウスで構成された。図1に示すとおり、4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドで4週間IP処置したマウスでは、食物摂取量の著しい低下が認められた。

10

【0296】

体重に対する4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドの効果を図2に示している。図2は、4週間の試験を通しての体重減少をグラム/マウスで示している。マウスは毎朝体重を測定した。試験終了時に、薬物処置マウスの体重は溶剤処置マウスに比べて19%少なかった。各群(溶剤群または薬物群)は15匹のマウスで構成された。図2に示すとおり、4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドで4週間IP処置したマウスでは、体重の著しい低下が認められた。

20

【0297】

血糖値に対する4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドの効果を図3に示している。図3は、血糖値をグルコースmg/血液dlで示している。マウスを終夜絶食させ、翌朝午前8時にグルコースレベルを測定した。溶剤処置マウスは、この系統のマウスにおける糖尿病の急速な進行と一致する血糖値の上昇を示したが、薬物処置マウスでは糖尿病の進行がかなり遅延した(47%低下)。各群(溶剤群または薬物群)は8匹のマウスで構成された。図3に示すとおり、4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドで4週間IP処置したマウスでは、絶食時グルコースレベルの著しい低下が認められた。

30

【0298】

経口糖負荷試験(OGTT)中のグルコースレベルに対する4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドの効果を図4に示している。図4は、試験終了時に終夜絶食マウスで実施したOGTTを示している。血糖値をグルコースmg/血液dlで示している。グルコースレベルを翌朝、経口糖負荷(2mg/kg)の90分前と、25分後、60分後および120分後に測定した。経口投与されたグルコースは、食事と同様に血糖値を急速に上昇させ、この外因性グルコースに対する反応は、体がグルコースのホメオスタシスをいかに制御しているかの尺度となった。図4に示すとおり、溶剤処置マウスは、その糖尿病状態に一致する糖への反応増大を示したが、薬物処置マウスでは曲線下面積の45%低下で示される、グルコース排出の大幅な改善が見られた。各群(溶剤群または薬物群)は15匹のマウスで構成された。

40

【0299】

遊離脂肪酸(FFA)レベルに対する4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドの効果を図5に示している。図5はFFAをFFA mmol/血清Lで示している。マウスを終夜絶食させ、翌朝午前8時に遊離脂肪酸レベルを測

50

定した。図5に示すとおり、溶剤処置マウスは、試験中を通してその肥満状態に一致するFFAレベル上昇を示したが、薬物処置マウスの糖尿病は著しい50%低下を示した。各群（溶剤群または薬物群）は8匹のマウスで構成された。

【0300】

血清インスリンレベルに対する4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドの効果を図6に示している。血清インスリンレベルを終夜絶食ob/obマウスで1および3mg/kgをIP単回投与した1時間後に測定した。図6において、血清インスリンレベルをインスリンng/血清mlで示している。図6に示すとおり、薬物処置マウスは、溶剤に比べてそれぞれ27%および55%の用量依存的低下を示した。各群（溶剤群または薬物群）は6匹のマウスで構成された。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】 4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドで4週間腹腔内（「IP」）処置した肥満マウスにおける食物摂取量の減少を示すグラフである。

【図2】 4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドで4週間IP処置した肥満マウスにおける体重の減少を示すグラフである。

【図3】 4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドで4週間IP処置した肥満マウスにおける絶食時グルコースレベルの低下を示すグラフである。

20

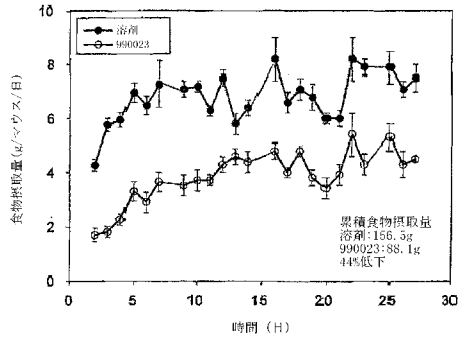
【図4】 4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドでIP処置した肥満マウスにおける経口糖負荷試験中のグルコースレベルを示すグラフである。

【図5】 4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドでIP処置した肥満マウスにおける遊離脂肪酸レベルの低下を示すグラフである。

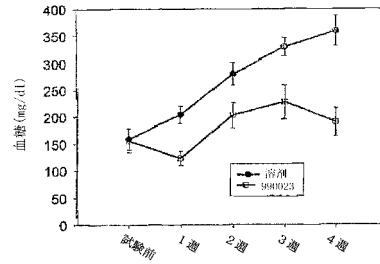
30

【図6】 4-[(N-シクロヘキシル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボキシイミドイル)-アミノ]-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ベンズアミドによるIP処置のインスリンレベルに対する即時効果を示すグラフである。

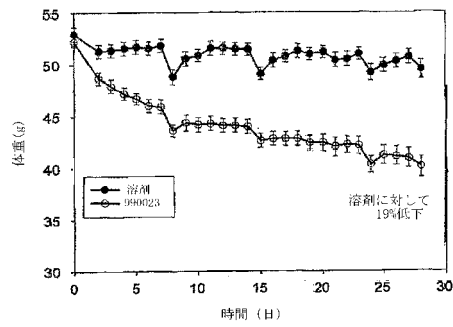
【図1】



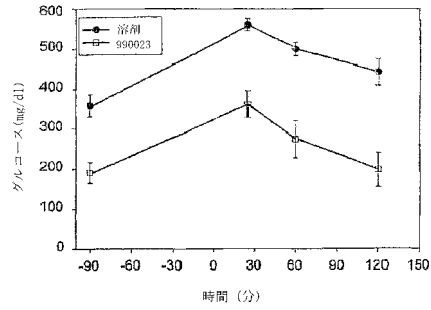
【図3】



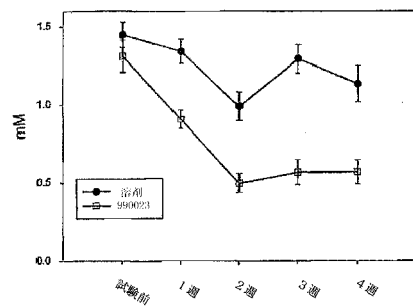
【図2】



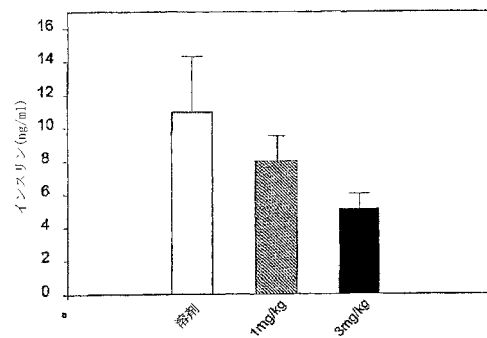
【図4】



【図5】



【図6】





## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 241/04	(2006.01)	C 0 7 D 241/04	
C 0 7 D 243/08	(2006.01)	C 0 7 D 243/08	5 0 6
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	A
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z

- (72)発明者 チュ ダニエル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンタ クララ ベントン ストリート 3 7 6 7
- (72)発明者 ボイス ラスタム  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン フランシスコ # 2 0 6 ブロードウェイ 1 8 1 8
- (72)発明者 ナイ ツィ ズィエ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 フレモント ウィンズロウ テラス 3 4 4 9 7
- (72)発明者 ダル デイビッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 オークランド カミノ リナーダ 2 7 2 0
- (72)発明者 トッツォ エフィー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ウォルナット クリーク ウートゥン ドライブ 1 0 1
- (72)発明者 ジョンソン カーク  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 モラガ ブルックフィールド ドライブ 1 4 7
- (72)発明者 マイルス デイビッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ケンジントン イーグル ヒル 1 4

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開平 1 0 - 0 7 7 2 7 1 ( J P , A )  
特開平 0 9 - 1 6 0 1 5 6 ( J P , A )  
特開平 0 9 - 1 6 9 7 4 2 ( J P , A )  
特開平 0 2 - 0 9 1 0 5 7 ( J P , A )  
特表 2 0 0 3 - 5 3 3 5 1 1 ( J P , A )  
国際公開第 9 9 / 0 6 4 0 0 2 ( W O , A 1 )  
国際公開第 0 1 / 0 1 0 8 4 2 ( W O , A 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07C 279/00  
A61K 31/00  
C07D 213/00  
C07D 241/00  
C07D 243/00  
C07D 295/00  
C07D 401/00  
C07D 471/00  
CAplus(STN)

REGISTRY(STN)