

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4389478号
(P4389478)

(45) 発行日 平成21年12月24日(2009.12.24)

(24) 登録日 平成21年10月16日(2009.10.16)

(51) Int. Cl.		F I
CO7D 211/44	(2006.01)	CO7D 211/44
CO7D 211/54	(2006.01)	CO7D 211/54
CO7D 211/58	(2006.01)	CO7D 211/58
CO7D 211/62	(2006.01)	CO7D 211/62
CO7D 211/74	(2006.01)	CO7D 211/74

請求項の数 7 (全 223 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-148644 (P2003-148644)	(73) 特許権者	000002956
(22) 出願日	平成15年5月27日(2003.5.27)		田辺三菱製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2004-143139 (P2004-143139A)		大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
(43) 公開日	平成16年5月20日(2004.5.20)	(74) 代理人	100115473
審査請求日	平成16年4月9日(2004.4.9)		弁理士 石津 義則
(31) 優先権主張番号	60/395342	(72) 発明者	高橋 政巳
(32) 優先日	平成14年7月12日(2002.7.12)		大阪府交野市星田西4-1-9-207
(33) 優先権主張国	米国(US)	(72) 発明者	三宅 努
(31) 優先権主張番号	特願2002-155744 (P2002-155744)		兵庫県神戸市東灘区本山南町9-8-59
(32) 優先日	平成14年5月29日(2002.5.29)		-601
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	盛谷 恭典
(31) 優先権主張番号	特願2002-248755 (P2002-248755)		大阪府河内長野市北貴望ヶ丘19-13
(32) 優先日	平成14年8月28日(2002.8.28)	(72) 発明者	浅井 秀敏
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		茨城県猿島郡総和町小堤1474-2

最終頁に続く

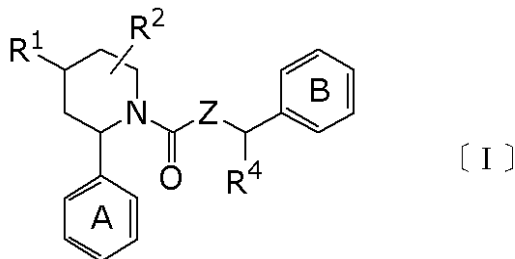
(54) 【発明の名称】 新規ピペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

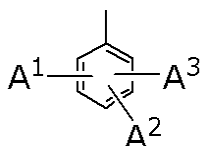
一般式〔I〕

【化1】



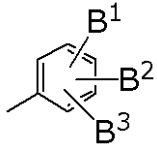
(式中、環Aは、式：

【化2】



で示されるベンゼン環を表し、環Bは、式：

【化3】



で示されるベンゼン環を表し、 A^1 、 A^2 および A^3 は、同一または異なって、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；アリールアルキル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基もしくはアシル基で保護されていてもよい水酸基；またはアルコキシ基を表し、 B^1 、 B^2 および B^3 は、同一または異なって、水素原子；トリハロゲノアルキル基；ハロゲン原子；シアノ基；フェニル基；テトラゾリル基；アルキル基；アリールアルキル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基もしくはアシル基で保護されていてもよい水酸基；またはアルコキシ基を表し、

10

R^1 は、水酸基；アルキルスルホニルオキシ基；テトラヒドロピラニルオキシ基；トリアゾリル基；アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基；またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルコキシ基、

モルホリノ基；イミダゾリル基；水酸基、モルホリノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基、アルカノイルオキシ基もしくはカルボキシル基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノ基；水酸基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル基、アルコキシアルキルアミノカルボニル基、アルキルチオアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルフィニルアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアルキルアミノカルボニル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されているピペリジノ基；ヒドロキシアルカノイル基もしくはアルコキシアルカノイル基で置換されているピペリジニルアミノ基；硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノ基；オキソピロリジニル基；オキソテトラヒドロチアゾリニル基；またはジアルキルアミノスルホニルアミノ基

20

で置換されているカルボニルオキシ基、

アルカノイル基；または、水酸基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルカノイルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基もしくはアルカノイルオキシ基で置換されていてもよいアルキル基で置換されているチオール基、

30

アルコキシ基；ピリミジル基もしくはアルキルピリド基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基もしくはシアノ基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノ基；ジ（ヒドロキシアルキル）アミノ基；水酸基でピリジル基部分が置換されているピリジルアミノ基；水酸基もしくはオキソ基で置換されているピペリジノ基；オキソ基、アルキルスルホニル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペラジノ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；またはヒドロキシアルキル基もしくは水酸基で置換されているピロリジノ基

40

で置換されているカルボニル基、

水酸基で置換されていてもよいアルキル基；または水酸基

で置換されているスルフィニル基、

水酸基で置換されていてもよいアルキル基；またはアルカノイルオキシ基

で置換されているスルホニル基を表し、

R^2 は、水素原子；アルキル基で置換されていてもよい水酸基；アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；アルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基；水酸基、アルコキシ基、もしくはアルキルアミノ基で置換されているカルボニル基；またはハロゲン原子を表し、

Z は、 $-N(R^3)-$ で示される基を表し、

50

R³ は、水素原子、または水酸基、アルカノイル基、ハロゲン原子、アルコキシ基もしくはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基を表し、

R⁴ は、水素原子、またはハロゲン原子、アルコキシ基もしくはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基を表す。)

で示されるピペリジン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R¹ が水酸基；アルキルスルホニルオキシ基；テトラヒドロピラニルオキシ基；トリアゾリル基；アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基；またはアルコキシ基で置換されていてもよいアルコキシ基、

モルホリノ基；イミダゾリル基；水酸基、モルホリノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基、アルカノイルオキシ基もしくはカルボキシル基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノ基；水酸基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル基、アルコキシアルキルアミノカルボニル基、アルキルチオアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルフィニルアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアルキルアミノカルボニル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されているピペリジノ基；ヒドロキシアルカノイル基もしくはアルコキシアルカノイル基で置換されているピペリジニルアミノ基；硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノ基；オキソピロリジニル基；オキソテトラヒドロチアゾリニル基；またはジアルキルアミノスルホニルアミノ基

で置換されているカルボニルオキシ基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ がアルカノイル基；または、水酸基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルカノイルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基もしくはアルカノイルオキシ基で置換されていてもよいアルキル基

で置換されているチオール基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ がアルコキシ基；ピリミジル基もしくはアルキルピリド基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基もしくはシアノ基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノ基；ジ(ヒドロキシアルキル)アミノ基；水酸基でピリジル基部分が置換されているピリジルアミノ基；水酸基もしくはオキソ基で置換されているピペリジノ基；オキソ基、アルキルスルホニル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペラジノ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；またはヒドロキシアルキル基もしくは水酸基で置換されているピロリジノ基

で置換されているカルボニル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が水酸基で置換されていてもよいアルキル基；または水酸基で置換されているスルフィニル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ が水酸基で置換されていてもよいアルキル基；またはアルカノイルオキシ基で置換されているスルホニル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

以下の (a) ~ (s) の中から選ばれる化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

(a) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオニルアミノ)ピペリジン、

(b) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ)ピペリジン、

10

20

30

40

50

- (c) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン、
- (d) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチリルアミノ) ピペリジン、
- (e) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ) ピペリジン、
- (f) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンスルホニル) ピペリジン、
- (g) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンスルフィニル) ピペリジン、
- (h) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンスルホニル) ピペリジン、
- (i) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ) ピペリジン、
- (j) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロピオニルアミノ) ピペリジン、
- (k) (2R, 4S) - 4 - (4 - アセチルピペラジノカルボニル) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン、
- (l) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - オキシチオモルホリノカルボニルオキシ) ピペリジン、
- (m) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエタンズルホニル) ピペリジン、
- (n) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - メチルエタンズルホニル) ピペリジン、
- (o) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジノカルボニル) ピペリジン、
- (p) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メタンズルホニルピペリジン、
- (q) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ) ピペリジン、
- (r) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシアセチルアミノ) ピペリジン、および、
- (s) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル

10

20

30

40

50

フェニル) - 4 - (1 - メチルエチルチオ) ピペリジン。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗活性を有する新規ピペリジン誘導体に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

タキキニンとは、一群の神経ペプチドの総称であり、哺乳類ではサブスタンス P (以下、S P)、ニューロキニン A、ニューロキニン B が知られており、これらのペプチドは生体内に存在するそれぞれの受容体 (ニューロキニン 1、ニューロキニン 2、ニューロキニン 3) に結合することによって、様々な生物活性を発揮することが知られている。その中で、S P は神経ペプチドの中でももっとも歴史が長く詳細に研究されているものの 1 つであり、1931年にウマ腸管抽出物中に存在が確認され、1971年に構造決定されたアミノ酸 11 個からなるペプチドである。

【 0 0 0 3 】

S P は中枢および末梢の神経系に広く分布しており、一次知覚ニューロンの伝達物質としての機能の他、血管拡張作用、血管透過性亢進作用、平滑筋収縮作用、神経細胞興奮作用、唾液分泌作用、利尿亢進作用、免疫作用などの生理活性を有する。特に、痛みインパルスにより脊髄後角の終末から遊離された S P が 2 次ニューロンに痛み情報を伝えること、末梢終末より遊離された S P がその受容体に炎症反応を惹起することが知られている。このようなことから、S P は種々の病態 (例えば、痛み、炎症、アレルギー、頻尿、尿失禁、気道疾患、精神病、うつ病、不安、嘔吐など) に関与していると考えられており、また S P はアルツハイマー型痴呆にも関与していると考えられている [総説: フィジオロジカル・レビューズ(Physiological Reviews)、73 巻、229 - 308 頁 (1993 年) (非特許文献 1)、ジャーナル・オブ・オートノミック・ファーマコロジー(Journal of Autonomic Pharmacology)、13 巻、23 - 93 頁 (1993 年) (非特許文献 2)]。

【 0 0 0 4 】

【非特許文献 1】

フィジオロジカル・レビューズ(Physiological Reviews)、73 巻、229 - 308 頁 (1993 年)。

【 0 0 0 5 】

【非特許文献 2】

ジャーナル・オブ・オートノミック・ファーマコロジー(Journal of Autonomic Pharmacology)、13 巻、23 - 93 頁 (1993 年)。

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題】

現在、前記種々病態 (特に嘔吐、うつ病または排尿異常など) の治療薬として、優れたタキキニン受容体拮抗作用 (特に S P 受容体拮抗作用) を有し、かつ安全性、持続性 (代謝、体内動態、吸収性) などの点から十分に満足できる化合物は未だ見出されていない。そこで、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有し、該病態の治療薬として臨床上の効果が十分に満足できる化合物の開発が望まれている。

【 0 0 0 7 】

本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有し、かつ安全性、持続性 (代謝、体内動態、吸収性) などの点から臨床上十分に満足できる化合物を提供するものである。

【 0 0 0 8 】

【発明を解決するための手段】

本発明は、一般式 [I]

【 0 0 0 9 】

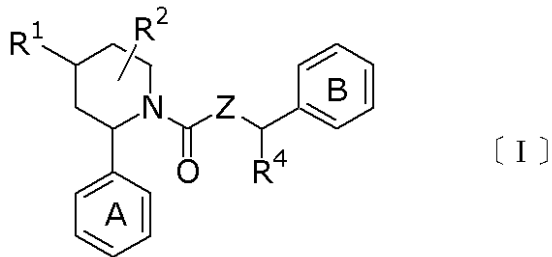
【化 2 0】

10

20

30

40

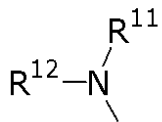


【 0 0 1 0 】

（式中、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を表し、環 B は置換基を有していてもよいベンゼン環を表し、 R^1 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有しているチオール基、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルフィニル基、置換基を有しているスルホニル基、または式：

【 0 0 1 1 】

【 化 2 1 】



【 0 0 1 2 】

で示される基であり、

R^{11} および R^{12} は同一または異なって、水素原子、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキル基もしくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 乃至 4 個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよいが、あるいは互いに末端で結合して隣接する窒素原子とともに、ピペリジノ基、アザシクロヘプチル基、ピロリジノ基、イミダゾリジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、モルホリノ基、トリアゾリル基、テトラゾリル基およびプリニル基から選ばれる複素環式基を形成していることを表し、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよく、 R^2 は水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有しているカルボニル基またはハロゲン原子を表し、Z は酸素原子又は $-N(R^3)-$ で示される基を表し、 R^3 は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を表し、 R^4 は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を表す。）

で示されるピペリジン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 1 3 】

【 発明の実施の形態 】

本発明において、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を表し、ベンゼン環の置換基としては、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよい水酸基またはアルコキシ基が挙げられる。環 A はこれら置換基を同一または異なって 1 ~ 3 個有していてもよい。

【 0 0 1 4 】

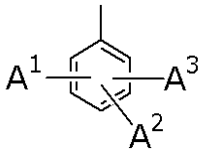
本発明において、環 B は置換基を有していてもよいベンゼン環を表し、ベンゼン環の置換基としては、トリハロゲノアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 乃至 4 個含有する複素環式基、アルキル基、保護されていてもよい水酸基またはアルコキシ基が挙げられる。環 B はこれら置換基を同一または異なって 1 ~ 3 個有していてもよい。

【 0 0 1 5 】

本発明の化合物における環 A 及び環 B の好ましい例としては、例えば、環 A が、式：

【 0 0 1 6 】

【 化 2 2 】

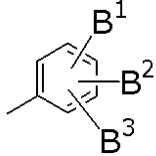


【 0 0 1 7 】

で示されるベンゼン環であり、環 B が、式：

【 0 0 1 8 】

【 化 2 3 】



【 0 0 1 9 】

で示されるベンゼン環であり、A¹、A²およびA³は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、保護されていてもよい水酸基またはアルコキシ基であり、B¹、B²およびB³は、同一または異なって、水素原子、トリハロゲノアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基、アルキル基、保護されていてもよい水酸基またはアルコキシ基である化合物が挙げられる。トリハロゲノアルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基またはトリクロロメチル等が挙げられる。ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基としては、例えば、テトラゾリル基が挙げられる。

【 0 0 2 0 】

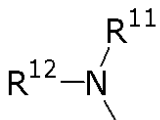
本発明において、保護されていてもよい水酸基の保護基としては、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシリル基、アシル基等の慣用の保護基が挙げられる。このうち好ましいものとしては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等のアリールアルキル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換基を有しているシリル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基、ベンゾイル基等のアシル基が挙げられる。

【 0 0 2 1 】

本発明において、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有しているチオール基、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルフィニル基、置換基を有しているスルホニル基、または式：

【 0 0 2 2 】

【 化 2 4 】



【 0 0 2 3 】

で示される基であり、R^{1 1}およびR^{1 2}は同一または異なって、水素原子、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキル基もしくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよいか、あるいは互いに末端で結合して隣接する窒素原子とともに、ピペリジノ基、アザシクロヘブチル基、ピロ

10

20

30

40

50

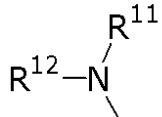
リジノ基、イミダゾリジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、チアゾリジニル基、モルホリノ基、トリアゾリニル基、テトラゾリニル基およびプリニル基から選ばれる複素環式基を形成していることを表し、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよいことを表す。

【0024】

このうち、 R^1 が置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有しているチオール基、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルフィニル基、置換基を有しているスルホニル基、または式：

【0025】

【化25】



10

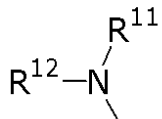
【0026】

で示される基であり、 R^{11} および R^{12} は同一または異なって、水素原子、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキル基もしくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよい基が好ましく、 R^1 が置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有しているチオール基、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルフィニル基、置換基を有しているスルホニル基、または式：

20

【0027】

【化26】



【0028】

で示される基であり、 R^{11} が置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルホニル基もしくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよく、 R^{12} が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルホニル基もしくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよい基がさらに好ましい。

30

【0029】

本発明において、 R^1 の置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピリジリアルミノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、アルコキシフェニル基で置換されているピペリジノカルボニル基、ジアルキリアルミノカルボニル基、水酸基、ヒドロキシアルキリアルミノカルボニルオキシ基またはアルキルピペラジノカルボニル基が挙げられる。

40

【0030】

本発明において、 R^1 の置換基を有していてもよい水酸基の置換基としては、(1) 置換基を有しているカルボニル基、

(2) 置換基を有しているスルフィニル基、

(3) 置換基を有しているスルホニル基または

50

(4) 置換基を有していてもよいアルキル基が挙げられる。

【0031】

上記(1)の置換基を有しているカルボニル基の置換基としては、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有しているアミノ基、ヘテロ原子として窒素原子および酸素原子から選ばれる原子を1乃至2個含有する単環複素環式基(当該単環複素環式基は置換基を有していてもよい。)が挙げられる。当該置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、水酸基が挙げられる。当該置換基を有していてもよいアルコキシ基の置換基としては、アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子が挙げられる。当該置換基を有しているアミノ基の置換基としては、ハロゲン原子、ジアルキルアミノ基、ピペリジニル基、モルホリノ基、カルボキシル基、モルホリノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基、アルカノイルオキシ基および水酸基から選ばれる基で置換されているアルキル基; ヒドロキシアルカノイル基もしくはアルコキシアルカノイル基で置換されているピペリジニル基; またはジアルキルアミノスルホニル基が挙げられる。当該単環複素環式基としては、モルホリノ基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、チオモルホリノ基、ピペリジノ基、フリル基、テトラヒドロチアゾリニル基またはピロリジニル基が挙げられる。当該単環複素環式基の置換基としては、水酸基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル基、アルコキシアルキルアミノカルボニル基、アルキルチオアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルフィニルアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアルキルアミノカルボニル基またはモルホリノ基で置換されていてもよいアルキル基、オキシ基または水酸基が挙げられる。

10

20

【0032】

上記(2)の置換基を有しているスルフィニル基の置換基としては、アルキル基またはチエニル基が挙げられる。

【0033】

上記(3)の置換基を有しているスルホニル基の置換基としては、アルキル基またはチエニル基が挙げられる。

【0034】

上記(4)の置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、置換基を有していてもよい水酸基、ジアルキルアミノ基またはヘテロ原子として硫黄原子、窒素原子および酸素原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する単環複素環式基(当該単環複素環式基は置換基を有していてもよい。)が挙げられる。当該置換基を有していてもよい水酸基の置換基としては、アルキル基、アルキルスルホニル基またはテトラヒドロピラニル基が挙げられる。当該単環複素環式基としては、ピリジル基、ピペリジニル基、モルホリノ基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基またはピロリジニル基が挙げられる。当該単環複素環式基の置換基としては、アルキル基およびフェニル基が挙げられる。

30

【0035】

本発明において、 R^1 の置換基を有しているチオール基の置換基としては、置換基を有しているフェニル基、置換基を有しているカルボニル基または置換基を有していてもよいアルキル基が挙げられる。置換基を有しているフェニル基の置換基としては、水酸基が挙げられる。置換基を有しているカルボニル基の置換基としては、アルキル基があげられる。置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルカノイルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノ基、アルカノイルオキシ基または水酸基が挙げられる。

40

【0036】

本発明において、 R^1 の置換基を有しているカルボニル基の置換基としては、水酸基、アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基またはヘテロ原子として硫黄原子、窒素原子および酸素原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する単環複素環式基(当該単環複

50

素環式基は置換基を有していてもよい。)が挙げられる。置換基を有していてもよいアミノ基の置換基としては、水酸基で置換されていてもよいピリジル基、ピリミジニル基、アルキルピリド基、ピラジニル基および水酸基もしくはシアノ基で置換されていてもよいアルキル基から選ばれる基が挙げられる。当該アミノ基の置換基は、アミノ基に1~2個置換していてもよい。当該単環複素環式基としては、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基またはピロリジノ基が挙げられる。当該単環複素環式基の置換基としては、アルキル基、水酸基、オキソ基、ピリミジニル基、ピラジニル基、アルキルスルホニル基、アルカノイル基またはヒドロキシアルキル基が挙げられる。

【0037】

本発明において、R¹の置換基を有しているスルフィニル基の置換基としては、水酸基または置換基を有していてもよいアルキル基が挙げられる。置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、水酸基が挙げられる。

10

【0038】

本発明において、R¹の置換基を有しているスルホニル基の置換基としては、置換基を有していてもよいアルキル基が挙げられる。置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、水酸基またはアルカノイルオキシ基が挙げられる。

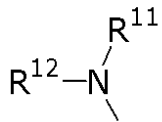
【0039】

本発明において、R¹が式：

【0040】

【化27】

20



【0041】

で示される基である場合、R¹¹およびR¹²の

(1)置換基を有しているカルボニル基の置換基としては、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリル基、置換基を有しているアミノ基またはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子もしくは硫黄原子は酸化されていてもよい基が挙げられる。当該置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、アルキルアミノカルボニル基、水酸基でアルキル基部分が置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニル基及びアルキル基で置換されているアミノ基、アルカノイル基およびアルキル基で置換されているアミノ基、アルコキシ基、ハロゲン原子、テトラゾリル基、ピリジル基、フリル基、水酸基、アルキルチオ基、2-オキソピロリジノ基、2-アミノチアゾリル基、2-チオール-4-アルキルチアゾリル基、2,2-ジアルキル-1,3-ジオキサニル基、シクロアルキル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、チエニル基、5-メチル-2,4(1H,3H)ピリミジンジオン基、アミノ基またはジアルキルアミノ基が挙げられる。当該置換基を有していてもよいアリル基の置換基としては、ニトロ基またはアミノ基が挙げられ、アリル基としては、フェニル基、ナフチル基、フェナントニル基またはアントラセニル基等が挙げられる。当該置換基を有しているアミノ基の置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基および水酸基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基が挙げられ、モノ置換またはジ置換されている。当該複素環式基としては、飽和もしくは不飽和単環または二環複素芳香環式基が挙げられ、例えば、チエニル基、フリル基、テトラヒドロフリル基、ピラニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル

30

40

50

基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、プテリジニル基、ピリドピリミジニル基、イソクロマニル基、クロマニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロフタラジニル基などが挙げられる。これら複素環式基の中でも、ピリジル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、キノリル基、ピペリジニル基、ピリミジニル基、チアゾリル基、ピラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、インドリル基、シンノリニル基、フリル基、テトラヒドロフリル基、チエニル基などが好適に用いられる。当該複素環式基の置換基としては、ジアルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、モルホリノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキル基、ベンジルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、水酸基、オキソ基またはホルミル基が挙げられる。

10

(2) 置換基を有しているスルホニル基の置換基としては、置換基を有していてもよいアルキル基、シアノフェニル基、ジアルキルアミノ基、またはアルケニル基が挙げられる。当該置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、水酸基で置換されていてもよいジアルキルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジノ基または4-メチルピペラジノ基が挙げられる。

20

(3) 置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシ基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、モルホリノ基、ピリジル基またはハロゲン原子が挙げられる。

(4) ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基としては、飽和もしくは不飽和単環または二環複素芳香環式基が挙げられ、例えば、チエニル基、フリル基、ピラニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、プテリジニル基、ピリドピリミジニル基、イソクロマニル基、クロマニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロフタラジニル基などが挙げられる。これら複素環式基の中でも、ピリジル基、ピロリル基、ピペラジニル基、キノリル基、ピペリジニル基、ピリミジニル基、チアゾリル基、ピラジニル基、モルホリノ基、インドリル基、シンノリニル基、フリル基、チエニル基などが好適に用いられる。当該複素環式基の置換基としては、ジアルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルキル基、アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子等が挙げられる。

30

40

【0042】

また、 R^{11} および R^{12} が互いに末端で結合して隣接する窒素原子とともに、ピペリジノ基、アザシクロヘプチル基、ピロリジノ基、イミダゾリジニル基、チアゾリル基、モルホリノ基、トリアゾリル基、テトラゾリル基およびプリニル基から選ばれる複素環式基を形成している場合、当該複素環式基の置換基としては、アルコキシ基または水酸基で置換されていてもよいアルキル基、ピペリジニル基、アルコキシフェニル基、アルカノイル基、水酸基、オキシ基およびアミノ基が挙げられる。

【0043】

当該複素環式基の窒素原子が酸化されている場合の酸化された窒素原子とは、窒素原子が

50

カチオン化された状態のことをいい、例えば、N - オキシモルホリノ基、N - アルキルモルホリノ基が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

本発明において、 R^2 としては、水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有しているカルボニル基またはハロゲン原子を表す。

【 0 0 4 5 】

本発明において、 R^2 の置換基を有していてもよい水酸基の置換基としては、アルキル基が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

本発明において、 R^2 の置換基を有していてもよいアミノ基の置換基としては、アルキル基が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

本発明において、 R^2 の置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、アルコキシ基が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

本発明において、 R^2 の置換基を有しているカルボニル基の置換基としては、水酸基、アルコキシ基またはアルキルアミノ基が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

本発明において、Z としては、酸素原子又は $-N(R^3)-$ で示される基が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

本発明において、 R^3 としては、水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基が挙げられる。 R^3 の置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、水酸基、アルカノイル基、ハロゲン原子、アルコキシ基またはアルキルアミノ基が挙げられる。

【 0 0 5 1 】

本発明において、 R^4 としては、水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基が挙げられる。 R^4 の置換基を有していてもよいアルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基またはアルキルアミノ基が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

本発明の化合物としては、 R^1 が置換基を有していてもよいアルキル基であるものが好ましい。当該アルキル基の置換基としては、ジアルキルアミノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、水酸基、アルコキシカルボニル基またはヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基が好ましい。

【 0 0 5 3 】

本発明の化合物としては、 R^1 が置換基を有していてもよい水酸基であるものが好ましい。このうち、 R^1 が置換基を有していてもよいアルコキシ基であるものが好ましい。このうち他に、置換基を有していてもよいカルボニルオキシ基であるものが好ましい。当該アルコキシ基の置換基としては、水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、トリアゾリル基、アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基またはアルコキシ基が好ましく、さらに、水酸基またはテトラヒドロピラニルオキシ基が好ましい。当該カルボニルオキシ基の置換基としては、モルホリノ基；イミダゾリル基；水酸基、モルホリノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基、アルカノイルオキシ基もしくはカルボキシル基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノ基；水酸基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル基、アルコキシアルキルアミノカルボニル基、アルキルチオアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルフィニルアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアルキルアミノカルボニル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されているピペリジノ基；ヒドロキシアルカノイル基もしくはアルコキシアルカノイル基で置換されているピペリジニルアミノ基；硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノ基；オキソピロリジニル基；オキソ

10

20

30

40

50

テトラヒドロチアゾリニル基；またはジアルキルアミノスルホニルアミノ基が好ましく、さらに、モルホリノ基；水酸基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノ基；または硫黄原子が酸化されているチオモルホリノ基が好ましい。

【0054】

本発明の化合物としては、 R^1 が置換基を有しているチオール基であるものが好ましい。当該チオール基の置換基としては、アルカノイル基；または、水酸基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルカノイルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基もしくはアルカノイルオキシ基で置換されていてもよいアルキル基が好ましい。

【0055】

本発明の化合物としては、 R^1 が置換基を有しているカルボニル基であるものが好ましい。当該カルボニル基の置換としては、アルコキシ基；ピリミジル基もしくはアルキルピリド基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基もしくはシアノ基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノ基；ジ（ヒドロキシアルキル）アミノ基；水酸基でピリジル基部分が置換されていてもよいピリジルアミノ基；水酸基もしくはオキソ基で置換されているピペリジノ基；オキソ基、アルキル基、アルキルスルホニル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペラジノ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；またはヒドロキシアルキル基もしくは水酸基で置換されているピロリジノ基が好ましく、さらに、ピリミジニルアミノ基もしくはヒドロキシピペラジノ基が好ましい。

【0056】

本発明の化合物としては、 R^1 が置換基を有しているスルフィニル基であるものが好ましい。当該スルフィニル基の置換基としては、水酸基で置換されていてもよいアルキル基または水酸基が好ましく、さらに、水酸基で置換されていてもよいアルキル基が好ましい。

【0057】

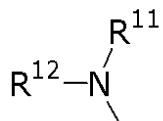
本発明の化合物としては、 R^1 が置換基を有しているスルホニル基であるものが好ましい。当該スルホニル基の置換基としては、水酸基で置換されていてもよいアルキル基またはアルカノイルオキシ基が好ましく、さらに、水酸基で置換されていてもよいアルキル基が好ましい。

【0058】

本発明の化合物としては、 R^1 が式：

【0059】

【化28】



【0060】

で示される基であり、

R^{11} および R^{12} は同一または異なって、水素原子、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキル基もしくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよいが、あるいは互いに末端で結合して隣接する窒素原子とともに、ピペリジノ基、アザシクロヘプチル基、ピロリジノ基、イミダゾリジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、チアゾリジル基、モルホリノ基、トリアゾリル基、テトラゾリル基およびプリニル基から選ばれる複素環式基を形成していることを表し、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよいものが好ましい。このうち、 R^{11} が置換基を有しているカルボニル基、 R^{12} が水素原子またはアルキル基であるものが好ましく、さらに R^{11} が置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基

10

20

30

40

50

、モルホリノカルボニル基、アルカノイル基で置換されていてもよいピペリジニルカルボニル基がそれぞれ好ましい。このうち他に、 R^{11} が置換基を有しているスルホニル基、 R^{12} が水素原子またはアルキル基であるものが好ましい。当該アルカノイル基の置換基としては、アルカノイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニル基およびアルキル基で置換されているアミノ基、アルカノイル基およびアルキル基で置換されているアミノ基、フェニル基で置換されていてもよいアルコキシ基、フリル基、テトラゾリル基、水酸基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、2-アミノチアゾリル基、2-オキソピロリジノ基、2-チオール-4-アルキルチアゾリジニル基またはシクロアルキル基が好ましく、さらに、アルコキシ

10

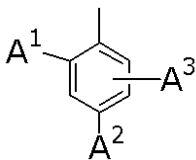
基、水酸基またはシクロアルキル基が好ましい。当該アミノカルボニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、または、アルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基が好ましく、さらに、アルキル基が好ましい。当該スルホニル基の置換基としては、水酸基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基またはジアルキルアミノ基が好ましく、さらに、アルキル基が好ましい。

【0061】

本発明の化合物〔I〕としては、環Aが、式：

【0062】

【化29】



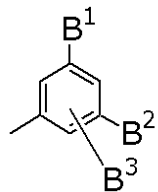
20

【0063】

で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0064】

【化30】



30

【0065】

で示されるベンゼン環であり、 A^1 が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基であり、 A^2 が水素原子またはハロゲン原子であり、 A^3 が水素原子であり、 B^1 が水素原子、アルキル基またはトリハロゲノアルキル基であり、 B^2 が水素原子、アルキル基またはトリハロゲノアルキル基であり、 B^3 が水素原子であり、 R^1 が水酸基；ジアルキルアミノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、水酸基、アルコキシカルボニル基、モルホリノアミノカルボニル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基もしくはアルキルピペラジノカルボニル基で置換されているアルキル基；ジヒドロキシフェニルチオ基；アルカノイルチオ基；水酸基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルカノイルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノ基もしくはアルカノイルオキシ基で置換されていてもよいアルキルチオ基；ジアルキルチオニウム基；水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、ジアルキルアミノ基、ピリジル基、トリアゾリル基、アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルコキシ基；チエニルスルホニルオキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；アルキ

40

50

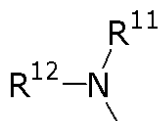
ルピペラジノカルボニルオキシ基；イミダゾリルカルボニルオキシ基；ピペリジノアルキ
 ルアミノカルボニルオキシ基；モルホリノアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基、
 モルホリノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基
 、アルカノイルアミノ基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基、アル
 カノイルオキシ基もしくはカルボキシル基でアルキル基部分が置換されているもよいアル
 キルアミノカルボニルオキシ基；ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニルオキシ基；
 水酸基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボ
 ニル基、アルコキシアルキルアミノカルボニル基、アルキルチオアルキルアミノカルボ
 ニル基、アルキルスルフィニルアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアルキ
 ア
 ミノカルボニル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されているピペリジノカルボ
 ニル
 オキシ基；水酸基で置換されているもよいジアルキルアミノカルボニルオキシ基；ヒド
 ロ
 キシアルカノイル基もしくはアルコキシアルカノイル基で置換されているピペリジニル
 ア
 ミノカルボニルオキシ基；硫黄原子がオキシ基で置換されているもよいチオモルホリノ
 カ
 ルボニルオキシ基；オキソピロリジニルカルボニルオキシ基；オキソテトラヒドロチア
 ザ
 ソ
 リニルカルボニルオキシ基；ジアルキルアミノスルホニルアミノカルボニルオキシ基；
 カ
 ルボキシル基；アルコキシカルボニル基；ピリミジニル基もしくはピラジニル基で置換
 さ
 れていてもよいアミノカルボニル基；水酸基またはシアノ基でアルキル基部分が置換さ
 れ
 ているもよいアルキルアミノカルボニル基；ジ（ヒドロキシアルキル）アミノカルボ
 ニ
 ル基；水酸基でピリジル基部分が置換されているもよいピリジルアミノカルボニル基；
 ア
 ルキ
 ルピリド基で置換されているアミノカルボニル基；水酸基もしくはオキシ基で置換され
 て
 いるピペリジノカルボニル基；オキシ基、アルキル基、ピリミジニル基、ピラジニル基
 、
 アルキルスルホニル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペラジノカルボニ
 ル
 基；モルホリノカルボニル基；チオモルホリノカルボニル基；ヒドロキシアルキル基ま
 た
 は水酸基で置換されているピロリジノカルボニル基；水酸基で置換されているもよい
 ア
 ルキ
 ルスルフィニル基；ヒドロキシスルフィニル基；水酸基もしくはアルカノイルオキシ基
 で
 置換されているもよいアルキルスルホニル基；または、式：

10

20

【 0 0 6 6 】

【 化 3 1 】



30

【 0 0 6 7 】

で示される基であり、R¹¹が水素原子；ピリジル基；アルカノイル基、アルキルアミ
 ノ
 カ
 ルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基、アルコ
 キ
 シカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニル基及びアルキ
 ル
 基で置換されているアミノ基、アルカノイル基及びアルキル基で置換されているアミノ
 基
 、ハロゲン原子、ジアルキルアミノ基、フェニル基で置換されているもよいアルコキシ
 基
 、フリル基、テトラゾリル基、水酸基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アル
 キ
 ルスルホニル基、2 - アミノチアゾリル基、2 - オキソピロリジノ基、2 , 2 - ジアル
 キ
 ル - 1 , 3 - ジオキシラニル基、2 - チオール - 4 - アルキルチアゾリニル基、シクロ
 ア
 ルキ
 ル基および5 - アルキル - 2 , 4 (1 H , 3 H) ピリミジンジオン基から選ばれる
 基
 で置換されているもよいアルカノイル基；アミノ基もしくはニトロ基で置換されてい
 て
 もよいフェニルカルボニル基；アルキル基または水酸基で置換されているもよいピリ
 ジ
 ルカルボニル基；ホルミル基、モルホリノアルキル基もしくはヒドロキシアルキル基
 で
 置換されているもよいフリルカルボニル基；チエニルカルボニル基；キノリルカルボ
 ニ
 ル基；アルキル基で置換されているインドリルカルボニル基；アルキル基もしくはアル
 カ
 ノ
 イ
 ル基で置換されているもよいピラジニルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；ベン
 ジ
 ル
 オキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、水酸基もしくはオキシ基で置換
 さ
 れていてもよいピロリジニルカルボニル基；テトラヒドロフリルカルボニル基；アルコ
 キ

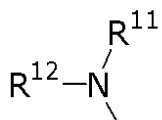
40

50

シカルボニル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペリジニルカルボニル基；硫黄原子がオキソ基で置換されていてもよいチオモルホリノカルボニル基；3 - アルキル - 2, 4 (1 H, 3 H) ピリミジンジオンカルボニル基；ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシ基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基；ジアルキルアミノカルボニル基；アルコキシ基、水酸基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；水酸基、モルホリノ基、アルキルピペラジノ基、水酸基で置換されていてもよいジアルキルアミノ基およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよいアルキルスルホニル基；アルケニルスルホニル基；ジアルキルアミノスルホニル基；またはモルホリノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基、ピリジル基、ジアルキルアミノカルボニル基もしくはジアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基であり、R^{1 2} が水素原子；ピリジル基；ピラジニル基；またはアルキル基であるか、あるいは、R^{1 1} および R^{1 2} が互いに末端で結合して、トリアゾリル基、テトラゾリル基、アミノプリニル基、モルホリノ基、窒素原子がアルキル基で置換されているモルホリノオキソ基、N - オキソモルホリノ基、ピペリジノ基で置換されていてもよいピペリジノ基、水酸基もしくはアルコキシアルキル基で置換されていてもよいピロリジノ基、ヒドロキシアルキル基およびオキソ基で置換されているイミダゾリジニル基、ヒドロキシアルキル基およびオキソ基で置換されているヘキサヒドロピリミジニル基、ジオキソピロリジノ基、チアゾリル基またはアザシクロヘプチル基を形成している基であり、R² が水素原子であり、Z が酸素原子または - N (R³) - で示される基であり、R³ が水酸基で置換されていてもよいアルキル基またはアルカノイル基であり、R⁴ が水素原子または水酸基で置換されていてもよいアルキル基である化合物が挙げられ、このうち、R¹ が水酸基；ジアルキルアミノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、モルホリノアミノカルボニル基もしくはアルキルピペラジノカルボニル基で置換されているアルキル基；ジヒドロキシフェニルチオ基；アルカノイルチオ基；水酸基で置換されていてもよいアルキルチオ基；水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、ジアルキルアミノ基、ピリジル基、トリアゾリル基、アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルコキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；アルキルピペラジノカルボニルオキシ基；イミダゾリルカルボニルオキシ基；ピペリジノアルキルアミノカルボニルオキシ基；モルホリノアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基、モルホリノカルボニル基もしくはカルボキシル基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノカルボニルオキシ基；ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されているピペリジノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニルオキシ基；硫黄原子がオキソ基で置換されていてもよいチオモルホリノカルボニルオキシ基；オキソピロリジニルカルボニルオキシ基；オキソテトラヒドロチアゾリニルカルボニルオキシ基；ジアルキルアミノスルホニルアミノカルボニルオキシ基；アルコキシカルボニル基；ヒドロキシアルキルで置換されていてもよいアミノカルボニル基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルホニル基；または、式：

【 0 0 6 8 】

【 化 3 2 】



【 0 0 6 9 】

で示される基であり、R^{1 1} が水素原子；アミノ基、ハロゲン原子、ジアルキルアミノ基、アルコキシ基、フリル基、テトラゾリル基、水酸基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、2 - アミノチアゾリル基、2, 2 - ジアルキル - 1, 3 - ジオキシラニル基、2 - チオール - 4 - アルキルチアゾリニル基、シクロアルキル基

10

20

30

40

50

および 5 - アルキル - 2 , 4 (1 H , 3 H) ピリミジンジオン基から選ばれる基で置換されていてもよいアルカノイル基 ; アミノ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基 ; ピリジルカルボニル基 ; ホルミル基、モルホリノアルキル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されていてもよいフリルカルボニル基 ; チエニルカルボニル基 ; キノリルカルボニル基 ; アルキル基で置換されていてもよいピラジニルカルボニル基 ; モルホリノカルボニル基 ; ピロリジノカルボニル基 ; テトラヒドロフリルカルボニル基 ; アルコキシカルボニル基で置換されているピペリジニルカルボニル基 ; ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基 ; ジアルキルアミノカルボニル基 ; アルコキシ基、水酸基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基 ; 水酸基、モルホリノ基、アルキルピペラジノ基、水酸基で置換されていてもよいジアルキルアミノ基およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよいアルキルスルホニル基 ; アルケニルスルホニル基 ; ジアルキルアミノスルホニル基 ; またはモルホリノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基、ピリジル基、ジアルキルアミノカルボニル基もしくはジアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基であり、 R^{12} が水素原子 ; ピリジル基 ; またはアルキル基である化合物が好ましく、さらに、 R^{12} が水酸基 ; ジアルキルアミノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、モルホリノアミノカルボニル基もしくはアルキルピペラジノカルボニル基で置換されているアルキル基 ; ジヒドロキシフェニルチオ基 ; アルカノイルチオ基 ; 水酸基で置換されていてもよいアルキルチオ基 ; 水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、テトラヒドロピラゾリルオキシ基、ピリジル基、トリアゾリル基、アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルコキシ基 ; モルホリノカルボニルオキシ基 ; イミダゾリルカルボニルオキシ基 ; ピペリジノアルキルアミノカルボニルオキシ基 ; モルホリノアルキルアミノカルボニルオキシ基 ; 水酸基、モルホリノカルボニル基もしくはカルボキシル基で置換されていてもよいアルキルアミノカルボニルオキシ基 ; ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニルオキシ基 ; 水酸基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されているピペリジノカルボニルオキシ基 ; 水酸基で置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニルオキシ基 ; 硫黄原子がオキソ基で置換されていてもよいチオモルホリノカルボニルオキシ基 ; オキソピロリジニルカルボニルオキシ基 ; オキソテトラヒドロチアゾリニルカルボニルオキシ基 ; ジアルキルアミノスルホニルアミノカルボニルオキシ基 ; アルコキシカルボニル基 ; ヒドロキシアルキルで置換されていてもよいアミノカルボニル基 ; 水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基 ; 水酸基で置換されていてもよいアルキルスルホニル基 ; または、式 :

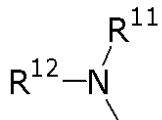
10

20

30

【 0 0 7 0 】

【 化 3 3 】



【 0 0 7 1 】

で示される基であり、 R^{11} がアミノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、フリル基、テトラゾリル基、水酸基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、2 - アミノチアゾリル基、2 , 2 - ジアルキル - 1 , 3 - ジオキシラニル基、2 - チオール - 4 - アルキルチアゾリニル基、シクロアルキル基および 5 - アルキル - 2 , 4 (1 H , 3 H) ピリミジンジオン基から選ばれる基で置換されていてもよいアルカノイル基 ; アミノ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基 ; ピリジルカルボニル基 ; ホルミル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されていてもよいフリルカルボニル基 ; キノリルカルボニル基 ; モルホリノカルボニル基 ; ピロリジノカルボニル基 ; テトラヒドロフリルカルボニル基 ; アルコキシカルボニル基で置換されているピペリジニルカルボニル基 ; ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基 ; ジアルキルアミノカルボニル基 ; アルコキシ基、水酸基もし

40

50

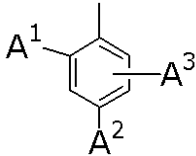
くはハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；水酸基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルスルホニル基；アルケニルスルホニル基；またはチエニルスルホニル基であり、 $R^{1,2}$ が水素原子；ピリジル基；またはアルキル基である化合物が好ましい。

【0072】

本発明の化合物において、好ましい化合物としては、環Aが、式：

【0073】

【化34】



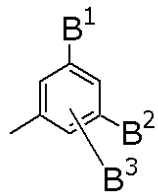
10

【0074】

で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0075】

【化35】



20

【0076】

で示されるベンゼン環であり、 A^1 が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基であり、 A^2 が水素原子またはハロゲン原子であり、 A^3 が水素原子であり、 B^1 が水素原子、アルキル基またはトリハロゲノアルキル基であり、 B^2 が水素原子、アルキル基またはトリハロゲノアルキル基であり、 B^3 が水素原子であり、 R^1 が水酸基；ジアルキルアミノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、水酸基、アルコキシカルボニル基、モルホリノアミノカルボニル基もしくはヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基で置換されているアルキル基；ジヒドロキシフェニルチオ基；アルカノイルチオ基；水酸基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルカノイルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノ基もしくはアルカノイルオキシ基で置換されていてもよいアルキルチオ基；ジアルキルチオニウム基；水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、トリアゾリル基、アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基もしくはアルコキシ基で置換されていてもよいアルコキシ基；チエニルスルホニルオキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；イミダゾリルカルボニルオキシ基；水酸基、モルホリノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基、アルカノイルオキシ基もしくはカルボキシル基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル基、アルコキシアルキルアミノカルボニル基、アルキルチオアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルフィニルアルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアルキルアミノカルボニル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されているピペリジノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニルオキシ基；ヒドロキシアルカノイル基もしくはアルコキシアルカノイル基で置換されているピペリジニルアミノカルボニルオキシ基；硫黄原子がオキソ基で置換されていてもよいチオモルホリノカルボニルオキシ基；オキソピロリジニルカルボニルオキシ基；オキソテトラヒドロチアゾリニルカルボニルオキシ基；ジアルキルアミノ

30

40

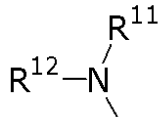
50

スルホニルアミノカルボニルオキシ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；ピリミジニル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基；水酸基またはシアノ基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基；ジ（ヒドロキシアルキル）アミノカルボニル基；水酸基でピリジニル基部分が置換されていてもよいピリジニルアミノカルボニル基；アルキルピリド基で置換されているアミノカルボニル基；水酸基もしくはオキシ基で置換されているピペリジノカルボニル基；オキシ基、アルキル基、アルキルスルホニル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペラジノカルボニル基；モルホリノカルボニル基；チオモルホリノカルボニル基；ヒドロキシアルキル基または水酸基で置換されているピロリジノカルボニル基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；ヒドロキシスルフィニル基；水酸基もしくはアルカノイルオキシ基で置換されて

10

【 0 0 7 7 】

【 化 3 6 】



【 0 0 7 8 】

で示される基であり、 R^{11} がアルカノイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニル基及びアルキル基で置換されているアミノ基、アルカノイル基及びアルキル基で置換されているアミノ基、フェニル基で置換されていてもよいアルコキシ基、フリル基、テトラゾリル基、水酸基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、2 - アミノチアゾリル基、2 - オキソピロリジノ基、2, 2 - ジアルキル - 1, 3 - ジオキシラニル基、2 - チオール - 4 - アルキルチアゾリニル基およびシクロアルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアルカノイル基；アミノ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基；水酸基で置換されていてもよいピリジニルカルボニル基；ホルミル基もしくはヒドロキシアルキル基で置換されていてもよいフリルカルボニル基；チエニルカルボニル基；アルキル基で置換されているインドリルカルボニル基；アルキル基で置換されているインドリルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；ベンジルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、水酸基もしくはオキシ基で置換されていてもよいピロリジニルカルボニル基；テトラヒドロフリルカルボニル基；アルコキシカルボニル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペリジニルカルボニル基；硫黄原子がオキシ基で置換されていてもよいチオモルホリノカルボニル基；3 - アルキル - 2, 4 (1 H, 3 H) ピリミジンジオンカルボニル基；ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシ基でアルキル基部分が置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基；ジアルキルアミノカルボニル基；アルコキシ基、水酸基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；水酸基およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよいアルキルスルホニル基；アルケニルスルホニル基；またはジアルキルアミノスルホニル基であり、 R^{12} が水素原子；ピラジニル基；またはアルキル基であるか、あるいは、 R^{11} および R^{12} が互いに末端で結合して、トリアゾリル基、テトラゾリル基、アミノプリニル基、窒素原子がアルキル基で置換されているモルホリノ基、N - オキソモルホリノ基、ヒドロキシアルキル基およびオキシ基で置換されているイミダゾリジニル基、ヒドロキシアルキル基およびオキシ基で置換されているヘキサヒドロピリミジニル基またはジオキソピロリジノ基、チアゾリジニル基またはアザシクロヘプチル基を形成している基であり、 R^{13} が水素原子であり、Z が - N (R^{14}) - で示される基であり、 R^{14} が水酸基で置換されていてもよいアルキル基またはアルカノイル基であり、 R^{15} が水素原子または水酸基で置換されていてもよいアルキル基である化合物が挙げられる。これら化合物のうち、環 A が、式：

20

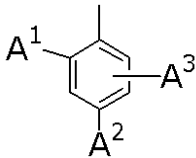
30

40

【 0 0 7 9 】

50

【化37】

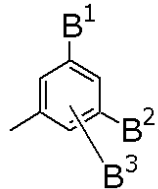


【0080】

で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0081】

【化38】

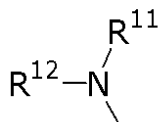


【0082】

で示されるベンゼン環であり、A¹がアルキル基であり、A²がハロゲン原子であり、A³が水素原子であり、B¹がトリハロゲノアルキル基であり、B²がトリハロゲノアルキル基であり、B³が水素原子であり、R¹が水酸基もしくはテトラヒドロピラニルオキシ基で置換されているアルコキシ基；水酸基でアルキル基部分が置換されているアルキルアミノカルボニルオキシ基；硫黄原子が酸化されているチオモルホリノカルボニルオキシ基；ヒドロキシアルカノイル基；アルキル基、ピラジニル基およびピリミジニル基から選ばれる基で置換されているアミノカルボニル基；アルカノイル基で置換されているピペラジノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基；水酸基で置換されているアルキルスルフィニル基；水酸基で置換されているアルキルスルホニル基；または、式：

【0083】

【化39】



【0084】

で示される基であり、R¹¹がアルコキシ基、水酸基およびシクロアルキル基から選ばれる基で置換されているアルカノイル基；アルコキシカルボニル基；水酸基で置換されているピリジニルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；アルキルアミノカルボニル基；アルキルスルホニル基；またはピラジニル基であり、R¹²が水素原子またはアルキル基であり、R¹¹およびR¹²互いに末端で結合して、トリアゾリル基、テトラゾリル基またはN-オキソモルホリノ基を形成している基であり、R²が水素原子であり、Zが-N(R³)-で示される基であり、R³がアルキル基であり、R⁴が水素原子またはアルキル基である化合物が好ましい。

【0085】

さらに本発明の化合物において、好ましい化合物としては、以下の(A)~(BK)の中から選ばれる化合物またはその薬理的に許容し得る塩である。

(A) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル } - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルプロピオニルアミノ)ピペリジン、

(B) (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル }アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホ

10

20

30

40

50

リノカルボニルアミノピペリジン、

(C) (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピペリジン、

(D) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 2 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) エトキシ } ピペリジン、

(E) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メトキシアセチルアミノピペリジン、

(F) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メトキシカルボニルアミノピペリジン、

(G) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - エトキシカルボニルアミノ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン、

(H) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メタンシルホニルアミノピペリジン、

(I) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピペリジン、

(J) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシアセチルアミノピペリジン、

(K) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ピペリジン、

(L) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - (2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシアセチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン、

(M) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオニルアミノ) ピペリジン、

(N) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ) ピペリジン、

(O) (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン、

(P) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メタンシルフィニルピペリジン、

(Q) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メタンシルホニルピペリジン、

(R) (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 4 - エチルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン、

(S) (2R, 4S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチル

10

20

30

40

50

- フェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) - 4 - (2 - メトキシプロピオニルアミノ) ピペリジン、
 (T) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル
 フェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチルアミノ) ピペリジン、
 (U) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル
 フェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン、
 (V) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル
 フェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチリルアミノ) ピペリジン、
 (W) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N
 - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 -
 ヒドロキシエタンスルフィニル) ピペリジン、
 (X) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル
 フェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) - 4 - ヒドロキシアセチルアミノピペリジン、
 (Y) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル
 フェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピオニルアミノ) ピペリジン、
 (Z) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル
 フェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ) ピペリジン、
 (A A) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) -
 N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2
 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンスルホニル) ピペリジン、
 (A B) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチ
 ルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチ
 ルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエタンスルフィニル) ピペリジン、
 (A C) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチ
 ルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチ
 ルフェニル) - 4 - { (S) - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパン) スルフィニル} ピペ
 リジン、
 (A D) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチ
 ルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチ
 ルフェニル) - 4 - { (R) - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパン) スルフィニル} ピペ
 リジン、
 (A E) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) -
 N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2
 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンスルフィニル) ピペリジン、
 (A F) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチ
 ルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチ
 ルフェニル) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンスルホニル) ピペリジン、
 (A G) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチ
 ルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチ
 ルフェニル) - 4 - (1 - メチルエタンスルホニル) ピペリジン、
 (A H) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチ
 ルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチ
 ルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンスルフィニル) ピペリジン、
 (A I) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) -

N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { (S) - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパン) スルフィニル } ピペリジン、
 (A J) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { (R) - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパン) スルフィニル } ピペリジン、
 (A K) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { (R) - ((R) - 2 - ヒドロキシプロパン) スルフィニル } ピペリジン、
 (A L) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { (S) - ((R) - 2 - ヒドロキシプロパン) スルフィニル } ピペリジン、
 (A M) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンスルホニル) ピペリジン、
 (A N) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシブチルアミノ) ピペリジン、
 (A O) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシブチルアミノ) ピペリジン、
 (A P) (2 R , 4 S) - 4 - (4 - アセチルピペリジノカルボニル) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン、
 (A Q) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - メチルエタンスルフィニル) ピペリジン、
 (A R) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - オキソチオモルホリノカルボニルオキシ) ピペリジン、
 (A S) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエタンスルホニル) ピペリジン、
 (A T) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - メチルエタンスルホニル) ピペリジン、
 (A U) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジノカルボニル) ピペリジン、
 (A V) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メタン
 スルホニルピペリジン、
 (A W) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロピオニル) ピペリジン、
 (A X) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - メチル - N - ピラジン - 2 - イルアミノカルボニル) ピペリジン、
 (A Y) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン、

10

20

30

40

50

- (A Z) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - メチル - N - ピラジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン、
- (B A) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - メチルエチルチオニル) ピペリジン、
- (B B) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - トリアゾリル) ピペリジン、
- (B C) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - テトラゾリル) ピペリジン、
- (B D) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - オキソモルホリノ) ピペリジン、
- (B E) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - オキソモルホリノ) ピペリジン、
- (B F) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - オキソモルホリノ) ピペリジン、
- (B G) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシピペリジン - 5 - イルカルボニルアミノ) ピペリジン、
- (B H) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - プリミジン - 4 - イルアミノカルボニル) ピペリジン、
- (B I) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - メチル - N - プリミジン - 4 - イルアミノカルボニル) ピペリジン、
- (B J) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシアセチルアミノ) ピペリジン、および、
- (B K) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - メチルエチルチオ) ピペリジン。
- 【 0 0 8 6 】**
- さらに、とりわけ好ましい化合物としては、以下の (a) ~ (q) の中から選ばれる化合物またはその薬理的に許容し得る塩。
- (a) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオニルアミノ) ピペリジン、
- (b) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ) ピペリジン、
- (c) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン、
- (d) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチル

フェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチリルアミノ)ピペリジン、
 (e) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (R) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ)ピペリジン、
 (f) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンスルホニル)ピペリジン、
 (g) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンスルフィニル)ピペリジン、
 (h) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (S) - 2 - ヒドロキシプロパンスルホニル)ピペリジン、
 (i) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (S) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ)ピペリジン、
 (j) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (R) - 3 - ヒドロキシブチリルアミノ)ピペリジン、
 (k) (2R, 4S) - 4 - (4 - アセチルピペリジノカルボニル) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン、
 (l) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - オキソチオモルホリノカルボニルオキシ)ピペリジン、
 (m) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエタンスルホニル)ピペリジン、
 (n) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - メチルエタンスルホニル)ピペリジン、
 (o) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジノカルボニル)ピペリジン、
 (p) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メタンスルホニルピペリジン、
 (q) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (R) - 2 - ヒドロキシプロピオニル)ピペリジン、
 (r) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシアセチルアミノ)ピペリジン、および、
 (s) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - メチルエチルチオ)ピペリジン。

【0087】

本発明の化合物において、好ましい化合物としては、環Aが、式：

【0088】

10

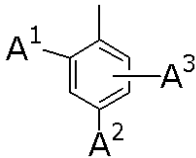
20

30

40

50

【化40】

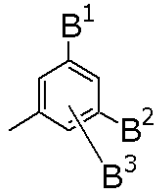


【0089】

で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0090】

【化41】

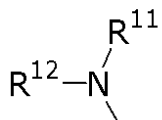


【0091】

で示されるベンゼン環であり、A¹がアルキル基であり、A²がハロゲン原子であり、A³が水素原子であり、B¹がトリハロゲノアルキル基またはハロゲン原子であり、B²がトリハロゲノアルキル基またはハロゲン原子であり、B³が水素原子であり、R¹が水酸基；ジアルキルアミノカルボニル基もしくはモルホリノカルボニル基で置換されているアルキル基；水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、トリアゾリル基、もしくはアルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基で置換されていてもよいアルコキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；ヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；イミダゾリルカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；水酸基で置換されているアルキルアミノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基；または、式：

【0092】

【化42】



【0093】

で示される基であり、R¹¹が水酸基もしくは5-アルキル-2,4(1H,3H)ピリミジンジオン基で置換されていてもよいアルカノイル基；ピリジルカルボニル基；フリルカルボニル基；チエニルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；アルコキシカルボニル基；またはアルキルスルホニル基であり、R¹²が水素原子；またはアルキル基であるか、あるいは、R¹¹およびR¹²が互いに末端で結合して、トリアゾリル基、窒素原子がアルキル基で置換されているモルホリノ基またはN-オキソモルホリノ基を形成している基であり、R²が水素原子であり、Zが-N(R³)-で示される基であり、R³はアルキル基であり、R⁴は水素原子またはアルキル基である化合物が挙げられ、このうち、R¹が水酸基；ジアルキルアミノカルボニル基もしくはモルホリノカルボニル基で置換されているアルキル基；水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、トリアゾリル基、もしくはアルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基で置換されていてもよいアルコキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；ヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；イミダゾリルカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；水酸基で置換されているアルキルアミノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基；または、式：

【0094】

10

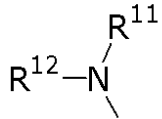
20

30

40

50

【化43】



【0095】

で示される基であり、 R^{11} が水酸基もしくは5-アルキル-2,4(1H,3H)ピリミジンジオン基で置換されていてもよいアルカノイル基；ピリジルカルボニル基；フリルカルボニル基；チエニルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；アルコキシカルボニル基；またはアルキルスルホニル基であり、 R^{12} が水素原子；またはアルキル基である化合物が好ましい。

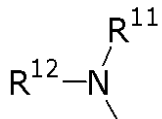
10

【0096】

本発明の化合物において、より好ましい化合物としては、 R^1 が水酸基；水酸基もしくはトリアゾリル基で置換されているアルコキシ基；ヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；ヒドロキシアルキルアミノカルボニル基；ヒドロキシピペリジノカルボニル基；または、式：

【0097】

【化44】



20

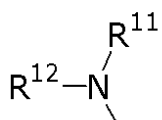
【0098】

で示される基であり、 R^{11} が水酸基で置換されていてもよいアルカノイル基であり、 R^{12} が水素原子；またはアルキル基であるか、あるいは、 R^{11} および R^{12} が互いに末端で結合して、窒素原子がアルキル基で置換されているモルホリノ基、N-オキソモルホリノ基、またはアルキル基もしくはアルカノイル基で置換されているピペラジノ基を形成している基であり、 Z が $-N(R^3)-$ で示される基であり、 R^3 はアルキル基であり、 R^4 は水素原子またはアルキル基である化合物が挙げられ、このうち、 R^1 が水酸基；水酸基もしくはトリアゾリル基で置換されているアルコキシ基；ヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；水酸基で置換されているアルキルアミノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基；または、式：

30

【0099】

【化45】



40

【0100】

で示される基であり、 R^{11} が水酸基で置換されていてもよいアルカノイル基であり、 R^{12} が水素原子；またはアルキル基である化合物が好ましい。

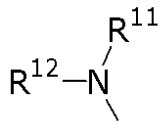
【0101】

本発明の化合物において、他の好ましい化合物としては、 R^1 が水酸基；水酸基、アルキルスルホニルオキシ基、テトラゾリル基で置換されていてもよいアルコキシ基；ヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；水酸基で置換されているアルキルアミノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノカルボニル基；または、式：

50

【 0 1 0 2 】

【 化 4 6 】



【 0 1 0 3 】

で示される基であり、 R^{11} が水酸基で置換されていてもよいアルカノイル基；フリルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；アルコキシカルボニル基；またはアルキルスルホニル基であり、 R^{12} が水素原子；またはアルキル基であるか、あるいは、 R^{11} および R^{12} が互いに末端で結合して、トリアゾリル基またはテトラゾリル基を形成している基であり、 R^2 が水素原子であり、 Z が $-N(R^3)-$ で示される基であり、 R^3 はアルキル基であり、 R^4 は水素原子またはアルキル基である化合物が挙げられる。

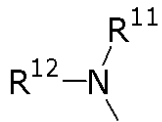
10

【 0 1 0 4 】

このうち、より好ましい化合物としては、 R^1 がヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されていてもよいアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；水酸基で置換されているアルキルアミノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基；または、式：

【 0 1 0 5 】

【 化 4 7 】



20

【 0 1 0 6 】

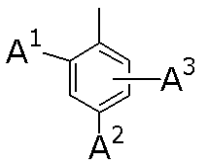
で示される基であり、 R^{11} が水酸基で置換されていてもよいアルカノイル基；またはアルコキシカルボニル基であり、 R^{12} が水素原子；またはアルキル基であり、 R^2 が水素原子であり、 Z が $-N(R^3)-$ で示される基であり、 R^3 はアルキル基であり、 R^4 は水素原子またはアルキル基である化合物が挙げらる。

【 0 1 0 7 】

さらに他の好ましい化合物としては、環 A が、式：

【 0 1 0 8 】

【 化 4 8 】



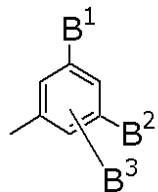
30

【 0 1 0 9 】

で示されるベンゼン環であり、環 B が、式：

【 0 1 1 0 】

【 化 4 9 】



40

【 0 1 1 1 】

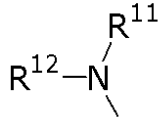
で示されるベンゼン環であり、 A^1 がアルキル基であり、 A^2 がハロゲン原子であり、 A

50

³ が水素原子であり、B¹ がトリハロゲノアルキル基であり、B² がトリハロゲノアルキル基であり、B³ が水素原子であり、R¹ がヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されているアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；水酸基で置換されているアルキルアミノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基；または式：

【0112】

【化50】



10

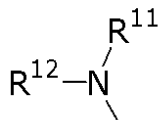
【0113】

で示される基であり、R¹¹ が水酸基で置換されているアルカノイル基であり、R¹² が水素原子；またはアルキル基であるか、あるいは、R¹¹ および R¹² が互いに末端で結合して、N-オキソモルホリノ基を形成している基であり、R² が水素原子であり、Z が -N(R³)- で示される基であり、R³ はアルキル基であり、R⁴ は水素原子またはアルキル基である化合物が挙げられ、このうち、R¹ がヒドロキシアルキルアミノカルボニルオキシ基；水酸基で置換されているアルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；水酸基で置換されているアルキルアミノカルボニル基；水酸基で置換されているピペリジノカルボニル基；または式：

20

【0114】

【化51】



【0115】

で示される基であり、R¹¹ が水酸基で置換されているアルカノイル基であり、R¹² が水素原子；またはアルキル基である化合物が好ましい。

【0116】

本発明の化合物〔I〕は、遊離の形でも、また薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。

30

【0117】

本発明の化合物〔I〕の薬理的に許容し得る塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。

【0118】

また、本発明の化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩とは、その分子内塩やそれらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含む。

40

【0119】

本発明の化合物〔I〕は、不斉原子に基づく光学異性体として存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいずれも含むものである。本発明においては、これら光学異性体の中でも、ピペリジン環の2位（環Aの接続位）がRの化合物が好ましく、特に、ピペリジン環の2位（環Aの接続位）がR、4位（R¹の接続位）がSの化合物が好ましい。

【0120】

本発明の化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩は、優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にSP受容体拮抗作用を有し、哺乳動物（例えば、マウス、モルモット、スナネズミ、フェレット、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒ

50

トなど)に対する、炎症もしくはアレルギー性疾患(例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、気管支炎、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、眼炎、膀胱炎など)、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、さらに中枢神経系の疾患〔例えば、精神分裂症、パーキンソン病、うつ病、不安、心身症、モルヒネ依存症、痴呆(例えば、アルツハイマー病など)など〕、消化器疾患〔例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌(例えば、ヘリコバクター・ピロリなど)に起因する異常(例えば、胃炎、胃潰瘍など)など〕、悪心、嘔吐、排尿異常(例えば、頻尿、尿失禁など)、循環器疾患(例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など)および免疫異常などの安全な予防、治療薬として有用である。とりわけ、本発明の有効成分である化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩は、脳内移行性が高く、且つ低毒性で、副作用を殆ど示さないため、嘔吐、うつ病などの中枢神経系疾患、頻尿などの排尿異常の予防、治療薬として有用である。

10

【0121】

本発明の化合物またはその薬理的に許容し得る塩は、例えば、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)254巻、221-227頁(1994年)記載の方法に準じて、ニューロキニン-1受容体結合作用を測定することができ、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)265巻、179-183頁(1994年)記載の方法に準じて、ニューロキニン-1受容体作動誘発に対する作用を測定することができ、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(British Journal of Pharmacology)119巻、931-936頁(1996年)記載の方法に準じて、嘔吐に対する作用を測定することができ、また、ジャーナル・オブ・ウロロジー(Journal of Urology)、155巻、1号、355-360頁(1996年)記載の方法に準じて、頻尿抑制作用を測定することができる。

20

【0122】

本発明の化合物〔I〕およびその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)および湿潤剤(ラウリル無水硫酸ナトリウム等)等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等とすることができる。

30

【0123】

本発明の化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態あるいは疾患の程度によって異なるものの、通常、1日あたりの投与量は、経口投与の場合には、0.1~20mg/kg、とりわけ0.1~10mg/kg、非経口投与の場合には、0.01~10mg/kg、とりわけ0.01~1mg/kgであるのが好ましい。

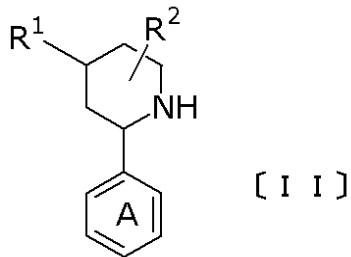
40

〔A法〕

本発明の目的化合物〔I〕は、例えば、一般式〔II〕

【0124】

【化52】

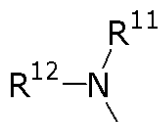


【 0 1 2 5 】

(式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を表し、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有しているチオール基、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルフィニル基、置換基を有しているスルホニル基、または式：

【 0 1 2 6 】

【化53】



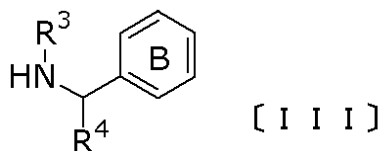
【 0 1 2 7 】

で示される基であり、R¹¹およびR¹²は同一または異なって、水素原子、置換基を有しているカルボニル基、置換基を有しているスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキル基もしくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する複素環式基であって、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよいが、あるいは互いに末端で結合して隣接する窒素原子とともに、ピペリジノ基、アザシクロヘプチル基、ピロリジノ基、チアゾリジル基、モルホリノ基、トリアゾリル基、テトラゾリル基およびプリニル基から選ばれる複素環式基を形成していることを表し、当該複素環式基は置換基を有していてもよく、さらに当該複素環式基に含まれる窒素原子は酸化されていてもよく、R²は水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有しているカルボニル基またはハロゲン原子を表す。)

で示される化合物と一般式〔 I I I 〕

【 0 1 2 8 】

【化54】



【 0 1 2 9 】

(式中、環Bは置換基を有していてもよいベンゼン環を表し、R³は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を表し、R⁴は水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)

で示される化合物とをウレア化剤の存在下反応させることにより製することができる。

〔 B 法 〕

本発明の目的化合物〔 I 〕のうち、一般式〔 I - a 〕

【 0 1 3 0 】

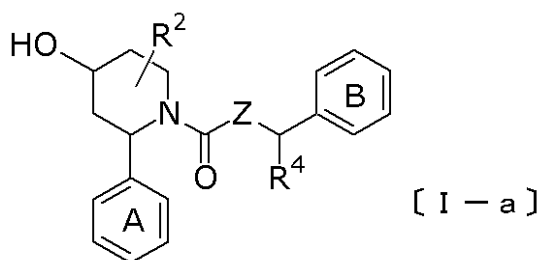
【化55】

10

20

30

40



【 0 1 3 1 】

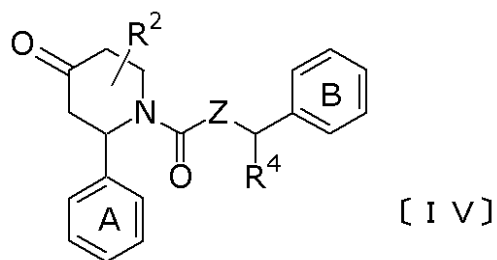
(式中、環 A、環 B、 R^2 、Z、 R^3 および R^4 は前記と同一意味を有する。)

10

で示される化合物は、例えば、一般式 [I V]

【 0 1 3 2 】

【 化 5 6 】



20

【 0 1 3 3 】

(式中、環 A、環 B、 R^2 、Z、 R^3 および R^4 は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を還元することにより製することができる。

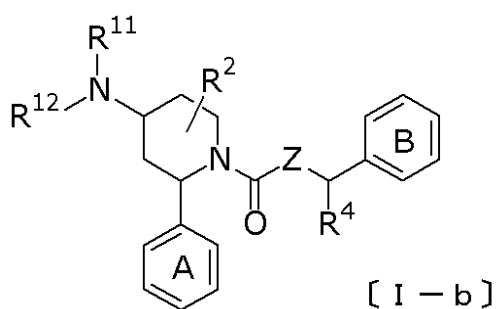
【 0 1 3 4 】

【 C 法 】

本発明の化合物のうち、一般式 [I - b]

【 0 1 3 5 】

【 化 5 7 】



30

【 0 1 3 6 】

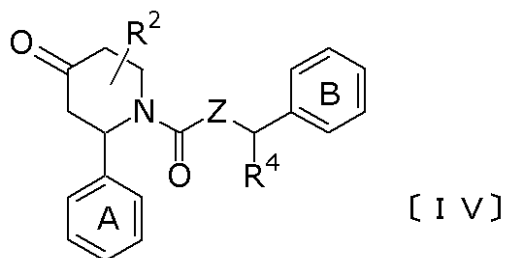
(式中、環 A、環 B、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^2 、Z、 R^3 および R^4 は前記と同一意味を有する。)

40

で示される化合物は、一般式 [I V]

【 0 1 3 7 】

【 化 5 8 】



【 0 1 3 8 】

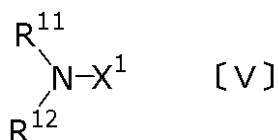
(式中、環 A、環 B、R²、Z、R³ および R⁴ は前記と同一意味を有する。)

10

で示される化合物と一般式〔 V 〕

【 0 1 3 9 】

【 化 5 9 】



【 0 1 4 0 】

(式中、X¹ は水素原子、水酸基、珪素原子、リチウム原子またはマグネシウム原子を表し、R¹¹ および R¹² は前記と同一意味を有する。)

20

で示される化合物とを反応させることにより製することができる。

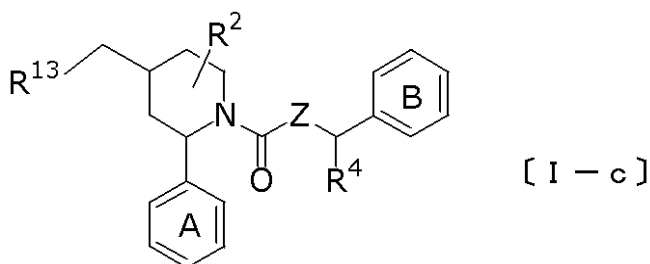
【 0 1 4 1 】

〔 D 法 〕

本発明の化合物のうち、一般式〔 I - c 〕

【 0 1 4 2 】

【 化 6 0 】



30

【 0 1 4 3 】

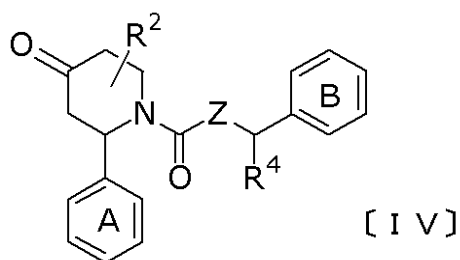
(式中、環 A、環 B、R²、Z、R³ および R⁴ は前記と同一意味を有し、R¹³ は置換基を有していてもよいカルボキシル基を表す。)

で示される化合物は、一般式〔 I V 〕

【 0 1 4 4 】

【 化 6 1 】

40

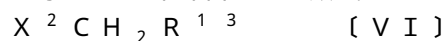


【 0 1 4 5 】

(式中、環 A、環 B、R²、Z、R³ および R⁴ は前記と同一意味を有する。)

50

で示される化合物と一般式〔VI〕

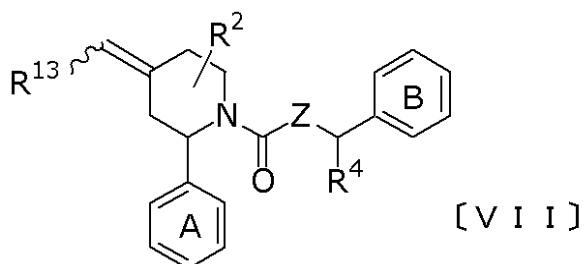


(式中、 X^2 は脱離基を表し、 $R^{1,3}$ は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを反応させ、得られる一般式〔VII〕

【0146】

【化62】



10

【0147】

(式中、環A、環B、 $R^{1,3}$ 、Z、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を還元することにより製することができる。

【0148】

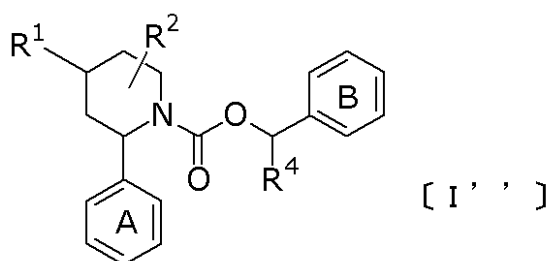
〔E法〕

本発明の化合物のうち、一般式〔I'〕

20

【0149】

【化63】



30

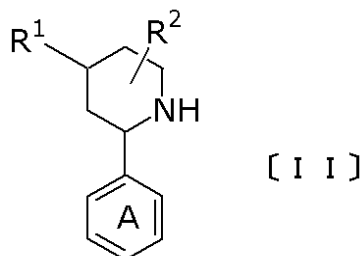
【0150】

(式中、環A、環B、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式〔II〕

【0151】

【化64】



40

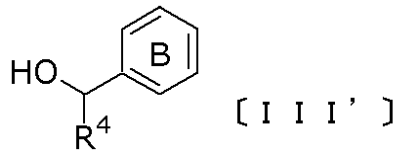
【0152】

(式中、環A、 R^1 及び R^2 は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と一般式〔III〕

【0153】

【化65】



【 0 1 5 4 】

(式中、環B及びR⁴は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とをウレア化剤の存在下反応させることにより製することができる。

【 0 1 5 5 】

これら〔A法〕～〔E法〕は、以下のようにして実施することができる。

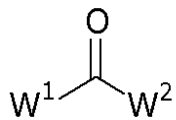
10

〔A法〕

化合物〔I I〕と化合物〔I I I〕との反応は、ウレア化剤の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。ウレア化剤としては、式：

【 0 1 5 6 】

【化66】



【 0 1 5 7 】

20

(式中、W¹およびW²は、同一または異なって脱離基を表す。)

で示されるようなものが挙げられる。W¹およびW²としては、同一または異なってイミダゾリル基、ハロゲン原子またはフェノキシ基のようなものが挙げられる。具体的には、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲンのようなものが好ましく、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲンまたはホスゲン等のカルボニルジハライドを用いることができる。また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができる。例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。本反応は、例えば、0～80、好ましくは、0～50で実施することができる。

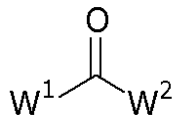
【 0 1 5 8 】

30

さらに、本反応は、化合物〔I I〕とウレア化剤、式

【 0 1 5 9 】

【化67】



【 0 1 6 0 】

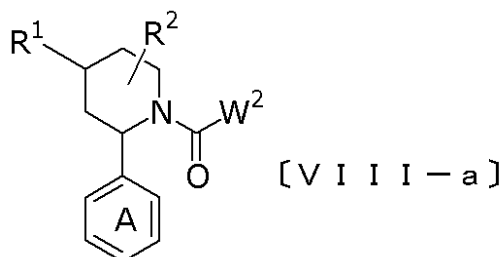
(式中、W¹およびW²は、同一または異なって脱離基を表す。)

を反応させ、一般式〔V I I I - a〕

40

【 0 1 6 1 】

【化68】



50

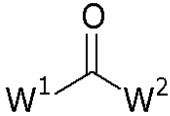
【0162】

(式中、環A、 R^1 、 R^2 および W^2 は前記と同一意味を有する。)

とした後、次いで、化合物〔VII I - a〕をその反応性誘導体へ導き、化合物〔I I I〕と反応させるか、または、化合物〔I I I〕とウレア化剤、式

【0163】

【化69】



10

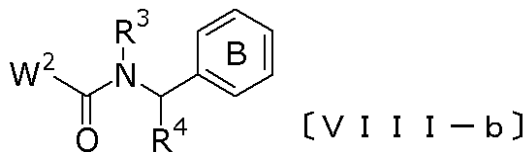
【0164】

(式中、 W^1 および W^2 は前記と同一意味を有する)

を反応させ、一般式〔VII I - b〕

【0165】

【化70】



〔VII I - b〕

20

【0166】

(式中、環B、 R^3 、 R^4 および W^2 は前記と同一意味を有する。)

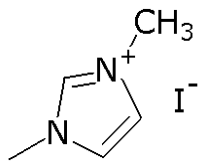
とした後、次いで、化合物〔VII I - b〕をその反応性誘導体へ導き、化合物〔I I〕と反応させることにより、化合物〔I〕を製することもできる。

【0167】

反応性誘導体としては、例えば、化合物〔VII I - a〕または化合物〔VII I - b〕において、 W^2 を、式

【0168】

【化71】



30

【0169】

で示されるような基に誘導した化合物が挙げられる。

【0170】

化合物〔I I〕または化合物〔I I I〕とウレア化剤の反応は、例えば、0 ~ 80、好ましくは、0 ~ 50 で実施することができる。また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。

40

【0171】

化合物〔VII I - a〕または化合物〔VII I - b〕をその反応性誘導体へ導く反応は、ヨウ化メチルのような反応性誘導化剤を用いて、例えば、0 ~ 80、好ましくは、0 ~ 50 で実施することができる。また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。

【0172】

それぞれの反応性誘導体と化合物〔I I I〕または化合物〔I I〕との反応は、塩基の存在下、例えば、0 ~ 80、好ましくは、0 ~ 50 で実施することができる。また

50

、塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどを用いることができ、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。

〔B法〕

化合物〔IV〕の還元反応は、還元剤の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムのようなものが好ましく、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等のアルミニウムヒドリドを用いることができる。また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を適宜用いることができる。本反応は、例えば、 $-70 \sim$ 還流下、好ましくは、 -70

10

【0173】

〔C法〕

化合物〔IV〕と化合物〔V〕との反応は、適当な溶媒中、還元的アミノ化反応に付することにより実施することができる。本還元的アミノ化反応は、酸性条件下、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤またはパラジウム等の還元触媒と共に水素添加により実施することができる。化合物〔V〕における基〔X¹〕としては、水素原子または水酸基が好ましく、例えば、水素原子、水酸基、珪素原子、リチウム原子またはマグネシウム原子が挙げられる。溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、ジクロロメタン、酢酸、エタノール、メタノール等を適宜用いることができる。化合物〔V〕の塩としては、塩酸塩、酢酸塩等を適宜用いることができる。本反応は、例えば、 $-10 \sim 80$ 、好ましくは、 $0 \sim 30$ で実施することができる。

20

【0174】

〔D法〕

化合物〔IV〕と化合物〔VI〕との反応は、例えば、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。化合物〔VI〕における脱離基〔X²〕としては、ジエチルホスホ基、トリフェニルホスフィニル基等が挙げられる。塩基としては、例えば、カリウム-tert-ブトキシド、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム等を、また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を適宜用いることができる。本反応は、例えば、 $-30 \sim 80$ 、好ましくは、 $-20 \sim 30$ で実施することができる。

30

【0175】

また、化合物〔VII〕の還元反応は、常法により、パラジウム等の還元触媒と共に水素添加することにより実施することができる。溶媒としては、メタノール、エタノール等を適宜用いることができる。本反応は、例えば、 $0 \sim 50$ で実施することができる。

【0176】

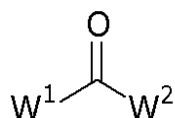
〔E法〕

化合物〔II〕と化合物〔III'〕との反応は、ウレア化剤の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。ウレア化剤としては、式：

40

【0177】

〔化72〕



【0178】

(式中、W¹ および W² は、同一または異なって脱離基を表す。) で示されるようなものが挙げられる。W¹ および W² としては、同一または異なってイミダゾリル基、ハロゲン原子またはフェノキシ基のようなものが挙げられる。具体的には、

50

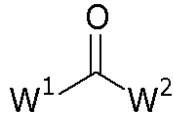
1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲンのようなものが好ましく、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲンまたはホスゲン等のカルボニルジハライドを用いることができる。また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができる。例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。本反応は、例えば、0 ~ 80、好ましくは、0 ~ 50 で実施することができる。

【0179】

さらに、本反応は、化合物〔II〕とウレア化剤、式

【0180】

【化73】



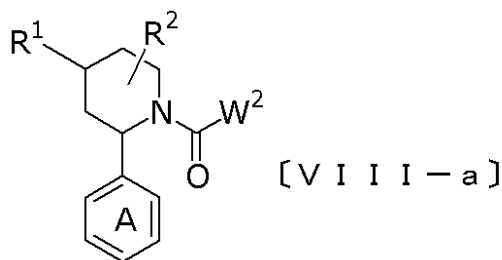
【0181】

(式中、 W^1 および W^2 は、同一または異なって脱離基を表す。)

を反応させ、一般式〔VIII-a〕

【0182】

【化74】



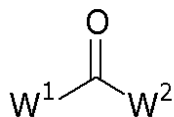
【0183】

(式中、環A、 R^1 、 R^2 および W^2 は前記と同一意味を有する。)

とした後、次いで、化合物〔VIII-a〕をその反応性誘導体へ導き、化合物〔III'〕と反応させるか、または、化合物〔III'〕とウレア化剤、式

【0184】

【化75】



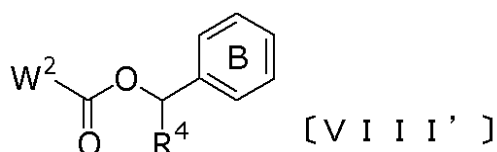
【0185】

(式中、 W^1 および W^2 は前記と同一意味を有する)

を反応させ、一般式〔VIII'〕

【0186】

【化76】



【0187】

(式中、環B、 R^4 および W^2 は前記と同一意味を有する。)

とした後、次いで、化合物〔VIII'〕をその反応性誘導体へ導き、化合物〔II〕と

10

20

30

40

50

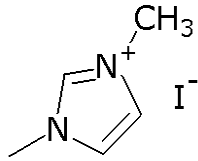
反応させることにより、化合物〔Ⅰ'〕を製することもできる。

【0188】

反応性誘導体としては、例えば、化合物〔ⅤⅠⅠⅠ-a〕または化合物〔ⅤⅠⅠⅠ'〕において、 W^2 を、式

【0189】

【化77】



10

【0190】

で示されるような基に誘導した化合物が挙げられる。

【0191】

化合物〔ⅠⅠ〕または化合物〔ⅠⅠⅠ'〕とウレア化剤の反応は、例えば、0 ~ 80、好ましくは、0 ~ 50 で実施することができる。また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。

【0192】

化合物〔ⅤⅠⅠⅠ-a〕または化合物〔ⅤⅠⅠⅠ'〕をその反応性誘導体へ導く反応は、ヨウ化メチルのような反応性誘導化剤を用いて、例えば、0 ~ 80、好ましくは、0 ~ 50 で実施することができる。また、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。

20

【0193】

それぞれの反応性誘導体と化合物〔ⅠⅠⅠ'〕または化合物〔ⅠⅠ〕との反応は、塩基の存在下、例えば、0 ~ 80、好ましくは、0 ~ 50 で実施することができる。また、塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどを用いることができ、溶媒としては、反応に悪影響を与えるものでなければいずれのものでも使用することができ、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を適宜用いることができる。

30

【0194】

本発明の目的化合物〔Ⅰ〕は、上記の如くして得られる化合物の基 R^1 および基 R^3 を目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば、次の(a法)~(q法)の如く実施することができる。

【0195】

(a法)：一般式〔Ⅰ〕において、基 R^1 が置換基を有している水酸基を含有する置換基(例えば、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有しているカルボニルオキシ基またはアルキルスルホニルオキシ基等)である目的化合物〔Ⅰ〕は、基 R^1 に水酸基を含有した対応化合物を常法により、アルキル化、アシル化またはスルホニル化することにより、製することができる。例えば、アルキル化は-10 ~ 80、アシル化は5 ~ 80、スルホニル化は5 ~ 80 で実施することができる。

40

【0196】

(b法)：一般式〔Ⅰ〕において、基 R^1 が置換基を有しているアミノ基を含有する置換基である目的化合物〔Ⅰ〕は、基 R^1 にアミノ基を含有した対応化合物を常法により、アミノ基の置換基(例えば、tert-ブトキシカルボニル基の如きアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如きアリールアルコキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の如きアルカノイル基、メチル基、エチル基、プロピル基等の如きアルキル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の如きアルキルスルホニル基、ビニルスルホニル基等の如きアルケニルスルホニル基、ピリジル基等の如く複

50

素環式基等)で置換することにより製するか、またはN, N' - サクシンイミジルカルボネート等の如きカルバメート合成用試薬を用い、例えばアルコキシアルキルアルコール等と反応することにより製することができる。置換は、置換基の種類に応じて、アルキル化、アシル化、スルホニル化、アリル化等の常法で適宜実施することができる。さらにアミノ基の水素原子を置換基により置換することにより、ジ置換体とすることもできる。本反応は、- 20 ~ 50 で実施することができる。

【0197】

また、基R¹が置換基を有しているアミノ基を含有する置換基である目的化合物〔I〕がウレア結合を有している化合物の場合、対応するアミン化合物とウレア化剤を用いて、〔A法〕と同様かまたは、特開平10 - 195037号記載の方法に準じて、反応することにより製することができる。

10

【0198】

さらに一般式〔I〕において、基R¹が置換基を有しているアミノ基を含有する置換基である目的化合物〔I〕は、基R¹に炭素 - 炭素二重結合を含有した対応化合物にアミノ基を含有している化合物を常法により付加することにより、製することができる。本反応は、例えば、溶媒を加熱還流下あるいは無触媒下にて行うことができる。

【0199】

(c法)：一般式〔I〕において、基R¹がアミノ基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹に保護されているアミノ基である対応化合物〔I〕から当該保護基を除去することにより製することができる。当該保護基の除去は常法(例えば、酸処理、塩基処理、接触還元等)によって実施することができる。本反応のうち、酸処理による反応は、例えば、5 ~ 120、塩基処理による反応は5 ~ 40、接触還元による反応は、10 ~ 40 で実施することができる。

20

【0200】

また、一般式〔I〕において、基R¹がアミノ基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹がニトロ基を含有している対応化合物〔I〕を還元することにより製することができる。還元は、酸の存在下、二塩化スズ、亜鉛等を反応させることにより、実施できる。本反応は、例えば、溶媒を加熱還流下にて行うことができる。

【0201】

さらに、一般式〔I〕において、基R¹がアミノ基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹がカルボキシル基を含有している対応化合物〔I〕をクルチウス転移反応等に付すことにより製することができる。クルチウス転移反応は、例えばアドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry) 第4版、1054頁記載の方法により実施できる。すなわち、カルボキシル基をチオニルクロライド等により、酸クロライドにし、次いでアジ化ナトリウム等によりアジド化した後、加水分解することにより実施することができる。

30

【0202】

(d法)：一般式〔I〕において、基R¹が水酸基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹が保護されている水酸基を含有している対応化合物〔I〕から当該保護基を常法により除去することにより製することができる。当該保護基の除去は、保護基の種類に応じて、酸処理、塩基処理、接触還元等によって実施することができる。本反応は、例えば、0 ~ 80、とりわけ5 ~ 50 で好適に進行する。

40

【0203】

また、一般式〔I〕において、基R¹が水酸基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹がホルミル基を含有している対応化合物〔I〕を還元することにより製することができる。還元は、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、反応させることにより、実施できる。本反応は、例えば、- 80 ~ 80、とりわけ - 70 ~ 20 で好適に進行する。

【0204】

さらに、一般式〔I〕において、基R¹が水酸基を含有している目的化合物〔I〕は、基

50

R¹ がエステルやカルボキシル基を含有している対応化合物〔I〕を還元することにより製することができる。還元は、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤の存在下、反応させることにより、実施できる。本反応は、例えば、-50 ~ 200、とりわけ、-20 ~ 60 で好適に進行する。

【0205】

(e法)：一般式〔I〕において、基R¹が水酸基であって、そのR¹の結合部に不斉中心を持っている場合には、例えば、光延らの方法(シンセシス(Synthesis)、第1~28頁、1981年)に準じて、その立体配置を逆の配置に変換することができる。具体的には、トリフェニルホスフィン、安息香酸およびジエチルアゾジカルボキシレートの存在下、適当な溶媒中、反応させることにより変換することができる。本反応は、例えば、0 ~ 60、とりわけ、5 ~ 40 で好適に進行する。

10

【0206】

(f法)：一般式〔I〕において、基R¹が置換基を有していてもよいチオール基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹に水酸基を有している対応化合物〔I〕とチオール基を含有している対応化合物を、例えば、光延らの方法(シンセシス(Synthesis)、第1~28頁、1981年)に準じて、反応することにより製することができる。具体的には、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートの存在下、適当な溶媒中、反応させることにより実施することができる。本反応は、例えば、溶媒の還流下で実施することができる。

【0207】

一般式〔I〕において、基R¹が置換基を有していてもよいチオール基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹にハロゲン原子を含有している対応化合物〔I〕とチオール基を含有している対応化合物を反応することにより、製することができる。本反応は、例えば、-50 ~ 150、とりわけ、10 ~ 100 で好適に進行する。

20

【0208】

また、さらに基R¹にアルキルチオ基を含有している目的化合物は、基R¹にチオール基を含有している対応化合物〔I〕またはチオール基を保護した(例えば、アセチル化したチオール基)対応化合物を塩基の存在下、アルキル化することにより、製することができる。本反応は、例えば、-10 ~ 80、とりわけ、5 ~ 50 で好適に進行する。

【0209】

(g法)：一般式〔I〕において、基R¹が置換基を有しているアミノ基を含有している目的化合物〔I〕は、基R¹に水酸基を含有している対応化合物〔I〕を例えば、光延らの方法(シンセシス(Synthesis)、第1~28頁、1981年)に準じて、アミノ化することにより製することができる。

30

【0210】

(h法)：一般式〔I〕において、基R¹が遊離カルボキシル基を含有する目的化合物〔I〕は、基R¹がエステル化されたカルボキシル基を含有している対応化合物〔I〕を常法により、脱エステル化(例えば、エステル残基の種類に応じて水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解、トリフルオロ酢酸、塩化水素、臭化水素等による酸処理、水素雰囲気下、パラジウム(黒)、パラジウム炭素等を用いた還元等)することにより製することができる。本脱エステル化反応のうち、例えば、塩基による加水分解反応は5 ~ 70、酸処理は5 ~ 80、還元は10 ~ 40 で実施することができる。

40

【0211】

(i法)：一般式〔I〕において、基R¹がアミド結合を含有する目的化合物〔I〕は、基R¹が遊離のカルボキシル基を含有している対応化合物〔I〕と対応するアミン化合物、または基R¹が遊離のアミノ基を含有している対応化合物〔I〕と対応するカルボン酸化合物とを縮合剤の存在下、または非存在下反応させることにより製することができる。縮合剤としては、カルボン酸とアミンからアミド結合形成反応に通常用いられる、1,1'-カルボニルジイミダゾール、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸イソブチルま

50

たはN - メチルモルホリン等を用いることができる。本反応は、例えば、 - 20 ~ 50 で実施することができる。

【0212】

(j法)：一般式〔I〕において、基R¹における置換基の窒素原子がオキシ基で置換された(窒素原子が酸化された)複素環式基を含有する基(例えば、N - オキシモルホリノ基等)である目的化合物〔I〕は、基R¹が複素環式基を含有している基である対応化合物〔I〕を酸化剤(例えば、3 - クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸、オキソン等)で処理することにより製することができる。本反応は、例えば、5 ~ 50 で好適に進行する。

【0213】

(k法)：一般式〔I〕において、基R¹が上記(j法)以外に、窒素原子が酸化された複素環式基を含有する基(例えば、N - アルキル - 4 - モルホリニオ基等)である目的化合物〔I〕は、基R¹が複素環式基を含有している基である対応化合物〔I〕とアルキルハライドとを反応することにより製することができる。本反応は、例えば、20 ~ 80 で好適に進行する。

【0214】

(l法)：一般式〔I〕において、基R³がアルキル基である目的化合物〔I〕は、基R³が水素原子である対応化合物〔I〕を常法により、アルキル化することにより製することができる。当該アルキル基は置換基を有していてもよい。本反応は、例えば、20 ~ 80 で好適に進行する。

【0215】

(m法)：一般式〔I〕において、基R¹における置換基の硫黄原子がオキシ基で一つ置換された基を含有する基(例えば、スルフィニル基等)である目的化合物〔I〕は、基R¹がチオ基を含有している基である対応化合物〔I〕を酸化剤(例えば、3 - クロロ過安息香酸、過酢酸、過ヨウ素酸ナトリウム、オキソン等)で処理することにより製することができる。本反応は、例えば、- 80 ~ 150、とりわけ0 ~ 40 で好適に進行する。

【0216】

(n法)：一般式〔I〕において、基R¹における置換基の硫黄原子がオキシ基で2つ置換された基を含有する基(例えば、スルホニル基等)である目的化合物〔I〕は、基R¹がチオ基を含有している基である対応化合物〔I〕を酸化剤(例えば、3 - クロロ過安息香酸、過酢酸、過ヨウ素酸ナトリウム、オキソン等)で処理することにより製することができる。本反応は、例えば、- 80 ~ 150、とりわけ0 ~ 40 で好適に進行する。

【0217】

(o法)：一般式〔I〕において、基R¹がアミノ基を含有する基である目的化合物〔I〕は、基R¹にカルボニル基を含有している基である対応化合物〔I〕を還元的アミノ化反応に付すことにより製することができる。本反応は、前記〔C法〕と同様に処理することにより実施することができる。

【0218】

(p法)：一般式〔I〕において、基R¹がスルフィン酸を含有する目的化合物〔I〕は、基R¹がアルキルスルフィニル基を含有している対応化合物〔I〕を、例えば、文献(シンレット(Synlett)、4月号、375 - 377頁、1997年)に準じて、製することができる。

【0219】

(q法)：一般式〔I〕において、基R¹がイミダゾリジニル基またはヘキサヒドロピリミジニル基を含有する目的化合物〔I〕は、基R¹がアミノアルキルアミノ基を含有している対応化合物を環化することにより製することができる。本反応は、例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール等の様な縮合剤の存在下、実施することができる。本反応は、例えば、- 20 ~ 50 で実施することができる。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 0 】

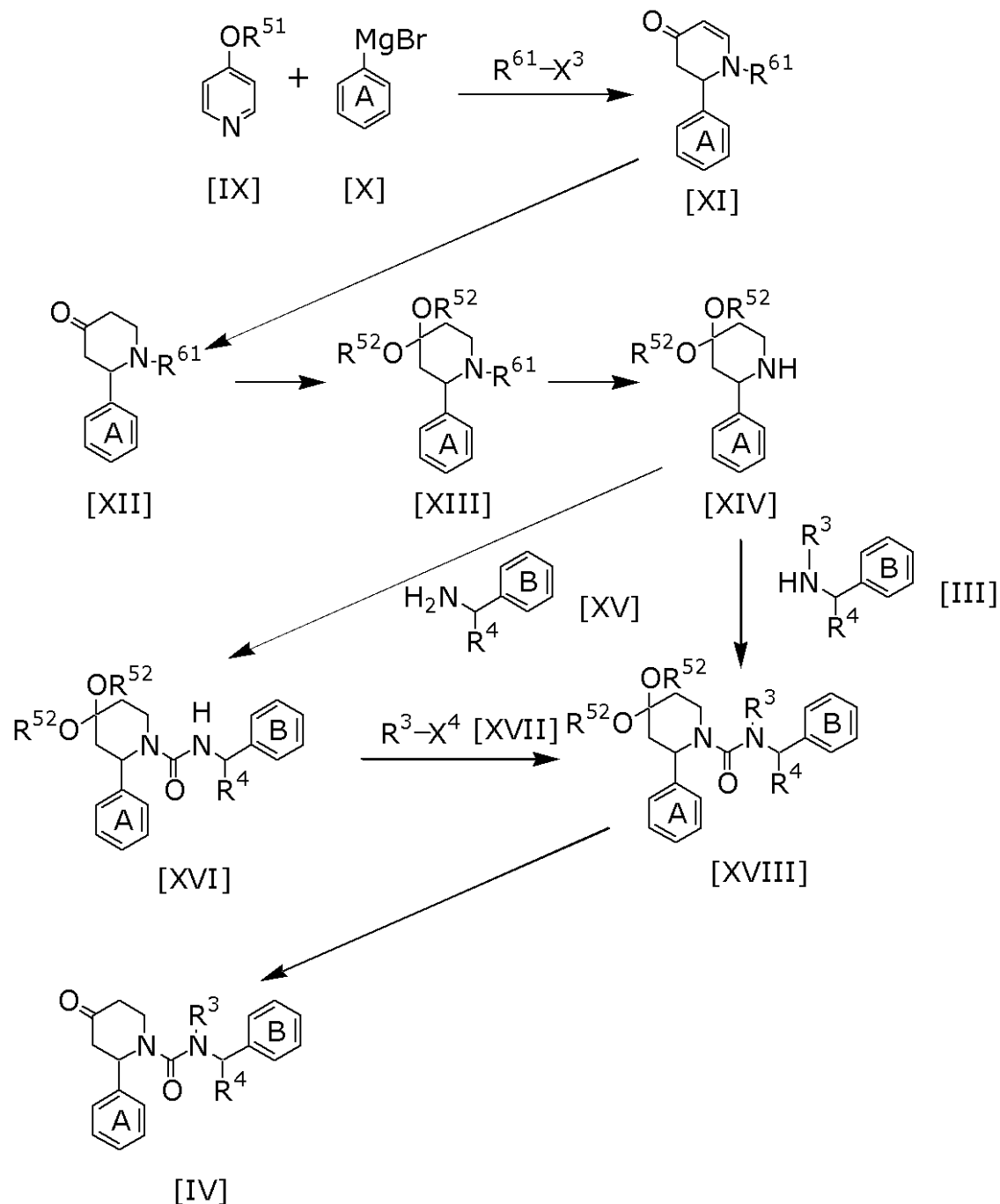
上記（a法）～（q法）に記載の反応に用いる溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば、特に限定されず、例えば、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラアミド、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、アルコール、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジン、酢酸、ジエチルエーテル、メトキシエタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒を適宜選択して用いることができる。

【 0 2 2 1 】

なお、本発明の原料化合物〔IV〕は新規化合物であり、例えば、下式化学反応式のようにして製造することができる。

【 0 2 2 2 】

【化78】



【 0 2 2 3 】

10

20

30

40

50

(式中、 R^{51} はアルキル基を表し、 R^{61} はアミノ基の保護基を表し、 R^{52} は末端で結合していてもよいアルキル基を表し、 X^3 は脱離基を表し、 X^4 は脱離基を表し、環 A、環 B、 R^3 および R^4 は前記と同一意味を有する。)

つまり、ピリジン化合物〔IX〕とグリニャール化合物〔X〕とを縮合してさらにアミノ基を保護し、化合物〔XI〕を得、次いで還元反応に付し、化合物〔XII〕を得る。さらに、化合物〔XII〕のカルボニル基をケタールによって保護して、化合物〔XIII〕を製した後、アミノ基の保護基を脱離し、化合物〔XIV〕を得る。次いで化合物〔XIV〕と化合物〔XV〕と縮合反応に付し、化合物〔XVI〕を得、化合物〔XVII〕とを反応するか、もしくは、化合物〔XIV〕と化合物〔III〕とを縮合反応に付し、得られる化合物〔XVIII〕の保護基を脱離し、化合物〔IV〕を得る。

10

【0224】

化合物〔IV〕は、不斉炭素を有しており、当該不斉炭素に基づく光学異性体が存在するが、上記化合物〔XIV〕の光学異性体を用いることにより、所望の光学異性体化合物〔IV〕を得ることができる。

【0225】

化合物〔XIV〕の光学異性体は、化合物〔XIV〕のラセミ混合物を常法により、光学分割することにより得られる。光学分割は、例えば、化合物〔XIV〕と N - アシル - 光学活性アミノ酸または N - スルホニル - 光学活性アミノ酸を作用させ、生成する 2 種のジアステレオマー塩の溶解度差を利用して、一方のジアステレオマー塩を分離・採取することにより実施することができる。

20

【0226】

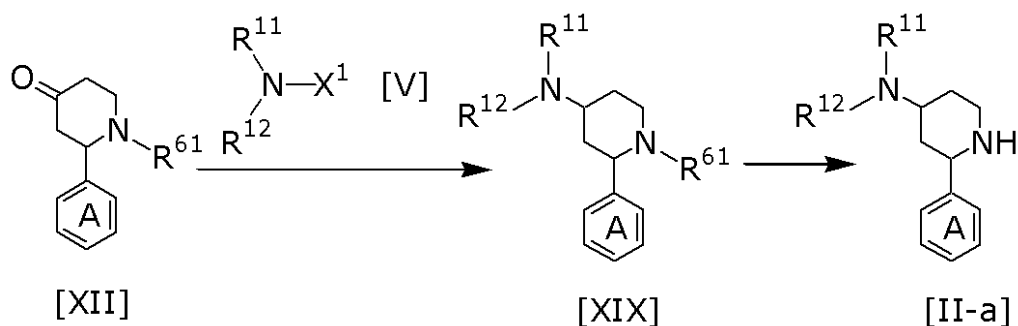
N - アシル - 光学活性アミノ酸のアシル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、トシル基またはベンジルオキシカルボニル基が挙げられ、光学活性アミノ酸としては、例えば、L - フェニルアラニン、L - ロイシン、L - グルタミン、L - メチオニン、L - バリン、L - トレオニン、D - フェニルアラニンまたは D - フェニルグリシンが挙げられる。

【0227】

また、本発明の原料化合物〔II〕のうち、化合物〔II-a〕は新規化合物であり、例えば、下式化学反応式のようにして製造することができる。

【0228】

【化79】



30

40

【0229】

(式中、環 A、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{61} および X^1 は前記と同一意味を有する。)

つまり、化合物〔XII〕と化合物〔V〕を還元的アミノ化反応に付し、得られる化合物〔XIX〕のアミノ基の保護基を脱離することにより、化合物〔II-a〕が得られる。還元的アミノ化は、〔C法〕と同様にして実施することができる。

【0230】

上記化合物〔IV〕を製造するにあたり、各中間体化合物は化学反応式に示しているものだけでなく、反応に関与しなければ、その塩またはその反応性誘導体も、適宜、用いることができる。

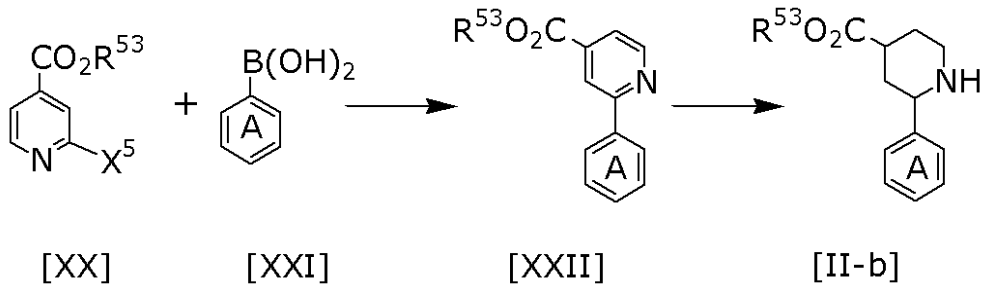
【0231】

50

また、本発明の原料化合物〔II〕のうち、化合物〔II-b〕は、例えば、下式化学反応式のようにして製造することができる。

【0232】

【化80】



10

【0233】

(式中、 R^{53} はアルキル基を表し、 X^3 はハロゲン原子を表し、環Aは前記と同一意味を有する。)

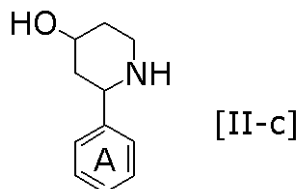
つまり、ピリジン化合物〔XX〕と化合物〔XXI〕を縮合し、得られる化合物〔XXII〕を還元することにより、化合物〔II-b〕が得られる。

【0234】

また、本発明の原料化合物のうち、一般式〔II-c〕：

【0235】

【化81】



20

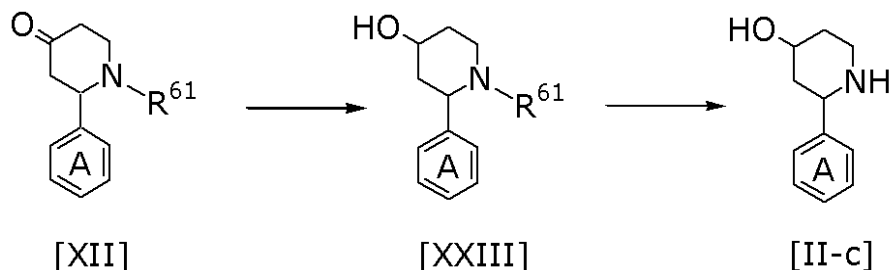
【0236】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は下記のようにして製造することができる。

【0237】

【化82】



30

40

【0238】

(式中記号は前記と同一意味を有する。)

つまり、化合物〔XII〕を還元し、化合物〔XXIII〕を得、得られた化合物〔XXIII〕のアミノ基の脱保護を行うことにより、化合物〔II-c〕を製造することができる。

【0239】

化合物〔II-c〕は、光学異性体が存在するが、前記の化合物〔XIV〕の光学分割と同様の方法により、ラセミ混合物から光学分割することにより製造することができる。

【0240】

さらに、本発明の目的化合物および原料化合物の製造に際し、原料化合物ないし各中間体

50

化合物が官能基を有する場合、上記で示した以外にも合成化学の常法により各官能基に適切な保護基を導入し、また、必要がなければ、それら保護基を、適宜、除去してもよい。

【0241】

本明細書において、アルキル基とは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基等、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味し、好ましくは炭素数1～4のものを意味する。アルケニル基とは、例えば、ビニル基、アリール基、プロベニル基、イソプロベニル基等、炭素数2～7の直鎖または分岐鎖のアルケニル基を意味し、好ましくは炭素数1～4のものを意味する。アルコキシ基とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基を意味し、好ましくは炭素数1～4のものを意味し、アルカノイル基とは、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、tert-ブチルカルボニル基等、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルカノイル基を意味し、好ましくは炭素数1～4のものを意味する。シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等、炭素数3～8のシクロアルキル基を意味し、好ましくは炭素数3～6のものを意味する。さらに、ハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素が挙げられる。

【0242】

【実施例】

実施例1

(1) 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキシピペリジン 1 . 4 3 g をエタノール 3 0 m l に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1 1 4 m g を加え、室温下、3 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え攪拌した後、分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン = 4 : 1 ）で精製することにより、下記第1表記載の 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 0 . 9 9 g を得た。

【0243】

(2) 上記(1)で得た化合物 2 0 0 m g をさらに、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ）で精製することにより、下記第1表記載の (a) トランス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 1 8 m g および (b) シス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 1 2 5 m g を得た。

【0244】

実施例2

(2R) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキシピペリジン 2 0 0 m g をテトラヒドロフラン 1 0 m l に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 6 0 m g を加えて還流した。ここに還流を続けながらメタノール 1 m l とテトラヒドロフラン 5 m l の混合溶媒を滴下した。5 時間後、反応液を水にあけて分液、水層を酢酸エチルにて抽出、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 1 : 2 ）で精製することにより、下記第2表記載の (a) (2 R , 4 R) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 3 3 m g および (b) (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)

10

20

30

40

50

エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン160mgを得た。

【0245】

実施例3

(2R)-1-[N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソピペリジンを用いて、実施例2と同様に処理することにより、下記第2表記載の(a)(2R,4R)-1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン及び(b)(2R,4S)-1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを得た。

10

【0246】

実施例4

1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン150mgをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%)40mgを0で加えた。この溶液にヨウ化メチル0.2mlを0で加え、室温で16時間攪拌した。この溶液に水と酢酸エチルを加え攪拌した後、分液した。有機層を水洗し、減圧下で濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、下記第3表記載の(a)シス-1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシピペリジンを72mg及び(b)トランス-1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシピペリジン36mgを得た。

20

【0247】

実施例5

1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンおよび2-ピコリルクロリド塩酸塩を用い、上記実施例4と同様に処理することにより、下記第4表記載の1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(2-ピリジルメトキシ)ピペリジンを得た。

30

【0248】

実施例6

ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩57.6mgとテトラブチルアンモニウムブロミド12.5mg及び10M水酸化ナトリウム水溶液1mlを1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン98mgのトルエン溶液2mlに室温で加えた。室温で2時間攪拌した後、さらに60で16時間攪拌した。反応後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層をさらに水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製した。得られた油状物を4M塩酸の酢酸エチル溶液で処理した。生成した沈殿物をろ取した後、乾燥して、下記第4表記載の1-{N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-4-(1-ジメチルアミノエトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩53mgを得た。

40

【0249】

実施例7

1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩と1-{N-(3,5-ビストリフルオロメ

50

チルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを実施例 6 と同様に処理することにより、下記第 4 表記載の 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - ピペリジルエトキシ)ピペリジン塩酸塩を得た。

【0250】

実施例 8

1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 100 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、ピペリジン 0.03 ml、酢酸 0.018 ml を加えて攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 129.7 mg を加え、室温下、12 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、分液し、水層をジクロロメタンにて抽出した。全有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、トランス - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジノピペリジンおよびシス - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジノピペリジンを得た。得られたそれぞれの化合物を別々にクロロホルム 1 ml に溶解し、4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 0.2 ml を加えしばらく攪拌後、減圧下濃縮して、下記第 5 表記載の (a) トランス - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジノピペリジン塩酸塩 58 mg および (b) シス - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジノピペリジン塩酸塩 16 mg を得た。

【0251】

実施例 9 - 4 4

対応原料化合物を用いて、実施例 8 と同様に処理することにより、下記第 6 - 18 表記載の化合物を得た。

【0252】

実施例 4 5

1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 2.45 g を酢酸 20 ml に溶解し、酢酸アンモニウム 3.85 g、硫酸ナトリウム 5 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.18 g を加え室温で 24 時間攪拌した。反応後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液、クロロホルム及び水を加え 0.5 時間攪拌した後、分液した。水層を再度クロロホルムで抽出し、併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製した。得られた油状物を 4 M 塩酸の酢酸エチル溶液で処理し、減圧濃縮後イソプロピルエーテルで粉末結晶化することにより、下記第 19 表記載の 4 - アミノ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 1.16 g を得た。

【0253】

実施例 4 6

(2R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジンをを用いて、実施例 4 5 と同様に処理することにより、下記第 19 表記載の (2R) - 4 - アミノ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩を得た。

【0254】

実施例47

4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 1 . 0 6 g のジクロロメタン溶液 2 0 m l にトリエチルアミン 0 . 4 2 m l とジブチルオキシカーボネート 6 6 0 m g を加え 1 6 時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧で濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、下記第 2 0 表記載の (a) トランス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1 3 0 m g と (b) シス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1 2 0 m g を得た。

10

【0255】

実施例48

トランス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1 0 0 m g を 4 M 塩酸の酢酸エチル溶液で処理した。エーテルとヘキサンを加えて生成した沈殿物をろ取りヘキサンで洗浄した後、真空乾燥し、下記第 2 1 表記載のトランス - 4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン塩酸塩 5 6 m g を得た。

20

【0256】

実施例49

シス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノピペリジンを用いて実施例 4 8 と同様に処理することにより、下記第 2 1 表記載のシス - 4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン塩酸塩を得た。

30

【0257】

実施例50

4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 6 0 m g をジクロロメタン 1 . 2 m l に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン 0 . 0 2 m l 、プロピオニルクロリド 0 . 0 1 3 m l 、を加えて氷冷下で 2 0 分間攪拌した。反応液を飽和食塩水にかけ分液し、水層をジクロロメタンにて抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、下記第 2 2 表記載の (a) トランス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - プロピオニルアミノピペリジン 4 0 m g および (b) シス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - プロピオニルアミノピペリジン 2 7 m g を得た。

40

【0258】

実施例51 - 69

対応原料化合物を用いて、実施例 5 0 と同様に処理することにより、下記第 2 3 - 3 3 表記載の化合物を得た。

【0259】

実施例70

50

4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 9 8 m g のジクロロメタン 4 m l 溶液にトリエチルアミン 0 . 0 5 6 m l 、アセチルクロリド 0 . 0 2 8 m l を 0 で順次加えて 0 で 0 . 5 時間攪拌した。反応後、炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて攪拌し分液した。水層を再度クロロホルムで抽出し、併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し真空乾燥して粉末状の下記第 3 4 表記載の 4 - アセチルアミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 8 6 m g を得た。

10

【 0 2 6 0 】

実施例 7 1

4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン及びニコチン酸クロリド塩酸塩を用いて、実施例 7 0 と同様に処理することにより、下記第 3 4 表記載の 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (3 - ピリジルカルボニルアミノ) ピペリジンを得た。

【 0 2 6 1 】

実施例 7 2

4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 1 2 4 m g のジメチルホルムアミド溶液 3 m l に N - t e r t - ブトキシカルボニルグリシン 4 4 m g 、 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 5 8 m g 及び 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 1 3 . 5 m g を加えて室温で 1 6 時間攪拌した。反応後、炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて攪拌し分液した。水層を再度クロロホルムで抽出し、併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 9 : 1) で精製した後、4 M 塩酸の酢酸エチル溶液で処理した。溶媒を減圧濃縮して生成した沈殿物をイソプロピルエーテルで洗浄して取り出し、真空乾燥して、下記第 3 5 表記載の 4 - アミノアセチルアミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン塩酸塩 8 3 m g を得た。

20

【 0 2 6 2 】

実施例 7 3

4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン及び N , N - ジメチルグリシンを用いて、実施例 7 2 と同様に処理することにより、下記第 3 5 表記載の 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 4 - ジメチルアミノアセチルアミノ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン塩酸塩を得た。

30

40

【 0 2 6 3 】

実施例 7 4

シス - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ニトロベンゾイル) アミノピペリジン 3 2 0 m g のエタノール溶液 2 5 m l に二塩化スズ 4 8 0 m g を加え、加熱還流下で 4 時間攪拌した。反応後、エタノールを減圧下で留去し、ジエチルエーテルと 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を再度 2 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄しさらに水洗した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 9 : 1)

50

で精製し、得られた油状物を 4 M 塩酸の酢酸エチル溶液で処理した。この反応液を減圧下で濃縮した後イソプロピルエーテルで粉末結晶化して、下記第 3 6 表記載のシス - 4 - (4 - アミノベンゾイル) アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン塩酸塩 1 5 2 m g を得た。

【 0 2 6 4 】

実施例 7 5

N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチルアミン 3 . 9 1 g のテトラヒドロフラン溶液 6 0 m l に 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール 2 . 3 4 g を加え、4 0 にて終夜攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去して得られる白色結晶をジイソプロピルエーテルにて濾取した。得られた白色結晶をアセトニトリル 6 0 m l に溶解し、ヨウ化メチル 3 . 5 m l を加えて 6 0 にて 2 時間反応した後、溶媒を留去した。残渣 2 2 4 m g をジクロロメタン 2 m l に溶解し、氷冷下、シス - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (プロパノイルアミノ) ピペリジン 1 0 0 m g 、トリエチルアミン 0 . 1 1 m l を加えて室温下終夜攪拌した。反応液を水にあけ分液、水層をジクロロメタンにて抽出、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) で精製することにより、下記第 3 7 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - プロパノイルアミノピペリジン 8 3 . 5 m g を得た。

【 0 2 6 5 】

実施例 7 6 - 8 4

対応原料化合物を用いて、実施例 7 5 と同様に処理することにより、下記第 3 7 - 3 9 表記載の化合物を得た。

【 0 2 6 6 】

実施例 8 5

(2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 2 1 2 m g の酢酸エチル溶液 1 m l に、氷冷下で 4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 2 m l を加え、氷冷下で 3 0 分間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣にクロロホルム、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え分液、水層をクロロホルムにて抽出、全有機層を乾燥、留去することにより、下記第 4 0 表記載の (2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 1 7 7 m g を得た。

【 0 2 6 7 】

実施例 8 6

(2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノピペリジンをを用いて、実施例 8 5 と同様に処理することにより、下記第 4 0 表記載の (2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを得た。

【 0 2 6 8 】

実施例 8 7

(2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 2 5 3 m g とトリエチルアミン 0 . 1 3 9 m l のジクロロメタン溶液 2 m l に、氷冷下でメタンスルホニルクロリド 0 . 0 7 1 m l を加え、1 時間攪拌

10

20

30

40

50

する。反応液を水にあけ、分液、水層をクロロホルムにて抽出する。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で精製することにより、下記第 4 1 表記載の (2 R, 4 S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - メタンスルホニルアミノ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 243 mg を得た。

【0269】

実施例 88

(2 R, 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンとエタンスルホニルクロリドを実施例 87 と同様に処理することにより、下記第 4 1 表記載の (2 R, 4 S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - エタンスルホニルアミノ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを得た。

【0270】

実施例 89

(2 R, 4 S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - メタンスルホニルアミノ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 58.4 mg のジメチルホルムアミド溶液 1 ml に、氷冷下で水素化ナトリウム 4.6 mg を加え、30 分間攪拌後、ヨウ化メタン 0.010 ml を加え更に 1 時間攪拌する。反応液を水にあけ、水層を酢酸エチルにて抽出、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製することにより、下記第 4 1 表記載の (2 R, 4 S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル) アミノ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 36.7 mg を得る。

【0271】

実施例 90

(2 R, 4 S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - エタンスルホニルアミノピペリジンをを用いて、実施例 89 と同様に処理することにより、下記第 4 1 表記載の (2 R, 4 S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - メチル - N - エタンスルホニル) アミノピペリジンを得る。

【0272】

実施例 91

(2 R, 4 S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 985 mg とテトラブチルアンモニウムブロミド 129 mg のトルエン溶液 20 ml および 10 M 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml に、室温で 2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロピラン 1.21 ml を加え、60 - 70 に昇温して一終夜攪拌する。更に 2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロピラン 2.42 ml を加え一終夜攪拌する。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2）で精製することにより、下記第 4 2 表記載の (2 R, 4 S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - {2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ} ピペリジン 1.12 g を得た。

10

20

30

40

50

【0273】

実施例92

(2R, 4S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ } ピペリジン 1 . 0 4 g のメタノール溶液 3 0 m l に、室温で p - トルエンスルホン酸 1 水和物 6 4 m g を加え、20 分間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、下記第 4 2 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピペリジン 7 0 3 m g を得た。

10

【0274】

実施例93

(2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピペリジン 5 3 . 6 m g 、 4 H - [1 , 2 , 4] - トリアゾール 1 3 . 8 m g およびトリフェニルホスフィン 2 4 . 4 m g のテトラヒドロフラン溶液 2 m l に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 0 . 0 9 2 m l を加え、室温に昇温して一終夜攪拌、更に 5 0 に昇温してトリフェニルホスフィン 2 4 . 4 m g を加えた後、30 分間攪拌する。反応液を水にあげ、酢酸エチルにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1 およびクロロホルム : メタノール = 1 9 : 1) で精製することにより、下記第 4 2 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 2 - (1 , 2 , 4) トリアゾリルエトキシ } ピペリジン 4 3 . 2 m g を得た。

20

【0275】

実施例94 - 95

対応原料化合物を実施例 9 3 と同様に処理することにより、下記第 4 2 表記載の化合物を得た。

【0276】

実施例96

(2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピペリジン 2 1 5 m g とトリエチルアミン 0 . 0 8 4 m l のジクロロメタン溶液 2 m l に、氷冷下でメタンスルホニルクロリド 0 . 0 3 7 m l を加え、30 分間攪拌する。反応液を水にあげ、クロロホルムにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、下記第 4 2 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ) ピペリジン 1 8 9 m g を得た。

30

40

【0277】

実施例97

(1) (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ) ピペリジン 6 1 . 5 m g とトリエチルアミン 0 . 0 2 8 m l のジクロロメタン溶液 1 m l に、氷冷下でモルホリン 0 . 0 1 3 m l を加え、一終夜加熱還流する。更にモルホリン 1 m l を加え、8 時間攪拌した後、反応液を水にあげ、酢酸エチルにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 9 : 1) および NH シリカゲルクロ

50

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) ピペリジン 36.3 mg を得た。

【0278】

(2) 上記(1)得られた化合物 30.7 mg をクロロホルム 1.0 ml に溶解し、4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 0.02 ml を加えしばらく攪拌後、減圧下濃縮し、下記第 4 2 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) ピペリジン塩酸塩 35.3 mg を得た。

10

【0279】

実施例 98

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ) ピペリジンとジエチルアミンとを用いて、実施例 97 (1) と同様に処理することにより、下記第 4 2 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを得る。

【0280】

実施例 99

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 200 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、次いでエチルイソシアネート 0.1 ml とトリエチルアミン 0.1 ml を加え 60 で 3 日間、加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水とクロロホルムを加えて分液した。水層を再度クロロホルムで抽出し、併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、下記第 4 2 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 4 - エチルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 78 mg を得た。

20

30

【0281】

実施例 100

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 200 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、次いでモルホリン - 4 - カルボン酸クロリド 0.1 ml とトリエチルアミン 0.1 ml を加え、60 で 3 日間、加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水とクロロホルムを加えて分液した。水層を再度クロロホルムで抽出し、併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、下記第 4 2 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノカルボニルオキシピペリジン 68 mg を得た。

40

【0282】

実施例 101

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 248 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、次いで 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 81 mg を加え、60 で 16 時間、加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水とクロロホルムを加えて分液した。水層を再度クロロホルムで抽出し、併せた有機層を再度水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた

50

濃縮残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、下記第42表記載の(2R, 4S)-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(1-イミダゾリル)カルボニルオキシピペリジン135mgを得た。

【0283】

実施例102

(1)(2R, 4S)-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(1-イミダゾリル)カルボニルオキシピペリジン298mgをアセトニトリル3mlに溶解し、次いでヨウ化メチル0.06mlを加え1時間加熱還流した。溶液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去した。残渣にメチレンクロライド2.5ml、4-メチルピペラジン0.11mlとトリエチルアミン0.14mlを加え室温で16時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え30分攪拌した。これを分液して得た有機層を再度水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、(2R, 4S)-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(4-メチルピペラジノ)カルボニルオキシピペリジンを得た。

10

【0284】

(2)上記(1)で得られた化合物を4M塩酸-酢酸エチル溶液で処理し、下記第43表記載の(2R, 4S)-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-4-(4-メチルピペラジノ)カルボニルオキシ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩78mgを得た。

20

【0285】

実施例103-105

対応原料化合物を用いて、実施例102(1)および(2)と同様に処理することにより、下記第43表記載の化合物を得た。

【0286】

実施例106

(1)シス-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン5g、トリフェニルホスフィン10.5gおよび安息香酸4.88gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、次いでジエチルアゾジカルボキシレート40%トルエン溶液18.3mlを氷冷下で加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え30分攪拌した。この溶液を分液し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、トランス-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-4-ベンゾイルオキシ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン4.36gを得た。

30

【0287】

(2)上記(1)で得られた化合物1.4gをメタノール10mlに溶解し、次いで炭酸カリウム325mgを加え室温で16時間攪拌した。減圧濃縮で溶媒を留去した後、水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、下記第44表記載のトランス-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン0.68gを得た。

40

【0288】

実施例107

トランス-1- {N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル}アミ

50

ノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 98 mg、[1、2、4] トリアゾール 70 mg およびトリフェニルホスフィン 262 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、次いでジエチルアゾジカルボキシレートの 40% トルエン溶液 0.48 ml を加え還流条件下で 16 時間攪拌した。反応後、重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え 30 分攪拌した。この反応液を分液し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製し、下記第 4 表記載のシス - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1, 2, 4 - トリアゾリル) ピペリジン 46 mg を得た。

10

【 0 2 8 9 】

実施例 1 0 8

シス - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンと 4, 6 - ジヒドロキシ - 2 - メルカプトピリミジンを用いて、実施例 1 0 7 と同様に処理することにより、下記第 4 表記載の化合物を得た。

【 0 2 9 0 】

実施例 1 0 9

(2 R, 4 S) - 1 - { N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 1 0 6 (1) および (2) と同様に処理することにより、下記第 4 表記載の (2 R, 4 R) - 1 - { N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを得た。

20

【 0 2 9 1 】

実施例 1 1 0 - 1 1 2

対応原料化合物を用いて、実施例 1 0 7 と同様に処理することにより、下記第 4 表記載の化合物を得た。

【 0 2 9 2 】

実施例 1 1 3

(1) トリエチルホスホノアセテート 1.2 ml のテトラヒドロフラン溶液 30 ml を氷冷し、水素化ナトリウムを少しずつ加える。同温にて、30 分間攪拌の後、(2 R) - 1 - { N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 3.02 g のテトラヒドロフラン溶液 30 ml を滴下、室温にて終夜攪拌する。反応液を水にあけ酢酸エチルにて抽出、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し無色液体の (2 R) - 1 - { N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 4 - エトキシカルボニルメチリデン - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを得た。

30

40

【 0 2 9 3 】

(2) 上記 (1) で得た化合物をメタノール 50 ml に溶解し、パラジウム - 炭素 500 mg を加え、水素圧下、室温で終夜攪拌した。触媒を除去し、メタノールを減圧下留去、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、下記第 4 表記載の (2 R) - 1 - { N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 4 - エトキシカルボニルメチル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 3.23 g を得た。

【 0 2 9 4 】

実施例 1 1 4

(1) (2 R) - 1 - { N - { 1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル

50

エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - エトキシカルボニルメチル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 3 . 2 3 g をメタノール 2 0 m l に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 5 . 7 3 m l を加え、室温にて終夜攪拌した。2 M 塩酸にて中和後、メタノールを留去、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒を留去して、黄色粉末の (2 R) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - カルボキシメチル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 2 . 9 7 g を得た。

【 0 2 9 5 】

(2) 上記 (1) で得られた化合物 2 0 0 m g をジメチルホルムアミド 2 m l に溶解し、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 8 4 m g、1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 6 5 m g、モルホリン 0 . 0 3 7 m l を加えて室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、溶媒を留去して得た残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記第 4 6 表記載の (2 R) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノカルボニルメチルピペリジン 1 3 8 m g を得る。

10

【 0 2 9 6 】

実施例 1 1 5 - 1 1 7

20

対応原料化合物を用いて、実施例 1 1 4 (2) と同様に処理することにより、下記第 4 6 表記載の化合物を得た。

【 0 2 9 7 】

実施例 1 1 8

(1) (2 R) - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 1 . 4 9 g をエタノール 1 0 m l に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 2 2 6 m g、酢酸ナトリウム 2 6 7 m g を加えて終夜攪拌する。エタノールを留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去して、樹脂状の化合物を得る。

30

【 0 2 9 8 】

(2) 上記 (1) で得られた化合物をメタノール 5 0 m l に溶解し、塩化ニッケル 8 4 4 m g を加えて氷冷、ここに水素化ホウ素ナトリウム 2 2 4 m g を少しづつ加える。終夜攪拌後、濃縮、水と酢酸エチルを加えて分液、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、下記第 4 7 表記載の (2 R) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを 1 . 4 4 g を得る。

【 0 2 9 9 】

実施例 1 1 9

(2 R) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) メチル - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジンをを用いて、実施例 1 1 9 (1) および (2) と同様に処理することにより、下記第 4 7 表記載の (2 R) - 4 - アミノ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) メチル - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを得た。

40

【 0 3 0 0 】

実施例 1 2 0

(2 R) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンをを用いて、実施例 5 0 と同様に処理することにより、下記第 4 7 表記

50

載の (a) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ピラジニルカルボニルアミノ)ピペリジンおよび (b) (2R, 4R) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ピラジニルカルボニルアミノ)ピペリジンを得た。

【0301】

実施例 121

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノピペリジン 80 mg のアセトニトリル溶液 2 ml にヨウ化メチル 0.034 ml を加え、60 にて終夜攪拌した。溶媒を留去した後、析出する黄色粉末を乾燥し、下記第 48 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - メチル - 4 - モルホリニオ)ピペリジンヨード 98 mg を得た。

10

【0302】

実施例 122

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノピペリジンをを用いて、実施例 121 と同様に処理することにより、下記第 48 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - メチル - 4 - モルホリニオ)ピペリジンヨードを得た。

20

【0303】

実施例 123

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノピペリジン 80 mg のジクロロメタン溶液 2 ml に 3 - クロロ過安息香酸 34 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ分液、水層をジクロロメタンにて抽出した。全有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、析出する白色粉末を乾燥し、下記第 48 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - オキソモルホリノ)ピペリジン 79 mg を得た。

30

【0304】

実施例 124

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノピペリジンをを用いて、実施例 123 と同様に処理することにより、下記第 48 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - オキソモルホリノ)ピペリジンを得た。

40

【0305】

実施例 125 - 127

対応原料化合物を用いて、実施例 8 と同様に処理することにより、下記第 49 表記載の化合物を得た。

【0306】

実施例 128 - 136

50

対応原料化合物を用いて、実施例50と同様に処理することにより、下記第49-51表記載の化合物を得た。

【0307】

実施例137

(2R)-4-アミノ-1-[N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン 263 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、室温下、2-クロロエチルイソシアナート 52 μl とトリエチルアミン 167 μl を加え、2時間攪拌した。溶液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタン層を分取し、水層を再びクロロホルムで抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥して、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)で精製することにより、下記第51表記載の(2R)-4-(2-クロロエチル)ウレイド-1-[N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン 109 mg を得た。

10

【0308】

実施例138

(2R)-4-アミノ-1-[N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 2.65 g と 5-ホルミルフラン-2-カルボン酸 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、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 1.92 g 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 0.6 g 及びトリエチルアミン 1.4 ml を加えて室温で3時間攪拌した。反応後、クエン酸水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を再度、飽和食塩水で洗浄し、併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、下記第52表記載の(a)(2R,4S)-1-[N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル]アミノカルボニル-4-(5-ホルミルフラン-2-イル)カルバモイル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン 289 mg 及び(b)(2R,4R)-1-[N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル]アミノカルボニル-4-(5-ホルミルフラン-2-イル)カルバモイル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン 185 mg を得た。

20

30

【0309】

実施例140-168

対応原料化合物を用いて、実施例138と同様に処理することにより、下記第53-57表記載の化合物を得た。

【0310】

実施例169

(2R,4S)-4-アミノ-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン 80 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、氷冷下、1,1'-カルボニルジイミダゾール 25.7 mg を加え、氷冷下で30分間攪拌した。氷冷下、溶液に2-アミノエタノール 19 μl、トリエチルアミン 44 μl を加え、室温で22時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣に水、ジクロロメタンを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した白色結晶をろ取することにより、下記第57表記載の(2R,4S)-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ウレイドピペリジン 74 mg を得た。

40

【0311】

実施例170-173

50

対応原料化合物を用いて、実施例 169 と同様に処理することにより、下記第 57 表記載の化合物を得た。

【0312】

実施例 174 - 177

対応原料化合物を用いて、実施例 87 と同様に処理することにより、下記第 58 表記載の化合物を得た。

【0313】

実施例 178

(2R, 4S) - 4 - アミノ - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 1.01 g とトリエチルアミン 0.558 ml をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下、2 - クロロエタンスルホニルクロリド 0.314 ml を加え、4 時間攪拌する。溶液を水に注ぎ、分液し、水層を再びジクロロメタンにて抽出する。全有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、乾燥し、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、下記第 58 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - エチレンスルフォニルアミノ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 725 mg を得た。

10

【0314】

実施例 179

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メチルアミノピペリジンを用いて、実施例 178 と同様に処理することにより、下記第 58 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - (N - エチレンスルフォニル - N - メチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジンを得た。

20

【0315】

実施例 180 - 181

対応原料化合物を用いて、実施例 87 と同様に処理することにより、下記第 59 表記載の化合物を得た。

30

【0316】

実施例 183 - 184

対応原料化合物を用いて、実施例 89 と同様に処理することにより、下記第 59 表記載の化合物を得た。

【0317】

実施例 185

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン及び 2 - メトキシエチルクロライドを用いて、実施例 91 と同様に処理することにより、下記第 59 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピペリジンを得た。

40

【0318】

実施例 186 - 189

対応原料化合物を用いて、実施例 91 及び実施例 92 と同様に処理することにより、下記第 59 - 60 表記載の化合物を得た。

【0319】

実施例 190

50

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ピペリジン及びメタンスルホニルクロリドを用いて、実施例96と同様に処理することにより、下記第60表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ)ピペリジンを得た。

【0320】

実施例191 - 196

対応原料化合物を用いて、実施例97と同様に処理することにより、下記第60 - 61表記載の化合物を得た。

10

【0321】

実施例197 - 198

対応原料化合物を用いて、実施例101と同様に処理することにより、下記第62表記載の化合物を得た。

【0322】

実施例199 - 205

対応原料化合物を用いて、実施例102(1)または実施例102(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記第63表記載の化合物を得た。

【0323】

実施例206

(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジノピペリジンをを用いて、実施例123と同様に処理することにより、下記第65表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - オキソピペリジノ)ピペリジンを得た。

20

【0324】

実施例207

(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - (5 - ホルミルフラン - 2 - イル)カルバモイル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン124mgをエタノール4mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム3.8mgを加え、室温で2時間攪拌した。溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、10分間攪拌した後、濃縮してエタノールを留去した。残渣に酢酸エチル及び水を加え分液し、有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール = 19 : 1)で精製することにより、下記第65表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (5 - ヒドロキシメチルフラン - 2 - イル)カルバモイルピペリジン68mgを得た。

30

【0325】

実施例208

(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - (5 - ホルミルフラン - 2 - イル)カルバモイル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン124mg、モルホリン44μl及び酢酸2.9μlをジクロロエタン4mlに溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド106mgを加え、室温で3時間攪拌した。溶液に炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、10分間攪拌した後、分液した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)で精製した。得られた油状物を4M塩酸 - 酢酸エチル溶液で処理することにより、下記第65表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル)

40

50

- N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (5 - モルホリノメチルフラン - 2 - イル) カルバモイルピペリジン塩酸塩 78 mg を得た。

【 0 3 2 6 】

実施例 2 0 9

(2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 197 mg を、トルエン 3.3 ml とジクロロメタン 0.4 ml の混液に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール 78 mg を加え、60 で 4 時間攪拌した。蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル 3.7 ml に溶解し、ヨウ化メチル 100 μl を加え、50 で 3 時間攪拌した。溶液を減圧濃縮した後、残渣にトルエン 3.6 ml、チオモルホリン 156 μl を加え、70 で 16 時間攪拌した。蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 1 : 2) で精製することにより、下記第 65 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - チオモルホリノカルボニルオキシピペリジン 197 mg を得た。

10

【 0 3 2 7 】

実施例 2 1 0 - 2 1 2

対応原料化合物を用いて、実施例 2 0 9 と同様に処理することにより、下記第 65 表記載の化合物を得た。

20

【 0 3 2 8 】

実施例 2 1 3

(2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - チオモルホリノカルボニルオキシピペリジン 62 mg をジクロロメタン 1.9 ml に溶解し、氷冷下、3 - クロロ過安息香酸 22 mg を加え、0 で 30 分間攪拌した。溶液に 0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 4 : 1) で精製することにより、下記第 65 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - オキシチオモルホリノ) カルボニルオキシピペリジン 63 mg を得た。

30

【 0 3 2 9 】

実施例 2 1 4

(2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - チオモルホリノカルボニルオキシピペリジン 79 mg をジクロロメタン 2.4 ml に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 68 mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。溶液に 0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 4 : 1) で精製することにより、下記第 65 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 4 - (1 , 1 - ジオキシチオモルホリノ) カルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 76 mg を得た。

40

【 0 3 3 0 】

実施例 2 1 5

(2 R , 4 S) - 1 - { N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル

50

) - 4 - (2 , 2 , 5 - トリメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 5 - イル) カルバモイル
 ピペリジン 78 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、氷冷下、2 M 塩酸水溶液 0 .
 5 ml を加え、15 分後に室温まで昇温して、さらに 30 分間攪拌した。溶液を飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾
 燥して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 2
 : 1) で精製することにより、下記第 66 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) -
 (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカル
 ボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 1 , 1 - ジ (ヒドロキシメ
 チル) エチル } カルバモイルピペリジン 64 mg を得た。

【 0 3 3 1 】

10

実施例 2 1 6

(2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメ
 チルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メ
 チルフェニル) ピペリジン 50 . 5 mg をジクロロメタン 1 ml に溶解し、氷冷下、メチ
 ルイソシアナート 25 . 3 mg を加え、室温まで昇温した後、30 分間攪拌した。溶液を
 水に注ぎ、ジクロロメタン層を分取し、水層を再びクロロホルムで抽出した。全有機層を
 飽和食塩水で洗浄し、乾燥して、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロ
 ロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製することにより、下記第 66 表記載の (2 R ,
 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル
 } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 -
 (3 - メチルウレイド) ピペリジン 47 . 9 mg を得た。

20

【 0 3 3 2 】

実施例 2 1 7

(2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメ
 チルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メ
 チルフェニル) ピペリジンと tert - ブチルイソシアナートを用いて、実施例 2 1 6 と
 同様に処理することにより、下記第 66 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R)
) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボ
 ニル - 4 - tert - ブチルウレイド - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペ
 リジンを得た。

30

【 0 3 3 3 】

実施例 2 1 8

(2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフルオロメ
 チルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メ
 チルフェニル) ピペリジン 50 . 5 mg をジクロロメタン 1 ml に溶解し、氷冷下、トリ
 エチルアミン 42 μ l とジメチルカルバモイルクロリド 18 μ l を加え、室温まで昇温し
 た後、一終夜攪拌した。溶液を水に注ぎ、ジクロロメタン層を分取し、水層を再びクロ
 ロホルムで抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥して、濃縮した。残渣をシリカ
 ゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 39 : 1) で精製することにより
 、下記第 66 表記載の (2 R , 4 S) - 1 - [N - { 1 - (R) - (3 , 5 - ビストリフル
 オロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 4 - (3 , 3 - ジメ
 チルウレイド) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 41 . 8 mg を
 得た。

40

【 0 3 3 4 】

実施例 2 1 9 - 2 2 4

対応原料化合物を用いて、実施例 2 1 6 あるいは実施例 2 1 8 と同様に処理することによ
 り、下記第 67 表記載の化合物を得た。

【 0 3 3 5 】

実施例 2 2 5

(1) (2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 1 - [N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフル

50

オロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン80mgを用いて、実施例216と同様に処理することにより、(2R,4S)-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(4-メチルピペラジノカルバモイル)ピペリジンを得た。

【0336】

(2)上記(1)で得た化合物を酢酸エチル1mlに溶解し、氷冷下、4M塩酸-酢酸エチル溶液0.5mlを加え氷冷下で30分間攪拌した。溶媒を留去した後、ジエチルエーテルを加え、析出した白色結晶をろ取することにより、下記第67表記載の(2R,4S)-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(4-メチルピペラジノカルバモイル)ピペリジン塩酸塩80mgを得た。

10

【0337】

実施例226

(2R,4S)-4-アミノ-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン100mgをジクロロメタン2mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン33μlとメチルククロホルム19μlを加え、氷冷下、30分間攪拌した。溶液を水に注ぎ、ジクロロメタン層を分取し、水層を再びジクロロメタンで抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥して、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製することにより、下記第66表記載の(2R,4S)-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシカルバモイルピペリジン80mgを得た。

20

【0338】

実施例227-229

対応原料化合物を用いて、実施例226と同様に処理することにより、下記第68表記載の化合物を得た。

【0339】

実施例230

2-エトキシ-エタノール22mgをアセトニトリル1.2mlに溶解し、N,N'-ジサクシイミジルカーボネート94mg、トリエチルアミン0.1mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をジクロロメタン0.8mlに溶解し、(2R,4S)-4-アミノ-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン80mg、トリエチルアミン33μlを加え、室温で30分間攪拌した。溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びジクロロメタンを加え抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥して、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製することにより、下記第68表記載の(2R,4S)-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-4-(2-エトキシエトキシ)カルバモイル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン85mgを得た。

30

40

【0340】

実施例231

3-ヒドロキシ-3-メチルブタノール及び(2R,4S)-4-アミノ-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジンを用いて、実施例230と同様に処理することにより、下記第68表記載の(2R,4S)-1-[N-{

50

1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプトキシ) カルバモイルピペリジンを得た。

【0341】

実施例 232

(1) (2R, 4S) - 1 - {N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ビニルスルホニルアミノピペリジン 119 mg をテトラフラン 1 ml に溶解し、室温でモルホリン 26 μl を加え、加熱還流した。5 時間後、モルホリン 26 μl を加え、さらに 2.5 時間加熱還流した。溶液を濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - モルホリノエチル) スルホニルアミノピペリジン 129 mg を得た。

10

【0342】

(2) 上記 (1) で得た化合物 34.1 mg をクロロホルム 1 ml に溶解し、4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 25 μl を加えて攪拌した後、濃縮することにより、下記第 69 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - モルホリノエチル) スルホニルアミノピペリジン塩酸塩 33.1 mg を得た。

20

【0343】

実施例 233 - 238

対応原料化合物を用いて、実施例 232 (1) 及び (2) と同様に処理することにより、下記第 69 表記載の化合物を得た。

【0344】

実施例 239

(2R, 4S) - 1 - {N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 101 mg をジメチルホルムアミド 1.6 ml とジクロロメタン 0.2 ml の混液に溶解し、これに (S) - (-) - 2 - ピロリドン - 5 - カルボン酸 39 mg、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 58 mg、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン 12 mg を加え、室温で 6 時間攪拌した後、60 で 4 日間攪拌した。溶液に 5% クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム : アセトン = 4 : 1 : 2 : 1) で精製することにより、下記第 70 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - {(2S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル} カルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 64 mg を得た。

30

40

【0345】

実施例 240

(1) (2R, 4S) - 1 - {N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 179 mg を、トルエン 3.2 ml とジクロロメタン 0.4 ml の混液に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール 69 mg を加え、60 で 3 時間攪拌した。蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル 3.2 ml に溶解し、ヨウ化メチル 88 μl を加え、50 で 3 時間攪拌した。溶液を濃縮した後、残渣にトルエン 3.2 ml、チアゾリジン 114 μl を加え、70 で 16 時間攪拌した。蒸留水を加え、クロロホルムで抽

50

出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 1 : 2）で精製することにより、(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1, 3 - テトラヒドロチアゾール - 3 - イル)カルボニルオキシピペリジン 141 mg を得た。

(2) 上記(1)で得た化合物 62 mg をジクロロエタン 2 ml に溶解し、氷冷下、3 - クロロ過安息香酸 22 mg を加え、0 で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン = 4 : 1）で精製することにより、下記第 70 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - オキソ - 1, 3 - テトラヒドロチアゾール - 3 - イル)カルボニルオキシピペリジン 42 mg を得た。

【0346】

実施例 241

(1) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 101 mg をトルエン 1.9 ml に溶解し、イソシアナト酢酸エチル 46 μl、酢酸 1 滴を加え、70 で 16 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 1 : 1）で精製することにより、(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - エトキシカルボニルメチルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 124 mg を得た。

(2) 上記(1)で得た化合物 106 mg をテトラヒドロフラン 1.35 ml とメタノール 0.15 ml の混液に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 92 μl を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶液を濃縮した後、10% クエン酸水溶液を加え、析出物をろ取り、水洗することにより、下記第 70 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシメチルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 92 mg を得る。

【0347】

実施例 242

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシメチルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 61 mg をジメチルホルムアミド 0.9 ml に溶解し、モルホリン 9 μl、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 15 mg、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 19 mg を加え、室温で一日攪拌した。溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 19 : 1）で精製することにより、下記第 70 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノカルボニルメチルアミノカルボニルオキシピペリジン 50 mg を得た。

【0348】

実施例 243

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 101 mg をトルエン 1.9 ml に溶解し、クロロホルムニソシアネート 37 μl を加え、室温で 10 分間攪拌した。これにジエチルアミン 2

10

20

30

40

50

0.7 μl を加え、室温で1時間攪拌した。溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 19 : 1）で精製することにより、下記第70表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - ジエチルアミノスルホニルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 116 mg を得た。

【0349】

実施例 244

(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン及び(S) - (-) - 2 - ピロリドン - 5 - カルボン酸を用いて、実施例239と同様に処理することにより、下記第71表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - {(2S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル}カルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジンを得た。

10

【0350】

実施例 245

(2R) - 4 - アミノ - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 264 mg、2 - ブロモピリジン 80 mg、酢酸パラジウム 12 mg、2, 2' - ビス(ジフェニルフォスフィノ) - 1, 1' - ビスナフチル 32 mg 及びナトリウム tert - ブトキシド 48 mg をトルエン 2 ml に溶解し、80 °C で16時間攪拌した。溶液を室温に冷却した後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製することにより、下記第71表記載の(a) (2R, 4S) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ピリジルアミノ)ピペリジン 68 mg 及び(b) (2R, 4R) - 1 - [N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ピリジルアミノ)ピペリジン 56 mg を得た。

20

30

【0351】

実施例 246 - 247

対応原料化合物を用いて、実施例245と同様に処理することにより、下記第71 - 72表記載の化合物を得た。

【0352】

実施例 248 - 249

対応原料化合物を用いて、実施例75と同様に処理することにより、下記第72 - 73表記載の化合物を得た。

【0353】

実施例 250

(1) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 800 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え、室温で3日間攪拌した。この反応液にクエン酸水溶液を加え、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。この溶液を濃縮して(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 700 mg を得た。

40

【0354】

50

(2) 上記(1)で得た化合物110mgをジメチルホルムアミドに溶解し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩96mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール30mg、40%アンモニア水溶液0.1mlを加えて、室温で3時間攪拌した。溶液に、クエン酸水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)で精製することにより、下記第73表記載の(2R, 4S)-4-アミノカルボニル-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン87mgを得た。

【0355】

実施例251-253

対応原料化合物を用いて、実施例250(1)及び(2)または実施例250(2)と同様に処理することにより、下記第73表記載の化合物を得た。

【0356】

実施例254

(1) (2R, 4S)-1-[N-{1-(R)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン2gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、四臭化炭素1.59g及びトリフェニルフォスフィン1.26gを加え、室温下、2時間攪拌した。溶液にジエチルエーテル80mlを加え、攪拌した後、析出した不溶物をろ去した。有機層を濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製することにより、(2R, 4R)-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-4-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン1.26gを得た。

【0357】

(2) 上記(1)で得た化合物1.14gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、チオ酢酸カリウム1.14gを加え、80℃で2時間攪拌した。溶液を室温まで冷却した後、クエン酸水溶液を酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製することにより、下記第74表記載の(2R, 4S)-4-アセチルチオ-1-[N-{1-(S)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン920mgを得た。

【0358】

実施例255-256

対応原料化合物を用いて、実施例254(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記第74表記載の化合物を得た。

【0359】

実施例257

(2R, 4S)-4-アセチルチオ-1-[N-{1-(R)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン880mgをメタノール10mlに溶解し、ヨウ化メチルと1M水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶液にクエン酸水溶液を加え中和した後、メタノールを留去した。残渣に酢酸エチル及び飽和食塩水を加え、分液し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製することにより、下記第74表記載の(2R, 4S)-1-[N-{1-(R)-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチルチオピペリジン560mgを得た。

【0360】

10

20

30

40

50

実施例 258 - 263

対応原料化合物を用いて、実施例 257 と同様に処理することにより、下記第 74 - 75 表記載の化合物を得た。

【0361】

実施例 264 - 270

対応原料化合物を用いて、実施例 213 と同様に処理することにより、下記第 76 - 77 表記載の化合物を得た。

【0362】

実施例 271 - 278

対応原料化合物を用いて、実施例 214 と同様に処理することにより、下記第 78 - 79 表記載の化合物を得た。

【0363】

実施例 279 - 312

対応原料化合物を用いて、実施例 138 と同様に処理することにより、下記第 80 - 86 表記載の化合物を得た。

【0364】

実施例 313

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - [{ (2S, 4R) - 4 - ベンジルオキシ - 1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - イルカルボニル } アミノ] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 361 mg を 4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 4.2 ml に加え、1 時間室温で攪拌した。溶液を濃縮して、残さにヘキサンを加え、結晶化した後、溶媒を除いた。残さにメチレンクロライド 4 ml、トリエチルアミン 0.158 ml、アセチルクロライド 0.36 ml を加え、氷温下で 1 時間攪拌した。溶液に氷水を加え、クロロホルムで分液した。有機層を分取し、乾燥後、濃縮した。残さにシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 49 : 1 19 : 1) にて精製することにより、下記第 86 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - [{ (2S, 4R) - 4 - ベンジルオキシ - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イルカルボニル } アミノ] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 304 mg を得た。

【0365】

実施例 314 - 317

対応原料化合物を用いて、実施例 313 と同様に処理することにより、下記第 86 - 87 表記載の化合物を得た。

【0366】

実施例 318

対応原料化合物を用いて、実施例 138 と同様に処理することにより、下記第 87 表記載の化合物を得た。

【0367】

実施例 319

(2R, 4S) - 4 - アミノ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 98 mg をトルエン 1.8 ml に溶解し、これに無水こはく酸 24 mg、トリエチルアミン 33 μl を加え、18 時間加熱還流した。室温に冷却後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) にて精製することにより、下記第 87 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2, 5 - ジオキソピロリジン) ピペリジン 79 mg を得た。

【0368】

10

20

30

40

50

実施例 320 - 330

対応原料化合物を用いて、実施例 209 と同様に処理することにより、下記第 88 - 90 表記載の化合物を得た。

【0369】

実施例 331

対応原料化合物を用いて実施例 113 と同様に処理することにより、下記第 91 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (エトキシカルボニルメチル) - ピペリジンを得た。

【0370】

実施例 332

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - エトキシカルボニルメチルピペリジン 2.03 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 450 mg を氷冷下加えて 1 時間攪拌した。水 2 ml をゆっくり加えて 10 分攪拌した後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えてさらに 10 分攪拌した。生成した白い沈殿物を除去し、ろ液にジエチルエーテルと水を加えて分液した。有機層を再度水洗した後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 3 : 2) で精製することにより、下記第 91 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン 830 mg を得た。

【0371】

実施例 333

対応原料化合物を用いて実施例 245 と同様に処理することにより、下記第 91 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - ピラジン - 2 - イルアミノ) ピペリジンを得た。

【0372】

実施例 334

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - ピラジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン 114 mg を N, N - ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、水素化ナトリウム (40% オイル混合物) 10 mg を氷冷下加え 5 分攪拌した後、ヨウ化メチル 0.013 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。溶液に水と酢酸エチルを加えて 10 分攪拌した後、分液した。有機層を食塩水で洗浄した後、乾燥、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15 1 : 1) で精製し下記第 91 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (N - ピラジン - 2 - イル - N - メチルアミノ) ピペリジン 98 mg を得た。

【0373】

実施例 335

(2R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 8.0 g をジクロロメタン 40 ml に溶解し、メチルアミンのエタノール溶液 (35%、約 8 M) 10 ml と酢酸 2 ml 及び水素化トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 4.24 g を加え室温で 16 時間攪拌した。溶液に 2 M 炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて 30 分攪拌した後、分液した。水層を再度クロロホルムで抽出した後、併せた有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸

10

20

30

40

50

エチル = 2 : 1) で精製することにより、(a) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メチルアミノピペリジン及び (b) (2R, 4R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メチルアミノピペリジンの混合物を得た。

【0374】

(2) 上記(1) で得られた混合物をジクロロメタン 40 ml に溶解し、ジ - tert - プチルジカーボネート 4.4 g を加え室温で 16 時間攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ) ピペリジン 4.2 g を得た。

10

【0375】

(3) 上記(2) で得られた化合物を 4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液で処理した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液で結晶化することにより、下記第 91 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - メチルアミノピペリジン塩酸塩 3.6 g を得た。

【0376】

実施例 336

(1) (2R, 4S) - 4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジン 2.12 g を用いて、実施例 248 と同様に処理することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 3.8 g 得た。

20

【0377】

(2) 上記(1) で得られた化合物を実施例 250 (1) と同様に処理することにより、下記第 91 表記載の化合物 (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 2.3 g を得た。

30

【0378】

実施例 337 - 340

対応原料化合物を用いて、実施例 250 (2) と同様に処理することにより、下記第 91 表記載の化合物を得た。

【0379】

実施例 341

(1) 4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンと対応原料化合物を用いて、実施例 248 と同様に処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - エトキシカルボニルピペリジンを得た。

40

【0380】

(2) 上記(1) で得られた化合物を用いて、実施例 250 (1) と同様に処理することにより、下記第 92 表記載の (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを得た。

【0381】

実施例 342 - 349

50

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン及び対応する原料化合物を用いて、実施例250(2)と同様に処理することにより、下記第92 - 93表記載の化合物を得た。

【0382】

実施例350

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン1.62gをテトラヒドロフラン12mlに溶解し、ボランのジメチルスルフィド錯体(約10M)を2ml氷冷下で滴下し、室温で16時間攪拌した。反応溶液にメタノール10mlを加えて0.5時間攪拌した。発泡が終了した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール = 9 : 1)で精製することにより、下記第93表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシメチルピペリジン1.32gを得た。

10

【0383】

実施例351 - 352

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシメチルピペリジン及び対応原料化合物を用いて、実施例209と同様に処理することにより、下記第93表記載の化合物を得た。

20

【0384】

実施例353

4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジンおよび対応原料化合物を用いて、実施例341と同様に処理することにより、下記第94表記載の化合物(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジンを得た。

30

【0385】

実施例354 - 365

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン及び対応原料化合物を用いて、実施例250(2)と同様に処理することにより、下記第94 - 95表記載の化合物を得た。

【0386】

実施例366

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン132mgをジクロロメタン2mlに溶解し、シュウ酸ジクロリド0.027ml及びN, N - ジメチルホルムアミド1滴を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣に、テトラヒドロフラン2.5ml及び2 - アミノピラジン0.12mlを加えて室温で16時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)で精製することにより下記第96表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ピラジリアミノカルボニル)ピペリジン63mgを得た。

40

【0387】

実施例367

50

(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 4 - カルボキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジンを用いて実施例350と同様に処理することにより、下記第96表記載の(2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル} - N - メチル]アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシメチルピペリジンを得た。

【0388】

実施例368

実施例268で得られた化合物1.07gをトルエン20mlと無水酢酸20mlに溶解し、酢酸ナトリウム165mgを加え加熱還流下で16時間攪拌した。室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液を少しずつ泡が出なくなるまで加えた。水と酢酸エチルを加えて分液し水層を酢酸エチルで再度抽出した。併せた有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、下記第97表記載の(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - アセトキシメチルチオピペリジン980mgを得た。

10

【0389】

実施例369

(2R, 4S) - 4 - アセトキシメチルチオ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジンを用い実施例214と同様に処理することにより、下記第97表記載の(2R, 4S) - 4 - アセトキシメチルスルホニル - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジンを得た。

20

【0390】

実施例370

(2R, 4S) - 4 - アセトキシメチルスルホニル - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン200mgをテトラヒドロフラン10mlと2M水酸化ナトリウム水溶液5mlに溶解し室温で3時間攪拌した。反応溶液を2M塩酸で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を乾燥、減圧濃縮することにより、下記第97表記載の(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシスルフィニルピペリジン80mgを得た。

30

【0391】

実施例371

実施例261で得られた化合物130mgをアセトニトリル2.5mlに溶解し、ヨウ化メチル0.5mlを加えて、50℃で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、下記97表記載のヨウ化(2R, 4S) - [1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン - 4 - イル]ジメチルスルホニウム117mgを得た。

40

【0392】

実施例372

(2R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - ヒドロキシプロピル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン10.7gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、ピリジン20mlと無水酢酸20mlを加え室温で5時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加えて1時間攪拌した後、分液した。有機層を2回水洗後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をエタノール100mlに溶解し水素化ホウ素ナトリウム1.5gを氷冷下

50

で加え 0.5 時間攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え 30 分攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に水を加えてクロロホルムで 2 回抽出した。併せた有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 9 : 1）で精製することにより、下記第 98 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3 - アセトキシプロピル) - N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル)} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 9.6 g を得た。

【0393】

実施例 373 - 376

(2R, 4S) - 1 - {N - (3 - アセトキシプロピル) - N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル)} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンと対応する原料化合物を用いて、実施例 209 と同様に処理することにより、下記 98 表記載の化合物を得た。

10

【0394】

実施例 377

(2R, 4S) - 1 - {N - (3 - アセトキシプロピル) - N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル)} アミノカルボニル - 4 - エチルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 600 mg をメタノール 5 ml に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に 2 M 塩酸水溶液を加え中和し、クロロホルムで 2 回抽出した。併せた有機層を乾燥、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 9 : 1）で精製することにより、下記第 99 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)} アミノカルボニル - 4 - エチルアミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 550 mg を得た。

20

【0395】

実施例 378 - 381

対応原料化合物を用いて、上記実施例 377 と同様に処理することにより、下記第 98 表記載の化合物を得た。

【0396】

実施例 382

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)} アミノカルボニル - 4 - チオモルホリノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを用いて、実施例 213 と同様に処理することにより、下記第 99 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)} アミノカルボニル - 4 - (1 - オキシチオモルホリノ) カルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジンを得た。

30

【0397】

実施例 383

(1) (2R, 4S) - 1 - {N - アセトキシプロピル - N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル)} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 254 (1) 及び (2) と同様に処理することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - アセトキシプロピル - N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル)} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - アセチルチオピペリジンを得た。

40

【0398】

(2) 上記 (1) で得られた化合物を用いて、実施例 257 と同様に処理することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - ヒドロキシプロピル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 -

50

(2-iso-プロピルチオ)ピペリジンを得た。

【0399】

(3) 上記(2)で得られた化合物を用いて、実施例213と同様に処理することにより、下記第99表記載の(2R, 4S)-1-{N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-ヒドロキシプロピル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(iso-プロパン-2-スルフィニル)ピペリジンを得た。

【0400】

実施例384

(2R, 4S)-1-{N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-ヒドロキシプロピル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(2-iso-プロピルチオ)ピペリジンを用いて、実施例214と同様に処理することにより、下記第99表記載の(2R, 4S)-1-{N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-ヒドロキシプロピル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(iso-プロパン-2-スルホニル)ピペリジンを得た。

10

【0401】

実施例385

(2R, 4S)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン148mgと対応する原料化合物を用いて、参考例6と同様に処理することにより、下記第100表記載の(2R, 4S)-1-{N-(3, 5-ジメチルベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン36mgを得た。

20

【0402】

実施例386

対応原料化合物を用いて、実施例385と同様に処理することにより、下記第100表記載の(2R, 4S)-1-{N-(3, 5-ジクロロベンジル)-N-メチル}アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジンを得た。

【0403】

実施例387

(2R, 4S)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(2-アセトキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン塩酸塩676mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、0.28mlにトリエチルアミンを加えて30分攪拌した。反応溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール330mgを加え、65℃で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をクロロホルム5mlに溶解した。溶液を水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥した。溶液を減圧下、濃縮後、残渣をアセトニトリル5mlに溶解した。溶液にヨウ化メチル1mlを加えて60℃で2時間攪拌して溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン20mlに溶解し、N-{1-(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-2-ヒドロキシエチル}-N-メチルアミン600mgとトリエチルアミン0.5mlを加えて70℃で3時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製することにより、下記第101表記載の化合物(a)(2R, 4S)-4-(2-アセトキシエチルアミノカルボニルオキシ)-1-[N-{1-(S)-(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-2-ヒドロキシエチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン及び(b)(2R, 4S)-4-(2-アセトキシエチルアミノカルボニルオキシ)-1-[N-{1-(R)-(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)-2-ヒドロキシエチル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジンの混合物780mgを得た。

30

40

【0404】

50

実施例 388

実施例 387 で得られた化合物 122 mg をメタノール 2 ml に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を 6 M 塩酸水溶液で中和し、溶媒を留去した。残渣にクロロホルムと水を加え分液した。水層を再度クロロホルムで抽出し、併せた有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣を真空乾燥し下記 101 表記載の化合物 (a) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (S) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン及び (b) (2R, 4S) - 1 - [N - {1 - (R) - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル} - N - メチル] アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジンの混合物 88 mg を得た。

【0405】

実施例 389

(1) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 4.92 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、溶液に室温で 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 2.43 g を加え、1.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで分液、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - イミダゾリルカルボニルオキシ) ピペリジン 5.99 g を得た。

【0406】

(2) 上記 (1) で得られた化合物 1.17 g をトルエン 12 ml - N, N - ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に溶解し、室温でエチルニペコテート 0.925 ml を加え、一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 39 : 1) で精製することにより、下記第 102 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - (4 - エトキシカルボニルピペリジノカルボニルオキシ) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 1.24 g を得た。

【0407】

実施例 390

実施例 389 で得られら化合物 1.08 g をエタノール 15 ml に溶解し、室温で水酸化カリウムの 1 M エタノール溶液 4.8 ml を加え、50 °C まで昇温後、3 時間攪拌した。反応溶液に 2 M 塩酸水溶液を加え、エタノールを留去、水を加え、クロロホルムで分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、下記第 102 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - (4 - カルボキシピペリジノカルボニルオキシ) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 1.05 g を得た。

【0408】

実施例 391

実施例 390 で得られた化合物 64.8 mg とエタノールアミン 18.6 mg をジクロロメタン 1 ml に溶解し、室温で 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 48.6 mg を加え、室温にて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタンで分液、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製することにより、下記第 102 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - {4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル)

10

20

30

40

50

ピペリジノカルボニルオキシ } ピペリジン 17.8 mg を得た。

【0409】

実施例 392 - 398

実施例 390 で得られた化合物と対応原料化合物を用いて、実施例 391 と同様に処理することにより、下記第 102 - 103 表記載の化合物を得た。

【0410】

実施例 399

(1) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - イミダゾリルカルボニルオキシ) ピペリジン 1.17 g をトルエン 12 ml に溶解し、室温で 4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン 1.14 g を加え、三日間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノカルボニルオキシ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 0.89 g を得た。

10

【0411】

(2) 上記 (1) で得られた化合物 890 mg をメタノール 10 ml に溶解し、パラジウム炭素 400 mg および濃塩酸 1 滴を加え、水素雰囲気下、室温で 4.5 時間攪拌する。反応溶液をろ過し、ろ液を留去した後、残渣を結晶化 (酢酸エチル - ヘキサン) することにより、(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピペリジニル) アミノカルボニルオキシピペリジン 802 mg を得た。

20

【0412】

(3) 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタン酸 14.2 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、室温で 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 21.1 mg を加え、室温にて一終夜攪拌した。反応溶液に、上記 (2) で得られた化合物 61.9 mg を加え、更に一終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで分液、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製することにより、下記第 104 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - {1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチリル) ピペリジン - 4 - イル} アミノカルボニルオキシピペリジン 57.5 mg を得た。

30

【0413】

実施例 400 - 402

実施例 399 (2) で得られた化合物と対応原料化合物を実施例 399 (3) と同様に処理することにより、下記第 104 表記載の化合物を得た。

【0414】

実施例 403

参考例 11 (2) で得られた化合物を実施例 2 と同様に処理して得られた (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - エチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを対応原料化合物を実施例 209 と同様に処理することにより、下記第 105 表記載の化合物を得た。

40

【0415】

実施例 404

対応原料化合物を実施例 209 と同様に処理することにより、下記第 105 表記載の化合物を得た。

【0416】

実施例 405

50

実施例 404 で得られた化合物を実施例 213 と同様に処理することにより、下記第 105 表記載の化合物を得た。

【0417】

実施例 406

実施例 404 で得られた化合物を実施例 214 と同様に処理することにより、下記第 105 表記載の化合物を得た。

【0418】

実施例 407 - 413

対応原料化合物を実施例 257 と同様に処理することにより、下記 106 - 107 記載の化合物を得た。

【0419】

実施例 414

(2R, 4S) - 4 - アセチルチオ - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 1 . 17 g をメタノール 50 ml に溶解し、室温で 2 - プロモエチルカルバミン酸 tert - ブチルエステル 1 . 17 g を加えた後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml を滴下した。反応溶液を 5 分間攪拌後、溶媒を留去、ジクロロメタンで分液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、下記第 107 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 4 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノエチルチオ) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 710 mg を得た。

【0420】

実施例 415

(1) 実施例 414 で得られた化合物 681 mg に、氷温下で 4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 2 ml を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出、乾燥、留去することにより、(2R, 4S) - 4 - (2 - アミノエチルチオ) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン・塩酸塩 612 mg を得た。

【0421】

(2) 上記 (1) で得られた化合物 55 . 2 mg とグリコール酸 9 . 1 mg を N , N - ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 24 . 9 mg および N - ハイドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 19 . 9 mg を加え、室温にて一終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製することにより、下記第 107 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 2 - (ヒドロキシアセチルアミノ) エチルチオ } ピペリジン 28 . 8 mg を得た。

【0422】

実施例 416 - 419

実施例 414 で得られた化合物と対応原料化合物を実施例 416 と同様に処理することにより、下記第 108 表記載の化合物を得た。

【0423】

実施例 420

実施例 415 (1) で得られた化合物 55 . 2 mg を N , N - ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール 9 . 1 mg を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をアセトニトリル 1 ml に溶解し、ヨウ化メタン 0 . 025 ml を加え、50 で一終夜

10

20

30

40

50

攪拌後、更にヨウ化メタン 0.025 ml を加え、同温で一終夜攪拌した。N, N - ジメチルホルムアミドおよびヨウ化メタンを留去後、トルエン 1 ml およびモルホリン 0.040 ml を加え、室温で 5 日間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで分液、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 19 : 1）で精製することにより、下記第 108 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - モルホリノカルボニルアミノエチルチオ) ピペリジン 38.0 mg を得た。

【0424】

実施例 4 2 1

実施例 4 1 5 (1) で得られた化合物と対応原料化合物を実施例 4 2 0 と同様に処理することにより、下記第 108 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) カルボニルアミノエチルチオ } ピペリジンを得た。

【0425】

実施例 4 2 2

対応原料化合物を実施例 2 1 3 と同様に処理することにより、下記第 108 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 4 - (2 - メチルスルフィニルエチルアミノカルボニル) ピペリジノカルボニルオキシ } ピペリジンを得た。

【0426】

実施例 4 2 3

対応原料化合物を実施例 2 1 4 と同様に処理することにより、下記第 108 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 4 - (3 - メチルスルホニルプロピルアミノカルボニル) ピペリジノカルボニルオキシ } ピペリジンを得た。

【0427】

実施例 4 2 4 - 4 2 5

対応原料化合物を用いて、実施例 2 0 9 と同様に処理することにより、下記第 109 表記載の化合物を得た。

【0428】

実施例 4 2 6

(2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルチオエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン 82.0 mg をジクロロメタン 1.5 ml に溶解し、室温で m - クロロ過安息香酸 99.5 mg を加え、1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで分液、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 19 : 1）で精製することにより、下記第 109 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - メチルスルホニルエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン 48.6 mg を得た。

【0429】

実施例 4 2 7

(2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (3 - メチルチオプロピルアミノカルボニルオキシ) ピペリジンを実施例 4 2 6 と同様に処理することにより、

10

20

30

40

50

より、下記第109表記載の(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (3 - メチルスルホニルプロピルアミノカルボニルオキシ)ピペリジンを得た。

【0430】

実施例428 - 431

対応原料化合物を実施例169と同様に処理することにより、下記第110表記載の化合物を得た。

【0431】

実施例432 - 433

対応原料化合物を実施例213と同様に処理することにより、下記第111表記載の化合物を得た。

【0432】

実施例434 - 435

対応原料化合物を実施例214と同様に処理することにより、下記第111表記載の化合物を得た。

【0433】

実施例436

イミダゾール - 1 - カルボン酸 N - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - N - (2 - メトキシエチル)アミド130mgをアセトニトリル2.8mlに溶解し、これにヨウ化メチル411μlを加え、50 で3時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン2.7mlに懸濁し、これに(2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン89mg、トリエチルアミン50μlを加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液に5%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1)にて精製することにより、下記第112表記載の(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - (2 - メトキシエチル)}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン63mgを得る。

【0434】

実施例437

2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン94mgをジクロロメタン2.7mlに溶解し、これにヨウ化3 - [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - メチル - カルバモイル] - 1 - メチル - 3H - イミダゾール - 1 - イウム163mg、トリエチルアミン50μlを加え、室温で18時間攪拌する。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1)にて精製することにより、下記第112表記載の1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン84mgを得た。

【0435】

実施例438

イミダゾール - 1 - カルボン酸 N - [(S) - 1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル)エチル] - N - メチルアミド201mgをアセトニトリル5.2mlに溶解し、これにヨウ化メチル137μlを加え、50 で3時間攪拌した後、反応溶液を濃縮した。残渣をジクロロメタン4.5mlに溶解し、これに4 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイルオキシ) - 2 - フェニルピペリジン132mg、トリエチルアミン84μlを加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液に5%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽

10

20

30

40

50

出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン = 4 : 1）にて精製することにより、下記第 112 表記載の (2R, 4R) - 1 - [N - { (S) - 1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル] アミノカルボニル - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) - 2 - フェニルピペリジン 75 mg を得た。

【0436】

実施例 439

(1) イミダゾール - 1 - カルボン酸 1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチルエステル 127 mg をアセトニトリル 3 ml に溶解し、これにヨウ化メチル 448 μl を加え、50 で 3 時間攪拌した後、反応溶液を濃縮した。残渣をジクロロメタン 2.7 ml に懸濁し、これに酢酸 2 - [(2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イルオキシカルボニルアミノ] エチルエステル 102 mg、トリエチルアミン 50 μl を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）にて精製することにより、(2R, 4S) - 4 - (2 - アセトキシエチルアミノカルボニルオキシ) - 1 - { (S) - 1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } オキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 43 mg を得た。

MS (m/z) : 623 [M⁺ + 1]。

【0437】

(2) 上記 (1) で得られた 43 mg をテトラヒドロフラン 0.9 ml とメタノール 0.1 ml の混液に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 103 μl を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 19 : 1）にて精製することにより、下記第 112 表記載の (2R, 4S) - 1 - { (S) - 1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } オキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン 37 mg を得た。

【0438】

実施例 440

(2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル) フェニル - 4 - ヒドロキシピペリジン 50 mg を N, N - ジメチルホルムアミド 2.4 ml に溶解し、窒素気流下、室温下でトリエチルアミン 0.044 ml と N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル - アミノカルボニルクロライド 99.3 mg を加えた。反応溶液を室温にて 21 時間攪拌した。反応溶液を水にあけ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 1 : 2）で精製することにより、下記第 113 表記載の (2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 128 mg を得た。

【0439】

実施例 441

(2R, 4S) - 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 560 mg をジクロロメタン 2.0 ml に溶解し、窒素気流下、氷冷下でピリジン 0.22 ml とクロロギ酸フェニル 0.314 ml のジクロロメタン 1.5 ml 溶液を加えた。反応溶液を 0 ~ 5 にて 3.5 時間攪拌し、さらに室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を水にあけ、ジクロロメタンを加え 2 回抽出した。有機層を合わせて、1 M 塩酸水溶液で 2 回洗浄、さらに飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド 1.1 ml に溶解し、窒素気流下、室温下でエタノールアミン 0.274 m

10

20

30

40

50

1を加え、60にて26時間攪拌した。反応溶液を水にあけ、酢酸エチルを加え2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝39：1）で精製することにより、下記第113表記載の(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン493mgを得た。

【0440】

実施例442

(2R) - 4 - アミノ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン1.0gをジクロロメタン8mlに溶解し、トリエチルアミン0.31mlとジ - tert - ブチルオキシカーボネート466mgを加え16時間室温で攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出する。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、下記第113表記載の(a)(2R, 4R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノピペリジン481mgおよび(b)(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノピペリジン516mgを得た。

10

20

【0441】

実施例443

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノピペリジン700mgを酢酸エチル3.5mlに溶解し、氷冷下で4M塩酸 - 酢酸エチル溶液3.5mlを加え、氷冷下で30分間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、ろ取する。ろ取した物にクロロホルム、2M水酸化ナトリウム水溶液を加え分液、水層をクロロホルムにて抽出した。全有機層を乾燥、濃縮することにより、下記第113表記載の(2R, 4S) - 4 - アミノ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン489mgを得た。

30

【0442】

実施例444 - 449

対応原料化合物を用いて、実施例138と同様に処理することにより、下記第114表記載の化合物を得た。

【0443】

実施例450 - 451

対応原料化合物を用いて、実施例102(1)と同様に処理することにより、下記第114表記載の化合物を得た。

40

【0444】

実施例452 - 469

対応原料化合物を用いて、実施例250(2)と同様に処理することにより、下記第115 - 117表記載の化合物を得た。

【0445】

実施例470

(2R, 4S) - 4 - アミノ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩52.8mgのジクロロメタン溶液1mlに、室温でトリエチルアミン0.017ml、カルボジイミダゾール24.3mgを加え、30分間攪拌した。反応液に水を加

50

え、ジクロロメタンで分液、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣のアセトニトリル溶液 1 ml にヨウ化メチル 0.025 ml を加え 60 で一終夜攪拌後、減圧下、溶媒と過剰の試薬を留去した。残渣のトルエン - アセトニトリル (7 : 3) 溶液 1 ml にアミノエタノール 24.4 mg を加え、30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで分液、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、下記第 118 表記載の (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) カルボニルアミノ) ピペリジン 53.1 mg を得た。

【0446】

実施例 471 - 480

対応原料化合物を用いて、実施例 470 と同様に処理することにより、下記第 118 - 119 表記載の化合物を得た。

【0447】

実施例 481

(2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 490 mg と 2 - (2 - アミノエチルアミノ) エタノール 312 mg のジクロロメタン溶液 10 ml に、室温で酢酸 0.086 ml およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 669 mg を加え、一終夜攪拌する。反応液に水を加え、クロロホルムで分液、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去することにより (2R, 4RS) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - {2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エチルアミノ} ピペリジン 581 mg ((2R, 4S) : (2R, 4R) = 74 : 26) を得た。得られた化合物 116 mg のジクロロメタン溶液 2 ml に、室温で 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 39 mg を加え、40 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、下記第 120 表記載の (a) (2R, 4S) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - {3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル} ピペリジン 75.5 mg および (b) (2R, 4R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - {3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル} ピペリジン 22.6 mg を得た。

【0448】

実施例 482 - 486

対応原料化合物を用いて、実施例 481 と同様に処理することにより、下記第 120 - 122 表記載の化合物を得た。

【0449】

実施例 487

エチレングリコール 12.4 mg のジクロロメタン溶液 1 ml に、室温で 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 32.4 mg を加え、室温にて 7.5 時間攪拌後、(2R, 4S) - 4 - アミノ - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン 52.8 mg およびトリエチルアミン 0.021 ml を加え、4 終夜攪拌した。反応液を減圧下、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより、下記第 123 表記載の (2R, 4R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル} アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシカルボニルアミノ) ピペリ

10

20

30

40

50

ジン 16.4 mg を得た。

【0450】

実施例 488

(1) トリホスゲン 58 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、これに [2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチルテトラゾール-1-イル)ベンジル]メチルアミン 138 mg およびトリエチルアミン 201 μ l をジクロロメタン 2 ml に溶解したものを、-60 で滴下し、0 に昇温した。反応液を濃縮した後、残渣をジクロロメタン 2 ml に溶解し、これに (2R, 4S)-4-(2-アセチルオキシエチルアミノカルボニルオキシ)-2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)ピペリジン 135 mg およびトリエチルアミン 84 μ l をジクロロメタン 2 ml に溶解したものを滴下し、室温で1日攪拌する。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：アセトン=10：1)にて精製することにより、(2R, 4S)-4-(2-アセチルオキシエチルアミノカルボニルオキシ)-1-[N-{2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチルテトラゾール-1-イル)ベンジル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)ピペリジン 44 mg を得た。

10

MS (m/z) : 652 [M⁺ + 1]。

(2) (2R, 4S)-4-(2-アセチルオキシエチルアミノカルボニルオキシ)-1-[N-{2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチルテトラゾール-1-イル)ベンジル}-N-メチル]アミノカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)ピペリジン 44 mg をテトラヒドロフラン 0.8 ml とメタノール 0.1 ml の混液に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 101 μ l を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=19：1)にて精製することにより、下記第124表記載の(2R, 4S)-2-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-[N-{2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチルテトラゾール-1-イル)ベンジル}-N-メチル]アミノカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン 36 mg を得る。

20

MS (m/z) : 610 [M + H]⁺。

【0451】

30

参考例 1

マグネシウム 14.2 g、2-プロモ-5-フルオロトルエン 93.1 g、テトラヒドロフラン 500 ml から調整したグリニヤール溶液に -20、窒素気流下で4-メトキシピリジン 50 ml を滴下した。滴下終了後、同温にて20分攪拌した。さらに、反応液を -50 に冷却し、-40 以下を保ちながらベンジルクロロカーボネート 85 ml を滴下した。滴下終了後、反応液をゆっくりと昇温し、-15 で氷 200 g を加え30分攪拌した。さらに、5 M クエン酸水溶液 200 ml を加え室温で1時間攪拌した。反応液から、テトラヒドロフランを減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル 200 ml を加え2回抽出した。有機層を合わせて、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルで濾取洗浄し、下記第125表記載の1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン 146.5 g を得た。

40

【0452】

参考例 2

1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン 190 g を酢酸 4600 ml に溶解し、亜鉛末 91 g を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液から不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル 400 ml を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2：1)にて精製し、下記第125表記載

50

の 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 1 6 6 g を得た。

【 0 4 5 3 】

参考例 3

1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 1 3 2 g に、メタノール 6 5 0 m l、トリメトキシメタン 8 4 m l および強酸性樹脂 I R - 1 2 0 (オルガノ株式会社製) 2 g を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液から不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去し、下記第 1 2 5 表記載の 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシ - ピペリジン 1 4 6 g を得た。

10

【 0 4 5 4 】

参考例 4

1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシ - ピペリジン 3 0 g および 1 0 % パラジウム - 炭素 3 . 0 g をエタノール 3 0 0 m l に加え、水素雰囲気下室温にて 3 時間攪拌した。反応液から不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル 3 0 0 m l を加えた。氷冷下、4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 2 0 m l をゆっくりと滴下した。結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄した。乾燥後、ジクロロメタン - 炭酸ナトリウム水に加え、攪拌した。有機層を分離後、水層をジクロロメタンにて再抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、下記第 1 2 5 表記載の 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシピペリジン 1 6 . 7 g を得た。

20

【 0 4 5 5 】

参考例 5

2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシピペリジン 1 0 . 1 g と L - N - アセチルバリン 3 . 1 8 g の酢酸エチル 1 3 0 m l 懸濁液にメタノール 3 5 m l を加え、過熱溶解させた後、室温で放冷した。3 . 5 時間後に析出結晶を濾取、酢酸エチル 2 0 m l にて洗浄、得られた結晶を減圧下に乾燥した。次にクロロホルム 5 0 m l を加え、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 3 0 m l、飽和食塩水溶液 3 0 m l で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にエーテルを加え、析出した結晶を更に減圧下に濃縮することにより、下記第 1 2 5 表記載の (2 R) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシピペリジン 2 . 9 4 g (光学純度 : 9 7 . 0 % e e) を得た。

30

【 0 4 5 6 】

参考例 6

N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチルアミン 5 . 0 g のテトラヒドロフラン溶液 3 6 m l に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 3 . 4 7 g を加え、6 5 にて 2 0 分間攪拌した。溶媒を留去した後、ジクロロメタンを加え、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をアセトニトリル 2 6 m l に溶解し、ヨウ化メチル 4 . 8 4 m l を加えて 6 0 にて 2 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン 8 0 m l に溶解し、氷冷下、2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシピペリジン 5 . 1 7 g、トリエチルアミン 3 m l を加えて室温下で 2 時間攪拌した。反応液を水にあけ、分液、水層をジクロロメタンにて抽出し、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 3) で精製することにより、下記第 1 2 6 表記載の 1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシピペリジン 9 . 7 g を得た。

40

【 0 4 5 7 】

参考例 7

1 - { N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシピペリジン 9 . 7

50

g をテトラヒドロフラン 180 ml に溶解し、氷冷下、1 M 硫酸水溶液 70 ml を加え、室温下 1 時間攪拌した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液にて pH を 8 ~ 9 に調整後、テトラヒドロフランを留去し、残渣に水と酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルにて抽出し、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて白色結晶を濾取することにより、下記第 126 表記載の 1 - { N - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキシピペリジン 7 . 86 g を得た。

【 0458 】

参考例 8

N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチルアミン 3 . 91 g のテトラヒドロフラン溶液 60 ml に 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール 2 . 34 g を加え、40 にて終夜攪拌した。反応液から溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去して得られる白色結晶をジイソプロピルエーテルにて濾取した。得られた白色結晶をアセトニトリル 60 ml に溶解し、ヨウ化メチル 3 . 4 ml を加えて 60 にて 2 時間反応した後、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン 40 ml に溶解し、氷冷下、2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 , 4 - ジメトキシピペリジン 3 . 47 g、トリエチルアミン 3 . 82 ml を加えて室温下終夜攪拌した。反応液を水にあげ、分液し、水層をジクロロメタンにて抽出した。全有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をテトラヒドロフラン 90 ml に溶解し、氷冷下、1 M 硫酸水溶液 30 ml を加え、室温下 5 時間攪拌した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液にて pH を 8 ~ 9 に調整後、テトラヒドロフランを留去、残渣に水と酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルにて抽出した。全有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、下記第 126 表記載の (2R) - 1 - { N - { 1 - (S) - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル } - N - メチル } アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキシピペリジン 2 . 12 g を得た。

【 0459 】

参考例 9 - 11

対応の原料化合物を用いて、参考例 8 と同様に処理することにより、下記第 126 表記載の化合物を得た。

【 0460 】

参考例 12

1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキシピペリジン 16 . 7 g をエタノール 140 ml に溶解し、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド 3 . 74 g、酢酸ナトリウム 4 . 41 g を加えて室温下で 2 時間攪拌した。エタノールを留去し、残渣に水、酢酸エチルを加え分液、水層を酢酸エチルにて抽出、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をメタノール 500 ml に溶解し、塩化ニッケル六水和物 23 . 2 g を加え攪拌後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 3 . 7 g をゆっくり加え、氷冷下で 4 時間攪拌した。メタノールを留去し、残渣にアンモニア水、ジクロロメタンを加え、室温下で一時間攪拌した。反応液を分液、水層をジクロロメタンにて抽出、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をジクロロメタン 480 ml に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン 8 . 2 ml、プロピオニルクロライド 5 . 1 ml を加えて氷冷下で 1 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水にあげ分液、水層をジクロロメタンにて抽出、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、下記第 127 表記載の (a) トランス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - プロパノイルアミノピペリジン 6 . 43 g および (b) シス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - プロパノイルアミノピペリジン 5 . 65 g を得た。

10

20

30

40

50

【0461】

参考例13

1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン及びイソブチロイルクロリドを用いて、参考例12と同様に処理することにより、下記第128表記載の(a)トランス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - イソブタノイルアミノピペリジンおよび(b)シス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - イソブタノイルアミノピペリジンを得た。

【0462】

参考例14

トランス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - プロパノイルアミノピペリジン 1.73 g をエタノール 17 ml に溶解し、水素気流下で、パラジウム - 炭素 (50.9% 水分) 280 mg を加えて室温下で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、エタノールを留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 5 : 2) で精製することにより、下記第129表記載のトランス - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - プロパノイルアミノピペリジン 772 mg を得た。

【0463】

参考例15 - 17

対応原料化合物を用いて、参考例14と同様に処理することにより、下記第129 - 130表記載の化合物を得た。

【0464】

参考例18

1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 110 g をエタノール 900 ml に溶解し、ヒドロキシルアミンハイドロクロライド 24.8 g、酢酸ナトリウム 29.3 g、を加えて室温下で5時間攪拌した。エタノールを留去し、残渣に水、酢酸エチルを加え分液、水層を酢酸エチルにて抽出、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をメタノール 2.4 l に溶解し、塩化ニッケル六水和物 92.5 g を加え攪拌後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 18.4 g をゆっくり加え、氷冷下で4時間攪拌した。メタノールを留去し、残渣にアンモニア水、ジクロロメタン、を加え、室温下で一時間攪拌した。反応液を分液、水層をジクロロメタンにて抽出、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した。残渣をジクロロメタン 1.2 l に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン 45.2 ml、ジ - tert - ブチルジカルボネート 74.5 ml を加えて室温下で一時間攪拌した。反応液を飽和食塩水にあげ分液、水層をジクロロメタンにて抽出、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、下記第131表記載の(a)トランス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 36.7 g および(b)シス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 37.9 g を得た。

【0465】

参考例19

シス - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 37.0 g をエタノール 350 ml に溶解し、水素気流下で、パラジウム - 炭素 (50.9% 水分) 5.5 g を加えて室温下で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、エタノールを留去することにより、下記第132表記載のシス - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノピペリジン 25.8 g を得た。

【0466】

10

20

30

40

50

参考例 2 0

3 - ヒドロキシル - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピオン酸 1.34 g とアセトンジメチルアセタール 13 ml に、室温で p - トルエンスルホン酸一水和物 95 mg を加え、6 時間攪拌する。更に p - トルエンスルホン酸一水和物 95 mg を加え、一終夜攪拌する。溶液を濃縮した後、水に注ぎ、抽出した。水層をクロロホルムにて抽出した後、全有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 19 : 1）で精製することにより、下記第 132 表記載の 2, 2, 5 - トリメチル - [1, 3]ジオキソラン - 5 - カルボン酸 333 mg を得た。

【0467】

参考例 2 1

2 - クロロイソニコチン酸 31.5 g をテトラヒドロフラン 400 ml に溶解し 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 32.5 g を加え、氷冷下、1 時間攪拌した。この溶液にエタノール 50 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮した後、酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、した後、残渣を真空乾燥することにより、下記第 132 表記載の 2 - クロロイソニコチン酸エチルエステル 35.6 g を得た。

【0468】

参考例 2 2

2 - クロロイソニコチン酸エチルエステル 20 g と 2 - メチル - 4 - フルオロフェニルボロン酸 20 g をトルエン 250 ml とエタノール 50 ml の混合溶媒に溶解し、パラジウムテトラキストリフェニルフォスフィン 5.8 g と 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 250 ml を加え、50 - 70 で 2 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を再度水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1）で精製することにより、下記第 132 表記載の 4 - エトキシカルボニル - 2 (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピリジン 24.8 g を得た。

【0469】

参考例 2 3

4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピリジン 5.2 g と酸化白金 1.5 g をエタノール 200 ml に溶解した。この溶液に濃塩酸 15 ml を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。水 200 ml を加えて 30 分攪拌した後、不溶物をセライトろ過で除去した。不溶物をエタノールで洗浄した後、ろ液と洗液を併せて濃縮した。残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層が十分にアルカリ性であることを確認した後、抽出した。水層を酢酸エチルで 3 度抽出し、全有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮することにより、下記第 132 表記載の 2, 4 - シス - 4 - エトキシカルボニル - 2 (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 3.6 g を得た。

【0470】

参考例 2 4

(1) 2, 4 - シス - 4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピペリジン 7.4 g と N - p - トルエンスルホニル - D - フェニルアラニン 4.0 g を酢酸エチル 50 ml とジエチルエーテル 50 ml に加熱溶解した。溶媒を加熱濃縮し、ジイソプロピルエーテル 30 ml を加え攪拌した。析出した結晶を除去し母液を濃アンモニア水溶液で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した。残渣に N - p - トルエンスルホニル - L - フェニルアラニン 4.0 g を加え酢酸エチル 50 ml とジイソプロピルエーテル 30 ml を加え加熱溶解した後、16 時間室温で攪拌した。析出した結晶をろ取りジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し (2R, 4S) - 4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジンの N - p - トルエンスルホニル - L - フェニルアラニン塩 4.0 g を得た。

【0471】

10

20

30

40

50

(2) 上記(1)で得られた化合物をアンモニア水溶液に溶解し十分塩基性を示すことを確認した後、クロロホルムで2回抽出した。併せた有機層を乾燥、減圧濃縮し下記第133表記載の(2R, 4S) - 4 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジン 2.6 g (96% ee) を得た。

【0472】

参考例 25

(1) 3 - アミノプロパノール 7.5 g を N, N - ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、tert - ブチルジメチルシリルクロリド 16 g とイミダゾール 6.8 g を加えて室温で16時間攪拌した。反応溶液にクエン酸 11 g を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に2M水酸化ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加えて分液した。有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣と3, 5 - ビストリフルオロメチルベンズアルデヒド 12.1 g をジクロロメタン 300 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 21.2 g と酢酸 2.9 ml を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液に2M炭酸ナトリウム水溶液を加えて30分攪拌し、クロロホルムで2回抽出した。併せた有機層を乾燥、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製しN - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシプロピル - N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル)アミン 20 g を得た。

【0473】

(2) 上記(1)で得られた化合物 12.5 g 及び参考例5で得られた化合物を用い、参考例6と同様に処理することにより、(2R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - (3 - tert - ブチルジメチルシロキシプロピル)}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメトキシピペリジン 19 g を得た。

【0474】

(3) 上記(2)で得られた化合物 19.0 g を用い、参考例6、7と同様に処理することにより下記第133表記載の化合物(2R) - 1 - {N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル)}アミノカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 19 g を得た。

【0475】

参考例 26

(1) 参考例5で得られた化合物 4.8 g をジクロロメタン 40 ml に溶解し、ジ - tert - ブチルジカーボネート 4.4 g を加え室温で16時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をアセトン 100 ml に溶解して、強酸性樹脂 IR - 120 (オルガノ株式会社製)を200 mg 加えて、室温で3日間攪拌した。反応溶液から樹脂を除去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製し、(R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソピペリジン 3.9 g を得た。

【0476】

(2) 上記(1)で得られた化合物 3.9 g をエタノール 20 ml に溶解し、-20 で水素化ホウ素ナトリウム 400 mg を加えて1時間攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、エタノールを留去した。残渣に酢酸エチルと水を加えて分液し、再度水洗した。有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製し、(2R, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 3.1 g を得た。

【0477】

(3) 上記(2)で得られた化合物 3.1 g と対応原料化合物を用いて、実施例209と同様に処理することにより、(2R, 4S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン 2.3 g を得た。

10

20

30

40

50

【0478】

(4) 上記(3)で得られた化合物 2.3 g を 4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 20 ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した。残渣を乾燥することにより、(2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - アセトキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン塩酸塩 1.5 g を得た。

【0479】

(5) 上記(4)で得られた化合物 1.5 g を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml に溶解し、クロロホルム 25 ml で 2 回抽出した。併せた有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣を乾燥することにより、下記第 133 表記載の (2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン 1.5 g を得た。

10

【0480】

参考例 27

3, 5 - ビストリフルオロメチルベンズアルデヒド 4.8 g をアセトニトリル 250 ml に溶解し、ヨウ化トリメチルスルフォニウム 6.6 g とすりつぶした水酸化カリウム 3.2 g と水 0.5 ml を加え、アルミナボール存在下、65 - 70 で 16 時間攪拌した。反応終了後、不溶物を除去し、ろ液に酢酸エチルと水を加えて分液した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣に 40%メチルアミンのメタノール溶液 50 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した。残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製することにより、下記第 133 表記載の 1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミン 1.23 g を得た。

20

【0481】

参考例 28

(1) 3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンズアルデヒド 2.45 g、2 - メトキシエチルアミン 835 mg、酢酸 687 μ l をジクロロメタン 43 ml に溶解し、これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.12 g を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 19 : 1) にて精製することにより、3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル - 2 - メトキシエチルアミン 2.76 g を得た。

30

MS (m/z) : 302 [M⁺ + 1]⁺。

(2) 3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル - 2 - メトキシエチルアミン 2.76 g をトルエン 37 ml と塩化メチレン 4 ml の混液に溶解し、これに 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 1.78 g を加え、60 で 3 時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 9 : 12 : 1) にて精製することにより、下記第 133 表記載のイミダゾール - 1 - カルボン酸 3, 5 - ビストリフルオロメチルベンジル - 2 - メトキシエチルアミド 3.45 g を得た。

40

【0482】

参考例 29

(1) 2 - ブロモ - 5 - フルオロフェノール 3.94 g、ヨウ化メチル 1.62 ml を N, N - ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム 5.08 g を少しずつ加え、室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液に蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 19 : 1) にて精製することにより、1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン 4.10 g を得た。

MS (m/z) : 204 / 206 (M⁺ + 1)。

【0483】

50

(2) テトラヒドロフラン 7 ml にマグネシウム 486 mg、ヨウ素少量を加え、これに上記(1)で得られた化合物 4.10 g をテトラヒドロフラン 16 ml に加えた溶液を滴下してグリニアル試薬を調整した。溶液に、窒素雰囲気下、-60℃以下で4-メトキシピリジン 1.96 g をテトラヒドロフラン 7 ml に加えた溶液を滴下し、次いでクロロギ酸ベンジル 3.75 g をテトラヒドロフラン 18 ml に加えた溶液を滴下して、3時間攪拌した。室温に昇温して5%クエン酸水溶液 40 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層で乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン 3.15 g を得た。

10

MS (m/z): 356 [M⁺ + 1]。

【0484】

(3) 上記(2)で得られた化合物 3.15 g をエタノール 79 ml とテトラヒドロフラン 6 ml の混液に溶解し、これにホウ素化水素ナトリウム 706 mg を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=19:1)にて精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン 1.62 g を得た。

20

MS (m/z): 360 [M⁺ + 1]。

【0485】

(4) 上記(3)で得られた化合物 1.62 g をトルエン 20 ml に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール 876 mg を加え、60℃で1時間攪拌した。これにエタノールアミン 1.09 ml を加え、60℃で6時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=4:1)にて精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン 1.81 g を得た。

MS (m/z): 447 [M⁺ + 1]。

【0486】

30

(5) 上記(4)で得られた化合物 1.81 g をメタノール 20 ml に溶解し、これに10%パラジウム-炭素 90 mg を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮する。残渣にジエチルエーテルを加えて析出物をろ取り、下記第134表記載の2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)ピペリジン 1.30 g を得た。

【0487】

参考例 30

(1) 4-メトキシピリジン 5.46 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、これに、窒素雰囲気下、-60℃以下で1Mフェニルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 55 ml を滴下し、次いでクロロギ酸ベンジル 10.24 g をテトラヒドロフラン 50 ml に加えた溶液を滴下して、3時間攪拌した。室温に昇温して5%クエン酸水溶液 120 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出物をろ取りすることにより、1-ベンジルオキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン 8.51 g を得た。

40

MS (m/z): 308 [M⁺ + 1]。

【0488】

(2) 上記(1)で得られた化合物 8.48 g を酢酸 260 ml に溶解し、これに亜鉛末 3.61 g を加え、室温で18時間攪拌した。次いで亜鉛末 1.8 g を加え、室温で6時間攪拌後、さらに亜鉛末 1.8 g を加え、50℃で3日攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液

50

を濃縮する。残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮することにより、1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - オキシ - 2 - フェニルピペリジン 8.54 g を得た。

MS (m/z) : 310 [M⁺ + 1]。

【0489】

(3) 上記(2)で得られた化合物 619 mg をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、窒素雰囲気下、-60 以下で 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 4 ml を滴下し、10 分間攪拌した。反応溶液に 6 M 塩酸水 667 μl を加え、濃縮した。残渣に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 : 1)にて精製することにより、1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニルピペリジン 553 mg を得た。

MS (m/z) : 312 [M⁺ + 1]。

【0490】

(4) 上記(3)で得られた化合物 511 mg をトルエン 14 ml とジクロロメタン 1.6 ml の混液に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール 319 mg を加え、60 で 2 時間攪拌した。これにエタノールアミン 396 μl を加え、60 で 3 時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：アセトン = 9 : 1 : 2 : 1)にて精製することにより、1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) - 2 - フェニルピペリジン 462 mg を得た。

MS (m/z) : 399 [M⁺ + 1]。

【0491】

(5) 上記(4)で得られた化合物 430 mg をメタノール 10 ml に溶解し、これに 10% パラジウム - 炭素 30 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 5 日間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮することにより、下記第 134 表記載の 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボキシオキシ) - 2 - フェニルピペリジン 348 mg を得た。

【0492】

参考例 31

(1) 3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - アセトフェノン 2.61 g をエタノール 47 ml に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム 478 mg を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 : 4 : 1)にて精製することにより、1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - エタノール 2.51 g を得た。

MS (m/z) : 258 [M⁺ + 1]。

(2) 上記(1)で得られた化合物 2.49 g をトルエン 40 ml とアセトニトリル 4 ml の混液に溶解し、これに 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 1.72 g を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧濃縮することにより、下記第 134 表記載のイミダゾール - 1 - カルボン酸 1 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチルエステル 3.40 g を得た。

【0493】

参考例 32

マグネシウム 1.74 g、テトラヒドロフラン 40 ml にヨウ素を少量加え、窒素気流下、室温下で 2 - ブロモ - 5 - フロロトルエン 10.4 g を 40 分間かけて滴下した。反応溶液を 1 時間加熱還流し、グリニヤール試薬溶液を調製した。調整したグリニヤール試薬溶液に -40、窒素気流下で 4 - メトキシピリジン 5.46 g を 20 分間で滴下した。滴下終了後、-40 ~ -30 にて 30 分攪拌した。次いで、反応溶液を -40 に冷却し、-40 以下を保ちながらジ - tert - ブチルジカルボネート 12 g をテトラ

10

20

30

40

50

ハイドロフラン 20 ml に溶解した溶液を滴下した。滴下終了後、反応液をゆっくりと昇温し、-15 で氷を加え 20 分攪拌し、さらに、クエン酸水溶液を加え室温で 40 分間攪拌した。テトラヒドロフランを留去した残渣に、酢酸エチルを加え 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られる結晶をジイソプロピルエーテルにてろ取することにより、下記第 134 表記載の 1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン 11.9 g を得た。

【0494】

参考例 33

1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン 916 mg および 10%パラジウム-炭素(水分 50.5%) 110 mg をエタノール 6.0 ml に加え、水素雰囲気下、室温にて 12 時間攪拌した。不溶物をろ別後、溶媒を留去した。残渣をトルエン 15 ml に溶解し、-78 に冷却する。この溶液に窒素気流下で水素化アルミニウムブチルリチウム(65 重量%トルエン溶液) 1.8 ml をゆっくり滴下し、滴下終了後、-78 ~ -60 にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、10 分間攪拌した。生じた沈殿をセライトを用いてろ別し、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣に酢酸エチル 7.5 ml を加え、氷冷下で 4 M 塩酸-酢酸エチル溶液 7.5 ml をゆっくりと滴下した。結晶をろ取し、酢酸エチルにて洗浄した。乾燥後、酢酸エチル-1 M 水酸化ナトリウム水溶液に加え、攪拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、下記第 134 表記載の 2-(4-フルオロ-2-メチル)フェニル-4-ヒドロキシピペリジンを 471 mg を得た。

【0495】

参考例 34

トリホスゲン 831 ml をジクロロメタン 3.0 ml に溶解し、窒素気流下、氷冷下で N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチルアミン 1.08 g とトリエチルアミン 1.76 ml のジクロロメタン 5.0 ml 溶液を 10 分間で滴下した。反応溶液を 0 ~ 5 にて 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を乾燥した。残渣に、水、ジクロロメタンを加え 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製することにより、下記第 134 表記載の N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-メチル-アミノカルボニルクロライド 760 mg を得た。

【0496】

参考例 35

3,5-ビストリフルオロメチルベンズアルデヒド 24.5 g をメタノール 20 ml に溶解し、氷冷下、これにエチルアミン(2 M テトラヒドロフラン溶液) 60 ml を加えた。次いで、水素化ホウ素ナトリウム 4.38 g を少しずつ加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、濃縮した。残渣をジクロロメタンで抽出し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1 クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製することにより、下記第 135 表記載の N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-N-エチルアミン 6.35 g を得た。

【0497】

参考例 36

(1) テトラヒドロフラン 20 ml にマグネシウム 1.34 g、ヨウ素少量を加え、これに 2-プロモトルエン 9.50 g をテトラヒドロフラン 45 ml に加えた溶液を滴下して、グリニアル試薬を調整した。このグリニアル試薬に、窒素雰囲気下、-60 以下で 4-メトキシピリジン 5.46 g をテトラヒドロフラン 20 ml に加えた溶液を滴下し、次いでクロロギ酸ベンジル 10.24 g をテトラヒドロフラン 50 ml に加えた溶液を -4

10

20

30

40

50

0 にて滴下して、3時間攪拌した。室温に昇温して、5%クエン酸水溶液120mlを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化し、ろ取することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-2-(2-メチルフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン11.15gを得た。

MS (m/z) : 322 [M⁺ + 1]。

【0498】

(2) 1-ベンジルオキシカルボニル-2-(2-メチルフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン11.15gをエタノール125mlとテトラヒドロフラン35mlの混液に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム2.76gを加え、室温で1日攪拌した。さらに、水素化ホウ素ナトリウム1.38gを加え、室温で1日攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=49:19:1)にて精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)ピペリジン6.18gを得た。

10

MS (m/z) : 326 [M⁺ + 1]。

【0499】

(3) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)ピペリジン1.63gを、トルエン21mlに溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール973mgを加え、60℃で1時間攪拌した。この溶液にエタノールアミン1.21mlを加え、60℃で6時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=9:1 クロロホルム:メタノール=19:1)にて精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)-2-(2-メチルフェニル)ピペリジン1.34gを得た。

20

MS (m/z) : 413 [M⁺ + 1]。

【0500】

(4) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)-2-(2-メチルフェニル)ピペリジン1.33gをメタノール30mlに溶解し、これに10%パラジウム-炭素70mgを加え、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮することにより、下記第135表記載の4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ)-2-(2-メチルフェニル)ピペリジン880mgを得た。

30

【0501】

参考例37

(1) 4-フルオロ-1-プロモベンゼン25gを用いて参考例1と同様に処理することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリジン22.3gを得た。

【0502】

(2) 上記(1)で得られた化合物20gをエタノール400mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム7.6gを加え、-20℃で2時間攪拌した。反応終了後、クエン酸水溶液をゆっくり加え、発泡がなくなるまで攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムと水を加えて分液した。水層をクロロホルムで再度抽出した後、併せた有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製することにより、(a)(2R,4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(b)(2S,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンの混合物6.3gを得た。

40

【0503】

(3) 上記化合物(2)で得られた化合物6.2gを用い、実施例209と同様に処理す

50

ることにより、(a) (2R, 4S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン (b) (2S, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジンの混合物 7.3 g を得た。

【0504】

(4) 上記(3)で得られた化合物 6.3 g を用い、参考例 4 と同様に処理することにより、下記第 135 表記載の (a) (2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジン及び (b) (2S, 4R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニルオキシ) ピペリジンの混合物 2.6 g を得た。

10

【0505】

参考例 38

N - トシル - D - フェニルアラニン 0.639 g をメタノール 5 ml に溶解して、59 に加熱後、2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル) フェニル - 4 - ヒドロキシピペリジン 0.418 g をメタノール 1.3 ml に溶解して滴下した。結晶が析出し始めた時点で 20 分間結晶を育成後、残りの 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル) フェニル - 4 - ヒドロキシピペリジンのメタノール溶液を 5 分間かけて滴下した。その後、温度を 59 から 30 まで 1 時間かけて冷却後、さらに 1 時間攪拌条件下で育成した。得られた結晶をろ取し、氷冷メタノールで洗浄し、60 で一晩送風乾燥することにより、(2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル) フェニル - 4 - ヒドロキシピペリジンのジアステレオマー塩 0.325 g を取得した。得られた結晶に 2 M 塩酸 0.62 ml を添加して、酢酸エチルを加え分液した。水層に 5 M の水酸化ナトリウム水溶液 0.3 ml を加えて、酢酸エチル (1 ml) で 4 回抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮することにより、下記第 136 表記載の (2R, 4S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル) フェニル - 4 - ヒドロキシピペリジン 0.129 g を得た。

20

【0506】

参考例 39

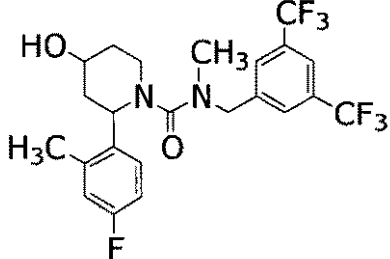
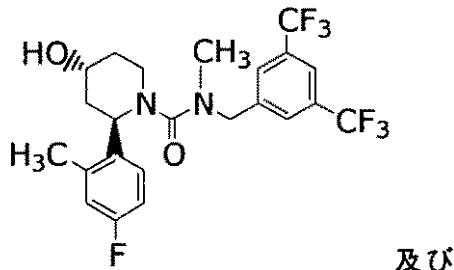
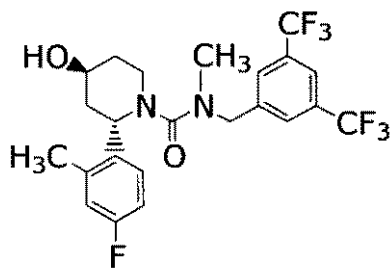
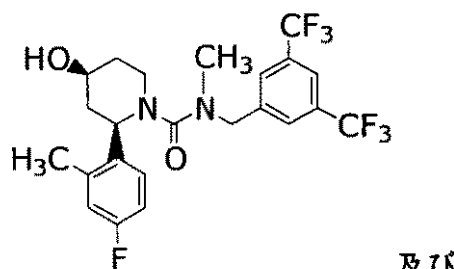
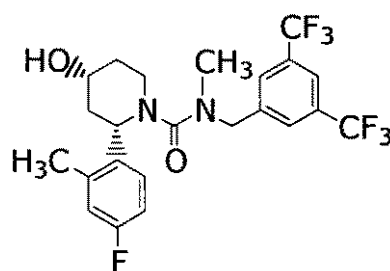
2 - メトキシ - 5 - (5 - トリフルオロメチルテトラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒド 2.72 g をジクロロメタン 40 ml に溶解し、これに 8 M メチルアミン - エタノール溶液 2.5 ml、酢酸 572 μl およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.12 g を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 49 : 1 4 : 1) にて精製することにより、下記第 136 表記載の N - [2 - メトキシ - 5 - (5 - トリフルオロメチルテトラゾール - 1 - イル) ベンジル] - N - メチルアミン 2.2 g を得た。

30

【0507】

【表 1】

第 1 表

実施例番号	構造式	MS
1 (1)		493 (M ⁺ +1)
1 (2) (a)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	493 (M ⁺ +1)
1 (2) (b)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	493 (M ⁺ +1)

10

20

30

40

【 0 5 0 8 】

【 表 2 】

第2表

実施例番号	構造式	MS
2 (a)		507 ($M^+ + 1$)
2 (b)		507 ($M^+ + 1$)
3 (a)		493 ($M^+ + 1$)
3 (b)		493 ($M^+ + 1$)

10

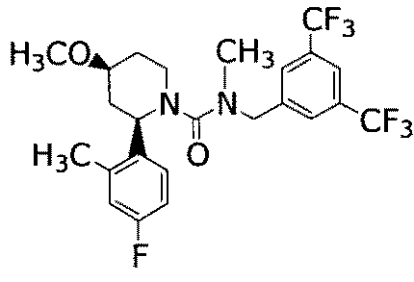
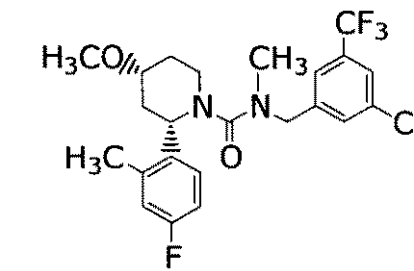
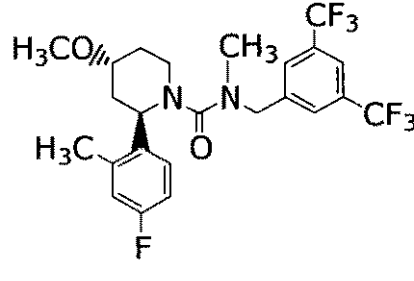
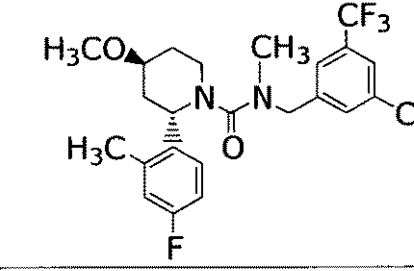
20

30

【0509】

【表3】

第3表

実施例番号	構造式	MS
4 (a)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	507 (M ⁺ +1)
4 (b)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	507 (M ⁺ +1)

10

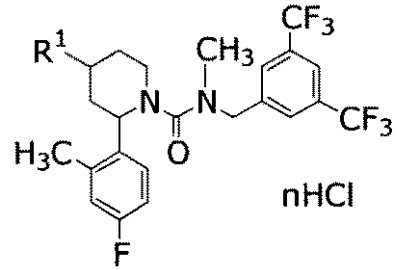
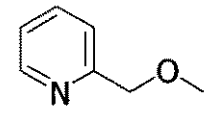
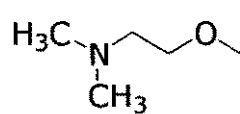
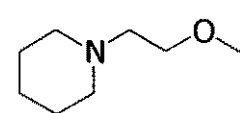
20

30

【0510】

【表4】

第4表

			
実施例番号	R ¹	n	MS
5		0	584 (M ⁺ +1)
6		1	564 (M ⁺ +1)
7		1	604 (M ⁺ +1)

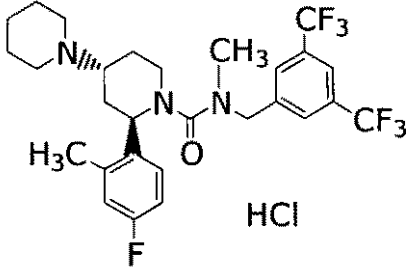
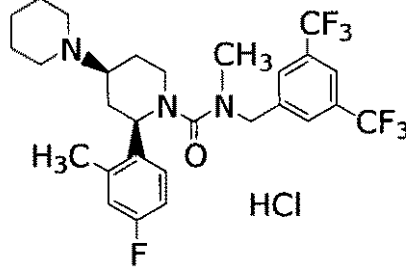
10

20

【0511】

【表5】

第5表

実施例番号	構造式	MS
8 (a)	 <p>HCl 及び</p>	560 (M ⁺ +1)
8 (b)	 <p>HCl 及び</p>	560 (M ⁺ +1)

【0512】

【表6】

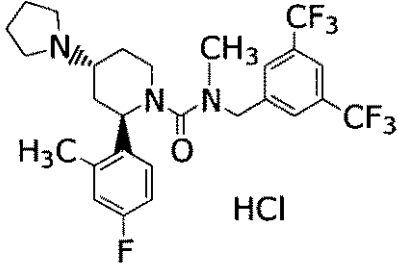
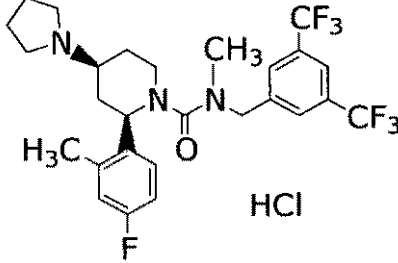
10

20

30

40

第6表

実施例番号	構造式	MS
9 (a)	 <p>HCl 及び</p>	546 (M ⁺ +1)
9 (b)	 <p>HCl 及び</p>	546 (M ⁺ +1)

【0513】

【表7】

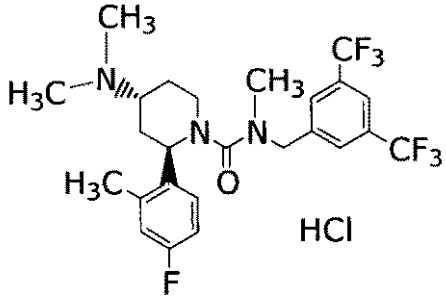
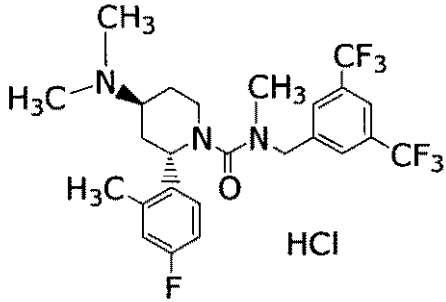
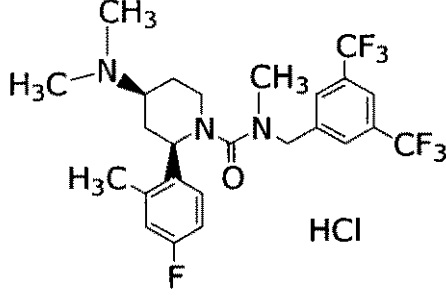
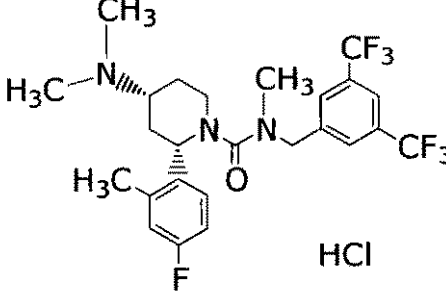
10

20

30

40

第7表

実施例番号	構造式	MS
10 (a)	 <p>HCl 及び</p>  <p>HCl</p>	520 (M ⁺ +1)
10 (b)	 <p>HCl 及び</p>  <p>HCl</p>	520 (M ⁺ +1)

【0514】

【表8】

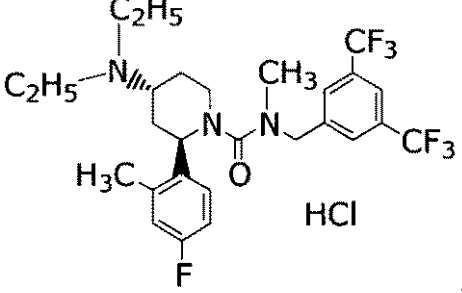
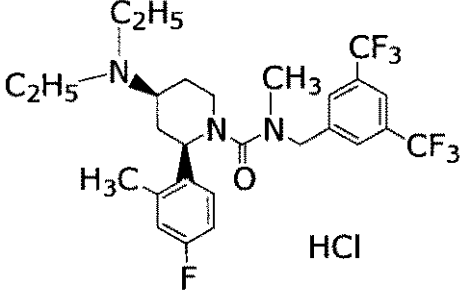
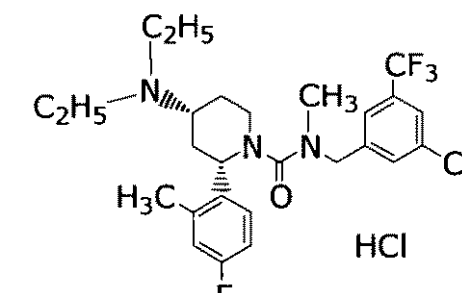
10

20

30

40

第 8 表

実施例番号	構造式	MS
11 (a)	 <p>HCl 及び</p>	548 (M ⁺ +1)
11 (b)	 <p>HCl 及び</p>  <p>HCl</p>	548 (M ⁺ +1)

【 0 5 1 5 】

【 表 9 】

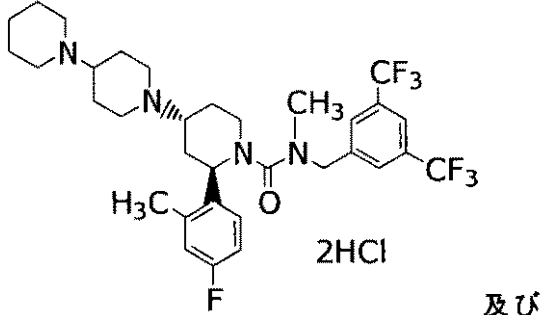
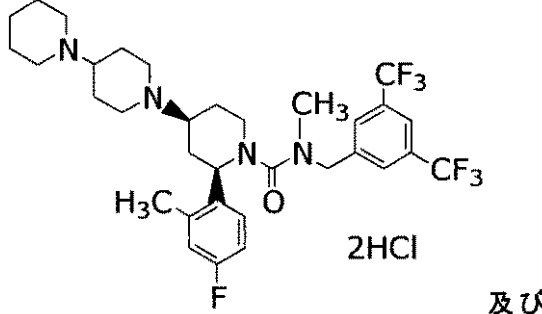
10

20

30

40

第9表

実施例番号	構造式	MS
12 (a)	 <p>2HCl 及び</p>	643 (M ⁺ +1)
12 (b)	 <p>2HCl 及び</p>	643 (M ⁺ +1)

10

20

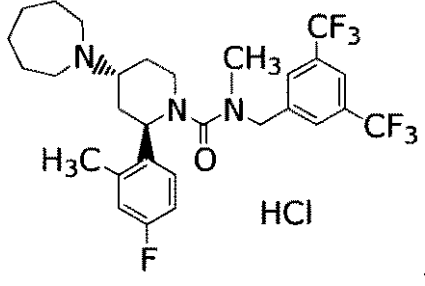
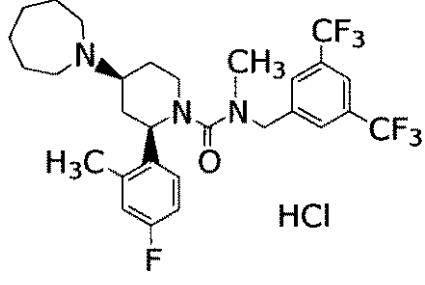
30

40

【0516】

【表10】

第 10 表

実施例番号	構造式	MS
13 (a)	 <p>HCl 及び</p>	574 (M ⁺ +1)
13 (b)	 <p>HCl 及び</p>	574 (M ⁺ +1)

【0517】

【表11】

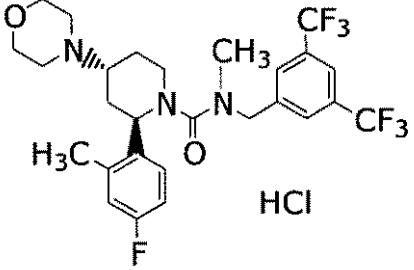
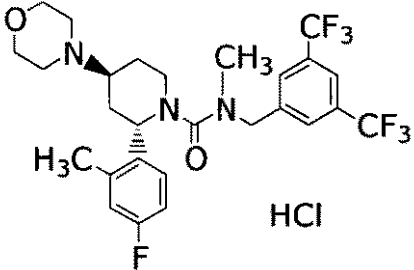
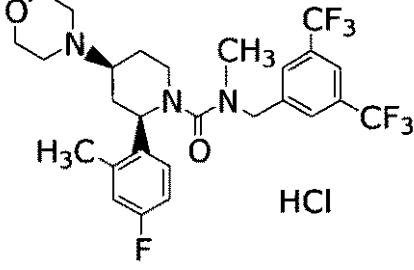
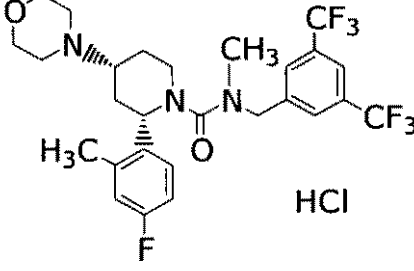
10

20

30

40

第 1 1 表

実施例番号	構造式	MS
14 (a)	 <p>HCl 及び</p>  <p>HCl</p>	562 (M ⁺ +1)
14 (b)	 <p>HCl 及び</p>  <p>HCl</p>	562 (M ⁺ +1)

【 0 5 1 8 】

【 表 1 2 】

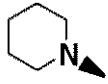
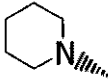


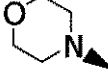
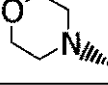
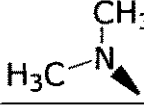
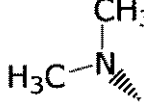
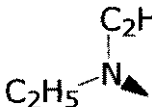
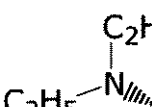
10

20

30

40

第 1 2 表

実施例番号	R ¹	MS
15 (a)		560 (M ⁺ +1)
15 (b)		560 (M ⁺ +1)
16 (a)		546 (M ⁺ +1)
16 (b)		546 (M ⁺ +1)
17 (a)		562 (M ⁺ +1)
17 (b)		562 (M ⁺ +1)
18 (a)		520 (M ⁺ +1)
18 (b)		520 (M ⁺ +1)
19 (a)		548 (M ⁺ +1)
19 (b)		548 (M ⁺ +1)

【0519】

【表13】

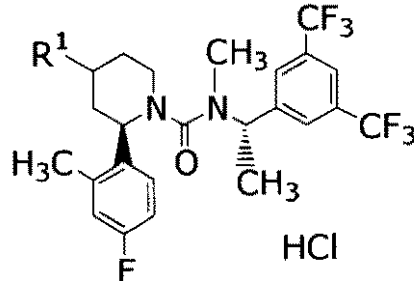
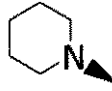
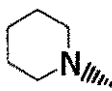


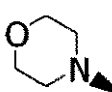
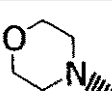
10

20

30

40

第 1 3 表

		
実施例番号	R ¹	MS
20 (a)		574 (M ⁺ +1)
20 (b)		574 (M ⁺ +1)
21 (a)		560 (M ⁺ +1)
21 (b)		560 (M ⁺ +1)
22 (a)		576 (M ⁺ +1)
22 (b)		576 (M ⁺ +1)

10

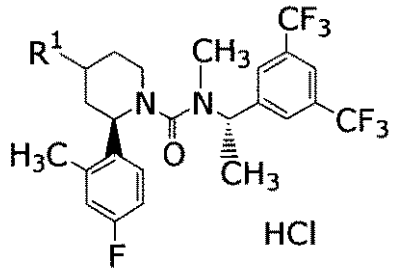
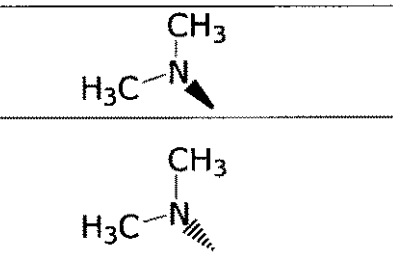
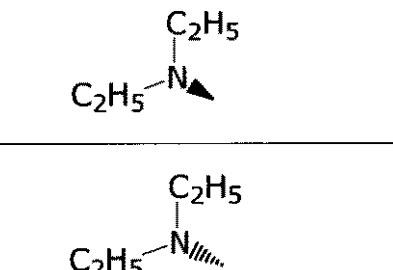
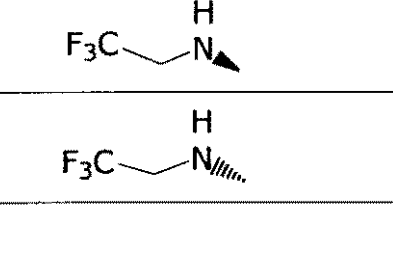


20

30

【0520】

【表14】

第 1 4 表

実施例番号	R ¹	MS
2 3 (a)		5 3 4 (M ⁺ + 1)
2 3 (b)		5 3 4 (M ⁺ + 1)
2 4 (a)		5 6 2 (M ⁺ + 1)
2 4 (b)		5 6 2 (M ⁺ + 1)
2 5 (a)		5 8 8 (M ⁺ + 1)
2 5 (b)		5 8 8 (M ⁺ + 1)

【 0 5 2 1 】

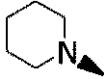
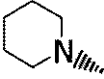
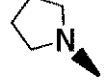
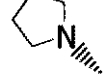
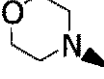
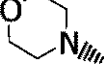
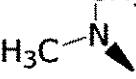
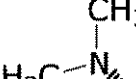
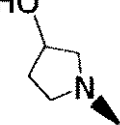
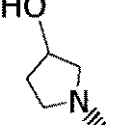
【 表 1 5 】

10

20

30

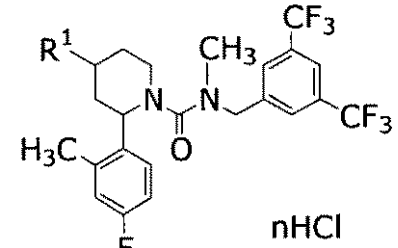
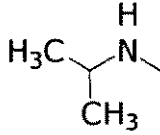
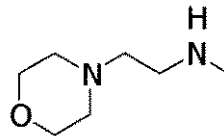
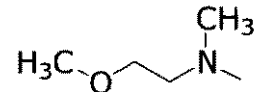
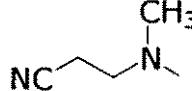
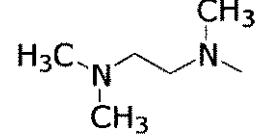
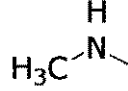
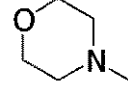
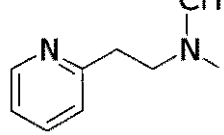
第 15 表

実施例番号	R ¹	MS
26 (a)		574 (M ⁺ +1)
26 (b)		574 (M ⁺ +1)
27 (a)		560 (M ⁺ +1)
27 (b)		560 (M ⁺ +1)
28 (a)		576 (M ⁺ +1)
28 (b)		576 (M ⁺ +1)
29 (a)		534 (M ⁺ +1)
29 (b)		534 (M ⁺ +1)
30 (a)		576 (M ⁺ +1)
30 (b)		576 (M ⁺ +1)

【0522】

【表16】

第 16 表

 $n\text{HCl}$			
実施例番号	R ¹	n	MS
3 1		1	5 3 4 (M ⁺ +1)
3 2		2	6 0 5 (M ⁺ +1)
3 3		1	5 6 4 (M ⁺ +1)
3 4		1	5 5 9 (M ⁺ +1)
3 5		2	5 7 7 (M ⁺ +1)
3 6		1	5 0 6 (M ⁺ +1)
3 7		1	5 6 2 (M ⁺ +1)
3 8		2	6 1 1 (M ⁺ +1)

10

20

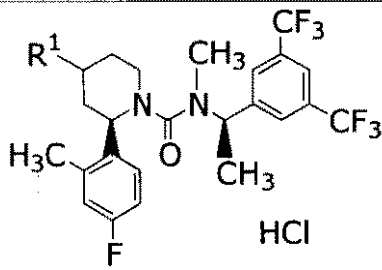

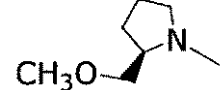
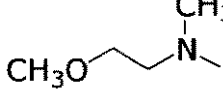
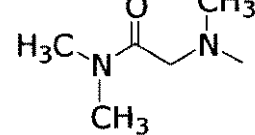
30

【 0 5 2 3 】

【 表 1 7 】

40

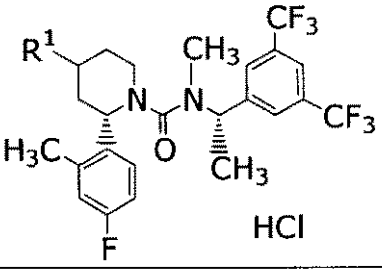

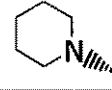
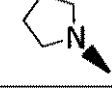
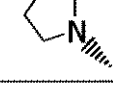
第 17 表

		
実施例番号	R ¹	MS
39		578 (M ⁺ +1)
40		604 (M ⁺ +1)
41		578 (M ⁺ +1)
42		605 (M ⁺ +1)

【0524】

【表18】

第 18 表

		
実施例番号	R ¹	MS
43 (a)		574 (M ⁺ +1)
43 (b)		574 (M ⁺ +1)
44 (a)		560 (M ⁺ +1)
44 (b)		560 (M ⁺ +1)

【0525】

【表19】

10

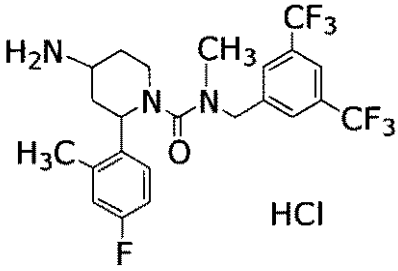
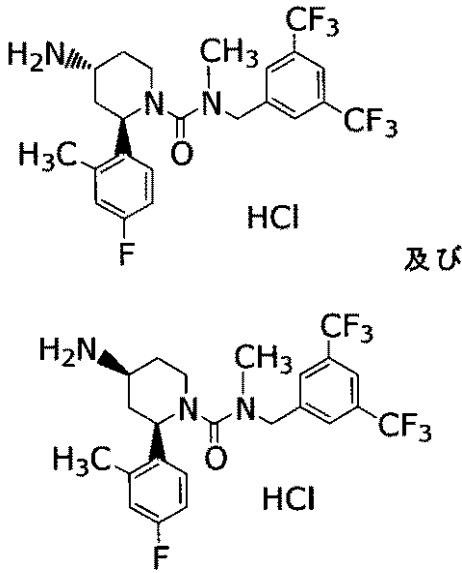
20

30

40

50

第 19 表

実施例番号	構造式	MS
45	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	492 (M ⁺ +1)
46	 <p style="text-align: center;">HCl 及び</p> <p style="text-align: center;">HCl</p>	492 (M ⁺ +1)

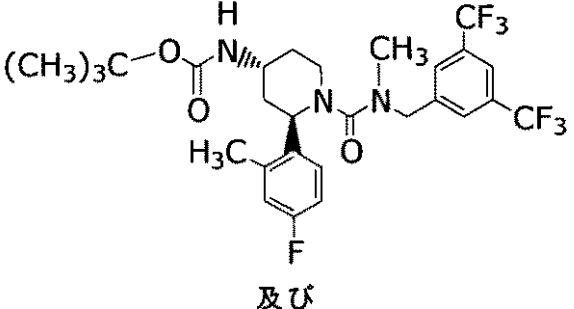
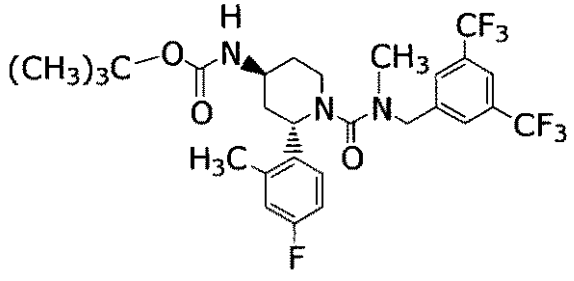
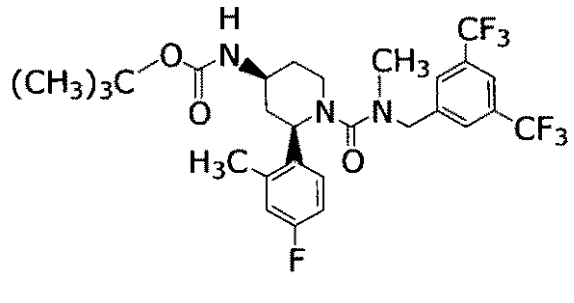
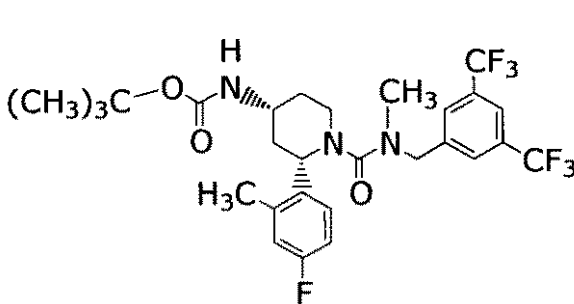
10

20

【0526】

【表20】

第20表

実施例番号	構造式	MS
47 (a)	 <p>及び</p> 	592 (M ⁺ +1)
47 (b)	 <p>及び</p> 	592 (M ⁺ +1)

【0527】

【表21】

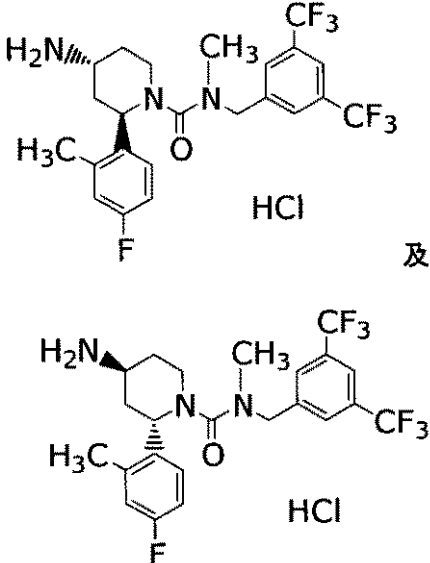
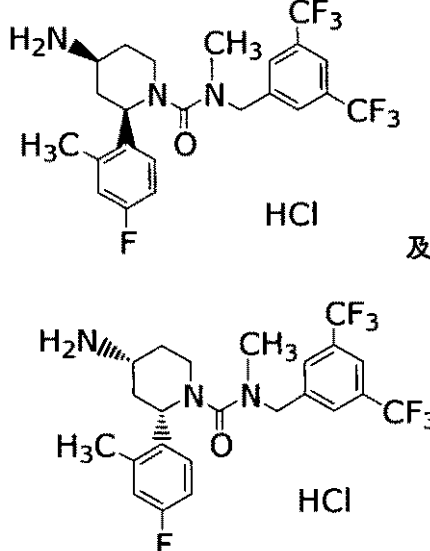
10

20

30

40

第 2 1 表

実施例番号	構造式	MS
4 8	 <p>HCl 及び</p>	4 9 2 (M ⁺ + 1)
4 9	 <p>HCl 及び</p>	4 9 2 (M ⁺ + 1)

10

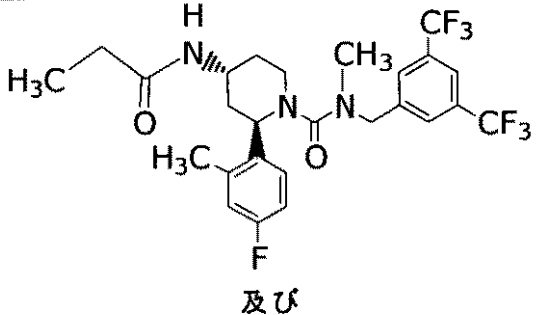
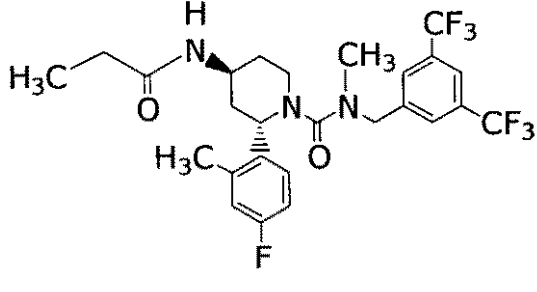
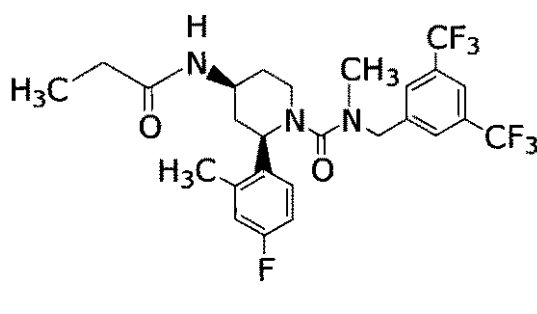
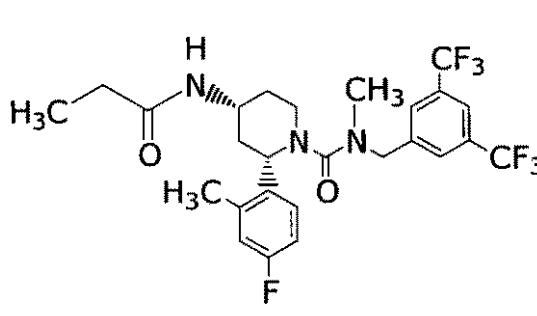
20

30

【 0 5 2 8 】

【 表 2 2 】

第 2 2 表

実施例番号	構造式	MS
50 (a)	 <p>及び</p> 	548 ($M^+ + 1$)
50 (b)	 <p>及び</p> 	548 ($M^+ + 1$)

【 0 5 2 9 】

【 表 2 3 】

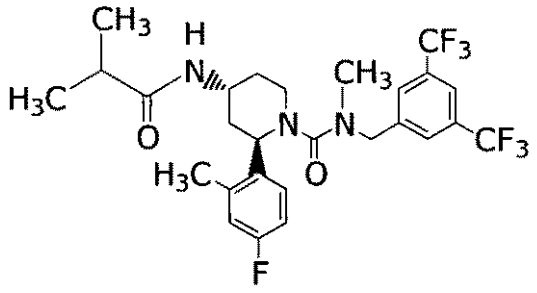
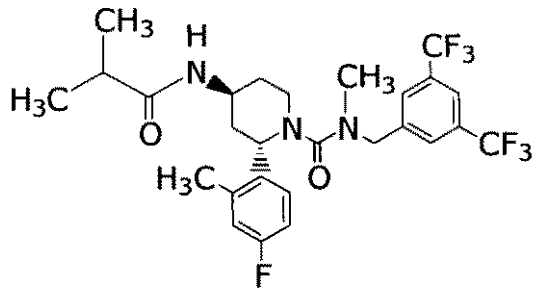
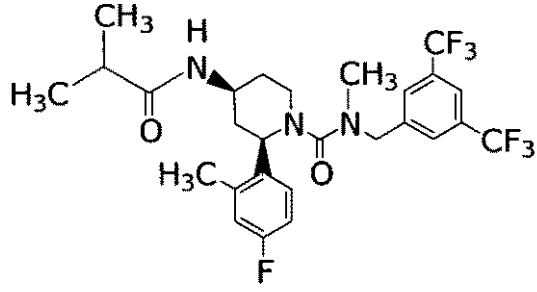
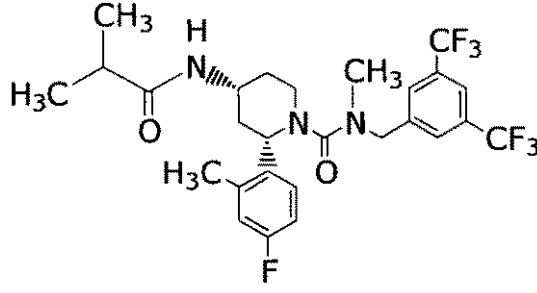
10

20

30

40

第 2 3 表

実施例番号	構造式	MS
5 1 (a)	 <p style="text-align: center;">及び</p> 	5 6 2 (M ⁺ + 1)
5 1 (b)	 <p style="text-align: center;">及び</p> 	5 6 2 (M ⁺ + 1)

10

20

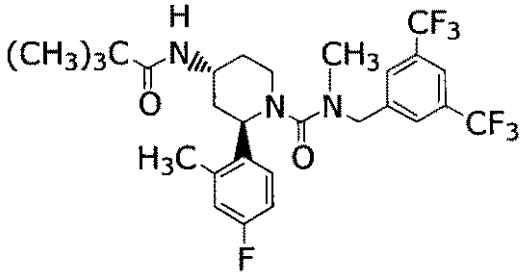
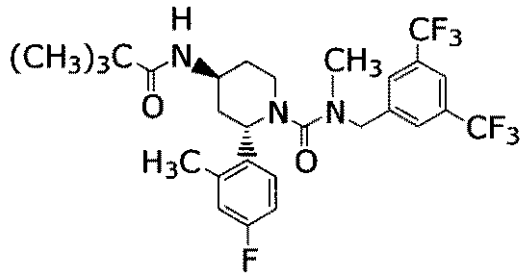
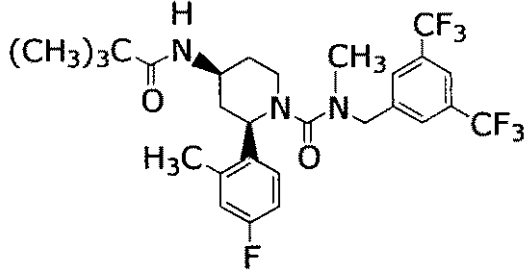
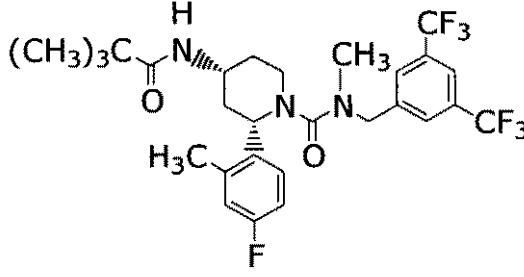
30

40

【 0 5 3 0 】

【 表 2 4 】

第 2 4 表

実施例番号	構造式	MS
5 2 (a)	 <p style="text-align: center;">及び</p> 	5 7 6 (M ⁺ + 1)
5 2 (b)	 <p style="text-align: center;">及び</p> 	5 7 6 (M ⁺ + 1)

10

20

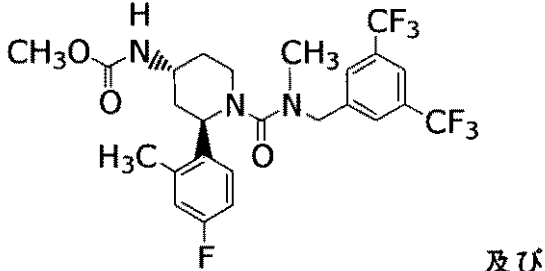
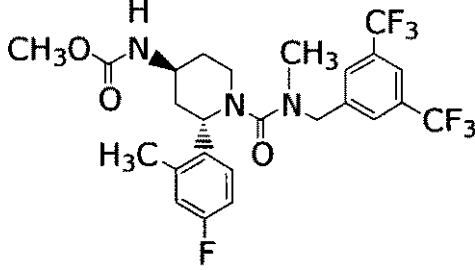
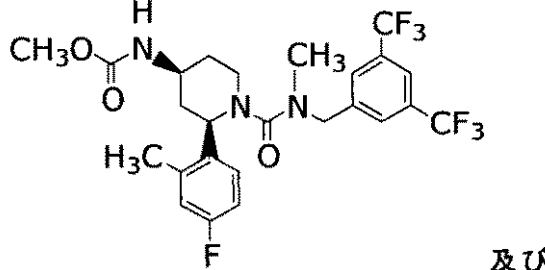
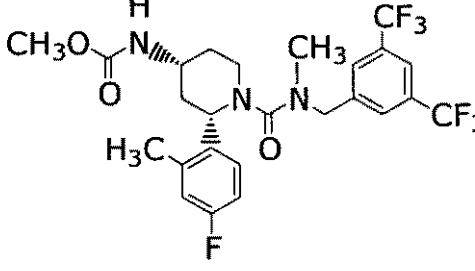
30

40

【 0 5 3 1 】

【 表 2 5 】

第 2 5 表

実施例番号	構造式	MS
53 (a)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	550 (M ⁺ +1)
53 (b)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	550 (M ⁺ +1)

【 0 5 3 2 】

【 表 2 6 】

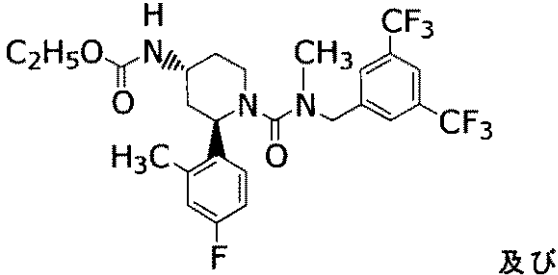
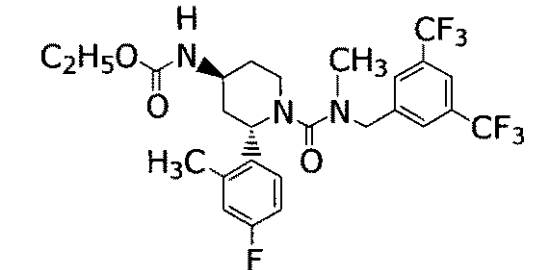
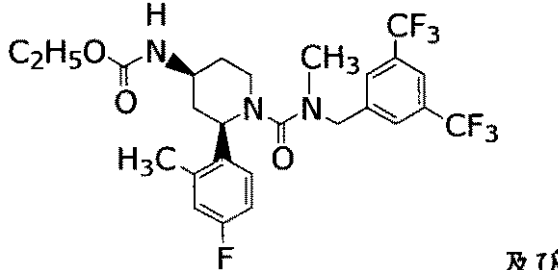
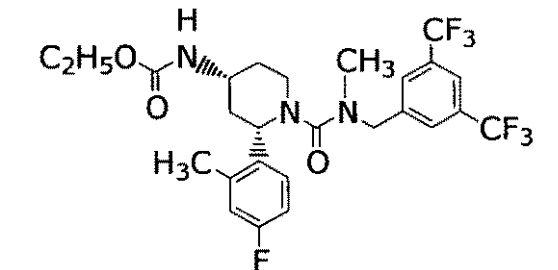
10

20

30

40

第 2 6 表

実施例番号	構造式	MS
5 4 (a)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	5 6 4 (M ⁺ + 1)
5 4 (b)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	5 6 4 (M ⁺ + 1)

【 0 5 3 3 】

【 表 2 7 】

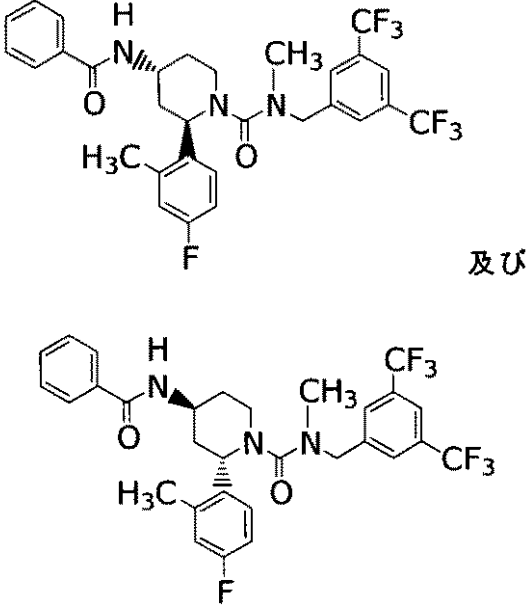
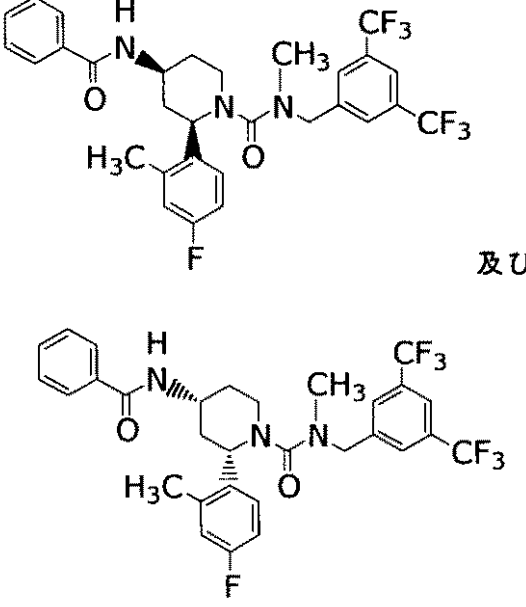
10

20

30

40

第 27 表

実施例番号	構造式	MS
55 (a)	 <p style="text-align: right;">及び</p>	596 ($M^+ + 1$)
55 (b)	 <p style="text-align: right;">及び</p>	596 ($M^+ + 1$)

10

20

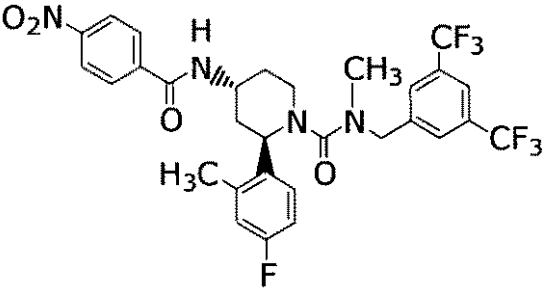
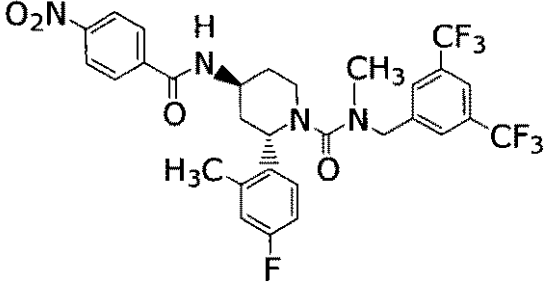
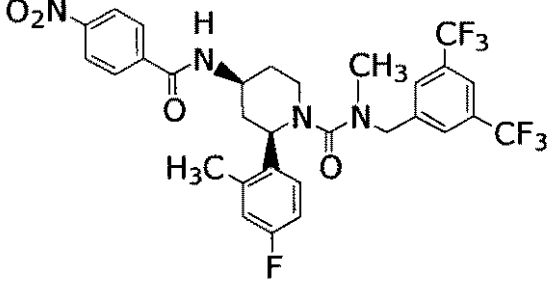
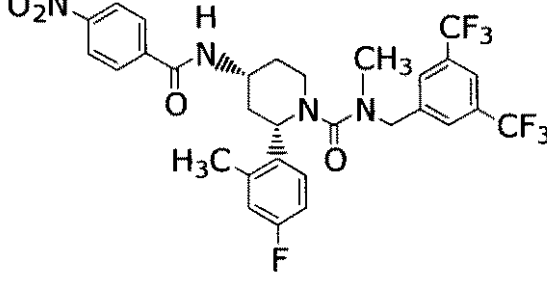
30

【 0 5 3 4 】

【 表 2 8 】

40

第 2 8 表

実施例番号	構造式	MS
56 (a)	<p style="text-align: center;">  及び </p> <p style="text-align: center;">  </p>	641 (M ⁺ +1)
56 (b)	<p style="text-align: center;">  及び </p> <p style="text-align: center;">  </p>	641 (M ⁺ +1)

10

20

30

40

【 0 5 3 5 】

【 表 2 9 】

第 29 表

実施例番号	R ¹	MS
57 (a)		562 (M ⁺ +1)
57 (b)		562 (M ⁺ +1)
58 (a)		604 (M ⁺ +1)
58 (b)		604 (M ⁺ +1)
59 (a)		584 (M ⁺ +1)
59 (b)		584 (M ⁺ +1)
60 (a)		586 (M ⁺ +1)
60 (b)		586 (M ⁺ +1)

10

20

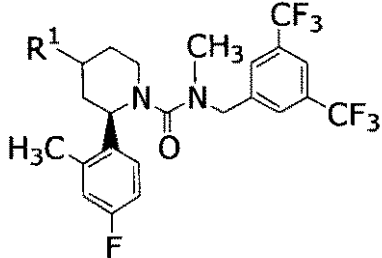
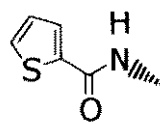
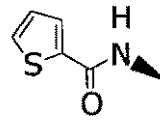
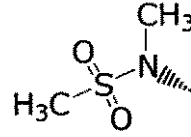
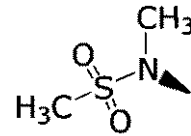
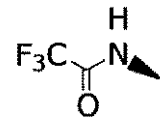
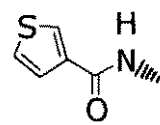
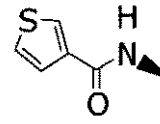
30

40

【0536】

【表30】

第30表

		
実施例番号	R ¹	MS
61 (a)		602 (M ⁺ +1)
61 (b)		602 (M ⁺ +1)
62 (a)		584 (M ⁺ +1)
62 (b)		584 (M ⁺ +1)
63		588 (M ⁺ +1)
64 (a)		602 (M ⁺ +1)
64 (b)		602 (M ⁺ +1)

10

20

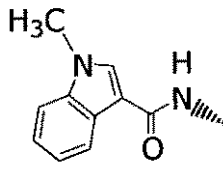
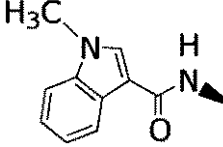
30

40

【0537】

【表31】

第 3 1 表

実施例番号	R ¹	MS
65 (a)		649 (M ⁺ +1)
65 (b)		649 (M ⁺ +1)

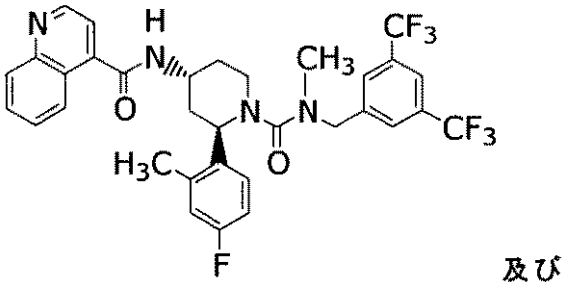
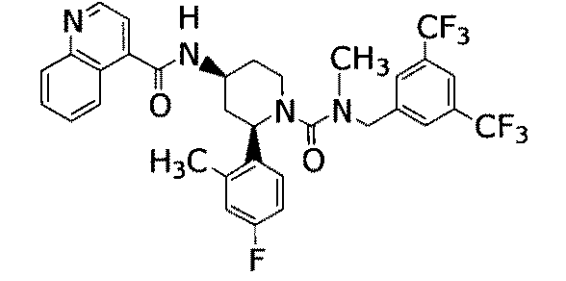
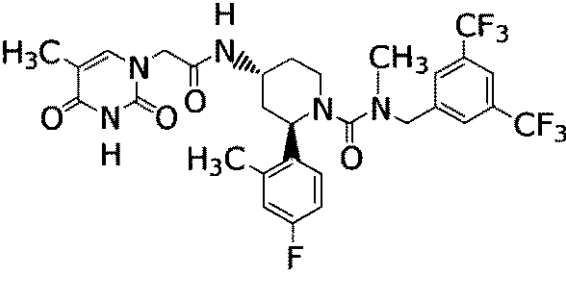
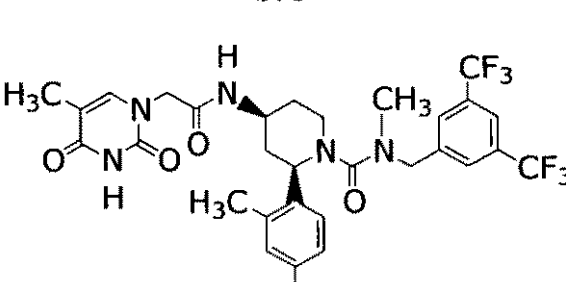
10

20

【 0 5 3 8 】

【 表 3 2 】

第 3 2 表

実施例番号	構造式	MS
6 6	 <p style="text-align: center;">及び</p> 	6 4 6 (M ⁺ + 1)
6 7	 <p style="text-align: center;">及び</p> 	6 5 7 (M ⁺ + 1)

【 0 5 3 9 】

【 表 3 3 】

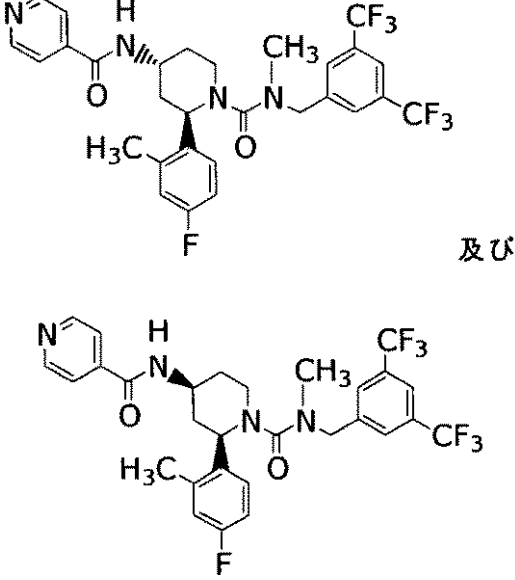
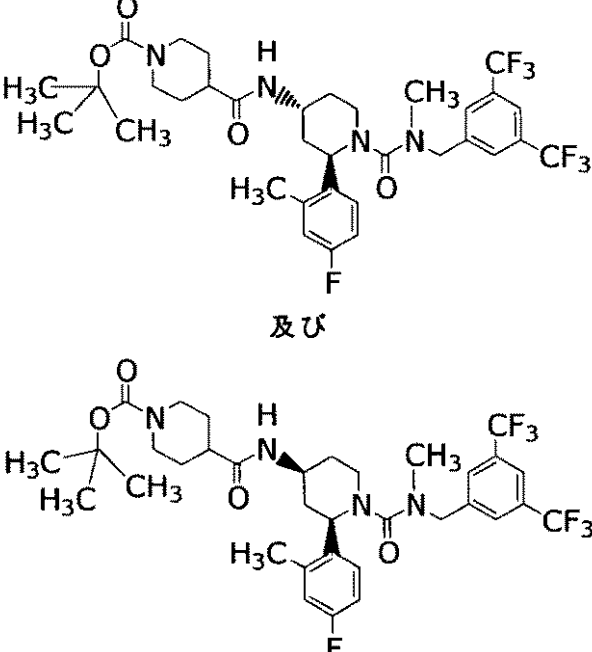
10

20

30

40

第 3 3 表

実施例番号	構造式	MS
68	 <p style="text-align: center;">及び</p>	597 ($M^+ + 1$)
69	 <p style="text-align: center;">及び</p>	703 ($M^+ + 1$)

【 0 5 4 0 】

【 表 3 4 】

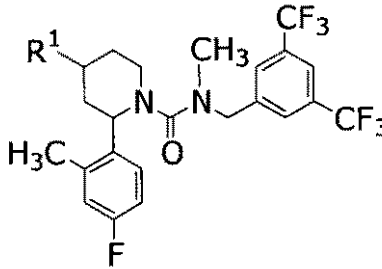
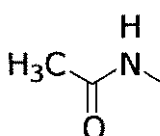
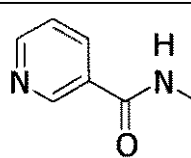
10

20

30

40

第34表

		
実施例番号	R ¹	MS
70		534 (M ⁺ +1)
71		597 (M ⁺ +1)

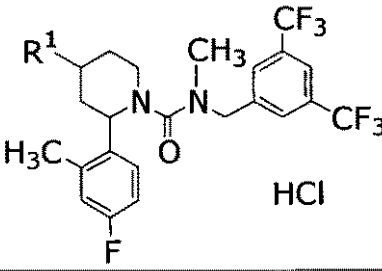
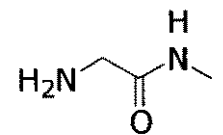
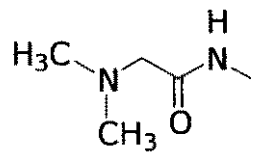
10

20

【0541】

【表35】

第35表

		
実施例番号	R ¹	MS
72		549 (M ⁺ +1)
73		577 (M ⁺ +1)

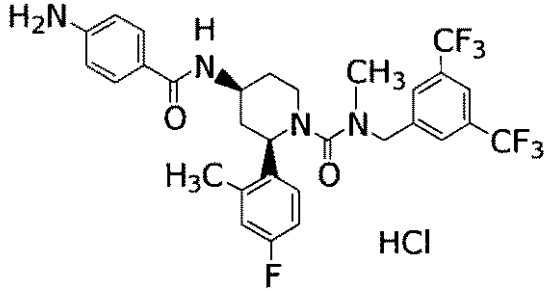
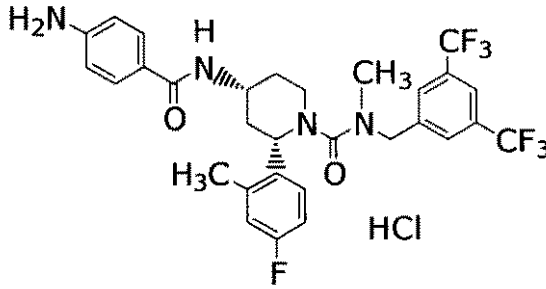
30

40

【0542】

【表36】

第 3 6 表

実施例番号	構造式	MS
7 4	<p style="text-align: center;">  HCl </p> <p style="text-align: center;">及び</p> <p style="text-align: center;">  HCl </p>	6 1 1 (M ⁺ + 1)

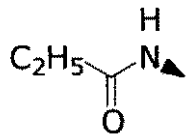
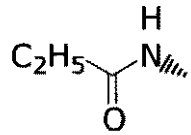
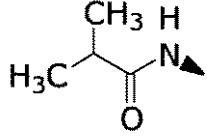
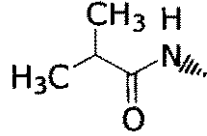
【 0 5 4 3 】

【 表 3 7 】

10

20

第 37 表

実施例番号	R ¹	MS
75		562 (M ⁺ +1)
76		562 (M ⁺ +1)
77		576 (M ⁺ +1)
78		576 (M ⁺ +1)

【0544】

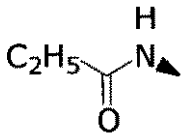
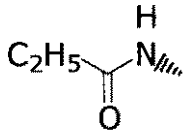
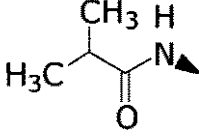
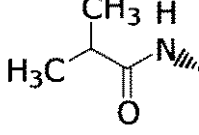
【表38】

10

20

30

第 38 表

実施例番号	R ¹	MS
79 (a)		562 (M ⁺ +1)
79 (b)		562 (M ⁺ +1)
80 (a)		576 (M ⁺ +1)
80 (b)		576 (M ⁺ +1)

【0545】

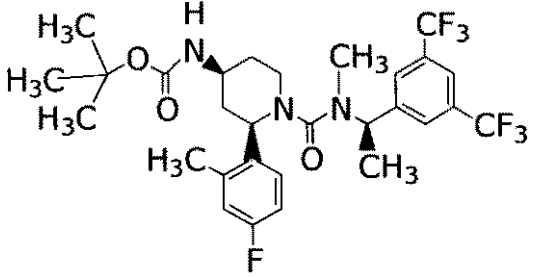
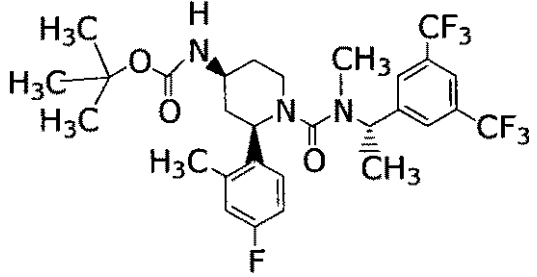
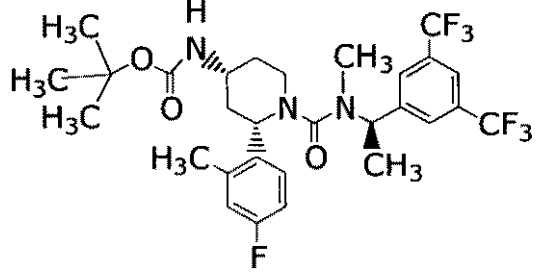
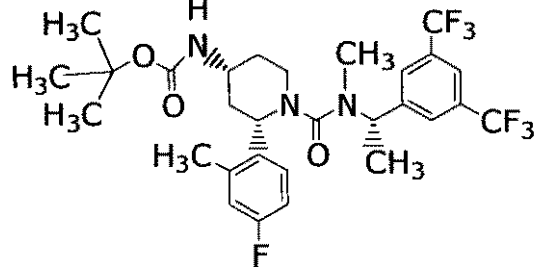
【表39】

10

20

30

第 3 9 表

実施例番号	構造式	MS
8 1		6 0 6 (M ⁺ + 1)
8 2		6 0 6 (M ⁺ + 1)
8 3		6 0 6 (M ⁺ + 1)
8 4		6 0 6 (M ⁺ + 1)

【 0 5 4 6 】

【 表 4 0 】

10

20

30

40

第 4 0 表

実施例番号	構造式	MS
85		506 (M ⁺ +1)
86		506 (M ⁺ +1)

【 0 5 4 7 】

【 表 4 1 】

第 4 1 表

実施例番号	R ¹	MS
87		584 (M ⁺ +1)
88		598 (M ⁺ +1)
89		598 (M ⁺ +1)
90		612 (M ⁺ +1)

【 0 5 4 8 】

【 表 4 2 】

第 4 2 表

実施例番号	R ¹	MS
9 1		6 2 1 (M ⁺ + 1)
9 2		5 3 7 (M ⁺ + 1)
9 3		5 8 8 (M ⁺ + 1)
9 4		5 8 9 (M ⁺ + 1)
9 5		6 0 3 (M ⁺ + 1)
9 6		6 1 5 (M ⁺ + 1)
9 7 (2)		6 0 6 (M ⁺ + 1)
9 8		5 9 2 (M ⁺ + 1)
9 9		5 6 4 (M ⁺ + 1)
1 0 0		6 0 6 (M ⁺ + 1)
1 0 1		5 8 8 (M ⁺ + 1)

【 0 5 4 9 】

【 表 4 3 】

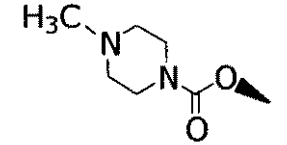
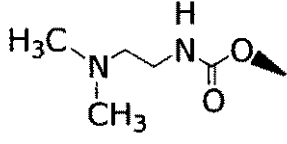
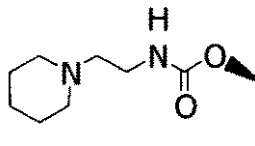
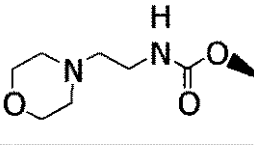
10

20

30

40

第 4 3 表

実施例番号	R ¹	MS
102 (2)		619 (M ⁺ +1)
103		607 (M ⁺ +1)
104		647 (M ⁺ +1)
105		649 (M ⁺ +1)

【0550】

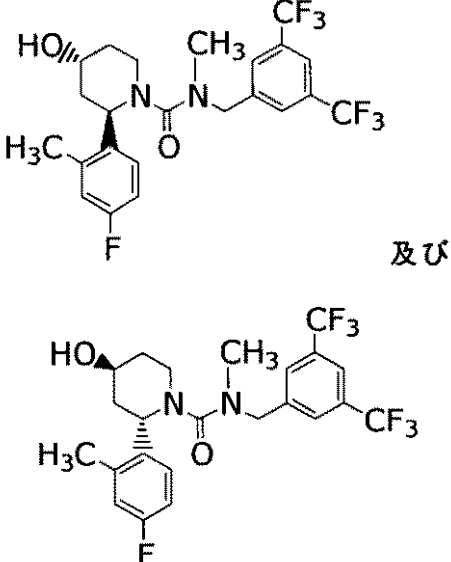
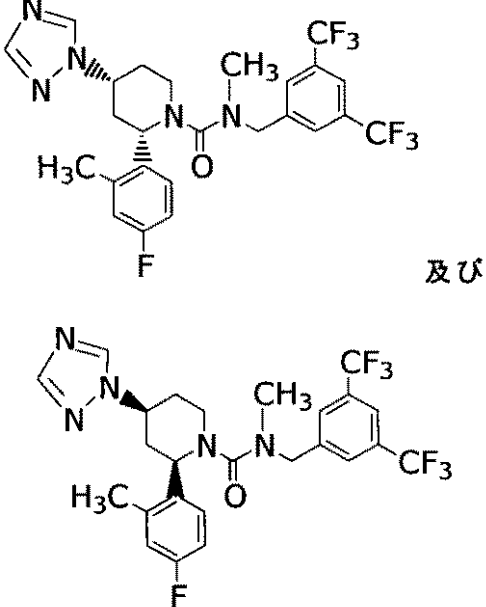
【表44】

10

20

30

第 4 4 表

実施例番号	構造式	MS
106 (2)		493 (M ⁺ +1)
107		544 (M ⁺ +1)

【0551】

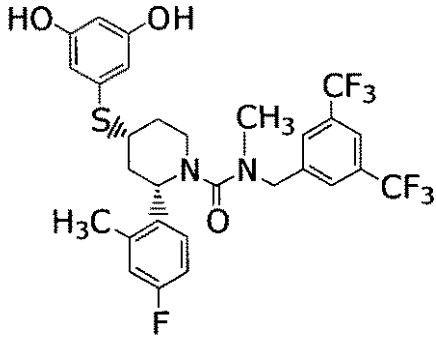
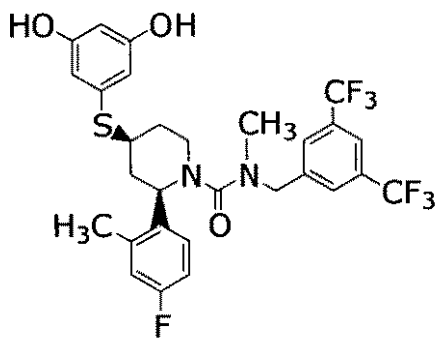
【表45】

10

20

30

第 4 5 表

実施例番号	構造式	MS
108	 <p style="text-align: center;">及び</p> 	619 (M ⁺ +1)

10

20

【 0 5 5 2 】

【 表 4 6 】

第 4 6 表

実施例番号	R ¹	MS
109		507 (M ⁺ +1)
110		558 (M ⁺ +1)
111		559 (M ⁺ +1)
112		624 (M ⁺ +1)
113 (2)		577 (M ⁺ +1)
114 (2)		618 (M ⁺ +1)
115		604 (M ⁺ +1)
116		633 (M ⁺ +1)
117		631 (M ⁺ +1)

【 0 5 5 3 】

【 表 4 7 】

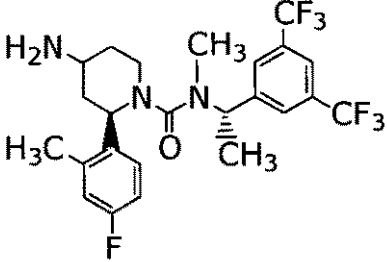
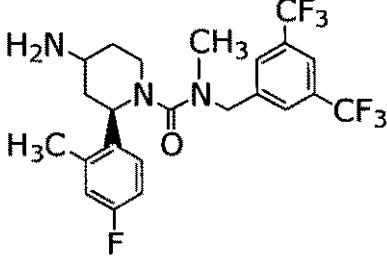
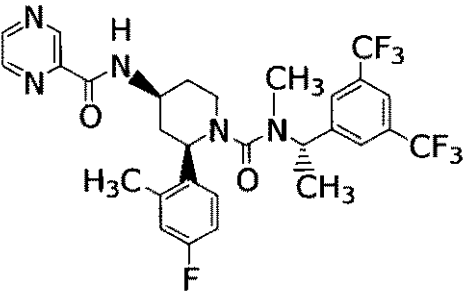
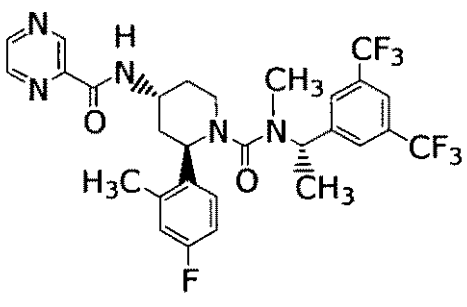
10

20

30

40

第 4 7 表

実施例番号	構造式	MS
118 (2)		506 (M ⁺ +1)
119		492 (M ⁺ +1)
120 (a)		612 (M ⁺ +1)
120 (b)		612 (M ⁺ +1)

10

20

30

【0554】

【表48】

第 4 8 表

実施例番号	構造式	MS
1 2 1		5 9 0 (M ⁺ + 1)
1 2 2		5 9 0 (M ⁺ + 1)
1 2 3		5 9 2 (M ⁺ + 1)
1 2 4		5 9 2 (M ⁺ + 1)

【 0 5 5 5 】

【 表 4 9 】

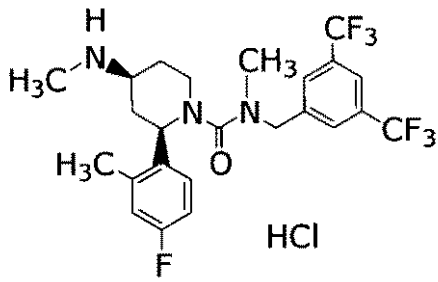
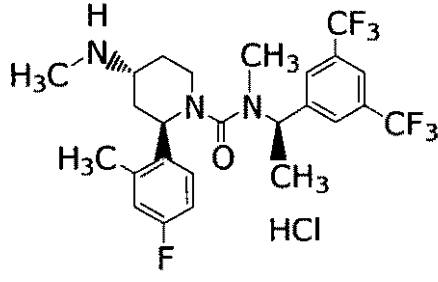
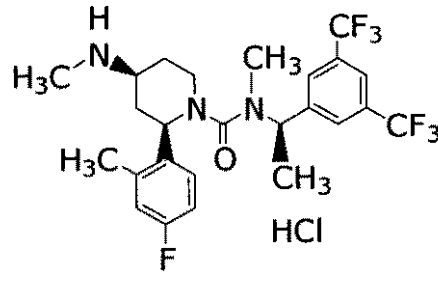
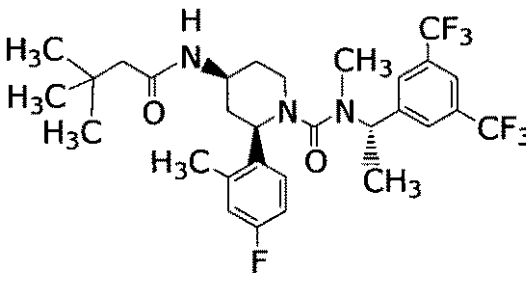
10

20

30

40

第 4 9 表

実施例番号	構造式	MS
1 2 5	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	5 0 6 (M ⁺ +1)
1 2 6	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	5 2 0 (M ⁺ +1)
1 2 7	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	5 2 0 (M ⁺ +1)
1 2 8		6 0 4 (M ⁺ +1)

【 0 5 5 6 】

【 表 5 0 】

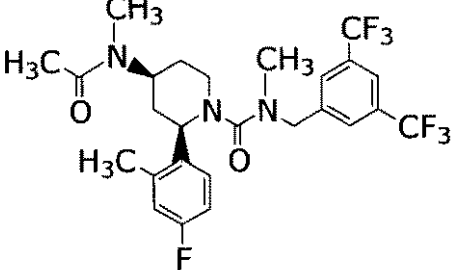
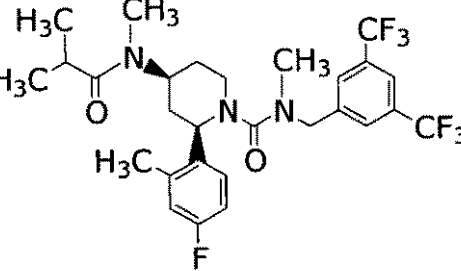
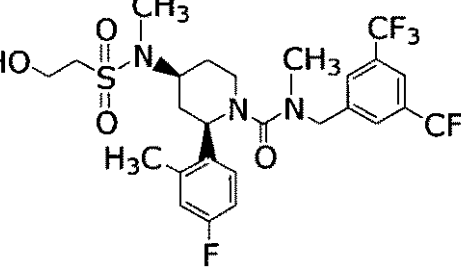
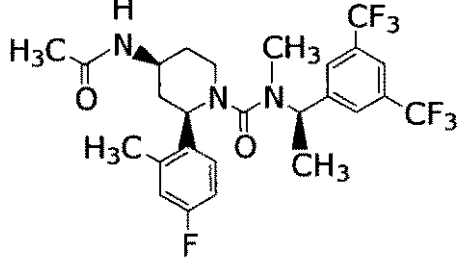
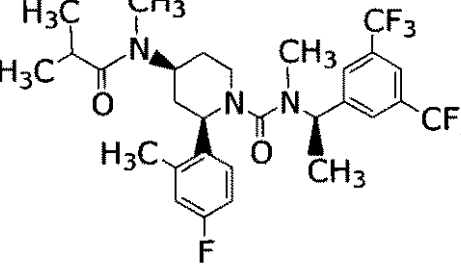
10

20

30

40

第50表

実施例番号	構造式	MS
129		548 ($M^+ + 1$)
130		576 ($M^+ + 1$)
131		614 ($M^+ + 1$)
132		548 ($M^+ + 1$)
133		590 ($M^+ + 1$)

【0557】

【表51】

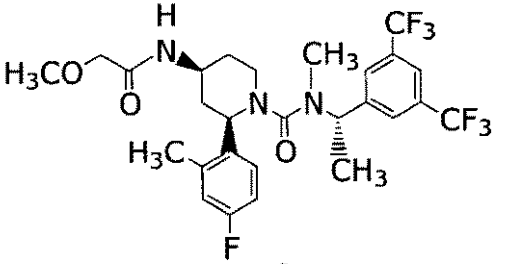
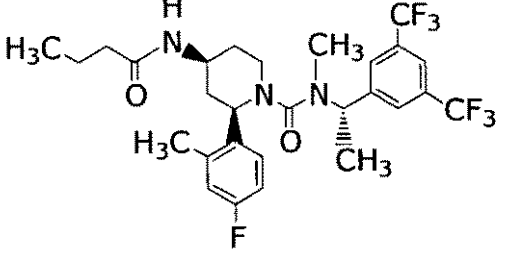
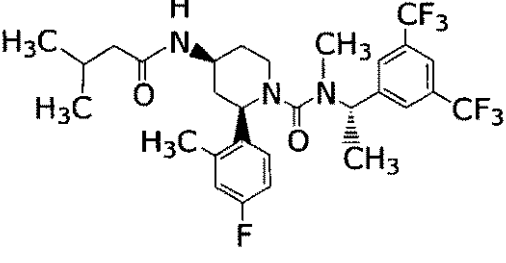
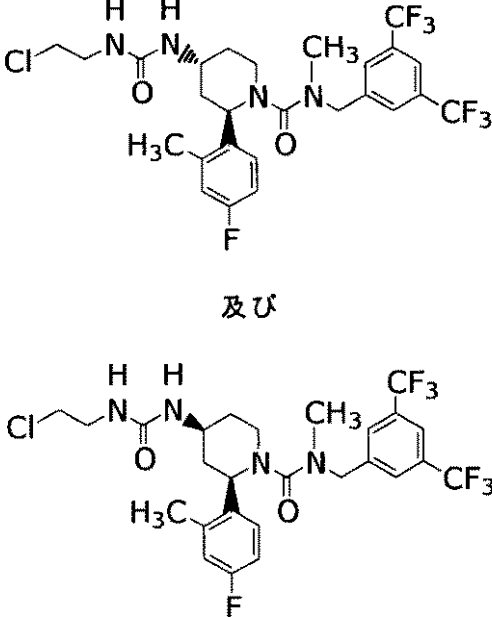
10

20

30

40

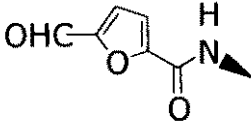
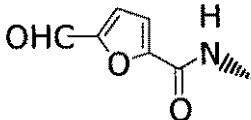
第 5 1 表

実施例番号	構造式	MS
134		578 (M ⁺ +1)
135		576 (M ⁺ +1)
136		590 (M ⁺ +1)
137	<p data-bbox="667 1541 730 1574">及び</p> 	597 (M ⁺ +1)

【0558】

【表52】

第 5 2 表

実施例番号	R ¹	MS
138 (a)		614 (M ⁺ +1)
138 (b)		614 (M ⁺ +1)

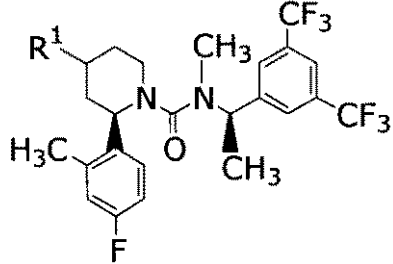
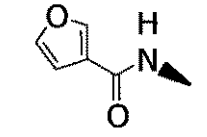
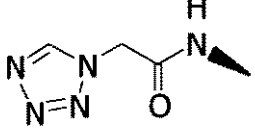
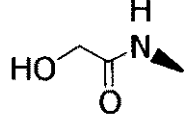
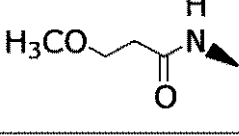
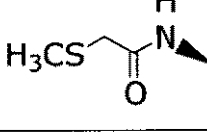
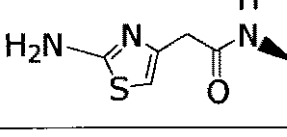
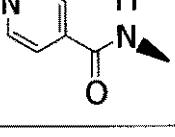
10

20

【0559】

【表53】

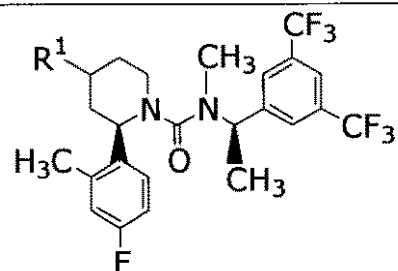
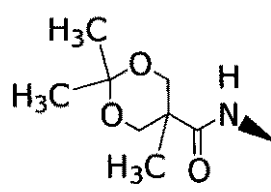
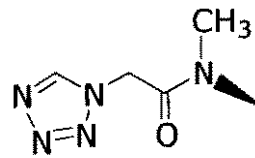
第 5 3 表

実施例番号	R ¹	MS
140		628 (M ⁺ +1)
141		600 (M ⁺ +1)
142		616 (M ⁺ +1)
143		564 (M ⁺ +1)
144		592 (M ⁺ +1)
145		594 (M ⁺ +1)
146		646 (M ⁺ +1)
147		611 (M ⁺ +1)

【0560】

【表54】

第 5 4 表

		
実施例番号	R ¹	MS
148		576 (M ⁺ +1)
149		630 (M ⁺ +1)

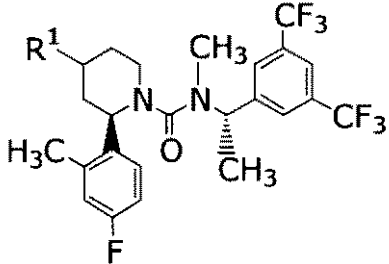
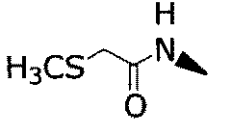
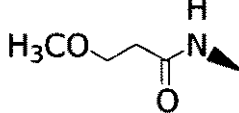
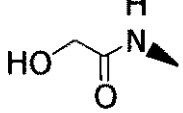
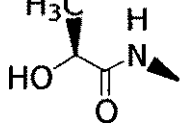
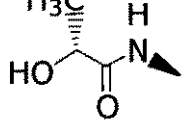
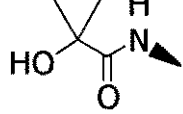
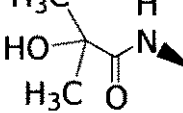
10

20

【0561】

【表55】

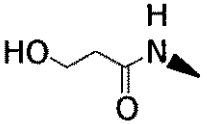
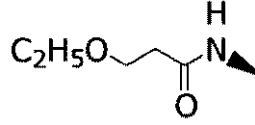
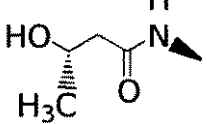
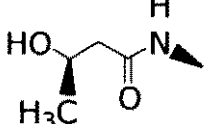
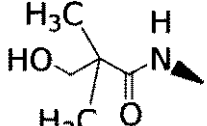
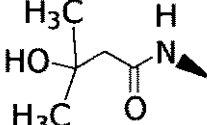
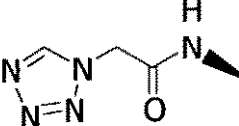
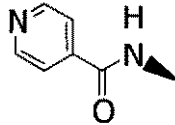
第 5 5 表

実施例番号	R ¹	MS
150		646 (M ⁺ +1)
151		594 (M ⁺ +1)
152		592 (M ⁺ +1)
153		564 (M ⁺ +1)
154		578 (M ⁺ +1)
155		578 (M ⁺ +1)
156		590 (M ⁺ +1)
157		592 (M ⁺ +1)

【0562】

【表56】

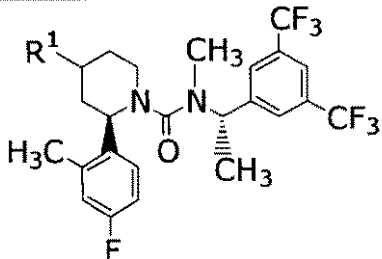
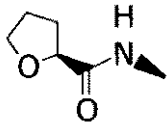
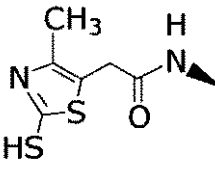
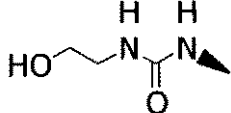
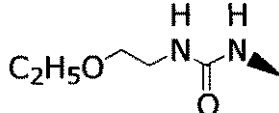
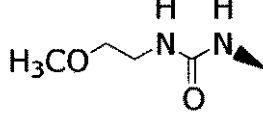
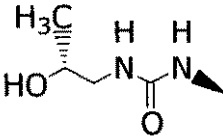
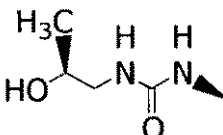
第56表

実施例番号	R ¹	MS
158		578 (M ⁺ +1)
159		606 (M ⁺ +1)
160		592 (M ⁺ +1)
161		592 (M ⁺ +1)
162		606 (M ⁺ +1)
163		606 (M ⁺ +1)
164		616 (M ⁺ +1)
165		590 (M ⁺ +1)

【0563】

【表57】

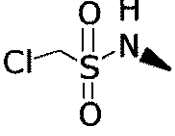
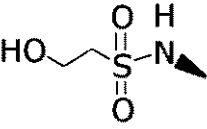
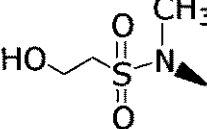
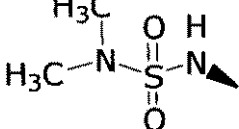
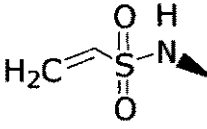
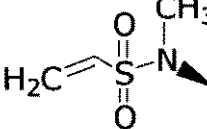
第57表

実施例番号	R ¹	MS
166		592 (M ⁺ +1)
167		578 (M ⁺ +1)
168		677 (M ⁺ +1)
169		593 (M ⁺ +1)
170		621 (M ⁺ +1)
171		607 (M ⁺ +1)
172		607 (M ⁺ +1)
173		607 (M ⁺ +1)

【0564】

【表58】

第 5 8 表

実施例番号	R ¹	MS
174		618 (M ⁺ +1)
175		614 (M ⁺ +1)
176		628 (M ⁺ +1)
177		613 (M ⁺ +1)
178		596 (M ⁺ +1)
179		610 (M ⁺ +1)

【0565】

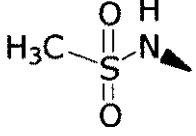
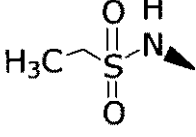
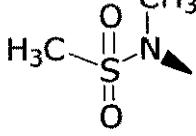
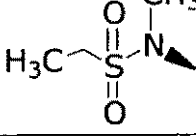
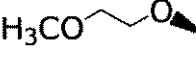
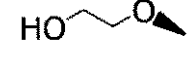
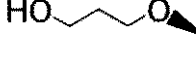
【表59】

10

20

30

第 5 9 表

実施例番号	R ¹	MS
180		584 (M ⁺ +1)
181		598 (M ⁺ +1)
183		584 (M ⁺ +1)
184		598 (M ⁺ +1)
185		565 (M ⁺ +1)
186		551 (M ⁺ +1)
187		565 (M ⁺ +1)

【0566】

【表60】

10

20

30

第60表

実施例番号	R ¹	MS
188		551 (M ⁺ +1)
189		565 (M ⁺ +1)
190		629 (M ⁺ +1)
191		620 (M ⁺ +1)
192		606 (M ⁺ +1)

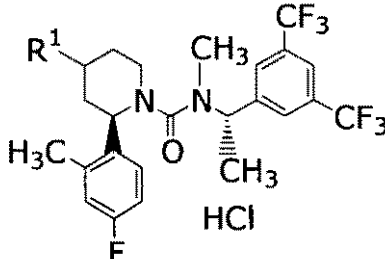
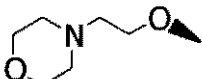
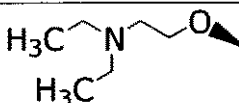
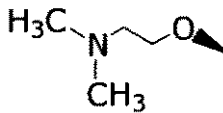

10

20

【0567】

【表61】

第 6 1 表

		
実施例番号	R ¹	MS
193		620 (M ⁺ +1)
194		606 (M ⁺ +1)
195		578 (M ⁺ +1)
196		604 (M ⁺ +1)

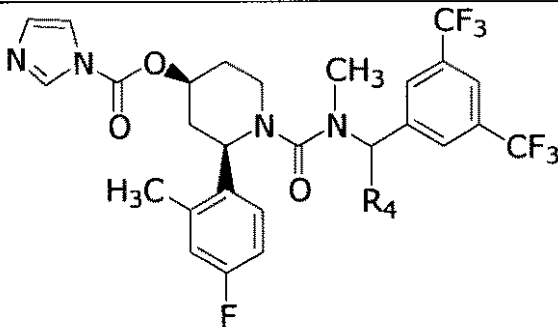


10

20

【0568】

【表62】

第 6 2 表

		
実施例番号	R ⁴	MS
197		601 (M ⁺ +1)
198		601 (M ⁺ +1)

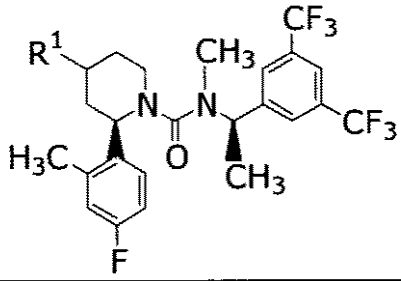
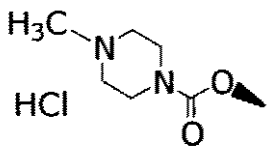
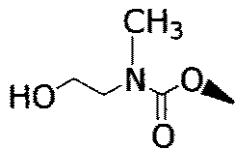
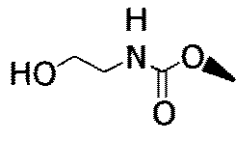
30

40

【0569】

【表63】

第 6 3 表

実施例番号	R ¹	MS
199		634 (M ⁺ +1)
200		633 (M ⁺ +1)
201		608 (M ⁺ +1)
202		594 (M ⁺ +1)

【0570】

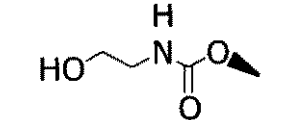
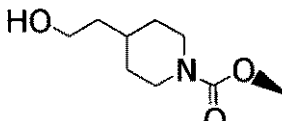
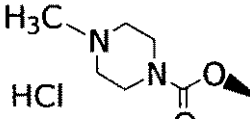
【表64】

10

20

30

第 6 4 表

実施例番号	R ¹	MS
203		594 (M ⁺ +1)
204		662 (M ⁺ +1)
205		633 (M ⁺ +1)

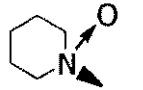
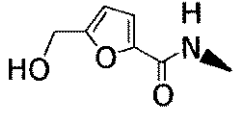
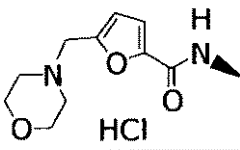
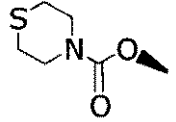
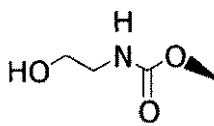
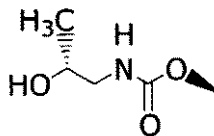
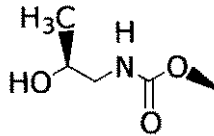
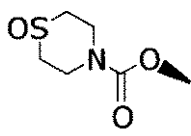
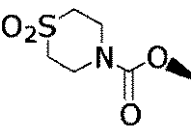
【0571】

【表65】

10

20

第 6 5 表

実施例番号	R ¹	MS
206		578 (M ⁺ +1)
207		616 (M ⁺ +1)
208	 HCl	685 (M ⁺ +1)
209		622 (M ⁺ +1)
210		580 (M ⁺ +1)
211		594 (M ⁺ +1)
212		594 (M ⁺ +1)
213		638 (M ⁺ +1)
214		654 (M ⁺ +1)

10

20

30

40

【0572】

【表66】

第 6 6 表

実施例番号	R ¹	MS
215		622 (M ⁺ +1)
216		563 (M ⁺ +1)
217		605 (M ⁺ +1)
218		577 (M ⁺ +1)

【0573】

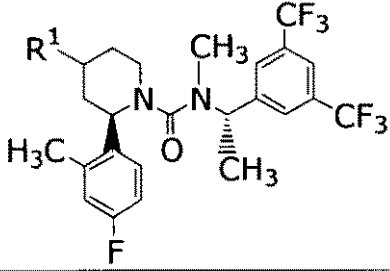
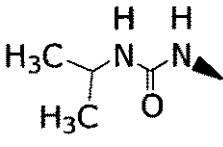
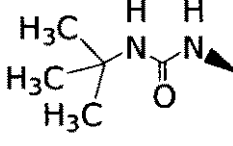
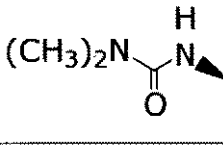
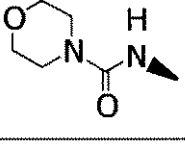
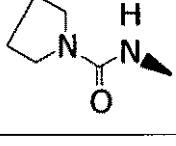
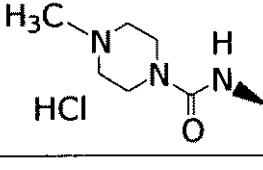
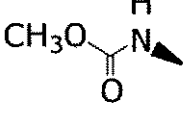
【表67】

10

20

30

第 6 7 表

実施例番号	R ¹	MS
2 1 9		5 7 7 (M ⁺ +1)
2 2 0		5 9 1 (M ⁺ +1)
2 2 1		6 0 5 (M ⁺ +1)
2 2 2		5 7 7 (M ⁺ +1)
2 2 3		6 1 9 (M ⁺ +1)
2 2 4		6 0 3 (M ⁺ +1)
2 2 5		6 3 2 (M ⁺ +1)
2 2 6		5 6 4 (M ⁺ +1)

【 0 5 7 4 】

【 表 6 8 】

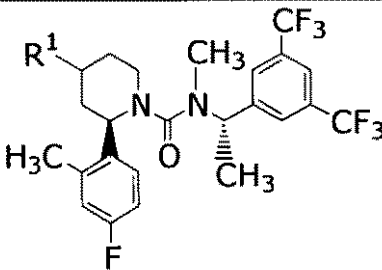
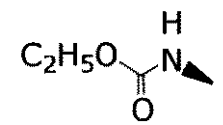
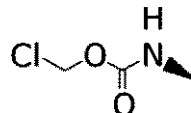
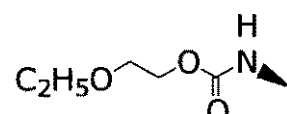
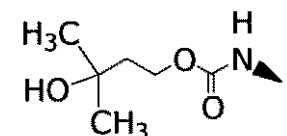
10

20

30

40

第 6 8 表

実施例番号	R ¹	MS
2 2 7		5 6 4 (M ⁺ + 1)
2 2 8		5 7 8 (M ⁺ + 1)
2 2 9		5 9 8 (M ⁺ + 1)
2 3 0		6 2 2 (M ⁺ + 1)
2 3 1		6 3 6 (M ⁺ + 1)

【 0 5 7 5 】

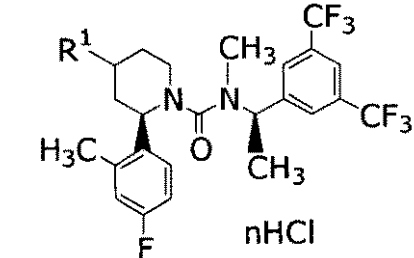
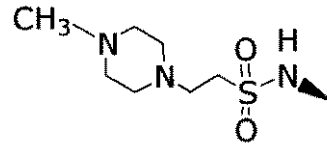
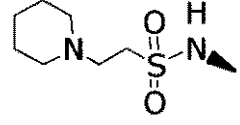
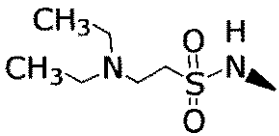
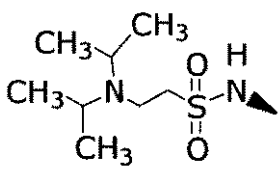
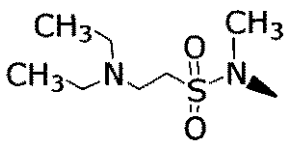
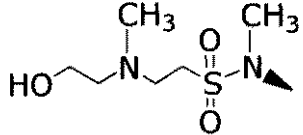
【 表 6 9 】

10

20

30

第 6 9 表

実施例番号	R ¹	n	MS
232		1	683 (M ⁺ +1)
233		2	696 (M ⁺ +1)
234		1	681 (M ⁺ +1)
235		1	669 (M ⁺ +1)
236		1	697 (M ⁺ +1)
237		1	683 (M ⁺ +1)
238		1	685 (M ⁺ +1)

【 0 5 7 6 】

【 表 7 0 】

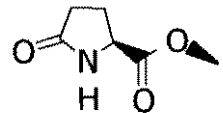
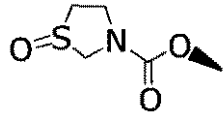
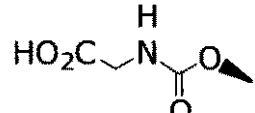
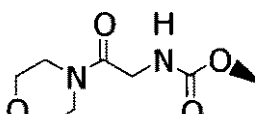
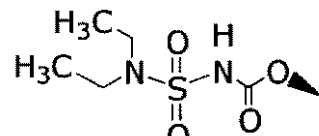
10

20

30

40

第70表

実施例番号	R ¹	MS
239		618 (M ⁺ +1)
240		638 (M ⁺ +1)
241		608 (M ⁺ +1)
242		677 (M ⁺ +1)
243		685 (M ⁺ +1)

【0577】

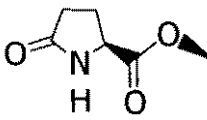
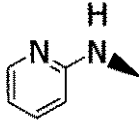
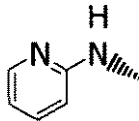
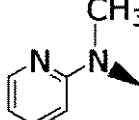
【表71】

10

20

30

第 7 1 表

実施例番号	R ¹	MS
244		604 (M ⁺ +1)
245 (a)		569 (M ⁺ +1)
245 (b)		569 (M ⁺ +1)
246		583 (M ⁺ +1)

【0578】

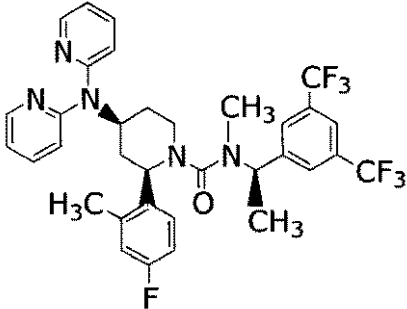
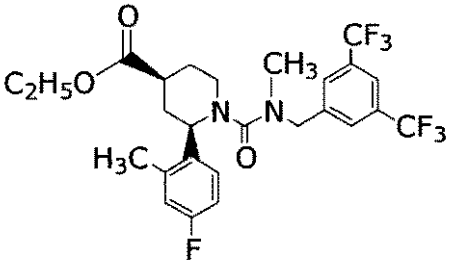
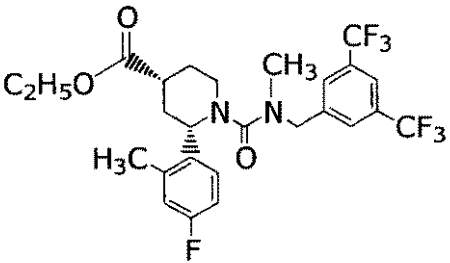
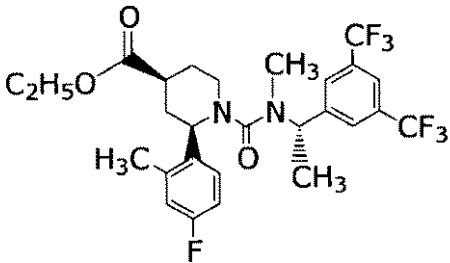
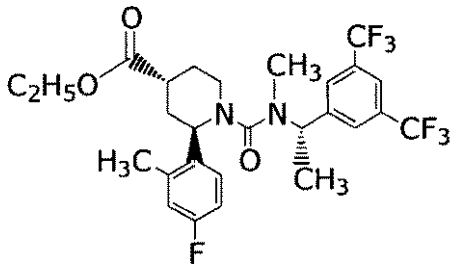
【表72】

10

20

30

第72表

実施例番号	構造式	MS
247		660 ($M^+ + 1$)
248	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	549 ($M^+ + 1$)
249 (a)		563 ($M^+ + 1$)
249 (b)		563 ($M^+ + 1$)

【0579】

【表73】

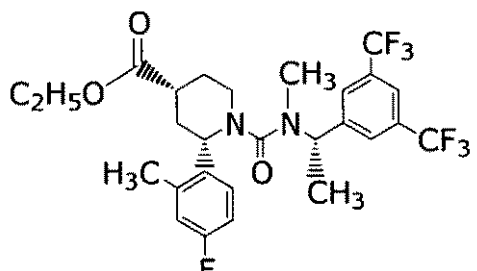
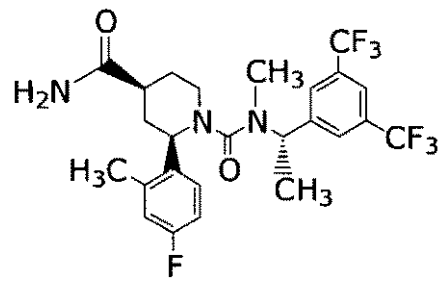
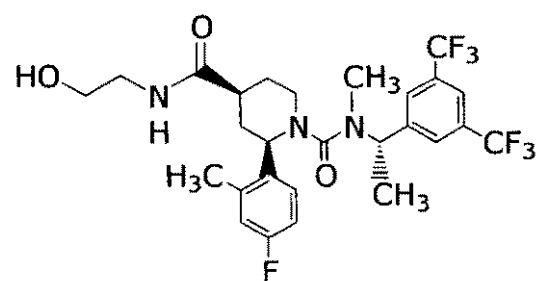
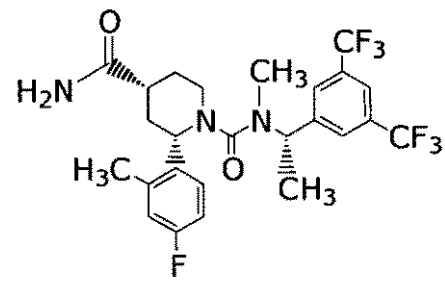
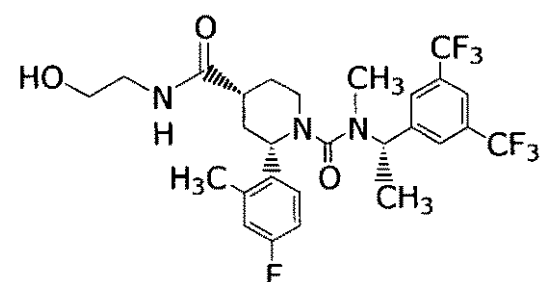
10

20

30

40

第 7 3 表

実施例番号	構造式	MS
249 (c)		563 ($M^+ + 1$)
250 (2)		534 ($M^+ + 1$)
251		578 ($M^+ + 1$)
252		534 ($M^+ + 1$)
253		578 ($M^+ + 1$)

【 0 5 8 0 】

【 表 7 4 】

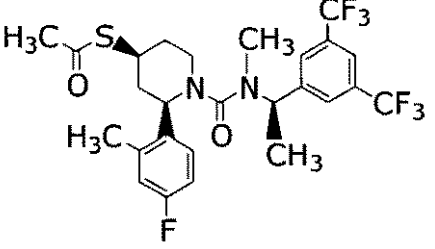
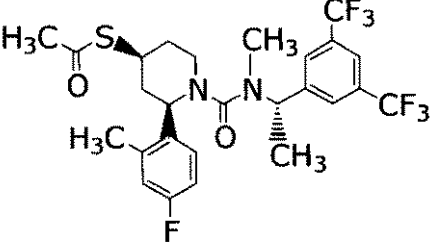
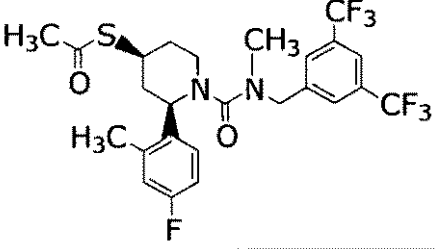
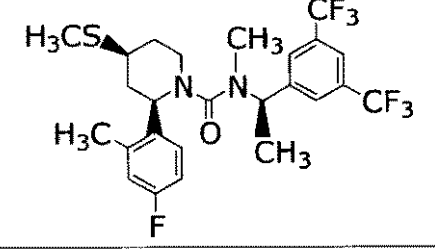
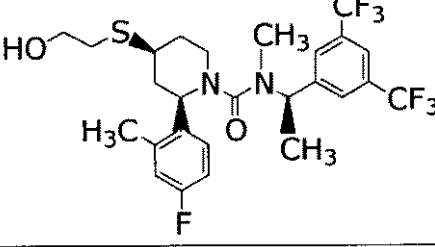
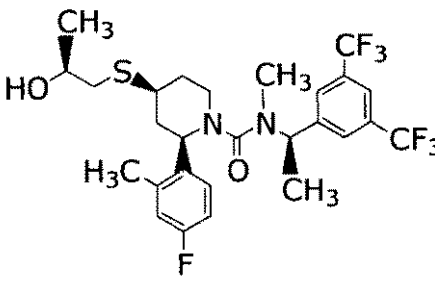
10

20

30

40

第 7 4 表

実施例番号	構造式	MS
254 (2)		565 ($M^{+} + 1$)
255		565 ($M^{+} + 1$)
256		551 ($M^{+} + 1$)
257		537 ($M^{+} + 1$)
258		567 ($M^{+} + 1$)
259		581 ($M^{+} + 1$)

【0581】

【表75】

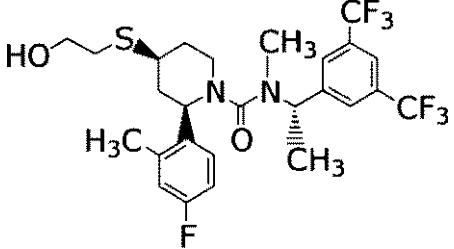
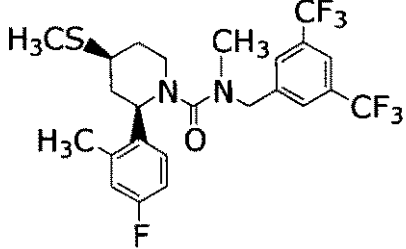
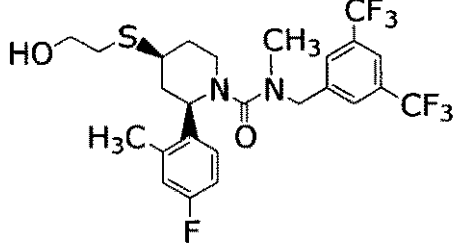
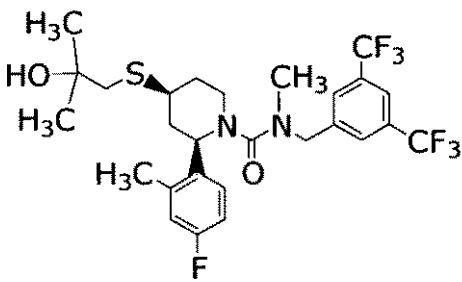
10

20

30

40

第75表

実施例番号	構造式	MS
260		567 (M^{++1})
261		523 (M^{++1})
262		553 (M^{++1})
263		567 (M^{++1})

10

20

30

【0582】

【表76】

第76表

実施例番号	構造式	MS
264		610 ($M^+ + 1$)
265		553 ($M^+ + 1$)
266		583 ($M^+ + 1$)
267		583 ($M^+ + 1$)
268		539 ($M^+ + 1$)

10

20

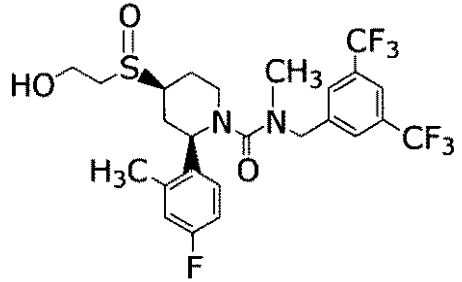
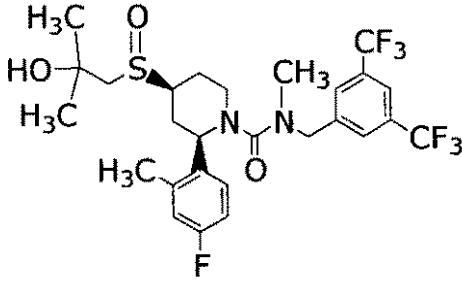
30

40

【0583】

【表77】

第 7 7 表

実施例番号	構造式	MS
269		569 ($M^+ + 1$)
270		597 ($M^+ + 1$)

10

20

【0584】

【表78】

第 7 8 表

実施例番号	構造式	MS
271		626 ($M^+ + 1$)
272		569 ($M^+ + 1$)
273		599 ($M^+ + 1$)
274		613 ($M^+ + 1$)
275		599 ($M^+ + 1$)

10

20

30

40

【0585】

【表79】

第 7 9 表

実施例番号	構造式	MS
276		555 (M ⁺ +1)
277		585 (M ⁺ +1)
278		613 (M ⁺ +1)

【0586】

【表80】

第 8 0 表

実施例番号	構造式	MS
279		604 (M ⁺ +1)

【0587】

【表81】

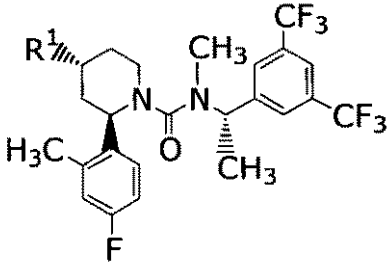
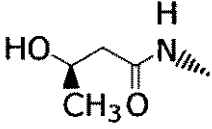
10

20

30

40

第 8 1 表

実施例番号	R ¹	MS
280		564 (M ⁺ +1)
281		592 (M ⁺ +1)

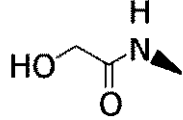
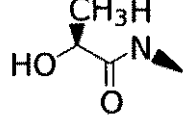
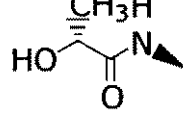
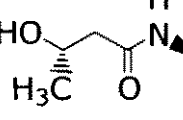
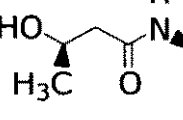
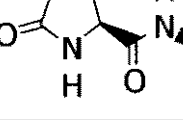
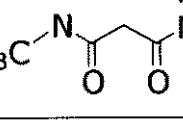
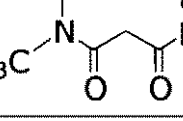
10

20

【0588】

【表82】

第 8 2 表

実施例番号	R ¹	MS
282		550 (M ⁺ +1)
283		564 (M ⁺ +1)
284		564 (M ⁺ +1)
285		578 (M ⁺ +1)
286		578 (M ⁺ +1)
287		603 (M ⁺ +1)
288		591 (M ⁺ +1)
289		605 (M ⁺ +1)

【0589】

【表83】

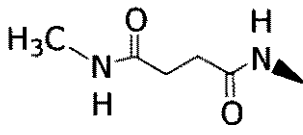
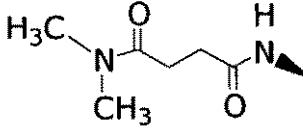
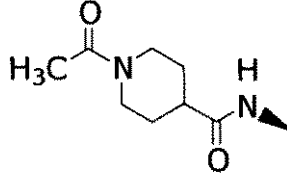
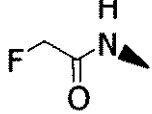
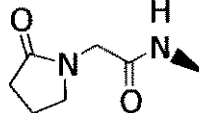
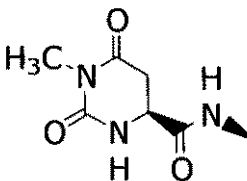
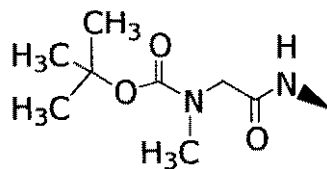
10

20

30

40

第 8 3 表

実施例番号	R ¹	MS
290		605 (M ⁺ +1)
291		619 (M ⁺ +1)
292		645 (M ⁺ +1)
293		552 (M ⁺ +1)
294		617 (M ⁺ +1)
295		646 (M ⁺ +1)
296		663 (M ⁺ +1)

【0590】

【表84】

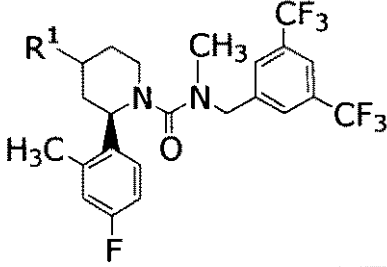
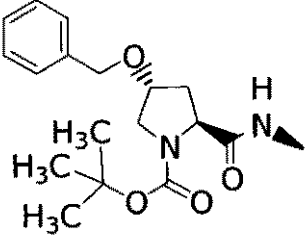
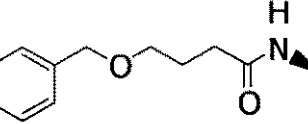
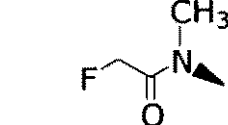
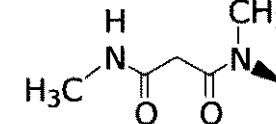
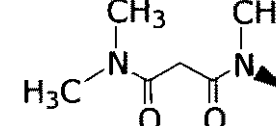
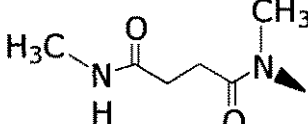
10

20

30

40

第 8 4 表

実施例番号	R ¹	MS
297		706 (M ⁺ +1)
298		795 (M ⁺ +1)
299		668 (M ⁺ +1)
300		566 (M ⁺ +1)
301		605 (M ⁺ +1)
302		619 (M ⁺ +1)
303		619 (M ⁺ +1)

【0591】

【表85】

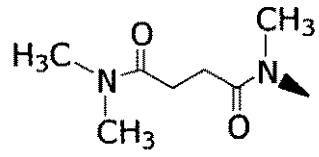
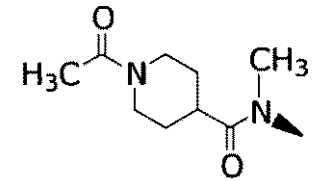
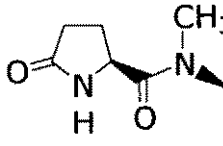
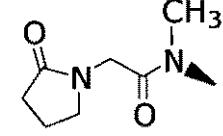
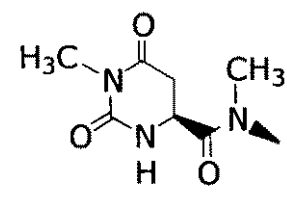
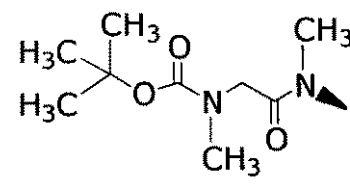
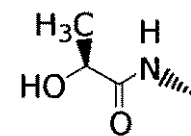
10

20

30

40

第 8 5 表

実施例番号	R ¹	MS
304		633 (M ⁺ +1)
305		659 (M ⁺ +1)
306		617 (M ⁺ +1)
307		631 (M ⁺ +1)
308		660 (M ⁺ +1)
309		677 (M ⁺ +1)
310		564 (M ⁺ +1)

10

20

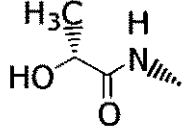
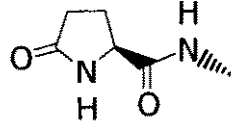
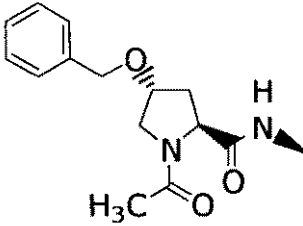
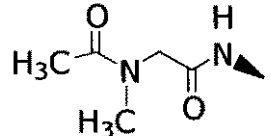
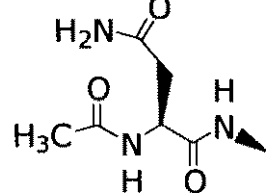
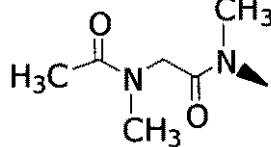
30

40

【0592】

【表86】

第 8 6 表

実施例番号	R ¹	MS
3 1 1		5 6 4 (M ⁺ + 1)
3 1 2		6 0 3 (M ⁺ + 1)
3 1 3		7 3 7 (M ⁺ + 1)
3 1 4		6 0 5 (M ⁺ + 1)
3 1 5		6 4 8 (M ⁺ + 1)
3 1 6		6 1 9 (M ⁺ + 1)

【 0 5 9 3 】

【 表 8 7 】

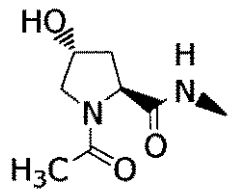
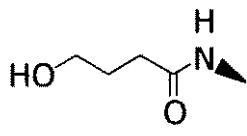
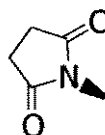
10

20

30

40

第 8 7 表

実施例番号	R ¹	MS
3 1 7		6 4 7 (M ⁺ +1)
3 1 8		5 7 8 (M ⁺ +1)
3 1 9		5 7 4 (M ⁺ +1)

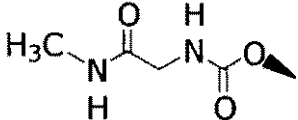
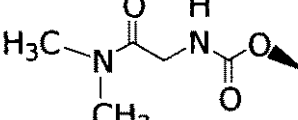
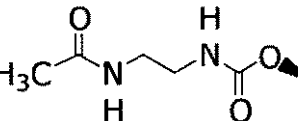
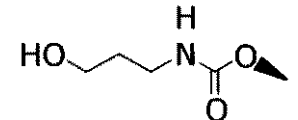
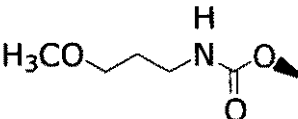
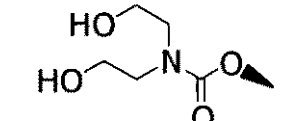
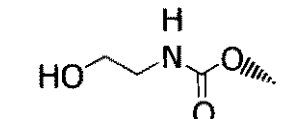
【 0 5 9 4 】

【 表 8 8 】

10

20

第 8 8 表

実施例番号	R ¹	MS
3 2 0		6 0 7 (M ⁺ + 1)
3 2 1		6 2 1 (M ⁺ + 1)
3 2 2		6 2 1 (M ⁺ + 1)
3 2 3		5 9 4 (M ⁺ + 1)
3 2 4		6 0 8 (M ⁺ + 1)
3 2 5		6 2 4 (M ⁺ + 1)
3 2 6		5 8 0 (M ⁺ + 1)

10

20

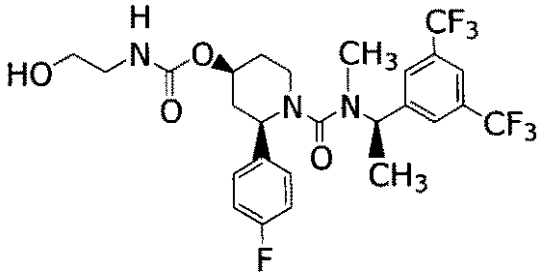
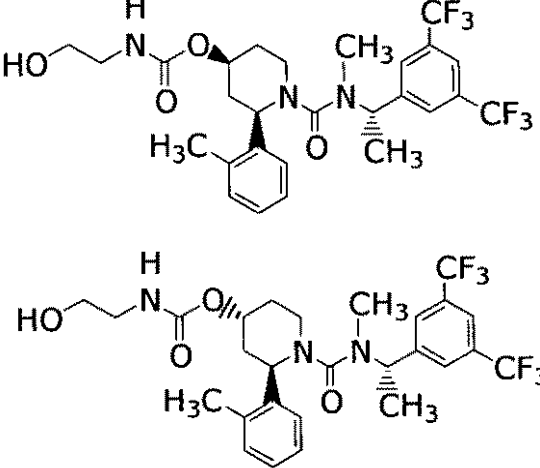
30

40

【 0 5 9 5 】

【 表 8 9 】

第 8 9 表

実施例番号	構造式	MS
3 2 7		5 1 0 (M ⁺ + 1)
3 2 8		5 7 6 (M ⁺ + 1)

10

20

【 0 5 9 6 】

【 表 9 0 】

第90表

検体番号	構造	MS
329		576 (M^{++1})
330		548 (M^{++1})

10

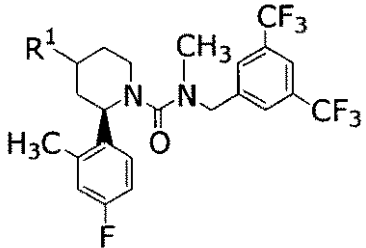
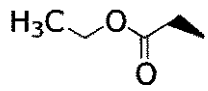

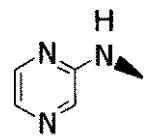
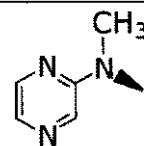
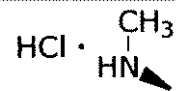
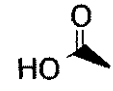
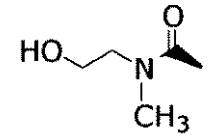
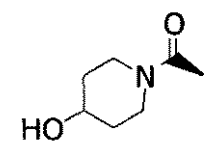
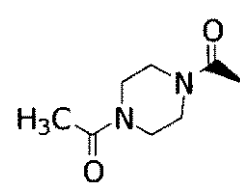
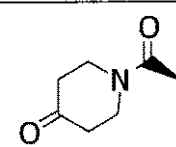
20

30

【0597】

【表91】

第 9 1 表

		
実施例番号	R ¹	MS
3 3 1		5 6 3 (M ⁺ +1)
3 3 2		5 2 1 (M ⁺ +1)
3 3 3		5 7 0 (M ⁺ +1)
3 3 4		5 8 4 (M ⁺ +1)
3 3 5 (3)	 HCl ·	5 0 6 (M ⁺ +1)
3 3 6 (2)		5 2 1 (M ⁺ +1)
3 3 7		5 7 8 (M ⁺ +1)
3 3 8		6 0 4 (M ⁺ +1)
3 3 9		6 3 1 (M ⁺ +1)
3 4 0		6 0 2 (M ⁺ +1)

10

20

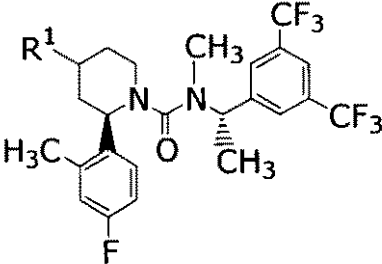
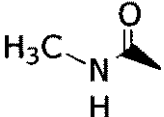
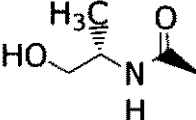
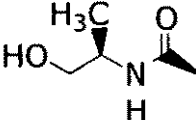
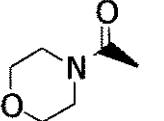
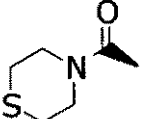
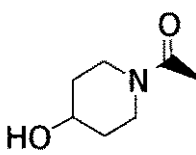
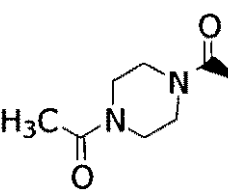
30

40

【 0 5 9 8 】

【 表 9 2 】

第92表

実施例番号	R ¹	MS
341 (2)		535 (M ⁺ +1)
342		548 (M ⁺ +1)
343		592 (M ⁺ +1)
344		592 (M ⁺ +1)
345		604 (M ⁺ +1)
346		620 (M ⁺ +1)
347		618 (M ⁺ +1)
348		645 (M ⁺ +1)

【0599】

【表93】

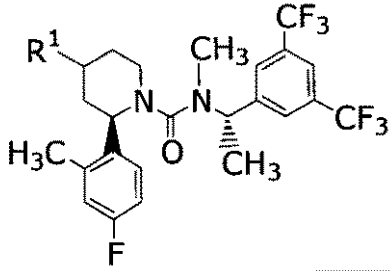

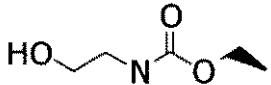
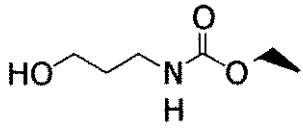
10

20

30

40

第93表

実施例番号	R ¹	MS
349		622 (M ⁺ +1)
350		521 (M ⁺ +1)
351		608 (M ⁺ +1)
352		622 (M ⁺ +1)

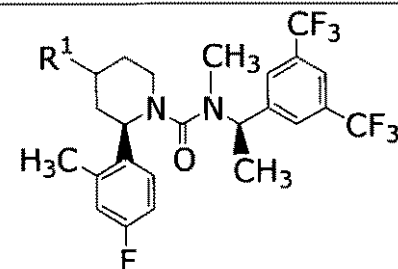
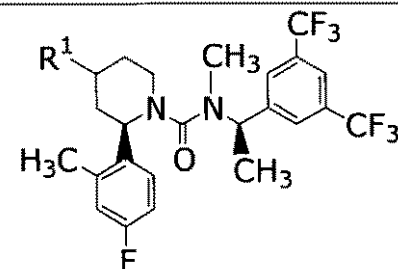
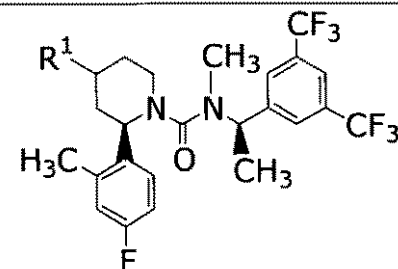
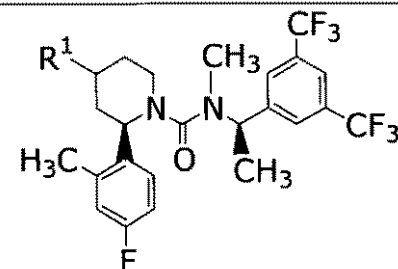
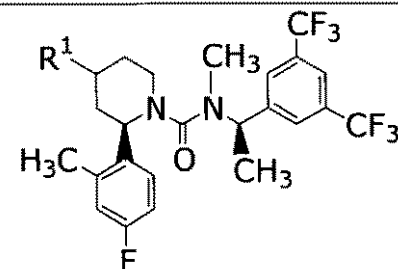
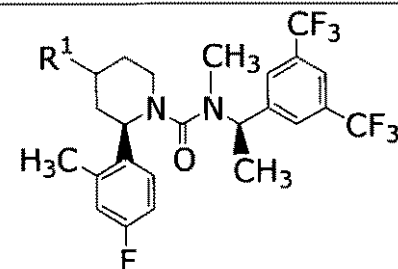
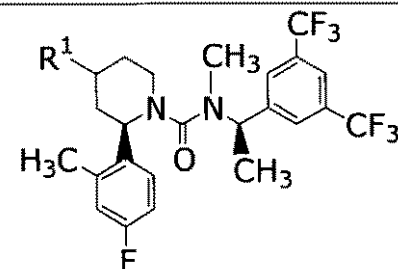
【0600】

【表94】

10

20

第 9 4 表

実施例番号	R ¹	MS
353		535 (M ⁺ +1)
354		592 (M ⁺ +1)
355		592 (M ⁺ +1)
356		606 (M ⁺ +1)
357		592 (M ⁺ +1)
358		618 (M ⁺ +1)
359		645 (M ⁺ +1)

【 0 6 0 1 】

【 表 9 5 】

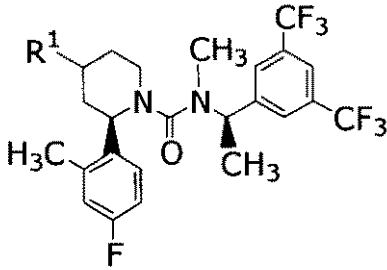
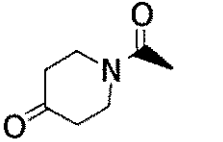
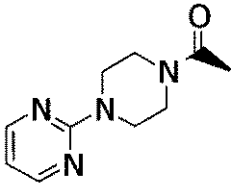
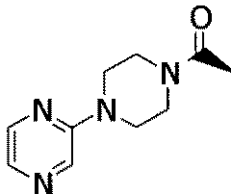
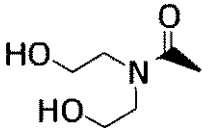
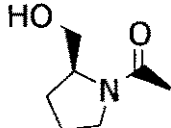
10

20

30

40

第95表

実施例番号	R ¹	MS
360		695 (M ⁺ +1)
361		616 (M ⁺ +1)
362		681 (M ⁺ +1)
363		681 (M ⁺ +1)
364		622 (M ⁺ +1)
365		618 (M ⁺ +1)

【0602】

【表96】

第96表

実施例番号	R ¹	MS
366		612 (M ⁺ +1)
367		521 (M ⁺ +1)

10

20

【0603】

【表97】

第97表

実施例番号	R ¹	MS
368		581 (M ⁺ +1)
369		613 (M ⁺ +1)
370		553 (M ⁻ -1)
371		537 (M-1)

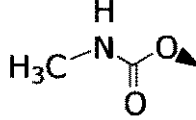
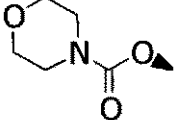
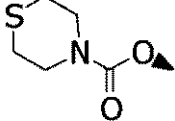
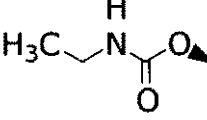
30

40

【0604】

【表98】

第 9 8 表

実施例番号	R ¹	MS
372	HO▲	579 (M ⁺ +1)
373		636 (M ⁺ +1)
374		692 (M ⁺ +1)
375		708 (M ⁺ +1)
376		650 (M ⁺ +1)

【0605】

【表99】

10

20

30

第99表

実施例番号	R ¹	MS
377		608 (M ⁺ +1)
378		537 (M ⁺ +1)
379		594 (M ⁺ +1)
380		650 (M ⁺ +1)
381		666 (M ⁺ +1)
382		682 (M ⁺ +1)
383 (3)		611 (M ⁺ +1)
384		627 (M ⁺ +1)

10

20

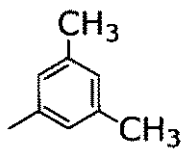
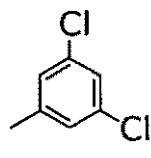
30

40

【0606】

【表100】

第100表

実施例番号	環B	MS
385		472 (M ⁺ +1)
386		512 (M ⁺ +1)

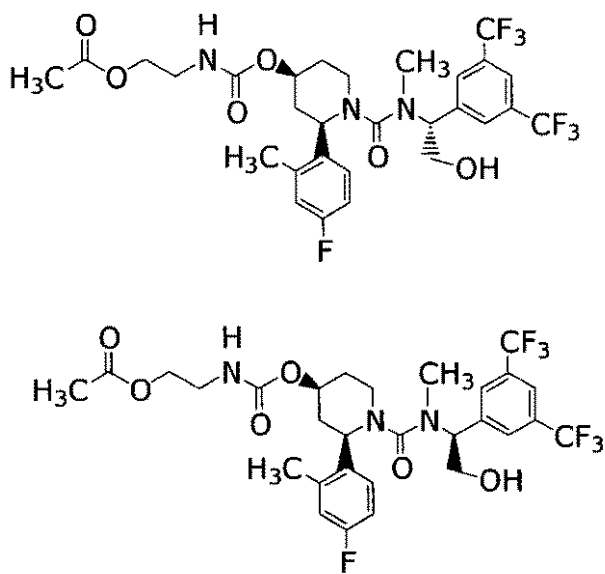
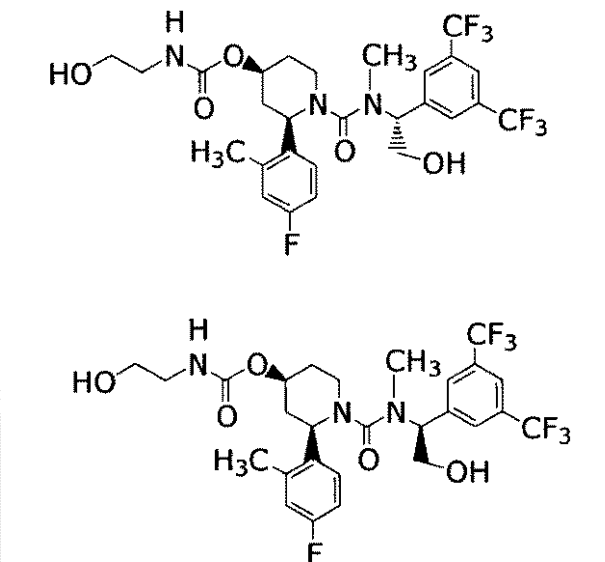
【0607】

【表101】

10

20

第 1 0 1 表

実施例番号	構造式	MS
387		652 (M ⁺ +1)
388		610 (M ⁺ +1)

10

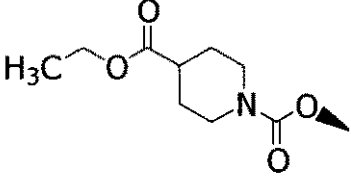
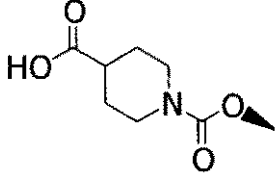
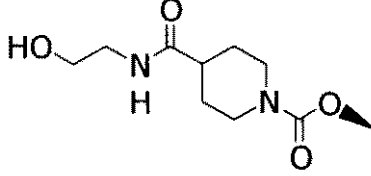
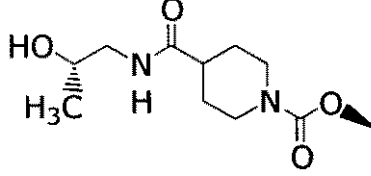
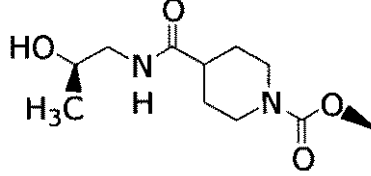
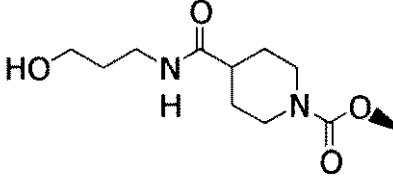
20

30

【 0 6 0 8 】

【 表 1 0 2 】

第102表

実施例番号	R ¹	MS
389 (2)		676 (M ⁺ +1)
390		648 (M ⁺ +1)
391		691 (M ⁺ +1)
392		705 (M ⁺ +1)
393		705 (M ⁺ +1)
394		705 (M ⁺ +1)

【0609】

【表103】

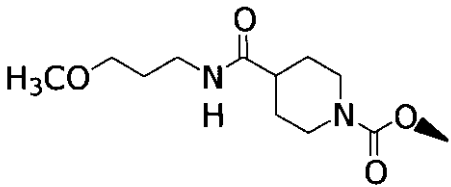
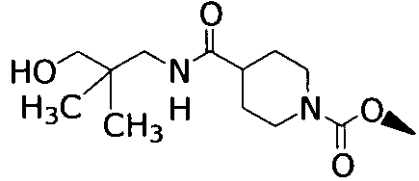
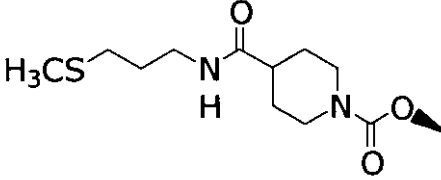
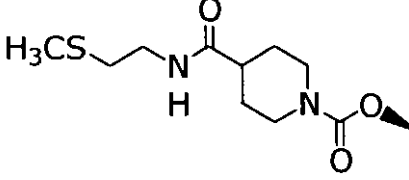
10

20

30

40

第 1 0 3 表

実施例番号	R ¹	MS
395		719 (M ⁺ +1)
396		733 (M ⁺ +1)
397		735 (M ⁺ +1)
398		721 (M ⁺ +1)

【0610】

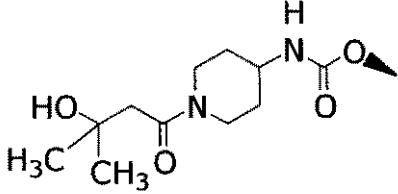
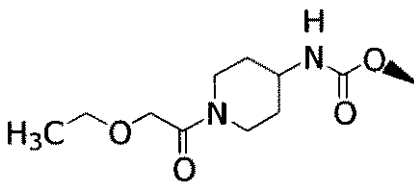
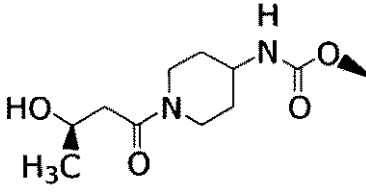
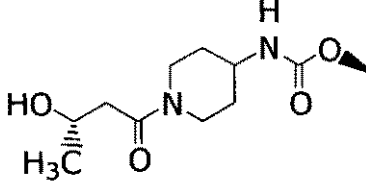
【表104】

10

20

30

第 104 表

実施例番号	R ¹	MS
399		719 (M ⁺ +1)
400		705 (M ⁺ +1)
401		705 (M ⁺ +1)
402		705 (M ⁺ +1)

【0611】

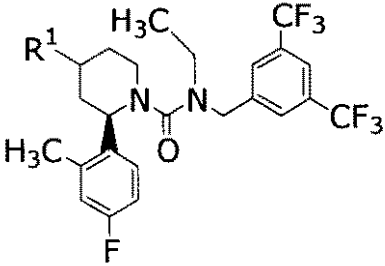
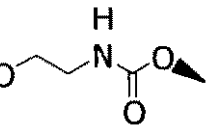
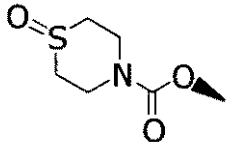
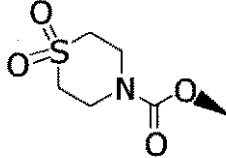
【表105】

10

20

30

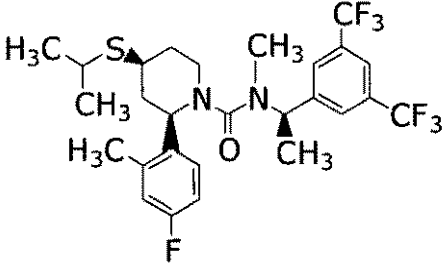
第105表

実施例番号	R ¹	MS
403		594 (M ⁺ +1)
404		636 (M ⁺ +1)
405		652 (M ⁺ +1)
406		668 (M ⁺ +1)

【0612】

【表106】

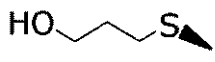
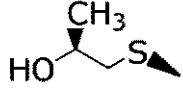
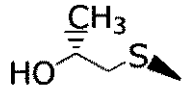
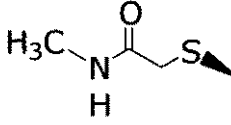
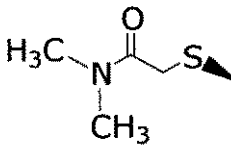
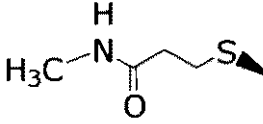
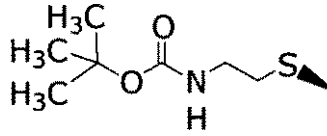
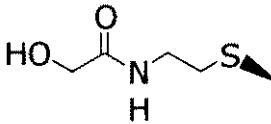
第106表

実施例番号	構造式	MS
407		565 (M ⁺ +1)

【0613】

【表107】

第107表

実施例番号	R ¹	MS
408		567 (M ⁺ +1)
409		567 (M ⁺ +1)
410		567 (M ⁺ +1)
411		580 (M ⁺ +1)
412		594 (M ⁺ +1)
413		594 (M ⁺ +1)
414		652 (M ⁺ +1)
415 (2)		610 (M ⁺ +1)

【0614】

【表108】

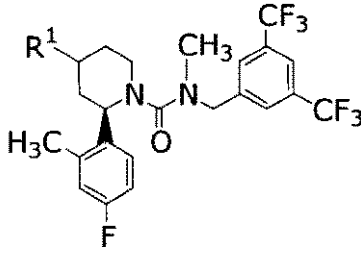
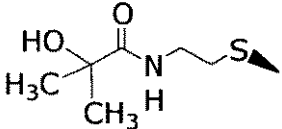
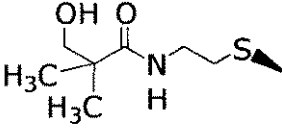
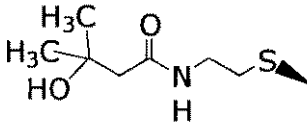
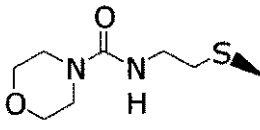
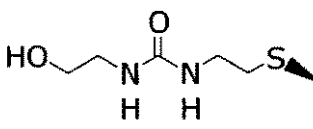
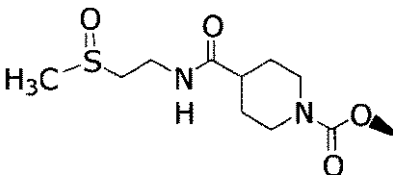
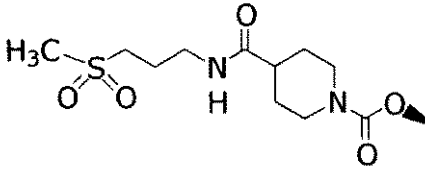
10

20

30

40

第108表

実施例番号	R ¹	MS
416		624 (M ⁺ +1)
417		638 (M ⁺ +1)
418		652 (M ⁺ +1)
419		652 (M ⁺ +1)
420		665 (M ⁺ +1)
421		639 (M ⁺ +1)
422		737 (M ⁺ +1)
423		767 (M ⁺ +1)

【0615】

【表109】

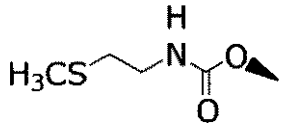
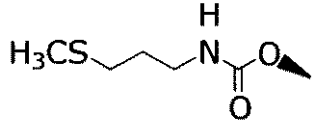
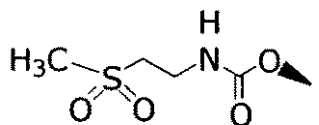
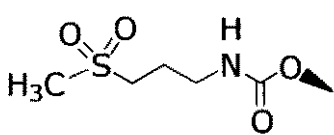
10

20

30

40

第 109 表

実施例番号	R ¹	MS
424		610 (M ⁺ +1)
425		624 (M ⁺ +1)
426		642 (M ⁺ +1)
427		656 (M ⁺ +1)

【0616】

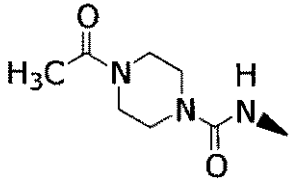
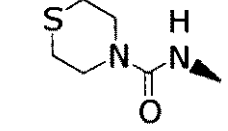
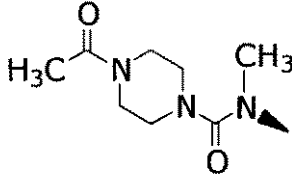
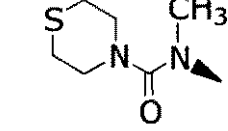
【表110】

10

20

30

第 1 1 0 表

実施例番号	R ¹	MS
4 2 8		6 4 6 (M ⁺ +1)
4 2 9		6 2 1 (M ⁺ +1)
4 3 0		6 6 0 (M ⁺ +1)
4 3 1		6 3 5 (M ⁺ +1)

【 0 6 1 7 】

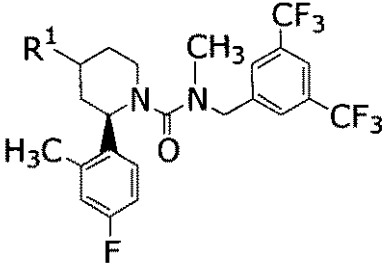
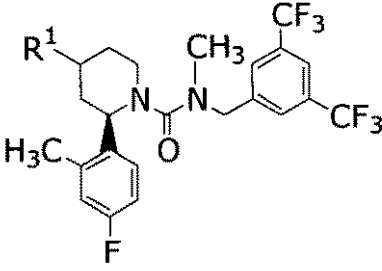
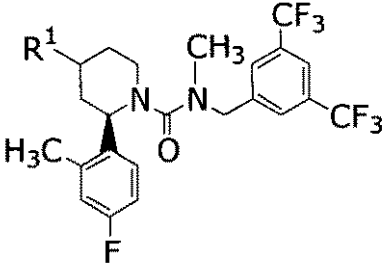
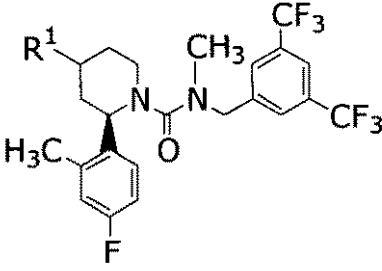
【 表 1 1 1 】

10

20

30

第 1 1 1 表

実施例番号	R ¹	MS
432		637 (M ⁺ +1)
433		651 (M ⁺ +1)
434		653 (M ⁺ +1)
435		667 (M ⁺ +1)

【0618】

【表112】

10

20

30

第 1 1 2 表

実施例番号	構造式	MS
4 3 6		6 2 4 (M ⁺ + 1)
4 3 7		5 9 6 (M ⁺ + 1)
4 3 8		5 6 2 (M ⁺ + 1)
4 3 9		5 4 8 (M ⁺ + 1)

10

20

30

【 0 6 1 9 】

【 表 1 1 3 】

第 1 1 3 表

実施例番号	R ¹	MS
4 4 0	HO	4 9 3 (M ⁺ +1)
4 4 1		5 8 0 (M ⁺ +1)
4 4 2 (a)		5 9 2 (M ⁺ +1)
4 4 2 (b)		5 9 2 (M ⁺ +1)
4 4 3	H ₂ N	4 9 2 (M ⁺ +1)

10

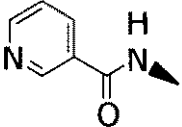
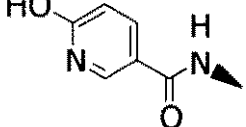
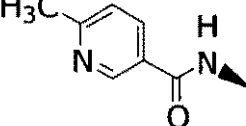
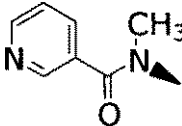
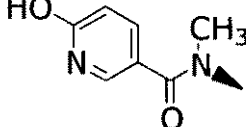
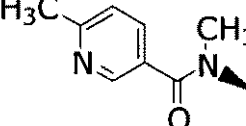
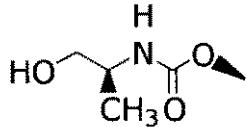
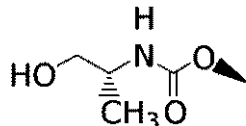
20

30

【 0 6 2 0 】

【 表 1 1 4 】

第 1 1 4 表

実施例番号	R ¹	MS
444		597 (M ⁺ +1)
445		613 (M ⁺ +1)
446		611 (M ⁺ +1)
447		611 (M ⁺ +1)
448		627 (M ⁺ +1)
449		625 (M ⁺ +1)
450		594 (M ⁺ +1)
451		594 (M ⁺ +1)

【0621】

【表115】

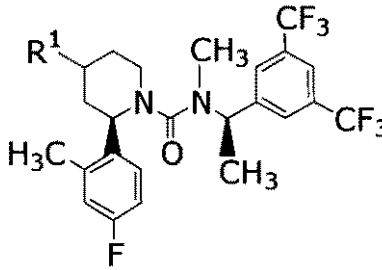
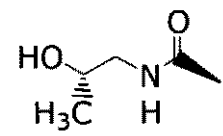
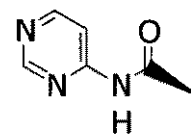
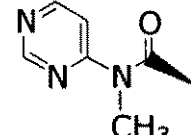
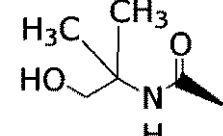
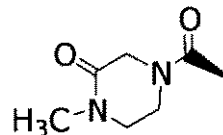
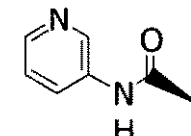
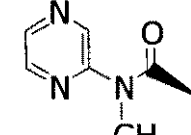
10

20

30

40

第 1 1 5 表

実施例番号	R ¹	MS
452		592 (M ⁺ +1)
453		592 (M ⁺ +1)
454		612 (M ⁺ +1)
455		626 (M ⁺ +1)
456		606 (M ⁺ +1)
457		631 (M ⁺ +1)
458		611 (M ⁺ +1)
459		626 (M ⁺ +1)

【 0 6 2 2 】

【 表 1 1 6 】

10

20

30

40

第 1 1 6 表

実施例番号	R ¹	MS
460		627 (M ⁺ +1)
461		655 (M ⁺ +1)
462		617 (M ⁺ +1)
463		578 (M ⁺ +1)
464		604 (M ⁺ +1)
465		618 (M ⁺ +1)
466		573 (M ⁺ +1)

【0623】

【表117】

10

20

30

40

第 1 1 7 表

実施例番号	構造式	MS
467		578 (M^{++1})
468		620 (M^{++1})
469		592 (M^{++1})

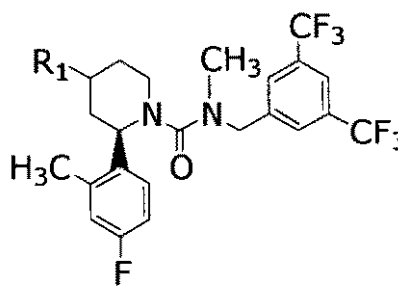
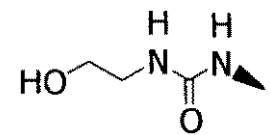
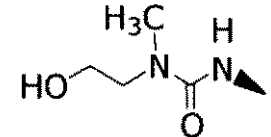
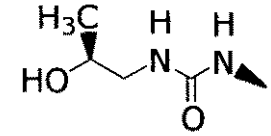
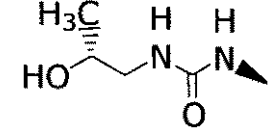
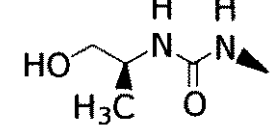
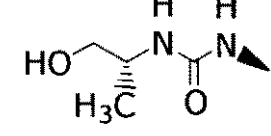
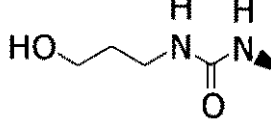
10

20

【0624】

【表118】

第 1 1 8 表

		
実施例番号	R ¹	MS
470		579 (M ⁺ +1)
471		593 (M ⁺ +1)
472		593 (M ⁺ +1)
473		593 (M ⁺ +1)
474		593 (M ⁺ +1)
475		593 (M ⁺ +1)
476		593 (M ⁺ +1)

10

20

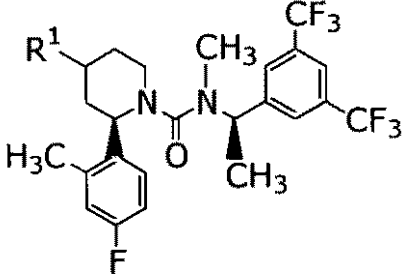
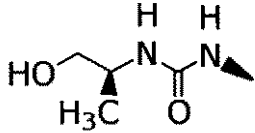
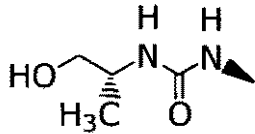
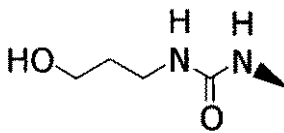
30

40

【 0 6 2 5 】

【 表 1 1 9 】

第 1 1 9 表

実施例番号	R ¹	MS
477		607 (M ⁺ +1)
478		607 (M ⁺ +1)
479		607 (M ⁺ +1)
480		607 (M ⁺ +1)

【0626】

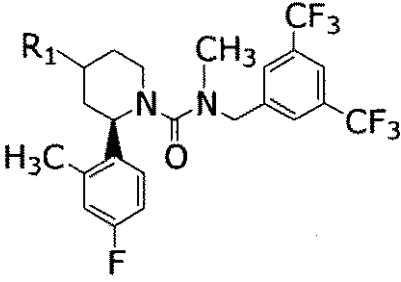
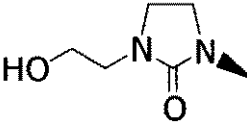
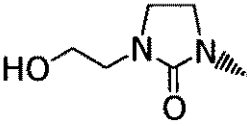
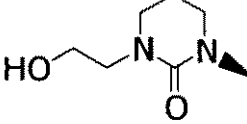
【表120】

10

20

30

第 1 2 0 表

		
実施例番号	R ¹	MS
481 (a)		605 (M ⁺ +1)
481 (b)		605 (M ⁺ +1)
482		619 (M ⁺ +1)

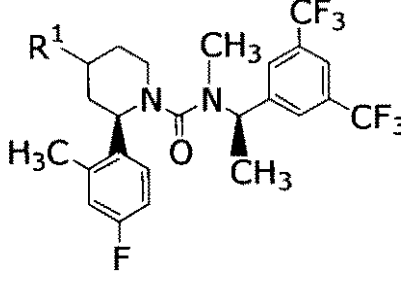
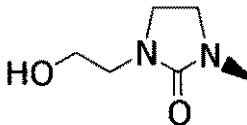
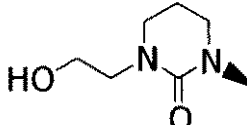
10

20

【0627】

【表121】

第 1 2 1 表

		
実施例番号	R ¹	MS
483		619 (M ⁺ +1)
484		633 (M ⁺ +1)

30

40

【0628】

【表122】

50

第 1 2 2 表

実施例番号	R ¹	MS
485		619 (M ⁺ +1)
486		633 (M ⁺ +1)

10

20

【0629】

【表123】

第 1 2 3 表

実施例番号	構造式	MS
487		580 (M ⁺ +1)

30

【0630】

【表124】

第 1 2 4 表

実施例番号	構造式	MS
488 (2)		610 (M ⁺ +1)

10

【0631】

【表125】

第 1 2 5 表

参考例番号	構造式	MS
1		340 (M ⁺ +1)
2		342 (M ⁺ +1)
3		388 (M ⁺ +1)
4		254 (M ⁺ +1)
5		254 (M ⁺ +1)

20

30

40

50

【0632】

【表126】

第126表

参考例番号	構造式	MS
6		505 (M^{++1})
7		491 (M^{++1})
8		505 (M^{++1})
9		505 (M^{++1})
10		505 (M^{++1})
11 (1)		491 (M^{++1})

【0633】

【表127】

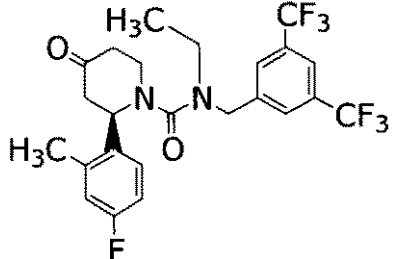
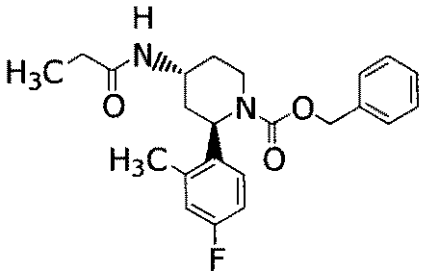
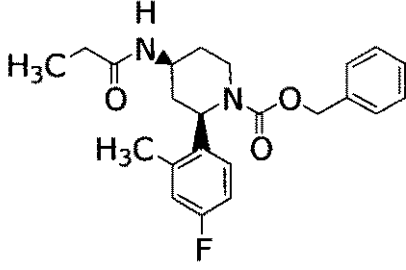
10

20

30

40

第 1 2 7 表

参考例番号	構造式	MS
1 1 (2)		5 0 5 (M ⁺ + 1)
1 2 (a)	 及び	3 9 9 (M ⁺ + 1)
1 2 (b)	 及び	3 9 9 (M ⁺ + 1)

10

20

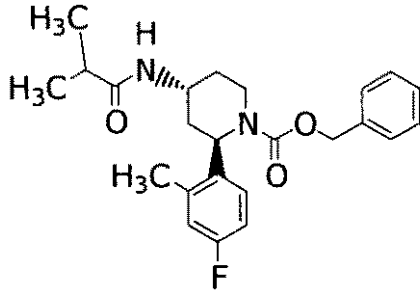
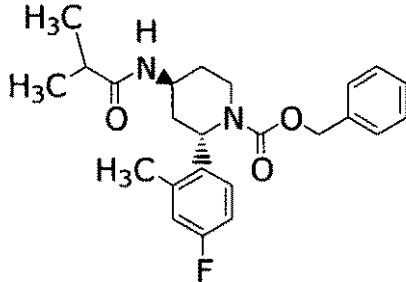
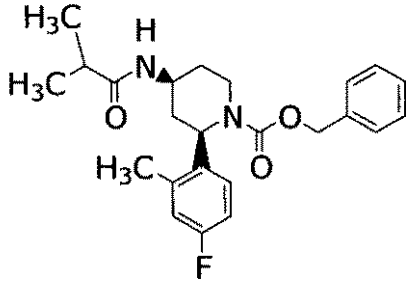
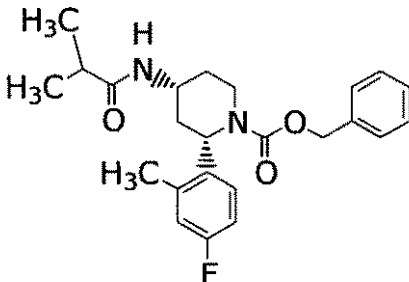
30

40

【 0 6 3 4 】

【 表 1 2 8 】

第 1 2 8 表

参考例番号	構造式	MS
1 3 (a)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	4 1 3 (M ⁺ + 1)
1 3 (b)	 <p style="text-align: right;">及び</p> 	4 1 3 (M ⁺ + 1)

【 0 6 3 5 】

【 表 1 2 9 】

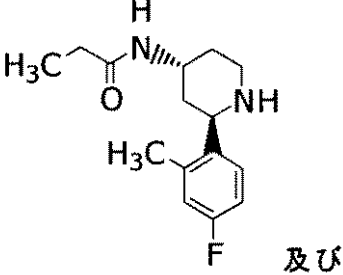
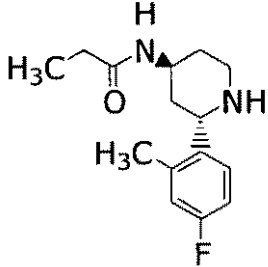
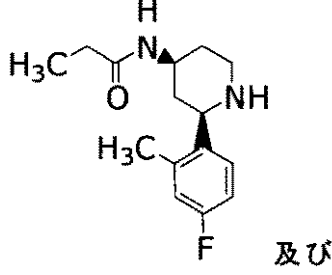
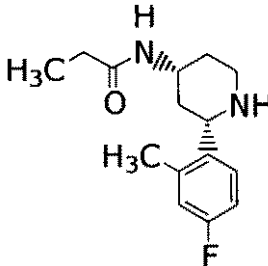
10

20

30

40

第 1 2 9 表

参考例番号	構造式	MS
1 4	 <p>及び</p> 	2 6 5 (M ⁺ + 1)
1 5	 <p>及び</p> 	2 6 5 (M ⁺ + 1)

【 0 6 3 6 】

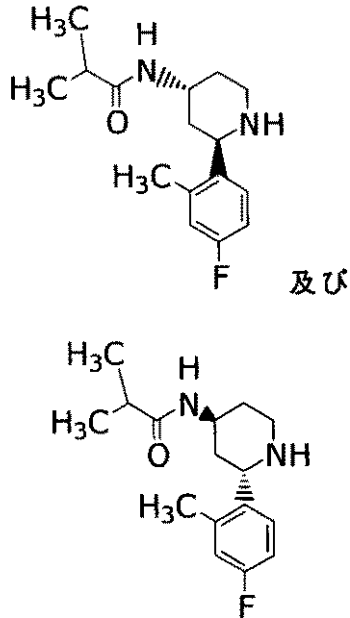
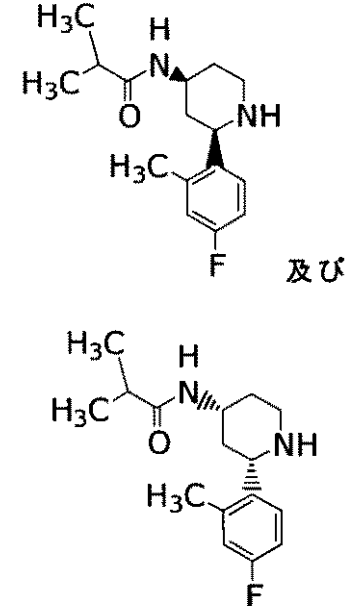
【 表 1 3 0 】

10

20

30

第 1 3 0 表

参考例番号	構造式	MS
16		279 ($M^+ + 1$)
17		279 ($M^+ + 1$)

【 0 6 3 7 】

【 表 1 3 1 】

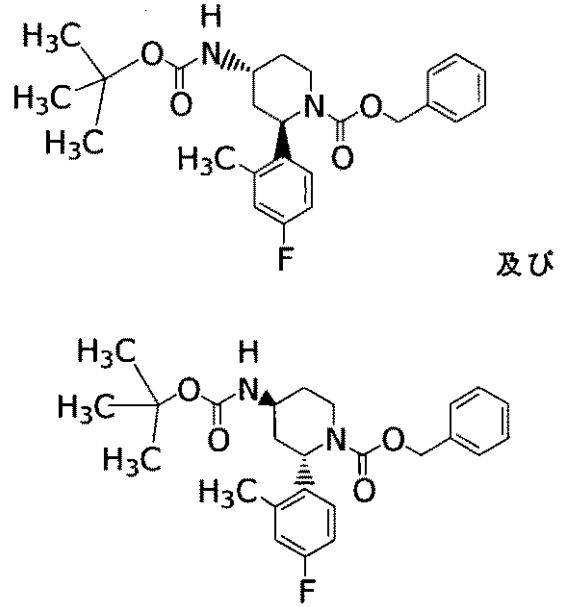
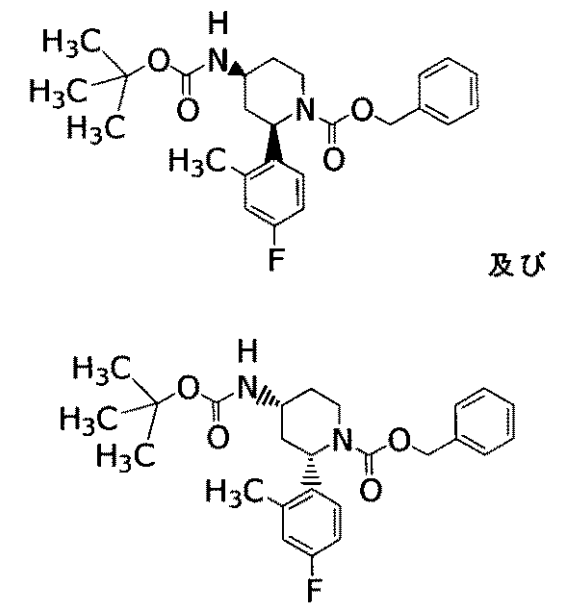
10

20

30

40

第 1 3 1 表

参考例番号	構造式	MS
18 (a)	 <p style="text-align: center;">及び</p>	443 (M ⁺ +1)
18 (b)	 <p style="text-align: center;">及び</p>	443 (M ⁺ +1)

【 0 6 3 8 】

【 表 1 3 2 】

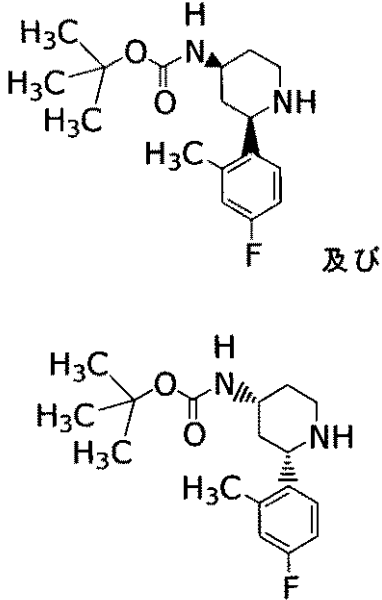
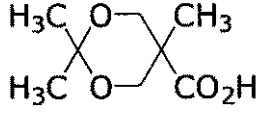
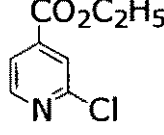
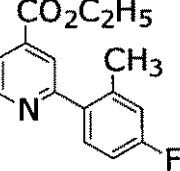
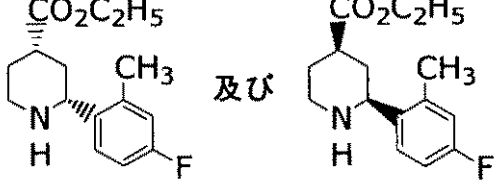
10

20

30

40

第 1 3 2 表

参考例番号	構造式	MS
19	 <p>及び</p>	309 ($M^+ + 1$)
20		173 ($M^+ + 1$)
21		186 ($M^+ + 1$)
22		260 ($M^+ + 1$)
23	 <p>及び</p>	266 ($M^+ + 1$)

【 0 6 3 9 】

【 表 1 3 3 】

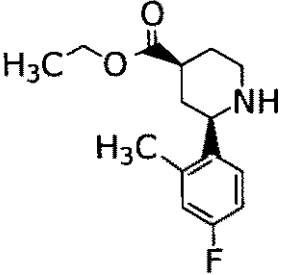
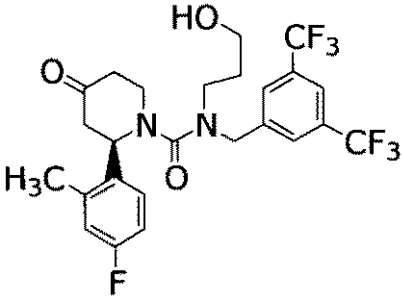
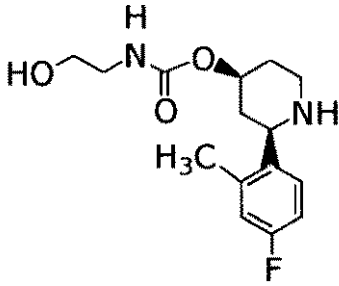
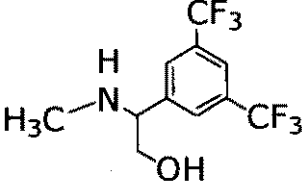
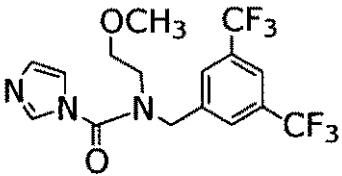
10

20

30

40

第 1 3 3 表

参考例番号	構造式	MS
2 4 (2)		2 6 6 (M ⁺ + 1)
2 5 (3) 1021746		5 3 5 (M ⁺ + 1)
2 6 (5)		2 9 7 (M ⁺ + 1)
2 7		2 8 8 (M ⁺ + 1)
2 8 (2)		3 9 6 (M ⁺ + 1)

10

20

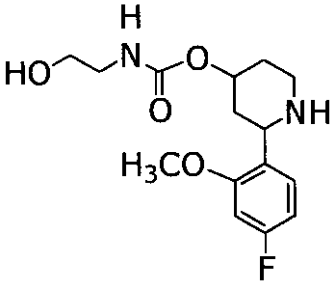
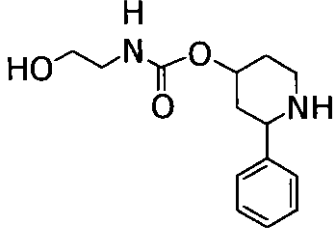
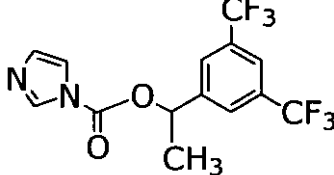
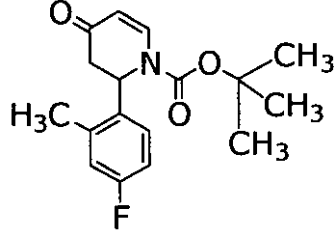
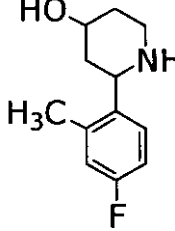
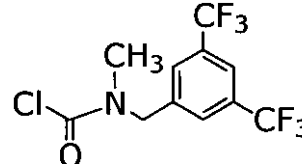
30

40

【 0 6 4 0 】

【 表 1 3 4 】

第 1 3 4 表

参考例番号	構造式	MS
29 (5)		313 ($M^+ + 1$)
30 (5)		265 ($M^+ + 1$)
31 (2)		353 ($M^+ + 1$)
32		306 ($M^+ + 1$)
33		210 ($M^+ + 1$)
34		319 ($M^+ + 1$)

【0641】

【表135】

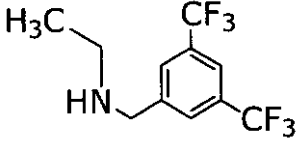
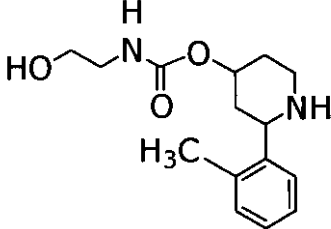
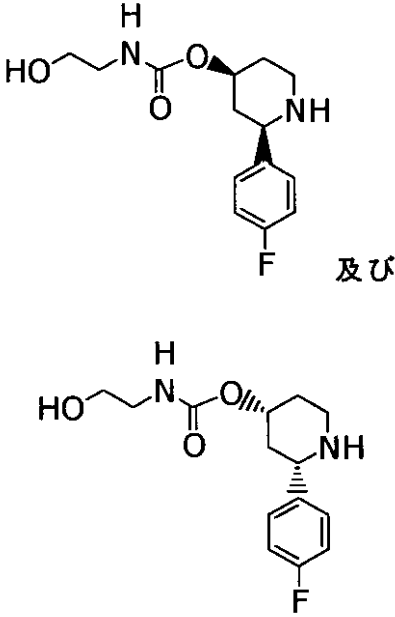
10

20

30

40

第 1 3 5 表

参考例番号	構造式	MS
3 5	 <p>Chemical structure of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine: A benzene ring with trifluoromethyl (CF₃) groups at the 3 and 5 positions, and a benzylamine group (-CH₂-NH-CH₂-CH₃) at the 1 position.</p>	2 7 2 (M ⁺ + 1)
3 6 (4)	 <p>Chemical structure of (S)-1-(2-(2-hydroxyethyl)carbamoyloxy)pyrrolidine-2-yl-4-methylbenzene: A pyrrolidine ring with a methyl group at the 2-position and a (2-hydroxyethyl)carbamoyloxy group at the 1-position, attached to a 4-methylphenyl ring.</p>	2 7 9 (M ⁺ + 1)
3 7 (4)	 <p>Chemical structures of (R)- and (S)-1-(2-(2-hydroxyethyl)carbamoyloxy)pyrrolidine-2-yl-4-fluorobenzene: Two enantiomers of a pyrrolidine ring with a (2-hydroxyethyl)carbamoyloxy group at the 1-position and a 4-fluorophenyl group at the 2-position. The top structure is the (R)-enantiomer and the bottom is the (S)-enantiomer. The text "及び" (and) is placed between the two structures.</p>	2 8 3 (M ⁺ + 1)

10

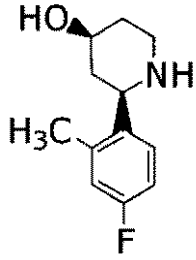
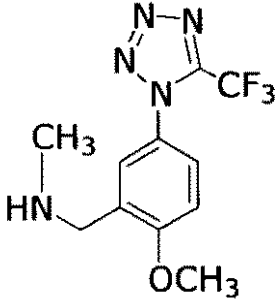
20

30

【 0 6 4 2 】

【 表 1 3 6 】

第 1 3 6 表

参考例番号	構造式	MS
38		210 (M ⁺ +1)
39		288 (M ⁺ +1)

10

20

【0643】

【発明の効果】

本発明の化合物は、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有する。また、本発明の化合物は、安全性が高く、また吸収性、脳内移行性、代謝安定性、血中濃度、持続性等の点で優れ、このため優れた薬効を奏する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
A 6 1 K 31/453 (2006.01)
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)
A 6 1 K 31/451 (2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/513 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 1/08 (2006.01)
A 6 1 P 7/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/08 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/10 (2006.01)
A 6 1 P 11/14 (2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 13/10 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/04 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/36 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 31/22 (2006.01)
A 6 1 P 37/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/453
A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/10
A 6 1 P 11/14
A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P 25/02 1 0 3
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 31/04

A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
			A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 石井 健敏

東京都江戸川区大杉5 - 2 6 - 8 - 3 0 3

(72)発明者 河野 理夏子

埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目180 - 1 藤和シティコープ401

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特開平07 - 196649 (JP, A)
特表2000 - 502689 (JP, A)
国際公開第02 / 032867 (WO, A1)
特表2005 - 522436 (JP, A)
特表2005 - 524636 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 211/00-211/98
A61K 31/00-31/80
C07D 401/00-401/14
C07D 405/00-405/14
C07D 409/00-409/14
C07D 417/00-417/14
C07D 473/00-473/40
A61P 1/00
A61P 7/00
A61P 9/00
A61P 11/00
A61P 13/00
A61P 17/00
A61P 19/00
A61P 21/00
A61P 25/00
A61P 27/00
A61P 29/00
A61P 31/00
A61P 37/00
A61P 43/00
C07B 61/00
CAPIus/REGISTRY(STN)