

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-504098

(P2019-504098A)

(43) 公表日 平成31年2月14日(2019.2.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/56 (2006.01)	C O 7 D 211/56 C S P	4 C O 5 4
C07D 405/06 (2006.01)	C O 7 D 405/06	4 C O 6 3
A61K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	4 C O 8 6
A61K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A61K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 145 頁) 最終頁に続く

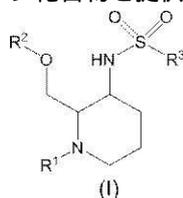
(21) 出願番号	特願2018-540491 (P2018-540491)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86) (22) 出願日	平成29年2月1日(2017.2.1)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(85) 翻訳文提出日	平成30年8月2日(2018.8.2)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(86) 国際出願番号	PCT/JP2017/003610	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(87) 国際公開番号	W02017/135306	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(87) 国際公開日	平成29年8月10日(2017.8.10)	(74) 代理人	100174296 弁理士 菅麻 博文
(31) 優先権主張番号	特願2016-19834 (P2016-19834)	(74) 代理人	100137729 弁理士 赤井 厚子
(32) 優先日	平成28年2月4日(2016.2.4)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピペリジン化合物およびその用途

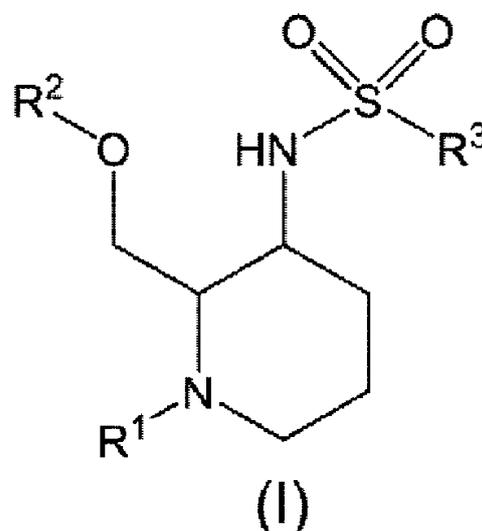
(57) 【要約】

オレキシン2型受容体作動活性を有する置換ピペリジン化合物を提供すること。式(I)：



[式中、各記号は明細書記載の通り]で表される化合物またはその塩は、オレキシン2型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

【選択図】なし

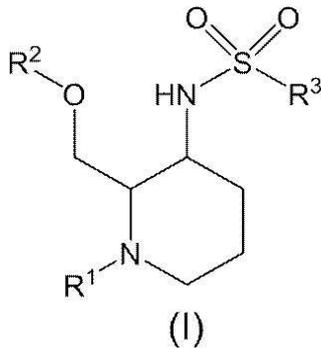


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

[式中、

R^1 は、アシル基、または水素原子を示し；

R^2 は、置換されていてもよい 3 ないし 6 員飽和環状基を示し；

R^3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基または C_{3-6} シクロアルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

20

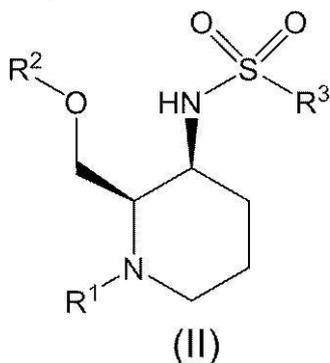
【請求項 2】

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはモノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

式：

【化 2】



30

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、請求項 1 と同義を示す。]

で表される請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R^1 が、アシル基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 5】

R^2 が、置換されていてもよい 1 個のフェニル基で置換された C_{3-6} シクロアルキル基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R^1 が、

50

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、
- (3) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基、
- (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、
- (5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ - カルボニル基、
- (6) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基、
- (7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基、
- (8) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、
- (9) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、
- (10) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、 10
- (11) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基、
- (12) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、
- (13) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (14) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基、
- (15) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (16) 置換されていてもよい複素環 - スルホニル基、
- (17) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基または
- (18) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルボニル基であり； 20
 R^2 が、
- (1) 重水素、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ヒドロキシ基、
- (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (5) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、
- (8) C_{6-14} アリールオキシ基、
- (9) トリ - C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、 30
- (10) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基および
- (11) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基
- から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基または 3 ないし 6 員飽和単環式非芳香族複素環基であり；
- R^3 が、ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、またはモノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。
- 【請求項 8】
- R^1 が、
- (1) 水素原子、 40
- (2) (i) ハロゲン原子、(ii) シアノ基、(iii) ヒドロキシ基、(iv) C_{3-10} シクロアルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{6-14} アリール基、(vii) C_{6-14} アリールオキシ基、(viii) オキソ基でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアゾリル基、ピリミジニル基もしくはピリダジニル基、(ix) 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいピラゾリルオキシ基、(x) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、(xi) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、(xii) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基、(xiii) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xiv) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基および(xvi) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル - カルボニル) アミノ基から選ばれる 1 ~ 7 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 50

(3) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基、

(4) 重水素、ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(5) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ - カルボニル基、

(6) ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基、

(7) C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基、

(8) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ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、ピラゾリルカルボニル基、イソオキサゾリルカルボニル基もしくはピリジルカルボニル基、

(9) オキソ基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、テトラヒドロフラニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基もしくはモルホリニルカルボニル基、

(10) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、

(11) モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基、

(12) モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、

(13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(14) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基、

(15) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基、

(16) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、チエニスルホニル基、ピラゾリルスルホニル基、イミダゾリルスルホニル基、ピリジルスルホニル基もしくはジヒドロクロメニスルホニル基、

(17) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基または

(18) C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルボニル基であり；

R^2 が、

(1) 重水素、

(2) ハロゲン原子、

(3) ヒドロキシ基、

(4) ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{3-10} シクロアルキル基、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(7) ハロゲン原子、シアノ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(8) C_{6-14} アリールオキシ基、

(9) トリ - C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、

(10) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、ベンゾチアゾリル基もしくはイソキノリニル基および

10

20

30

40

50

(11) C₆₋₁₄ アリール - カルボニル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₃₋₆ シクロアルキル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基もしくはジオキサニル基であり；

R³ が、C₁₋₆ アルキル基、またはモノ - またはジ - C₁₋₆ アルキルアミノ基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R¹ が、

(1) 水素原子、

(2) ヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル - カルボニル基、

(3) シクロプロパンカルボニル基、

(4) C₁₋₆ アルコキシ - カルボニル基または

(5) モノ - またはジ - C₁₋₆ アルキル - カルバモイル基であり；

R² が、

(A) (1) C₁₋₆ アルキル基および

(2) ハロゲン原子、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基および C₁₋₆ アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシル基または

(B) 1 ~ 3 個のピリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基であり；

R³ が、C₁₋₆ アルキル基またはジ - C₁₋₆ アルキルアミノ基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

R¹ が、

(1) ヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル - カルボニル基、

(2) C₁₋₆ アルコキシ - カルボニル基または

(3) モノ - またはジ - C₁₋₆ アルキル - カルバモイル基であり；

R² が、

(1) C₁₋₆ アルキル基および

(2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシル基であり；

R³ が、C₁₋₆ アルキル基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

メチル(2R, 3S) - 3 - ((メチルスルホニル)アミノ) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートまたはその塩。

【請求項 12】

N - ((2R, 3S) - 1 - グリコロイル - 2 - ((cis - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミドまたはその塩。

【請求項 13】

(2R, 3S) - N - エチル - 2 - ((cis - 4 - イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル) - 3 - ((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボキサミドまたはその塩。

【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

【請求項 15】

オレキシン 2 型受容体作動薬である請求項 1 4 記載の医薬。

【請求項 16】

ナルコレプシーの予防または治療剤である請求項 1 4 記載の医薬。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

ナルコレプシーの予防または治療に使用するための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 18】

請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるオレキシン 2 型受容体作動方法。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるナルコレプシーの予防または治療方法。

【請求項 20】

ナルコレプシーの予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換ピペリジン化合物、特にオレキシン 2 型受容体作動活性を有する置換ピペリジン化合物に関する。

【0002】

(発明の背景)

オレキシンは、脳視床下部外側野及びその周辺領域に散在する特定の神経細胞で特異的に産生される神経ペプチドであり、オレキシン A とオレキシン B の二つのサブタイプからなる。オレキシン A とオレキシン B は、ともに主として脳内に存在する G タンパク質共役受容体であるオレキシン受容体の内在性リガンドで、オレキシン受容体には 1 型と 2 型の 2 種類のサブタイプが知られている (非特許文献 1)。

【0003】

オレキシンを産生する神経細胞(オレキシン神経細胞)は摂食中枢近傍に局在し、オレキシンペプチドを脳室内投与すると摂食量の増加が認められることから、発見当初、オレキシンは摂食調節作用を有する神経ペプチドとして注目されたが、その後、イヌ・ナルコレプシーの原因がオレキシン 2 型受容体の遺伝子変異であることが報告され (非特許文献 2)、オレキシンの睡眠・覚醒制御における役割にも注目が集まっている。

【0004】

オレキシン神経細胞を変性させたトランスジェニックマウスと、このマウスとオレキシン過剰発現トランスジェニックマウスとを掛け合わせたダブルトランスジェニックマウスを用いた研究等から、オレキシン神経細胞の変性によって出現するナルコレプシー様の症状がオレキシンの持続的な発現により消失することが明らかとなった。同様にオレキシン神経細胞を変性させたトランスジェニックマウスにオレキシンペプチドを脳室内投与した場合にもナルコレプシー様の症状の改善が認められた (非特許文献 3)。また、オレキシン 2 型受容体ノックアウトマウスの研究により、オレキシン 2 型受容体が覚醒を維持するために重要である事が示唆されている (非特許文献 4、非特許文献 5)。このような背景から、オレキシン 2 型受容体作動薬は、ナルコレプシー治療薬やその他の過眠を呈する睡眠障害の治療薬になる事が示唆されている (非特許文献 6)。

【0005】

また、オレキシン 2 型受容体に選択的に作用するペプチド性の作動薬はマウスの高脂肪食負荷による肥満を改善する事が示唆されている (非特許文献 7)。

また、オレキシンペプチドの脳室内投与が、ラットの全身麻酔時間を短縮させる事が示唆されている (非特許文献 8)。

また、睡眠時無呼吸症候群患者は、血漿中のオレキシン A 濃度レベルが低い事が示唆されている (非特許文献 9)。

また、オレキシンペプチドの脳室内投与が、認知機能障害を持つ老化促進モデルマウス (SAMP8) の記憶保持を改善する事が示唆されている (非特許文献 10)。

また、オレキシン 2 型受容体作動薬は、心不全治療薬になる事が示唆されている (特許

10

20

30

40

50

文献 1、非特許文献 1 1)。

また、パーキンソン病患者の日中の眠気が、オレキシン神経の脱落が原因である事が示唆されている(非特許文献 1 2)。

また、オレキシンが骨形成や骨減少を制御しており、オレキシン 2 型受容体作動薬は、骨粗鬆症、関節リュウマチなどの骨量減少に関わる疾患の治療薬になる事が示唆されている(特許文献 2)。

また、敗血症性ショックモデルマウスにおいてオレキシンを末梢から持続投与するだけで有意に死亡率の改善が認められた事から、オレキシン受容体作動薬は敗血症、重症敗血症、敗血症ショックの予防または治療に有用である事が示唆されている(特許文献 3)。

【0006】

したがってオレキシン 2 型受容体作動活性を有する化合物は、新規なナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、昏睡などの意識障害、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群(たとえば、パーキンソン病、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群)、アルツハイマー、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨量減少に関わる疾患、敗血症などの治療薬、さらに麻酔拮抗薬、麻酔による副作用や合併症の予防または治療薬として有用であると期待される。

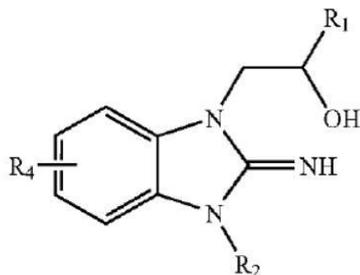
【0007】

このような化合物はいくつか報告されている(特許文献 4、特許文献 5、特許文献 6、非特許文献 1 3)。

例えば、式

【0008】

【化 1】



10

20

30

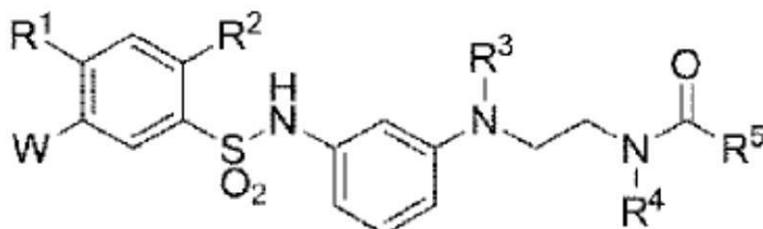
【0009】

で表されるこのような化合物が含まれる。

また、例えば、式

【0010】

【化 2】



40

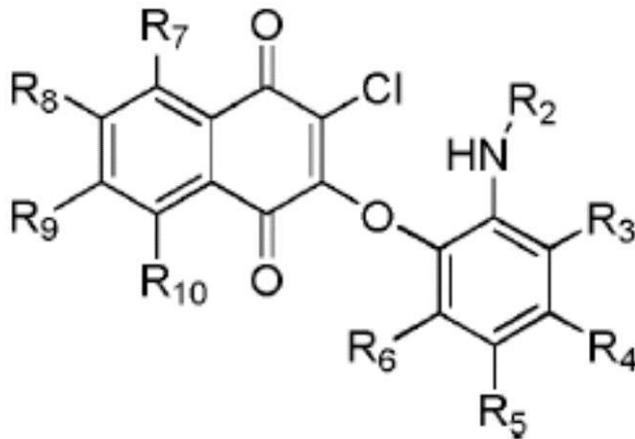
【0011】

で表されるこのような化合物が含まれる。

また、例えば、式

【0012】

【化3】



(I)

10

【0013】

で表されるこのような化合物が含まれる。

しかし、これらの化合物は活性、薬物動態または安全性の面で十分なものではないと考えられ、なお、オレキシン2型受容体作動活性を有する化合物の開発が望まれている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】WO 2015/073707 A1号

【特許文献2】WO 2015/048091 A1号

【特許文献3】WO 2015/147240 A1号

【特許文献4】US 8,258,163 B2号

【特許文献5】WO 2015/088000 A1号

【特許文献6】WO 2014/198880 A1号

【非特許文献】

30

【0015】

【非特許文献1】セル、第92巻、573 - 585頁、1998年 (Cell, Vol.92, 573-585, 1998)

【非特許文献2】セル、第98巻、365 - 376頁、1999年 (Cell, Vol.98, 365-376, 1999)

【非特許文献3】プロシーディングズ オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、第101巻、4649 - 4654頁、2004年 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.101, 4649-4654, 2004)

【非特許文献4】セル、第98巻、437 - 451頁、1999年 (Cell, Vol.98, 437-451, 1999)

40

【非特許文献5】ニューロン、第38巻、715 - 730頁、2003年 (Neuron, Vol.38, 715-730, 2003)

【非特許文献6】シーエヌエス ドラッグス、第27巻、83 - 90頁、2013年 (CN S Drugs, Vol.27, 83-90, 2013)

【非特許文献7】セル メタボリズム 第9巻、64 - 76頁、2009年 (Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009)

【非特許文献8】ニューロサイエンス、第121巻、855 - 863頁、2003年 (Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003)

【非特許文献9】リスピレーション、第71巻、575 - 579頁、2004年 (Respiration, Vol.71, 575-579, 2004)

50

【非特許文献 10】ペプタイズ、第 23 巻、1683 - 1688 頁、2002 年 (Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002)

【非特許文献 11】ジャーナル オブ ザ アメリカン コリグ オブ カルディオロジー、第 66 巻、2522 - 2533 頁、2015 年 (Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Pages 2522-2533)

【非特許文献 12】ブレイン、第 130 巻、1586 - 1595 頁、2007 年 (Brain. Vol. 130, 2007, Pages 1586-1595)

【非特許文献 13】ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、第 58 巻、7931 - 7937 頁、2015 年 (Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 58, Pages 7931-7937)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は、オレキシン 2 型受容体作動活性を有する置換ピペリジン化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明者らは、下記の式 (I) で表される化合物またはその塩 (本明細書中、化合物 (I) と称する場合がある。) が、オレキシン 2 型受容体作動活性を有することを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。

20

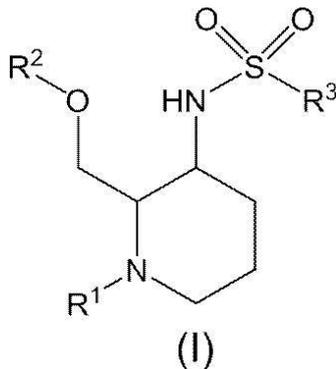
【0018】

即ち、本発明は、

[1] 式：

【0019】

【化 4】



30

【0020】

[式中、

R¹ は、アシル基、または水素原子を示し；

R² は、置換されていてもよい 3 ないし 6 員飽和環状基を示し；

R³ は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、モノ - またはジ - C₁ - 6 アルキルアミノ基または C₃ - 6 シクロアルキル基を示す。]

40

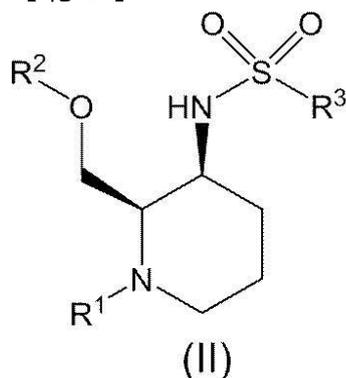
で表される化合物またはその塩；

[2] R³ が、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基またはモノ - またはジ - C₁ - 6 アルキルアミノ基である [1] 記載の化合物またはその塩；

[3] 式：

【0021】

【化5】



10

【0022】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、[1] と同義を示す。]

で表される [1] または [2] 記載の化合物またはその塩；

[4] R^1 が、アシル基である [1]、[2] または [3] 記載の化合物またはその塩

；

[5] R^2 が、置換されていてもよい1個のフェニル基で置換された C_{3-6} シクロアルキル基である [1]、[2]、[3] または [4] 記載の化合物またはその塩；

[6] R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である [1]、[2]、[3]、[4] または [5] 記載の化合物またはその塩；

20

[7] R^1 が、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、
- (3) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基、
- (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、
- (5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ - カルボニル基、
- (6) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基、
- (7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基、
- (8) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (9) 置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (10) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、
- (11) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基、
- (12) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、
- (13) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (14) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基、
- (15) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (16) 置換されていてもよい複素環 - スルホニル基、
- (17) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基または

30

40

(18) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルボニル基であり；

R^2 が、

- (1) 重水素、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ヒドロキシ基、
- (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (5) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、
- (8) C_{6-14} アリールオキシ基、

50

(9) トリ - C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、
 (10) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基および
 (11) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基
 から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキ
 ル基または3ないし6員飽和単環式非芳香族複素環基であり；

R^3 が、ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる1~3個の置換基で置
 換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、またはモノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミ
 ノ基である [1]、[2] または [3] 記載の化合物またはその塩；

[8] R^1 が、

(1) 水素原子、

(2) (i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、(iv) C_{3-10} シクロアル
 キル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{6-14} アリール基、(vii) C_{6-14} アリ
 ルオキシ基、(viii)オキソ基でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアゾリル
 基、ピリミジニル基もしくはピリダジニル基、(ix) 1~3個の C_{1-6} アルキル基で置換
 されていてもよいピラゾリルオキシ基、(x) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、(xi) C_{1-6}
 アルコキシ - カルボニル基、(xii) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基、(xiii)
 C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xiv)モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv)
 C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基および(xvi) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} ア
 ルキル - カルボニル) アミノ基から選ばれる1~7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(3) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基および C_{1-6} アルキル基から
 選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - カルボ
 ニル基、

(4) 重水素、ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる1~6個の置換基
 で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(5) C_{1-6} アルキル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10}
 C_{3-10} シクロアルキルオキシ - カルボニル基、

(6) ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる1~3個の置換基で置換さ
 れていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基、

(7) C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基、

(8) C_{1-6} アルキル基から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ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、ピラゾリルカルボニル基、イソオキサ
 ゴリルカルボニル基もしくはピリジルカルボニル基、

(9) オキソ基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基
 および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換され
 ていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカ
 ルボニル基、テトラヒドロフラニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基も
 しくはモルホリニルカルボニル基、

(10) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれ
 る1~3個の置換基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバ
 モイル基、

(11) モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基、

(12) モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、

(13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(14) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基、

(15) 1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル
 基、

(16) C_{1-6} アルキル基から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていても
 よい、チエニスルホニル基、ピラゾリルスルホニル基、イミダゾリルスルホニル基、ピ
 リジルスルホニル基もしくはジヒドロクロメニスルホニル基、

10

20

30

40

50

(17) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基または

(18) C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルボニル基であり ;

R^2 が、

(1) 重水素、

(2) ハロゲン原子、

(3) ヒドロキシ基、

(4) ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{3-10} シクロアルキル基、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(7) ハロゲン原子、シアノ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(8) C_{6-14} アリールオキシ基、

(9) トリ - C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、

(10) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、ベンゾチアゾリル基もしくはイソキノリニル基および

(11) C_{6-14} アリール - カルボニル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基もしくはジオキサニル基であり ;

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基、またはモノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基である [1]、[2] または [3] 記載の化合物またはその塩 ;

[9] R^1 が、

(1) 水素原子、

(2) ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(3) シクロプロパンカルボニル基、

(4) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基または

(5) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基であり ;

R^2 が、

(A) (1) C_{1-6} アルキル基および

(2) ハロゲン原子、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシル基または

(B) 1 ~ 3 個のピリミジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基であり ;

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基である [1]、[2] または [3] 記載の化合物またはその塩 ;

[10] R^1 が、

(1) ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(2) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基または

(3) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基であり ;

R^2 が、

(1) C_{1-6} アルキル基および

(2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシル基であり ;

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基である [1]、[2] または [3] 記載の化合物またはその塩 ;

10

20

30

40

50

[1 1] メチル (2 R , 3 S) - 3 - ((メチルスルホニル) アミノ) - 2 - (((c i s - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートまたはその塩 ;

[1 2] N - ((2 R , 3 S) - 1 - グリコロイル - 2 - (((c i s - 4 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミドまたはその塩 ;

[1 3] (2 R , 3 S) - N - エチル - 2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - ((メチルスルホニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキサミドまたはその塩 ;

[1 4] [1] ~ [1 3] 記載の化合物またはその塩を含有する医薬 ;

[1 5] オレキシン 2 型受容体作動薬である [1 4] 記載の医薬 ;

[1 6] ナルコレプシーの予防または治療剤である [1 4] 記載の医薬 ;

[1 7] ナルコレプシーの予防または治療に使用するための、 [1] ~ [1 3] に記載の化合物またはその塩 ;

[1 8] [1] ~ [1 3] 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるオレキシン 2 型受容体作動方法 ;

[1 9] [1] ~ [1 3] 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるナルコレプシーの予防または治療方法 ;

[2 0] ナルコレプシーの予防または治療剤を製造するための、 [1] ~ [1 3] 記載の化合物またはその塩の使用 ;

に関する。

【発明の効果】

【 0 0 2 3 】

本発明の化合物は、オレキシン 2 型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 4 】

【図 1】図 1 は、実施例 5 A で得られた結晶の粉末 X 線回折チャートである。

【 0 0 2 5 】

(発明の詳細な説明)

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブ

10

20

30

40

50

テニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、4 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、5 - ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、4 - メチル - 2 - ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル、ピシクロ[2.2.2]オクチル、ピシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2,2 - ジフルオロシクロプロピル、2,3 - ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリアル基」としては、例えば、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1 - アントリル、2 - アントリル、9 - アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

【0026】

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2 - トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4 - トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4 - トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル - カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2 - メチルプロパノイル、ペンタノイル、3 - メチルブタノイル、2 - メチルブタノイル、2,2 - ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

10

20

30

40

50

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

【0027】

本明細書中、「モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、*N*-エチル-*N*-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0028】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

【0029】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

10

20

30

40

50

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5 ないし 14 員芳香族複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3 ないし 14 員非芳香族複素環オキシ基 (例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C_{6-14} アリール - カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1 - ナフトイルオキシ、2 - ナフトイルオキシ)、
- (13) C_{1-6} アルコキシ - カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C_{6-14} アリール - カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) 5 ないし 14 員芳香族複素環基、
- (22) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、
- (26) C_{6-14} アリール - カルボニル基、
- (27) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、
- (30) C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、1 - ナフチルオキシカルボニル、2 - ナフチルオキシカルボニル)、
- (31) C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、
- (35) C_{6-14} アリール - カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル)

- 、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (42) C_{6-14} アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (46) モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、
- (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、
- (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
- (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (58) C_{2-6} アルケニル基、
- (59) C_{2-6} アルキニル基、
- (60) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び
- (62) C_{6-14} アリール基。

10

20

30

40

【0030】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i) 芳香族複素環基、(ii) 非芳香族複素環基および (iii) 7 ないし 10 員複素架橋環基が挙げられる。

【0031】

本明細書中、「芳香族複素環基」(「5 ないし 14 員芳香族複素環基」を含む)として

50

は、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3 - b]チエニル、フェノキサチエニル、インドリル、イソインドリル、1H - インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β - カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環基が挙げられる。

【0032】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3 ないし 14 員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2, 3 - b]チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H - キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ[2, 3 - c]ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ β - カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの 9 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

【0033】

本明細書中、「7 ないし 10 員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0034】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₂₋₆アルケニル-カルボニル基（例、クロトノイル）、C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、C₃₋₁₀シクロアルケニル-カルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C₂₋₆アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₂₋₆アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₆₋₁₄アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

【0035】

10

20

30

40

50

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノ-またはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ-またはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノ-またはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノ-またはジ-5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノ-またはジ-3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノ-またはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{1-6} アルキル-カルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{6-14} アリール-カルボニル）アミノ基（例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ）が挙げられる。

【0036】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-カルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカル

10

20

30

40

50

バモイル)、モノ-またはジ - C₆₋₁₄ アリール - カルボニル - カルバモイル基 (例、ベンゾイルカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル) が挙げられる。

【0037】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₆₋₁₄ アリール基、C₇₋₁₆ アラルキル基、C₁₋₆ アルキル - カルボニル基、C₆₋₁₄ アリール - カルボニル基、C₇₋₁₆ アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆ アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ - C₁₋₆ アルキル - カルバモイル基およびモノ-またはジ - C₇₋₁₆ アラルキル - カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノ-またはジ - C₁₋₆ アルキル - チオカルバモイル基 (例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N - エチル - N - メチルチオカルバモイル)、モノ-またはジ - C₂₋₆ アルケニル - チオカルバモイル基 (例、ジアリルチオカルバモイル)、モノ-またはジ - C₃₋₁₀ シクロアルキル - チオカルバモイル基 (例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノ-またはジ - C₆₋₁₄ アリール - チオカルバモイル基 (例、フェニルチオカルバモイル)、モノ-またはジ - C₇₋₁₆ アラルキル - チオカルバモイル基 (例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、モノ-またはジ - C₁₋₆ アルキル - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル)、モノ-またはジ - C₆₋₁₄ アリール - カルボニル - チオカルバモイル基 (例、ベンゾイルチオカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基 (例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

【0038】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₆₋₁₄ アリール基、C₇₋₁₆ アラルキル基、C₁₋₆ アルキル - カルボニル基、C₆₋₁₄ アリール - カルボニル基、C₇₋₁₆ アラルキル - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆ アルコキシ - カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ - C₁₋₆ アルキル - カルバモイル基およびモノ-またはジ - C₇₋₁₆ アラルキル - カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノ-またはジ - C₁₋₆ アルキル - スルファモイル基 (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N - エチル - N - メチルスルファモイル)、モノ-またはジ - C₂₋₆ アルケニル - スルファモイル基 (例、ジアリルスルファモイル)、モノ-またはジ - C₃₋₁₀ シクロアルキル - スルファモイル基 (例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル)、モノ-またはジ - C₆₋₁₄ アリール - スルファモイル基 (例、フェニルスルファモイル)、モノ-またはジ - C₇₋₁₆ アラルキル - スルファモイル基 (例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル)、モノ-またはジ - C₁₋₆ アルキル - カルボニル - スルファモイル基 (例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル)、モノ-またはジ - C₆₋₁₄ アリール - カルボニル - スルファモイル基 (例、ベンゾイルスルファモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環スルファモイル基 (例、ピリジルスルファモイル) が挙げられる。

【0039】

10

20

30

40

50

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

10

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピパロイルオキシ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5 ないし 14 員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

20

【0040】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および 5 ないし 14 員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

30

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(-SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基（例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ）、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基（例、シクロヘキシルチオ）、 C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）、 C_{7-16} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピパロイルチオ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基（例、ベンゾイルチオ）、5 ないし 14 員芳香族複素環チオ基（例、ピリジルチオ）、ハロゲン化チオ基（例、ペンタフルオロチオ）が挙げられる。

40

【0041】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基

50

(例、トリメチルシリル、tert-ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

【0042】

本明細書中、「C₃₋₆シクロアルキル基」としては、例えば、上記「C₃₋₁₀シクロアルキル基」のうち炭素数3ないし6のものが挙げられる。

【0043】

本明細書中、「3ないし6員飽和環状基」としては、例えば、上記「C₃₋₁₀シクロアルキル基」のうち炭素数3ないし6のもの(C₃₋₆シクロアルキル基)、上記「3ないし8員単環式非芳香族複素環基」のうち3ないし6員で飽和のもの(3ないし6員飽和単環式非芳香族複素環基)が挙げられる。

【0044】

本明細書中、「モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基」としては、上記「C₁₋₆アルキル基」でモノ-またはジ-置換されたアミノ基が挙げられ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基の場合、2つのC₁₋₆アルキル基は同じであっても異なってもよい(例えば、N-エチル-N-メチルアミノ等)。

【0045】

以下に、式(I)中の各記号の定義について詳述する。

R¹は、アシル基、または水素原子を示す。

R¹で示される「アシル基」としては、上記「アシル基」が挙げられる。

【0046】

R¹は、好ましくは、(1)水素原子、(2)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基(例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル)、(3)置換されていてもよいC₃₋₁₀(好ましくはC₃₋₆)シクロアルキル-カルボニル基(例、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル)、(4)置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、(5)置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルオキシ-カルボニル基(例、シクロプロピルオキシカルボニル)、(6)置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル基(例、フェニルカルボニル)、(7)置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル)、(8)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環カルボニル基(例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル)、(9)置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基(例、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフラニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル)、(10)置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、(11)置換されていてもよいモノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-カルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル)、(12)置換されていてもよいモノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、(13)置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、(14)置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルスルホニル基(例、シクロプロピルスルホニル)、(15)置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル基(例、フェニルスルホニル)、(16)置換されていてもよい複素環-スルホニル基(例、チエニスルホニル、ピラゾリルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル、ジヒドロクロメニスルホニル)、(17)置換されていてもよいモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-スルファモイル基(例、ジメチルスルファモイル)および(18)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル-カルボニル基(例、メチルカルボニルカルボニル)が好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 7 】

R^1 は、より好ましくは、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、 C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、 C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、オキソ基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル)、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピラゾリルオキシ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、メチルカルボニルオキシ)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、ジメチルアミノ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ) および (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ) から選ばれる1~7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル)、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基および C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} (好ましくは C_{3-6}) シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル)、(4) 重水素、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) から選ばれる1~6個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、(5) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ-カルボニル基 (例、シクロプロピルオキシカルボニル)、(6) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) および C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例、フェニルカルボニル)、(7) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル)、(8) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環カルボニル基 (例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル)、(9) オキソ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル) および C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基 (例、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフランカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル)、(10) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、シアノ基、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、(11) モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基 (例、シクロプロピルカルバモイル)、(12) モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、(13) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、(14) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルスルホニル)、(15) 1~3個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基 (例、フェニルスルホニル)、(16) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい複素環-スルホニル基 (例、チエニルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、

10

20

30

40

50

イミダゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル、ジヒドロクロメニルスルホニル)、(17)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-スルファモイル基(例、ジメチルスルファモイル)および(18)C₁₋₆アルキル-カルボニル-カルボニル基(例、メチルカルボニルカルボニル)である。

【0048】

本願発明の別の実施態様において、R¹は、好ましくは、アシル基である。

本願発明のさらに別の実施態様において、R¹は、好ましくは、1個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル基またはモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基である。

10

本願発明のさらに別の実施態様において、R¹は、好ましくは、水素原子である。

本願発明の別の実施態様において、R¹は、好ましくは、(1)水素原子、(2)ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、(3)シクロプロパンカルボニル基、(4)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基または(5)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基である。

本願発明の別の実施態様において、R¹は、好ましくは、(1)ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、(2)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基または(3)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基である。

本願発明の別の実施態様において、R¹は、好ましくは、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基である。

20

本願発明の別の実施態様において、R¹は、好ましくは、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基である。

本願発明の別の実施態様において、R¹は、好ましくは、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基である。

【0049】

R²は、置換されていてもよい3ないし6員飽和環状基を示す。

R²で示される「置換されていてもよい3ないし6員飽和環状基」の「3ないし6員飽和環状基」としては、C₃₋₆シクロアルキル基(例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、3ないし6員飽和単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル)が挙げられる。

30

R²で示される「置換されていてもよい3ないし6員飽和環状基」の置換基としては、上記「置換基」が挙げられ、(1)重水素、(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(3)ヒドロキシ基、(4)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(5)C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、(6)置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)、(7)置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル基(例、フェニル)、(8)C₆₋₁₄アリアルオキシ基(例、フェノキシ)、(9)トリ-C₁₋₆アルキルシリルオキシ基(例、tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ)、(10)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル)、(11)置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル-カルボニル基(例、ベンゾイル)が好ましく、(1)重水素、(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(3)ヒドロキシ基、(4)ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびC₆₋₁₄アリアル基(例、フェニル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(5)C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)、(7)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、シアノ基、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)およびヒドロキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル基(例

40

50

、フェニル)、(8) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、(9) トリ- C_{1-6} アルキルシリルオキシ基(例、tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ)、(10) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル)および C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル)、(11) C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル)がより好ましい。

【0050】

本明細書中、 R^2 で示される「置換されていてもよい3ないし6員飽和環状基」は、「3ないし6員飽和環状基」を構成する1個の炭素上に2個の置換基を有する場合、該2個の置換基が互いに結合し、「3ないし6員飽和環状基」と共にスピロ環系(例、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)を形成する態様を含む。

【0051】

R^2 は、好ましくは、それぞれ、(1)重水素、(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(3)ヒドロキシ基、(4)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(5) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、(6)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)、(7)置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、(8) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、(9)トリ- C_{1-6} アルキルシリルオキシ基(例、tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ)、(10)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル)および(11)置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)または3ないし6員飽和単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル)であり、より好ましくは、それぞれ、(1)重水素、(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(3)ヒドロキシ基、(4)ハロゲン原子(例、フッ素原子)および C_{6-14} アリール基(例、フェニル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(5) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)、(7)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、シアノ基、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)およびヒドロキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、(8) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、(9)トリ- C_{1-6} アルキルシリルオキシ基(例、tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ)、(10)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル)および C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル)および(11) C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)または3ないし6員飽和単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル)である。

【0052】

R^2 は、さらにより好ましくは、(A)(1)重水素、(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(3)ヒドロキシ基、(4)ハロゲン原子(例、フッ素原子)および C_{6-14} アリール基(例、フェニル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C

10

20

30

40

50

C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、（５） C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、（６） C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、（７）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、シアノ基、１～３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、１～３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）およびヒドロキシ基から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、（８） C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（９）トリ- C_{1-6} アルキルシリルオキシ基（例、tert-ブチル（ジメチル）シリルオキシ）、（１０）ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい５ないし１４員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル）および（１１） C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）または（B）（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（２） C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、（３）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、１～３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）および（４）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい５ないし１４員芳香族複素環基（例、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル）から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい３ないし６員飽和単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル）である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、置換されていてもよい１個のフェニル基で置換された C_{3-6} シクロアルキル基である。

本願発明のさらに別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、ハロゲン原子、１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい１個のフェニル基で置換された C_{3-6} シクロアルキル基である。

本願発明のさらに別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、１個のピリミジニル基で置換されたピペリジニル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、（１）重水素、（２）ハロゲン原子、（３）ヒドロキシ基、（４）ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（５） C_{3-10} シクロアルキル基、（６） C_{3-10} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、（７）ハロゲン原子、シアノ基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、（８） C_{6-14} アリールオキシ基、（９）トリ- C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、（１０）ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる１～３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、ベンゾチアゾリル基もしくはイソキノリニル基および（１１） C_{6-14} アリール-カルボニル基から選ばれる１～３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基もしくはジオキサニル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、（１）重水素、（２）ハロゲン原子、（３）ヒドロキシ基、（４）ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる１～３

個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5)シクロヘキシル基、(6)シクロプロピル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(7)ハロゲン原子、シアノ基、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、(8)フェノキシ基、(9)トリ- C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、(10)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、ベンゾチアゾリル基もしくはイソキノリニル基および(11)ベンゾイル基から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基もしくはジオキサニル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、(A)(1) C_{1-6} アルキル基および(2)ハロゲン原子、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシル基または(B)1~3個のピリミジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、(1) C_{1-6} アルキル基および(2)1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいシクロヘキシル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、フェニル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^2 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基である。

【0054】

R^3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、またはモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を示す。

R^3 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基としては、上記「置換基」が挙げられ、ハロゲン原子(例、フッ素原子)、 C_{6-14} アリアル基(例、フェニル)が好ましい。

R^3 は、好ましくは、ハロゲン原子(例、フッ素原子)および C_{6-14} アリアル基(例、フェニル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル)、またはモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例、エチルアミノ、ジメチルアミノ)であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、またはモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ)である。

【0055】

本願発明の別の実施態様において、 R^3 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

本願発明の別の実施態様において、 R^3 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基である。

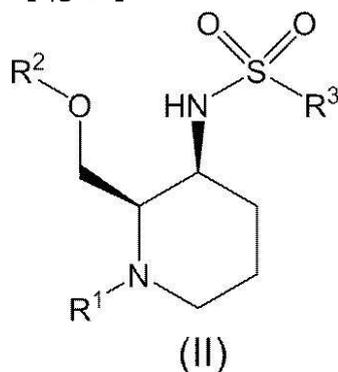
本願発明の別の実施態様において、 R^3 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基である。

【0056】

本願発明の好ましい実施態様において、化合物(I)は、式：

【0057】

【化6】



10

【0058】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記と同義を示す。]

で表される。

【0059】

化合物 (I) の好ましい態様としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 I - 1]

R^1 が、(1) 水素原子、(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基 (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル)、(3) 置換されていてもよい C_{3-10} (好ましくは C_{3-6}) シクロアルキル - カルボニル基 (例、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル)、(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル)、(5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ - カルボニル基 (例、シクロプロピルオキシカルボニル)、(6) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基 (例、フェニルカルボニル)、(7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル)、(8) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基 (例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル)、(9) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基 (例、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフラニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル)、(10) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、(11) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基 (例、シクロプロピルカルバモイル)、(12) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、(13) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、(14) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルスルホニル)、(15) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基 (例、フェニルスルホニル)、(16) 置換されていてもよい複素環 - スルホニル基 (例、チエニルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル、ジヒドロクロメニルスルホニル)、(17) 置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基 (例、ジメチルスルファモイル) または (18) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルボニル基 (例、メチルカルボニルカルボニル) であり；

20

30

40

R^2 が、それぞれ、(1) 重水素、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、(3) ヒドロキシ基、(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(5) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル)、(6) 置換されてい

50

てもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、(7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、(8) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、(9) トリ- C_{1-6} アルキルシリル基 (例、tert-ブチル(ジメチル)シリル) および(10) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル) または3ないし6員飽和単環式非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル) であり;

R^3 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル)、またはモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、エチルアミノ、ジメチルアミノ) である;

化合物(I)。

【0060】

[化合物I-2]

R^1 が、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、 C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、 C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、オキソ基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル)、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環オキシ基 (例、ピラゾリルオキシ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、メチルカルボニルオキシ)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、ジメチルアミノ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ) および(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル-カルボニル)アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ) から選ばれる1~7個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル)、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基および C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} (好ましくは C_{3-6}) シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル)、(4) 重水素、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) から選ばれる1~6個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、(5) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ-カルボニル基 (例、シクロプロピルオキシカルボニル)、(6) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) および C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例、フェニルカルボニル)、(7) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル)、(8) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環カルボニル基 (例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル)、(9) オキソ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル) および C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環カルボニ

10

20

30

40

50

ル基（例、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフラニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）、（10）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、シアノ基、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル）、（11）モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、（12）モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、（13） C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、（14） C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル）、（15）1～3個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されているもよい C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニスルホニル）、（16） C_{1-6} アルキル基（例、メチル）から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよい複素環-スルホニル基（例、チエニスルホニル、ピラゾリルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル、ジヒドロクロメニスルホニル）、（17）モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、ジメチルスルファモイル）または（18） C_{1-6} アルキル-カルボニル-カルボニル基（例、メチルカルボニルカルボニル）であり；

R^2 が、それぞれ、（1）重水素、（2）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（3）ヒドロキシ基、（4）ハロゲン原子（例、フッ素原子）および C_{6-14} アリール基（例、フェニル）から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、（5） C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、（6） C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）で置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、（7）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、シアノ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）および1～3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、（8） C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（9）トリ- C_{1-6} アルキルシリル基（例、tert-ブチル（ジメチル）シリル）および（10）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよい5ないし14員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル）から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）または3ないし6員飽和単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル）であり；

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、またはモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）である；

化合物（I）。

【0061】

[化合物I-3]

R^1 が、（1）ヒドロキシ基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、メチルカルボニル）、（2） C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロパンカルボニル）、（3） C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル）または（4）モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、エチルカルバモイル）であり；

R^2 が、（A）（1） C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）および（2）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）および C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) または (B) 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (例、ピリミジニル) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 6 員飽和単環式非芳香族複素環基 (例、ピペリジニル) であり;

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、ジメチルアミノ) である;

化合物 (I)。

【0062】

[化合物 I - 4]

上記 [7] で記載した化合物 (I)。

【0063】

[化合物 I - 5]

R^1 が、

(1) 水素原子、

(2) (i) ハロゲン原子、(ii) シアノ基、(iii) ヒドロキシ基、(iv) C_{3-10} シクロアルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{6-14} アリール基、(vii) C_{6-14} アリールオキシ基、(viii) オキソ基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基、(ix) 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環オキシ基、(x) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、(xi) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、(xii) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基、(xiii) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xiv) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基および (xvi) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル - カルボニル) アミノ基から選ばれる 1 ~ 7 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(3) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基、

(4) 重水素、ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(5) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルオキシ - カルボニル基、

(6) ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基、

(7) C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基、

(8) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、

(9) オキソ基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、

(10) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、

(11) モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基、

(12) モノ - またはジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル基、

(13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(14) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基、

(15) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基、

(16) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい複素

10

20

30

40

50

環 - スルホニル基、

(17) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル基または

(18) C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルボニル基であり；

R^2 が、

(1) 重水素、

(2) ハロゲン原子、

(3) ヒドロキシ基、

(4) ハロゲン原子および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{3-10} シクロアルキル基、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(7) ハロゲン原子、シアノ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

(8) C_{6-14} アリールオキシ基、

(9) トリ - C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、

(10) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基および

(11) C_{6-14} アリール - カルボニル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{3-6} シクロアルキル基または 3 ないし 6 員飽和単環式非芳香族複素環基であり；

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基、またはモノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基である、

化合物 (I)。

【0064】

[化合物 I - 6]

上記 [8] で記載した化合物 (I)。

【0065】

[化合物 I - 7]

R^1 が、

(1) 水素原子、

(2) (i) ハロゲン原子、(ii) シアノ基、(iii) ヒドロキシ基、(iv) シクロプロピル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) フェニル基、(vii) フェノキシ基、(viii) オキソ基でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル基、チアゾリル基、ピリミジニル基もしくはピリダジニル基、(ix) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい

ピラゾリルオキシ基、(x) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、(xi) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、(xii) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基、(xiii) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xiv) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ基および (xvi) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル - カルボニル) アミノ基から選ばれる 1 ~ 7 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(3) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基もしくはシクロヘキサンカルボニル基、

(4) 重水素、ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(5) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいシクロプロピルオキシカルボニル

10

20

30

40

50

基、

(6) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基、

(7) フェニルオキシカルボニル基、

(8) 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ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、ピラゾリルカルボニル基、イソオキサゾリルカルボニル基もしくはピリジルカルボニル基、

(9) オキソ基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニルカルボニル基、オキセタニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、テトラヒドロフラニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基もしくはモルホリニルカルボニル基、

(10) ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、

(11) シクロプロピルカルバモイル基、

(12) フェニルカルバモイル基、

(13) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(14) シクロプロピルスルホニル基、

(15) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルスルホニル基、

(16) 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、チエニスルホニル基、ピラゾリスルホニル基、イミダゾリスルホニル基、ピリジリスルホニル基もしくはジヒドロクロメニスルホニル基、

(17) ジメチルスルファモイル基または

(18) C_{1-6} アルキル - カルボニル - カルボニル基であり ;

R^2 が、

(1) 重水素、

(2) ハロゲン原子、

(3) ヒドロキシ基、

(4) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) シクロヘキシル基、

(6) シクロプロピル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(7) ハロゲン原子、シアノ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(8) フェノキシ基、

(9) トリ - C_{1-6} アルキルシリルオキシ基、

(10) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、ベンゾチアゾリル基もしくはイソキノリニル基および

(11) ベンゾイル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基もしくはジオキサニル基であり ;

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基、またはモノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基である、

化合物 (I)。

【0066】

10

20

30

40

50

[化合物 I - 8]

上記 [9] で記載した化合物 (I)。

【 0067 】

[化合物 I - 9]

上記 [10] で記載した化合物 (I)。

【 0068 】

[化合物 I - 10]

R¹ が、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニル基であり；

R² が、フェニル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基であり；

R³ が、C₁ - 6 アルキル基である、

10

化合物 (I)。

【 0069 】

[化合物 I - 11]

R¹ が、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル - カルボニル基であり

；

R² が、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基であり；

R³ が、C₁ - 6 アルキル基である、

化合物 (I)。

【 0070 】

20

[化合物 I - 12]

R¹ が、モノ - またはジ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイル基であり；

R² が、C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基であり；

R³ が、C₁ - 6 アルキル基である、

化合物 (I)。

【 0071 】

化合物 (I) の具体例としては、例えば、後述の実施例 1 ~ 372 の化合物が挙げられ、なかでも、

(2R,3S)-N-エチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド (実施例 2)、

30

N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例 4)、

メチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (実施例 5)、

N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例 8)、

メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート (実施例 11)、

N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例 14)、

40

N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例 16)、

N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例 19)、

メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート (実施例 20)、

N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例 22)、

N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例 24)、

50

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-グリコロイルピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例25)、

N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例28)、

イソプロピル(2R,3S)-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(実施例29)

(2R,3S)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド(実施例30)、

N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例31)、

メチル(2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(実施例32)

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例7)

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例13)

N-((2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例15)、および

N-((2R,3S)-1-グリコロイル-2-(((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例340)

が好ましい。

【0072】

式(I)で表される化合物の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン[トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン]、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0073】

化合物(I)はプロドラッグとして用いてもよい。化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物

、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物である。

化合物（I）のプロドラッグとしては、

化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物）；

化合物（I）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（I）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；

化合物（I）のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）

等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

【0074】

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

本明細書において、プロドラッグは塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式（I）で示される化合物の塩として例示したものが挙げられる。

また、化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）等で標識されていてもよい。

同位元素で標識または置換された化合物（I）は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography：PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

さらに、化合物（I）は、水和物であっても、非水和物であっても、無溶媒和物（例えば、無水物）であっても、溶媒和物（例えば、水和物）であってもよい。

さらに、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（I）に包含される。

さらに、化合物（I）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

【0075】

化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物（医薬とも呼ぶ）とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いる

10

20

30

40

50

こともできる。

【 0 0 7 6 】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D - マンニトール、D - ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D - マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D - マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D - マンニトール、D - ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β - カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアが挙げられる。

【 0 0 7 7 】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐

10

20

30

40

50

剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的(例、局所、直腸、静脈投与)に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤(例、徐放性マイクロカプセル)であってもよい。

【0078】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1~100重量%である。

経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

【0079】

コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子;ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE(商品名)〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子;プルラン等の多糖類が挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子;メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL(商品名)〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55(商品名)〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS(商品名)〕等のアクリル酸系高分子;セラック等の天然物が挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子;アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS(商品名)〕、アクリル酸エチル-メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE(商品名)〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0080】

本発明化合物は、毒性(例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性)が低く、副作用も少なく、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット)に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

【0081】

オレキシン2型受容体は、生物機能の広範な範囲に関与すると考えられてきた。このことにより、この受容体がヒトまたは他の種における多様な疾病プロセスにおいて役割を担うことが示唆されてきた。本発明の化合物は、次の症状又は疾病の1つ又はそれ以上のオレキシン2型受容体に関連した多様な神経学的及び精神医学的疾患のリスクを治療し、予防し、寛解させる上での有用性を有する。すなわち、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群(たとえば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウ

10

20

30

40

50

ス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病C型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症)、昏睡、意識の消失、肥満(例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満)、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群X、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器/泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性I障害、双極性II障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞蹈病、ミオクロヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害(ADHD)、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、外傷性脳障害である。

【0082】

特に、本発明の化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群(例えば、パーキンソン病、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群)、アルツハイマー、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨量減少に関わる疾患、敗血症、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症などの治療または予防、及び麻酔拮抗薬として有用である。

【0083】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の患者に経口または非経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.1~50mg/kg体重、さらに好ましくは0.5~20mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

【0084】

本発明の化合物は、他の薬物(以下、併用薬物と略記する)と組み合わせて用いること

ができる。

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

- (1) 本発明の化合物又は併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- (2) 患者の症状(軽症、重症など)に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、
- (3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- (4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- (5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

10

【0085】

以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物又はその医薬組成物と併用薬物又はその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

20

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物; 併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

30

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1~99.99重量%、好ましくは約10~90重量%程度である。

40

また、本発明の化合物及び併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

【0086】

併用薬物としては、これらに限定されないが、たとえば以下が挙げられる。ナルコレプシー治療薬(例、メチルフェニデート、アンフェタミン、ペモリン、フェネルジン、プロトリプチリン、ナトリウムオキシベート、モダフィニル、カフェイン)、抗肥満薬(アンフェタミン、ベンズフェタミン、プロモクロプチン、プロピオン、ジエチルプロピオン、エグゼナチド、フェンフルラミン、リオチロニン、リラグルチド、マジンドール、メタ

50

ンフェタミン、オクトレオチド、オクトレオチド、オルリスタット、フェンジメトラジン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、Q n e x a（登録商標）、フェニルプロパノールアミン、プラムリンチド、プロピルヘキセドリン、リコンビナントレプチン、シブトラミン、トピラマート、ジメリジン、ゾニサミド、ロルカセリン、メトホルミン）、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガラタミン、ザナペジル、イデベノン、タクリン）、抗認知症剤（例、メマンチン）、アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および/または沈着抑制剤、セクレターゼ阻害剤（例、6 - (4 - ビフェニル)メトキシ - 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6 - (4 - ビフェニル)メトキシ - 2 - (N, N - ジメチルアミノ)メチルテトラリン、6 - (4 - ビフェニル)メトキシ - 2 - (N, N - ジプロピルアミノ)メチルテトラリン、2 - (N, N - ジメチルアミノ)メチル - 6 - (4' - メトキシビフェニル - 4 - イル)メトキシテトラリン、6 - (4 - ビフェニル)メトキシ - 2 - [2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチル]テトラリン、2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル] - 6 - (4' - メチルビフェニル - 4 - イル)メトキシテトラリン、2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル] - 6 - (4' - メトキシビフェニル - 4 - イル)メトキシテトラリン、6 - (2', 4' - ジメトキシビフェニル - 4 - イル)メトキシ - 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6 - [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル)フェニル]メトキシ - 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6 - (3', 4' - ジメトキシビフェニル - 4 - イル)メトキシ - 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM 99 - 2（国際公開01/00663）、セクレターゼ阻害作用剤、アミロイド蛋白凝集阻害作用剤（例、PTI - 00703、ALZHEMED（NC - 531）、PPI - 368（特表平11 - 514333）、PPI - 558（特表2001 - 500852）、SKF - 74652（Biochem. J.（1999）, 340（1）, 283 - 289））、アミロイドワクチン、アミロイド分解酵素等、脳機能賦活薬（例、アニラセタム、ニセルゴリン）、パーキンソン病治療薬〔（例、ドーパミン受容体作動薬（例、L - ドーパ、プロモクリプチン、パーゴライド、タリペキソール、プラミペキソール、カベルゴリン、アマンタジン）、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬（例、デプレニル、セルジリン（セレギリン）、レマセミド、リルゾール）、抗コリン剤（例、トリヘキシフェニジル、ピペリデン）、COMT阻害剤（例、エンタカポン）〕、筋萎縮性側索硬化症治療薬（例、リルゾール等、神経栄養因子）、認知症の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬（例、鎮静剤、抗不安剤）、アポトーシス阻害薬（例、CPI - 1189、IDN - 6556、CEP - 1347）、神経分化・再生促進剤（例、レテプリニム、キサリプロデン（Xaliproden; SR - 57746 - A）、SB - 216763、Y - 128、VX - 853、prosaptide、5, 6 - ジメトキシ - 2 - [2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル]イソインドリン、5, 6 - ジメトキシ - 2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル]イソインドリン、6 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [1, 3]ジオキソロ[4, 5 - f]イソインドールおよびその光学活性体、塩、水和物）、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等）、ステロイド薬（デキサメサゾン、ヘキサステロール、酢酸コルチゾン等）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、抗サイトカイン薬（例、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬）、尿失禁・頻尿治療剤（例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、（クエン酸）シルデナフィル）、ドーパミン作動薬（例、アボモルフィン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、性ホルモンまたはその誘導体（例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール）、骨粗鬆症治療剤（例、アルファカルシドール

、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イブリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム受容体拮抗薬、不眠症治療薬(例、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬、オレキシン受容体拮抗薬)、統合失調症治療薬(例、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬；クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬；代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体に作用する薬剤；ホスホジエステラーゼ阻害薬)、ベンゾジアゼピン系薬剤(クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等)、L-型カルシウムチャネル阻害薬(プレガバリン等)、三環性又は四環性抗うつ薬(塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(メシル酸レボキセチン等)、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸プロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬(塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等)、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、5-HT₃拮抗薬(シアメマジン等)、心臓選択的ではない阻害薬(塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等)、ヒスタミンH₁拮抗薬(塩酸ヒドロキシジン等)、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬(メプロバメート等)、タキキニン拮抗薬(MK-869、サレデュタント等)、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CKK拮抗薬、 β 3アドレナリン拮抗薬(塩酸アミベグロン等)、GAT-1阻害薬(塩酸チアガピン等)、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬(メマンチン等)、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV_{1b}拮抗薬、バソプレッシンV_{1a}拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン(T₃、T₄)、TSH、TRH、MAO阻害薬(硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等)、COMT阻害薬(エンタカボン等)、双極性障害治療薬(炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等)、カンナビノイドCB₁拮抗薬(リモナバント等)、FAAH阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ADHD薬(塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等)、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、片頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、ALS治療薬(リルゾール等、神経栄養因子等)、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬(スタチンシリーズ(プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等)、フィブレート(クロフィブレート等)、スクワレン合成阻害薬)、異常行動治療薬又は認知症による放浪癖の抑制薬(鎮静薬、抗不安薬等)、抗肥満薬、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療剤、高血圧治療薬、低血圧治療薬、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、抗癌剤など。

【0087】

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

さらに、本発明化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬、ワクチン製剤)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法等と組み合わせて併用療法として適用すること、薬剤を用いない精神科領域での治療法との併用も可能である。

抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製

10

20

30

40

50

剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(例、Peptor社のDIAPEP-277)、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤等の他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に關与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に關与する酵素や蛋白に關する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に關与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤等が挙げられる。その他、GHやIGF等の成長因子に關わる生物製剤との併用も可能である。

遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に關連する遺伝子を用いた治療法、NF- κ Bデコイ等のDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に關与する酵素や蛋白に關連する遺伝子(例、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に關連する遺伝子)を用いた治療法、末梢血管閉塞症等を対象とした血管新生療法に關与する酵素や蛋白(例、HGF、VEGF等の増殖因子)に關連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に關与する蛋白に關連する遺伝子を用いた治療法、TNF等のサイトカインに対するアンチセンス等が挙げられる。

薬剤を用いない精神科領域での治療法としては、修正電気痙攣療法、脳深部刺激療法、反復経頭蓋磁気刺激療法、認知行動療法を含む心理療法等が挙げられる。

また、心臓再生、腎再生、腓再生、血管再生等各種臓器再生法や骨髓細胞(骨髓単核細胞、骨髓幹細胞)を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器(例、人工血管、心筋細胞シート)と併用することも可能である。

【0088】

本発明の化合物は、経口、非経口(例、筋肉内、腹腔内、静脈内、動脈内、脳室内、大槽内注射又は注入、皮下注射、又はインプラント)によって、また、吸入スプレー、気管内、鼻内、腔内、直腸内、舌下、皮下、経皮又は点眼投与の局所経路によって投与され得、各投与経路に適した、医薬として許容される慣用の非毒性担体、アジュバント、媒体を含有する適切な単位剤形として投与され得る。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の治療に加え、本発明の化合物は、ヒトにおける使用に効果的である。

【0089】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、単位剤形で都合よく与えることができ、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。全ての方法には、1つ又はそれ以上の補助成分を構成する担体と活性成分を一緒にする工程が含まれる。一般的に、医薬組成物は、液体担体又は細かく分割された固体担体又はその両者と活性成分を均一かつ完全に混合した後、必要に応じて、製品を望ましい剤形へと成形することによって調製される。医薬組成物において、目的の活性化合物は、疾病のプロセス又は状態に及ぼす望ましい効果を生じるのに十分な量で包含される。本明細書で使用される「組成物」という用語は、指定された量の指定された成分を含む製品及び指定された量の指定された成分の組み合わせから直接的に又は間接的に得られる全ての製品を包含するものとする。

【0090】

経口使用のための医薬組成物は、医薬組成物の製造に關して本分野で公知のいずれかの方法に従って調製され得、このような組成物は、薬学的に上質であり、味のよい調製物を提供するために、甘味料、香料、着色料、保存料からなる群から選択される1つ又はそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適した、医薬として許容される無毒の賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えばトウモロコシデンプン、アルギン酸などの顆粒化剤及び崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、アカシアなどの結合剤；例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの潤滑剤であり得る。錠剤はコーティングされ得ないか、又は胃腸管における崩壊及

び吸収を遅延させる公知の技術によってコーティングされ得、これにより、より長時間にわたって持続した作用を提供する。経口使用のための組成物は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして与えることもでき、又は活性成分が水若しくは油媒体、例えばピーナツ油、液体パラフィン、オリーブ油と混合される軟質ゼラチンカプセルとしても与えることもできる。水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性材料を含有する。油性懸濁液は、適切な油の中に活性成分を懸濁することによって製剤され得る。水中油乳剤も採用され得る。水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散可能な粉末及び顆粒によって、分散又は湿潤剤、懸濁剤、1つ又はそれ以上の保存料と混合された活性成分が提供される。本化合物の医薬組成物は、滅菌済みの注射可能な水性又は油性懸濁液の形態であり得る。本発明の化合物は、直腸投与のための坐薬の形態においても投与され得る。局所使用のため、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、懸濁液等が採用され得る。本発明の化合物は、吸入によって投与されるためにも製剤され得る。本発明の化合物は、本分野で公知の方法による経皮パッチによっても投与され得る。

10

【0091】

本発明の化合物(I)またはその塩(以下、単に化合物(I))の製造法は種々考えられるが、その代表例を以下のスキーム1に示す。なお、以下の製造法の説明において、原料となる化合物および反応生成物は反応に支障とならない塩を形成していてもよい。

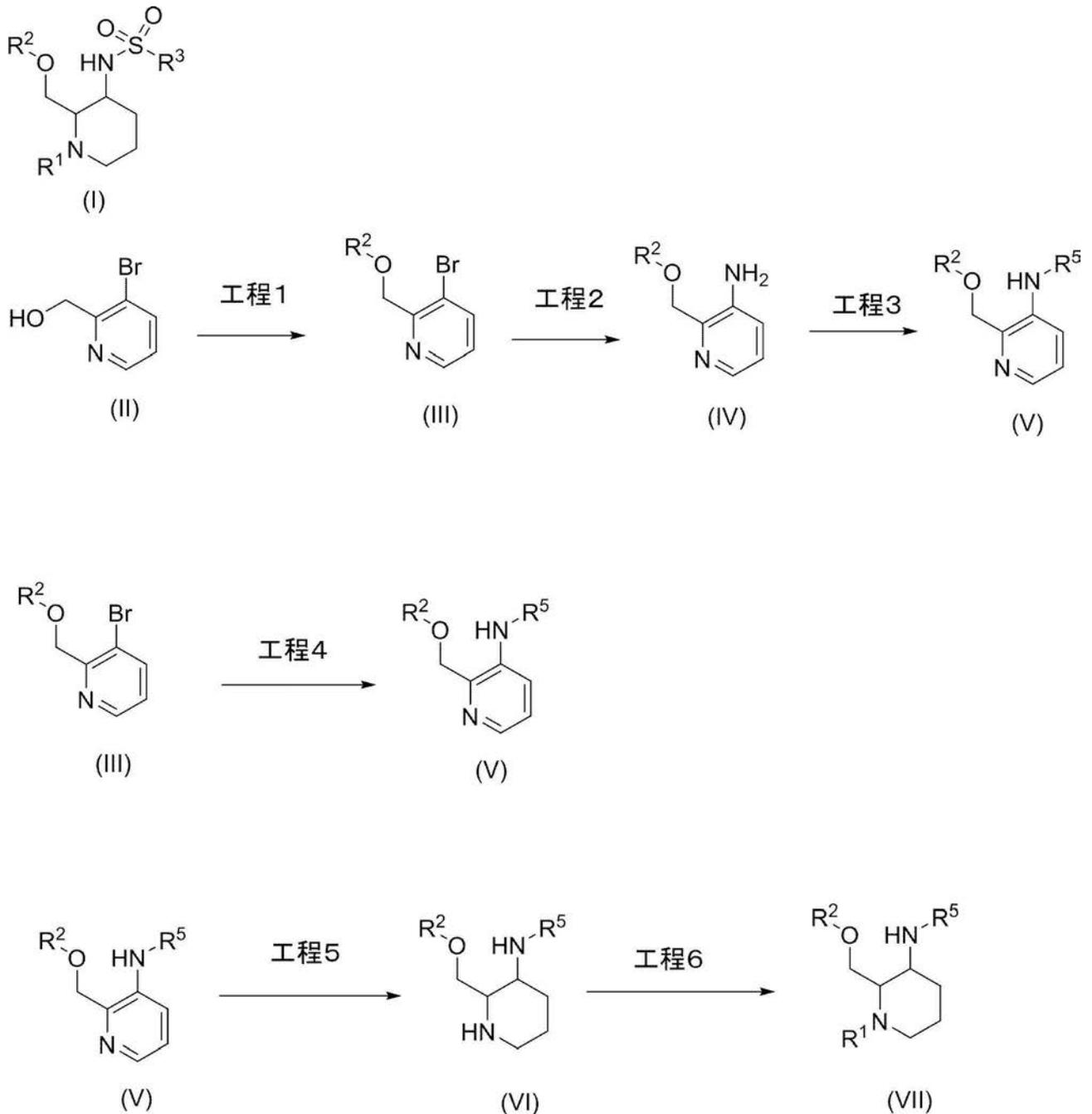
化合物(I)において、例えば、下記スキーム1に示す方法で製造される。

(スキーム1)

20

【0092】

【化7】



【0093】

[式中、 R^5 は R^3 で置換されたカルボニル基またはスルホニル基を示し、その他の各記号は前記と同義である。]

原料となる化合物(II)としては、例えば、市販の化合物または自己公知の化合物あるいはそれらの製造法に準じた方法で製造される化合物を用いることができる(例えば、*Organic Letters* 2008, V10(13), 2701-2704)など)。

工程1は、自己公知の方法またはこれに準ずる方法によって行うことができる。例えば、アルキル化反応(例えば、S. R. SandラーおよびW. カロ著、*Organic Functional Group Preparations I*, 2nd ed., Academic Press, 1983, Chapter 13)など)などを用いることができる。

工程2は、例えば自己公知の方法(例えば、*Journal of Organic Chemistry*

トリー、第77巻、6908-6916頁、2012年(Journal of Organic Chemistry, 77(16), 6908-6916; 2012 など)などを用いることができる。

工程3は、化合物(IV)に対して塩基存在下でスルホニルクロリド、もしくはアシルクロリド、もしくはイソシアネートを作用させることによる化合物(V)の製造を示す。

塩基としては、例えば、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど)、無機塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウムなど)などが用いられる。塩基の使用量は、化合物(IV)1モルに対して、通常1ないし10モルであり、好ましくは1ないし3モルである。塩基の種類としては有機塩基が好ましく、中でもトリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなど、特にピリジンが好ましい。

10

【0094】

また、当該反応は、溶媒中で有利に行うことができる。溶媒としては、炭化水素類(例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、アミド類(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなど)、スルホキシド類(例えば、ジメチルスルホキシドなど)、ウレア類(例えば、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジン)などが用いられる。また、上述の有機塩基が液体の場合(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなど)、これを溶媒として用いることもできる。これらの溶媒は単独あるいは2種以上を適当な割合で混合して用いることができる。溶媒の使用量は、化合物(IV)1グラムに対して、通常1ないし100ミリリットル、好ましくは5ないし20ミリリットルである。反応温度は、通常-20ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは0ないし60である。反応時間は、用いる塩基の種類および量などによって異なるが、10分ないし3日間、好ましくは1時間ないし24時間である。

20

【0095】

工程4は、例えば、自体公知の方法(例えば、オーガニック レターズ、第13巻、2564-2567頁、2011年(Organic Letters 2011, V13(10), 2564-2567)など)に準じて行う事ができる。

30

工程5は、例えば、自体公知の方法(例えばWO 2011119541 A1など)に準じて行う事ができる。

工程6は、自体公知の方法(例えば、S. R. サンドラーおよびW. カロ著、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ II 第2版、アカデミック プレス、1989年、第6章(S. R. Sandler and W. Karo, Organic Functional Group Preparations II, 2nd ed., Academic Press, 1989, Chapter 6)など)に準じて行うことができる。

【0096】

このようにして得られた化合物(VII)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

40

【0097】

上記製造法において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0098】

50

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、 N,N -ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0099】

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0100】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0101】

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサソラン）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

【0102】

メルカプト基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、 C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル基（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

上記した保護基の除去方法は、自体公知の脱保護反応によって行うことができる。

【0103】

上記製造法により得られた化合物(I)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

化合物(I)は、結晶であってもよい。

化合物(I)の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物(I)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

10

20

30

40

50

【0104】

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として極めて有用である。

【実施例】

【0105】

本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC（Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー）による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60 F₂₅₄を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合はアミノプロピルシラン結合シリカゲルを、Diolと記載した場合は3-（2,3-ジヒドロキシプロポキシ）プロピルシラン結合シリカゲルを用いた。分取HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合はオクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

THF：テトラヒドロフラン、DMSO：ジメチルスルホキシド、DME：1,2-ジメトキシエタン、IPE：イソプロピルエーテル、PdCl₂（dppf）：1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリド、NMP：1-メチル-2-ピロリドン、MPa：メガパスカル、psi：プサイ、CDCl₃：重クロロホルム、DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド

【0106】

¹H NMR（プロトン核磁気共鳴）はフーリエ変換型NMRで測定した。¹H NMRの解析にはACD/SpecManager（商品名）ソフトウェアなどを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンピークが非常に緩やかなピークについては記載していないことがある。

MS（マススペクトル）は、LC/MS（液体クロマトグラフ質量分析計）により測定した。イオン化法としては、ESI（ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化）法、または、APCI（Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化）法を用いた。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるがフラグメントイオンとして観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

実施例の粉末X線回折によるピークは、線源としてCu K線を用い、Ultima IV（Rigaku Corporation, Japan）を使って室温において測定されるピークを意味する。測定条件は以下のとおりである。

Electric pressure / Electric current : 40 kV / 50 mA

Scan speed : 6 degree / min

Scan range of 2 Theta : 2 - 35 degree

実施例の粉末X線回折による結晶化度はHermans法により算出した。

【0107】

実施例1

N - (cis - 2 - ((cis - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル)

ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

A) 3 - プロモ - 2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン

60%水素化ナトリウム(7.00g)のTHF(80ml)懸濁液に、室温でc i s - 4 - イソプロピルシクロヘキサノール(19.91g)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、反応混合物に3 - プロモ - 2 - (プロモメチル)ピリジン(17.56g)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(17.30g)を得た。

MS, found: 312.2, 314.2.

【0108】

B) N - (2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

3 - プロモ - 2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン(3.0g)、メタンスルホンアミド(1.097g)、ジ - t e r t - ブチル(2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル)ホスフィン(0.408g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.440g)、炭酸セシウム(4.70g)およびTHF(40ml)の混合物をマイクロウェーブ照射下、120で20分間加熱攪拌した。反応混合液をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(2.310g)を得た。

MS, found: 327.3.

【0109】

C) N - (c i s - 2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

N - (2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド(2.285g)、酸化白金(0.079g)、メタノール(15ml)および酢酸(15ml)の混合物を0.6MPaの水素雰囲気下、50で終夜攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を0で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によって中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.630g)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 0.78 - 0.90(6H, m), 0.96 - 1.15(1H, m), 1.20 - 1.48(8H, m), 1.48 - 1.77(9H, m), 1.79 - 1.90(2H, m), 1.91 - 2.03(1H, m), 2.67(1H, td, J = 11.8, 2.8Hz), 2.86(1H, ddd, J = 7.9, 4.5, 1.9Hz), 3.04(1H, dt, J = 11.4, 2.4Hz), 3.33(1H, dd, J = 9.4, 7.9Hz), 3.46(2H, dd, J = 9.4, 4.5Hz), 3.59(1H, brs), 5.36(1H, d, J = 8.3Hz).

【0110】

実施例2

(2R, 3S) - N - エチル - 2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - ((メチルスルホニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

(2S, 3S) - 2, 3 - ビス((4 - メチルベンゾイル) オキシ) コハク酸(579mg)のエタノール(4ml)溶液に、N - (c i s - 2 - (((c i s - 4 - イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド(498mg)のエタノール(4ml)溶液を室温に加え、溶液を終夜放置した。生じた固体をろ取し、アセトニトリルで洗浄して固体(270mg)を得た。得られた固体(10

10

20

30

40

50

0 mg) およびトリエチルアミン (0.078 ml) の THF (2 ml) 溶液に 0 でエチルイソシアナート (14.83 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (54 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.86 (6 H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.20 - 1.25 (1 H, m), 1.34 - 1.53 (5 H, m), 1.56 - 1.71 (8 H, m), 1.71 - 1.81 (1 H, m), 1.89 (2 H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.82 (1 H, td, $J = 12.7, 2.7$ Hz), 3.00 (3 H, s), 3.25 (2 H, qd, $J = 7.2, 5.4$ Hz), 3.48 - 3.61 (3 H, m), 3.66 - 3.79 (1 H, m), 3.87 (1 H, dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz), 4.44 - 4.56 (1 H, m), 4.66 (1 H, t, $J = 4.9$ Hz), 5.73 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz).

【0111】

実施例 3

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

A) 3 - プロモ - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン

cis - 4 - フェニルシクロヘキサノール (50.8 g) の THF (300 ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (17.29 g) を 0 で加え、30 分間攪拌した。この反応混合物に 3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) ピリジン (72.3 g) を加え、室温で終夜攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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) で精製して標題化合物 (84.43 g) を得た。

MS, found: 346.0, 348.0.

【0112】

B) N - (2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

3 - プロモ - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン (38 g) の DME (450 ml) 溶液に、ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン (9.32 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (10.05 g)、炭酸セシウム (53.6 g)、メタンスルホンアミド (12.53 g) を室温に加え、混合物を窒素雰囲気下、100 で 5 時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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) で精製し、得られた淡オレンジ色固体を酢酸エチルとヘキサンの混合液で再結晶化し、標題化合物 (17.19 g) を得た。

MS, found: 361.2.

【0113】

C) N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - (2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (6.48 g)、5% ロジウム / 炭素 (7.40 g)、エタノール / 酢酸 (9:1) 溶液 (222.22 ml) の混合物を水素雰囲気下、23.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣 (6.80 g) の酢酸エチル (4

10

20

30

40

50

8 ml) 溶液に (+) - マンデル酸 (2.82 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を 60 で加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に種結晶を 50 で加え、徐々に室温に冷却し、室温で終夜攪拌した。塩を濾取して、酢酸エチル / I P E (2 : 3) の混合溶媒で洗浄した。固体を酢酸エチル / アセトニトリル (1 : 1) の混合溶媒から再結晶させた。得られた結晶を酢酸エチル - 10 % 炭酸カリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (1.09 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.47 - 1.86 (10 H, m), 1.92 - 2.08 (3 H, m), 2.53 (1 H, tt, $J = 11.4, 3.7$ Hz), 2.69 (1 H, td, $J = 11.6, 2.8$ Hz), 2.86 - 2.94 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 3.02 - 3.12 (1 H, m), 3.32 - 3.42 (1 H, m), 3.51 (1 H, dd, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 3.57 - 3.68 (2 H, m), 5.38 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.13 - 7.37 (5 H, m).

10

【0114】

実施例 4

N - ((2R, 3S) - 1 - アセチル - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (220 mg)、ピリジン (4 ml)、無水酢酸 (1 ml) の反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して標題化合物 (249 mg) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.48 - 2.65 (15 H, m), 2.94 - 3.16 (4 H, m), 3.43 - 5.20 (7 H, m), 5.31 - 6.22 (1 H, m), 7.13 - 7.36 (5 H, m).

【0115】

実施例 5

メチル ((2R, 3S) - 3 - ((メチルスルホニル) アミノ) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (58 mg)、トリエチルアミン (0.044 ml) の THF (3 ml) 反応混合物にクロロギ酸メチル (0.024 ml) を室温に加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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) で精製して標題化合物 (64 mg) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.48 - 1.58 (2 H, m), 1.59 - 1.67 (2 H, m), 1.68 - 1.89 (6 H, m), 2.01 - 2.12 (3 H, m), 2.47 - 2.61 (1 H, m), 2.73 - 2.88 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 3.53 - 3.63 (2 H, m), 3.64 - 3.69 (1 H, m), 3.70 - 3.77 (3 H, m), 4.00 - 4.10 (1 H, m), 4.48 - 4.73 (1 H, m), 6.00 (1 H, br s), 7.14 - 7.26 (3 H, m), 7.27 - 7.35 (2 H, m).

40

実施例 5 A

メチル ((2R, 3S) - 3 - ((メチルスルホニル) アミノ) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (1.09 g) の THF (25 ml) 溶液にクロロギ酸メチル (337 mg) とトリエチルアミン (0.622 ml) を室温で加え、週末攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽

50

出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を熱エタノール(3 ml)に溶解し、10分間室温で攪拌した。結晶が析出し始めた後、水(3 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。結晶を濾取して標題化合物の結晶(1.023 g)を得た。

得られた結晶につき、Ultima IVのCu-K 特性X線を使用して、粉末X線回折パターンを測定した。

得られた結晶は、回折角(2θ)に8.8°、11.0°、13.4°、15.3°、17.6°、19.2°、20.4°および23.4°の特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを示した。

【0116】

実施例6

N-(cis-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド酢酸塩

A) 3-プロモ-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン

cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサノール(1.91 g)のTHF(40 ml)溶液を0℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(0.720 g)を加え、室温で塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、2時間攪拌した。反応混合物に3-プロモ-2-(プロモメチル)ピリジン(2.416 g)を加え、混合物を室温で30分、70℃で3時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.33 g)を得た。

MS, found: 382.0, 384.0.

【0117】

B) N-(2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

3-プロモ-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン(3.3 g)、メタンスルホンアミド(0.985 g)、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(0.440 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.395 g)、炭酸セシウム(4.22 g)およびDME(40 ml)の混合物を95℃で窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。反応混合液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.20 g)を得た。

MS, found: 397.2.

【0118】

C) N-(cis-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド酢酸塩

N-(2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(1.95 g)、5%ロジウム/炭素(2.025 g)、エタノール(45 ml)および酢酸(5.0 ml)の混合物を室温で水素雰囲気下、6時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液にトルエンを加え減圧下濃縮した。残渣をIPEで洗浄し、標題化合物(1.5045 g)を得た。

MS, found: 403.2.

【0119】

実施例7

N-((2R,3S)-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

N-(cis-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

ル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド酢酸塩(1.15g)を酢酸エチルに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣(0.976g)のうち295.5mgをHPLC(カラム:CHIRALPAK AD(LF001)、50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製、移動相:ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン=700/300/1)にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物(0.143g)として得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.45-1.59(3H, m), 1.60-1.77(6H, m), 1.81-1.89(1H, m), 1.89-2.04(2H, m), 2.52(1H, tt, J=11.1, 4.0Hz), 2.64-2.76(1H, m), 2.90(1H, ddd, J=8.1, 4.4, 1.9Hz), 2.94-3.01(3H, m), 3.07(1H, dt, J=11.5, 2.4Hz), 3.30-3.42(1H, m), 3.46-3.55(1H, m), 3.56-3.67(2H, m), 3.71-3.79(1H, m), 5.35(1H, d, J=8.0Hz), 6.61(1H, tt, J=8.9, 2.3Hz), 6.69-6.79(2H, m).
【0120】

実施例 8

N-(2R, 3S)-1-アセチル-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

N-(2R, 3S)-2-((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(200mg)およびトリエチルアミン(0.138ml)のTHF(5ml)溶液に塩化アセチル(0.068ml)を室温に加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、30分間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(218mg)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.52(1H, brs), 1.58-1.88(7H, m), 1.97-2.25(6H, m), 2.44-2.66(1H, m), 2.92-3.14(4H, m), 3.39-3.75(4.5H, m), 3.84-4.08(1H, m), 4.38(0.5H, brs), 5.11(1H, brs), 5.24-6.18(1H, m), 6.62(1H, tt, J=9.0, 2.3Hz), 6.76(2H, d, J=6.8Hz).

【0121】

実施例 9

N-(cis-2-((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

A) 8-(2,5-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン

(2,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸(4.11g)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホナート(5g)、炭酸ナトリウム(7.35g)、および塩化リチウム(0.037g)のDME(60ml)-水(15.00ml)混合溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.002g)を室温に加えた。混合物を100℃で窒素雰囲気下終夜加熱還流した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.582g)を得た。

MS, found: 253.0.

【0122】

B) 8 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン
8 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 -
エン (800 mg) のエタノール (15 ml) 溶液に 10% パラジウム / 炭素 (337 mg)
を室温で加えた。混合物を室温で水素雰囲気下、1 時間攪拌した。混合物をろ過し、
溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン)
で精製し、標題化合物 (754 mg) を得た。

MS, found: 255.0.

【0123】

C) 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキサノン
8 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン (4
.15 g) のアセトン (30 ml) 溶液に 2 mol / l 塩酸 (30 ml) を室温で加えた 10
。混合物を 60 で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて分液した。有機層
を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサ
ン) で精製し、標題化合物 (3.32 g) を得た。

MS, found: 211.0.

【0124】

D) cis - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキサノール
4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキサノン (3.32 g) の THF (15
0 ml) 溶液に水素化トリ - (sec - ブチル) ほう素リチウム 1 mol / l THF 20
溶液 (46.0 ml) を -78 で加えた。混合物を 0 で 3 時間攪拌した。混合物に 3
0% 過酸化水素水を 0 で滴下した後、5 分間攪拌した。反応混合物にアセトン (22 ml)
、水 (52 ml) 、30% 過酸化水素水 (22 ml) の順に加え、5 分間攪拌したの
ち酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル /
ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.85 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.31 (1H, d, J = 2.3 Hz)
, 1.64 - 1.99 (8H, m), 2.75 - 2.98 (1H, m), 4.07 - 4.
23 (1H, m), 6.74 - 7.06 (3H, m).

【0125】

E) 3 - ブロモ - 2 - ((cis - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシ
ル) オキシ) メチル) ピリジン
cis - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキサノール (2.85 g) の T
HF (60 ml) 溶液を 0 に冷却し、60% 水素化ナトリウム (1.074 g) を加え
、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 3 - ブロモ - 2
- (クロロメチル) ピリジン (3.60 g) を加え、混合物を室温で 30 分間、70 で
3 時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカ
ゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (4.33 g)
を得た。 40

MS, found: 382.0, 383.9.

【0126】

F) N - (2 - ((cis - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシ
ル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

3 - ブロモ - 2 - ((cis - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシ
ル) オキシ) メチル) ピリジン (4.33 g) 、メタンスルホンアミド (1.293 g) 、
ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホ
スフィン (0.962 g) 、および炭酸セシウム (5.54 g) の DME (65 ml) 混
合溶液にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.037 g) を室温
で加えた。混合物を 100 で窒素雰囲気下、6 時間加熱還流した。反応混合液に水を加 50

え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（3.95 g）を得た。

MS, found: 397.1.

【0127】

G) N - (cis - 2 - ((cis - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - (2 - ((cis - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (3.76 g) のエタノール (99 ml) および酢酸 (11.00 ml) の混合溶液に 5% ロジウム / 炭素 (3.90 g) を室温で加えた。混合物を室温で水素雰囲気下、11時間攪拌した。混合溶液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をIPE - メタノールで洗浄した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁し酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、標題化合物 (2.015 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) 1.44 - 1.65 (7 H , m) , 1.69 - 1.82 (3 H , m) , 2.02 (3 H , d , J = 13.3 Hz) , 2.59 - 2.75 (1 H , m) , 2.80 - 2.94 (2 H , m) , 2.96 - 3.00 (3 H , m) , 3.08 (1 H , dt , J = 11.5 , 2.4 Hz) , 3.31 - 3.42 (1 H , m) , 3.51 (1 H , dd , J = 9.3 , 4.4 Hz) , 3.62 (2 H , d , J = 2.7 Hz) , 5.37 (1 H , d , J = 6.1 Hz) , 6.73 - 6.87 (1 H , m) , 6.89 - 7.02 (2 H , m) .

【0128】

実施例 10

N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((cis - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - (cis - 2 - ((cis - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミドをHPLC (カラム : CHIRALPAK AD (LF001) 、 50 mm ID x 500 mm L 、 ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール / ジエチルアミン = 700 / 300 / 1) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (0.718 g) として得た。

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) 1.48 - 1.65 (6 H , m) , 1.70 - 1.83 (4 H , m) , 1.93 - 2.12 (3 H , m) , 2.70 (1 H , td , J = 11.6 , 2.8 Hz) , 2.80 - 2.95 (2 H , m) , 2.98 (3 H , s) , 3.09 (1 H , dt , J = 11.5 , 2.2 Hz) , 3.30 - 3.43 (1 H , m) , 3.48 - 3.55 (1 H , m) , 3.59 - 3.70 (2 H , m) , 5.30 - 5.60 (1 H , m) , 6.76 - 6.87 (1 H , m) 6.88 - 7.04 (2 H , m) .

【0129】

実施例 11

メチル (2 R , 3 S) - 2 - ((cis - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - ((メチルスルホニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((cis - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (300 mg) およびトリエチルアミン (0.207 ml) のTHF (5 ml) 溶液にクロロギ酸メチル (0.115 ml) を室温で加え、1時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (329 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) 1.50 - 1.56 (1 H , m) , 1.

5.9 - 1.91 (8H, m), 2.03 (1H, brs), 2.08 (2H, brs), 2.70 - 2.95 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.53 - 3.71 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.84 - 4.08 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 5.96 (1H, brs), 6.77 - 6.88 (1H, m), 6.89 - 7.06 (2H, m).

【0130】

実施例12

N-(cis-2-((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

A) cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキサノール

4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキサノン(2.71g)のTHF(120ml)溶液に-78で水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素化リチウム 1mol/l THF溶液(37.0ml)を加えた。混合物を0に3時間で昇温した。混合物にアセトン、水、ついで30%過酸化水素水を0で滴下して5分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(2.69g)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.40(1H, d, J=4.5Hz), 1.56-1.74(4H, m), 1.84-2.01(2H, m), 2.25(2H, d, J=14.0Hz), 3.02(1H, tt, J=12.6, 3.3Hz), 4.13(1H, brs), 6.73-6.92(2H, m), 7.01-7.20(1H, m).

【0131】

B) 3-プロモ-2-((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン

cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキサノール(2.69g)のTHF(60ml)溶液を0に冷却し、60%水素化ナトリウム(1.014g)を加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、2時間攪拌した。反応混合物に3-プロモ-2-(クロロメチル)ピリジン(3.40g)を加え、混合物を室温で30分間、70で終夜攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.96g)を得た。

MS, found: 382.0, 384.0.

【0132】

C) N-(2-((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

3-プロモ-2-((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン(3.96g)、メタンスルホンアミド(1.183g)、ジ-tert-ブチル(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(0.880g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.949g)、炭酸セシウム(5.06g)およびDME(60ml)の混合物を100で窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。反応混合液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.76g)を得た。

MS, found: 397.1.

【0133】

D) N-(cis-2-((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

N - (2 - (((c i s - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (3 . 7 6 g) 、 5 % ロジウム / 炭素 (3 . 9 0 g) 、 エタノール (9 9 m l) および酢酸 (1 1 . 0 m l) の混合物を室温で水素雰囲気下、9時間攪拌した。混合物をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をIPEで洗浄した。得られた固体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解後中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1 . 8 4 g) を得た。

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 4 0 - 1 . 8 0 (8 H , m) , 1 . 9 2 - 2 . 2 2 (5 H , m) , 2 . 7 1 (1 H , t d , J = 1 1 . 7 , 2 . 6 H z) , 2 . 8 9 - 3 . 1 3 (6 H , m) , 3 . 3 5 - 3 . 4 4 (1 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 5 3 (1 H , m) , 3 . 6 3 (2 H , b r s) , 5 . 4 0 (1 H , b r s) , 6 . 6 9 - 6 . 9 4 (2 H , m) , 7 . 0 1 - 7 . 2 2 (1 H , m) .

【 0 1 3 4 】

実施例 1 3

N - ((2 R , 3 S) - 2 - (((c i s - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - (c i s - 2 - (((c i s - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (1 8 0 0 m g) を H P L C (カラム : C H I R A L P A K A D (L F 0 0 1) 、 5 0 m m I D x 5 0 0 m m L 、 ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール / ジエチルアミン = 8 0 0 / 2 0 0 / 1) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (5 9 3 . 2 m g) として得た。

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 5 1 (4 H , d d , J = 9 . 8 , 4 . 2 H z) , 1 . 6 5 - 1 . 8 2 (4 H , m) , 1 . 9 3 - 2 . 2 8 (5 H , m) , 2 . 7 1 (1 H , t d , J = 1 1 . 6 , 2 . 8 H z) , 2 . 8 5 - 3 . 1 3 (6 H , m) , 3 . 3 1 - 3 . 4 4 (1 H , m) , 3 . 4 4 - 3 . 5 1 (1 H , m) , 3 . 6 3 (2 H , b r s) , 5 . 4 0 (1 H , b r s) , 6 . 7 0 - 6 . 9 4 (2 H , m) , 7 . 1 0 (1 H , t t , J = 8 . 3 , 6 . 4 H z) .

【 0 1 3 5 】

実施例 1 4

N - ((2 R , 3 S) - 1 - アセチル - 2 - (((c i s - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - ((2 R , 3 S) - 2 - (((c i s - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (5 1 . 9 m g) のピリジン (2 . 0 m l) 溶液に無水酢酸 (0 . 0 3 6 m l) を室温に加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、30分間攪拌した。混合物にトルエンを加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5 3 . 1 m g) を得た。

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 5 6 - 1 . 6 5 (3 H , m) , 1 . 6 8 - 2 . 2 4 (1 1 H , m) , 2 . 6 0 - 3 . 3 5 (5 H , m) , 3 . 4 4 - 3 . 8 1 (4 H , m) , 3 . 8 2 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 4 . 2 6 - 4 . 6 6 (1 H , m) , 4 . 9 8 - 5 . 4 7 (1 H , m) , 5 . 7 2 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 6 . 8 2 (2 H , t , J = 8 . 5 H z) , 7 . 1 1 (1 H , t t , J = 8 . 3 , 6 . 3 H z) .

【 0 1 3 6 】

実施例 1 5

N - (2 - (((c i s - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

A) 8 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカ - 7 - エン

10

20

30

40

50

(3-フルオロフェニル)ボロン酸(7.28 g)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホナート(10 g)、炭酸ナトリウム(7.35 g)、および塩化リチウム(0.147 g)のDME(150 ml)-水(30.0 ml)混合溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.005 g)を室温で加えた。混合物を100 で窒素雰囲気下3時間加熱還流した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(5.13 g)を得た。

MS, found: 235.0.

【0137】

B) 8-(3-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン
8-(3-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン(2.40 g)のエタノール(30 ml)溶液に10%パラジウム/炭素(1.090 g)を室温で加えた。混合物を室温で水素雰囲気下、2時間攪拌した。混合溶液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.900 g)を得た。

MS, found: 237.0.

【0138】

C) 4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサノン
8-(3-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン(3.96 g)のアセトン(30 ml)溶液に6 mol/l塩酸(3 ml)を室温で加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(3.01 g)を得た。

MS, found: 193.1.

【0139】

D) cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサノール
4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサノン(380 mg)のTHF(15 ml)に水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素化リチウム 1 mol/l THF溶液(3.95 ml)を-78 で加えた。混合物を0 で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(325 mg)を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.31(1H, s), 1.60-1.76(4H, m), 1.77-1.98(4H, m), 2.45-2.62(1H, m), 4.10-4.18(1H, m), 6.82-6.97(2H, m), 7.01(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18-7.26(1H, m).

【0140】

E) 3-ブromo-2-((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン

cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサノール(1.0 g)のTHF(20 ml)溶液を0 に冷却し、60%水素化ナトリウム(0.412 g)を加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、1時間攪拌した。反応混合物に3-ブromo-2-(クロロメチル)ピリジン(1.382 g)を加え、混合物を室温で2時間、70 で2.5時間攪拌した。混合物に室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(1.580 g)を得た。

MS, found: 363.9, 365.9.

10

20

30

40

50

【0141】

F) N - (2 - ((c i s - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

3 - プロモ - 2 - ((c i s - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン (1 . 1 5 g) 、 メタンスルホンアミド (0 . 6 0 1 g) 、 ジ - t e r t - ブチル (2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0 . 1 3 4 g) 、 および炭酸セシウム (2 . 0 5 7 g) の D M E (2 0 m l) 溶液にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 2 8 9 g) を室温で加えた。混合物をマイクロウェーブ照射下、120 で2時間撹拌した。反応混合液をセライトでろ過し、ろ液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1 . 1 0 0 g) を得た。

M S , f o u n d : 3 7 9 . 0 .

【0142】

G) N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((c i s - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - (2 - ((c i s - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (2 . 8 2 g) のエタノール (4 0 m l) 溶液および酢酸 (2 . 1 0 5 m l) の混合溶液に5%ロジウム / 炭素 (3 . 0 7 g) を室温で加えた。混合物を室温で水素雰囲気下、終夜撹拌した。混合溶液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (カラム : C H I R A L P A K A D (A F 0 0 3) 、 5 0 m m I D x 5 0 0 m m L 、 ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール / ジエチルアミン = 6 5 0 / 3 5 0 / 1) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (1 . 0 4 0 g) として得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 5 0 - 1 . 7 6 (1 0 H , m) , 1 . 9 2 - 2 . 0 7 (3 H , m) , 2 . 5 4 (1 H , t t , J = 1 1 . 4 , 4 . 0 H z) , 2 . 6 9 (1 H , t d , J = 1 1 . 7 , 2 . 7 H z) , 2 . 9 0 (1 H , d d d , J = 8 . 0 , 4 . 3 , 2 . 1 H z) , 2 . 9 7 (3 H , s) , 3 . 0 7 (1 H , d t , J = 1 1 . 5 , 2 . 4 H z) , 3 . 2 9 - 3 . 4 2 (1 H , m) , 3 . 4 9 - 3 . 5 4 (1 H , m) , 3 . 4 9 - 3 . 5 4 (1 H , m) , 3 . 5 6 - 3 . 6 6 (2 H , m) , 5 . 3 8 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 6 . 8 2 - 6 . 9 5 (2 H , m) , 6 . 9 9 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 1 8 - 7 . 2 6 (1 H , m) .

【0143】

実施例 16

N - ((2 R , 3 S) - 1 - (シクロプロピルカルボニル) - 2 - ((c i s - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((c i s - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (6 0 m g) 、 トリエチルアミン (0 . 0 4 3 m l) の T H F (4 m l) 溶液にシクロプロパンカルボニルクロリド (0 . 0 2 8 m l) を室温で加え、1時間撹拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5 9 . 3 m g) を得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 0 . 8 0 (2 H , d d , J = 7 . 8 , 3 . 6 H z) , 0 . 9 2 - 1 . 0 5 (2 H , m) , 1 . 5 2 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 1 . 5 9 - 2 . 2 5 (1 2 H , m) , 2 . 5 4 (1 H , d t , J = 1 5 . 0 , 7 . 7 H z) , 2 . 9 2 - 3 . 2 0 (4 H , m) , 3 . 4 3 - 3 . 7 3 (3 H , m) , 4 . 0 0 (1 H , t , J = 9 . 1 H z) , 4 . 5 0 (1 H , b r s) , 4 . 6 5 - 5 . 2 3 (1 H ,

10

20

30

40

50

m), 5.42 - 6.37 (1H, m), 6.81 - 6.97 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 - 7.26 (1H, m).

【0144】

実施例 17

N - (cis - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

A) 8 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカ - 7 - エン

1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカ - 7 - エン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホナート (20.0 g) の DME / 水 (4 : 1) (250 ml) 溶液に、2, 3 - ジフルオロフェニルボロン酸 (16.45 g)、塩化リチウム (1.0 g)、炭酸ナトリウム (29.8 g) を加えた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (6.42 g) を加え、反応混合物を 16 時間加熱還流しながら攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈したのちセライトで濾過した。濾液を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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)で精製して標題化合物 (11.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 1.80 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.38 (2H, s), 2.50 (2H, br s), 3.93 (4H, s), 5.88 (1H, s), 7.12 - 7.19 (1H, m), 7.25 - 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz).

【0145】

B) 8 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン

8 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカ - 7 - エン (10.0 g) のエタノール (500 ml) 溶液をアルゴン気流で 15 分間脱気したのち、10% パラジウム/炭素 (1 g) を加えた。反応混合物を常圧水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過して、残渣をエタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮して標題化合物 (8.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 1.61 - 1.78 (8H, m), 2.90 - 2.93 (1H, m), 3.89 (4H, s), 7.11 - 7.18 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 8.1 Hz).

【0146】

C) 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキサノン

8 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン (8.0 g) の THF / 水 (1 : 1) (100 ml) 溶液に濃硫酸 (6.4 ml) を 0 で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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)で精製して標題化合物 (6.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.03 - 2.07 (2H, m), 2.26 - 2.29 (2H, m), 2.59 - 2.67 (2H, m), 3.35 - 3.44 (1H, m), 7.14 - 7.22 (1H, m), 7.25 - 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz).

【0147】

D) cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキサノール

4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキサノン (3.0 g) の THF (20 ml) 溶液に水素化トリ(sec - ブチル)ホウ素化リチウム 1 mol / l THF 溶液 (21.43 ml) を -78 で加え、同温で 30 分攪拌した。反応混合物を 0 まで徐々に昇温し、さらに 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物に 0 で水、1 mol / l 水酸化ナトリウム水溶液の順で滴下し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム

10

20

30

40

50

クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（1.3 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.49 - 1.59 (4 H, m), 1.73 - 1.77 (2 H, m), 1.82 - 1.91 (2 H, m), 2.80 - 2.86 (1 H, m), 3.90 - 3.91 (1 H, m), 4.38 - 4.39 (1 H, m), 7.12 - 7.26 (3 H, m).

【0148】

E) 3-プロモ-2-((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン

cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキサノール(1.3 g)のTHF(5 ml)溶液に60%水素化ナトリウム(610 mg)を0 で加え、加熱還流しながら2時間攪拌した。この反応混合液に、3-プロモ-2-(プロモメチル)ピリジン(2.31 g)のTHF(5 ml)溶液を室温でゆっくり加え、加熱還流しながら4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1 mol/l 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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）で精製して標題化合物(810 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.52 - 1.60 (4 H, m), 1.75 - 1.85 (2 H, m), 2.00 - 2.03 (2 H, m), 2.86 - 2.92 (1 H, m), 3.78 (1 H, s), 4.60 (2 H, s), 7.10 - 7.20 (2 H, m), 7.22 - 7.26 (1 H, m), 7.32 - 7.35 (1 H, m), 8.10 (1 H, dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz), 8.55 (1 H, dd, $J = 4.5, 1.2$ Hz).

【0149】

F) N-(2-((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

3-プロモ-2-((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン(800 mg)のジオキサン(5 ml)溶液にメタンスルホンアミド(345 mg)、炭酸セシウム(1.02 g)を加えた。反応混合物をアルゴン気流で20分間通気したのち、ジ-tert-ブチル(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(178 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(192 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、密閉して120 で4時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過して、残渣を酢酸エチルで洗浄した。濾液を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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）で精製して標題化合物(620 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.53 - 1.61 (4 H, m), 1.70 - 1.76 (2 H, m), 1.99 - 2.05 (2 H, m), 2.87 - 2.93 (1 H, m), 3.10 (3 H, s), 3.79 (1 H, brs), 4.75 (2 H, s), 7.10 - 7.15 (2 H, m), 7.22 - 7.24 (1 H, m), 7.37 - 7.41 (1 H, m), 7.79 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.37 - 8.38 (1 H, m), 9.11 (1 H, brs).

【0150】

G) N-(cis-2-((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

N-(2-((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(600 mg)のメタノール/酢酸(10:1)(66 ml)溶液に酸化白金(60 mg)を加えた。反応混合物を40 psiの水素雰囲気下、16時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、残渣をメタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し飽和炭酸水素

10

20

30

40

50

ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（400mg）を得た。

【0151】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.35 - 1.38 (1H, m), 1.50 - 1.56 (5H, m), 1.68 - 1.98 (7H, m), 2.54 - 2.57 (1H, m), 2.84 - 2.90 (3H, m), 2.93 (3H, s), 3.36 - 3.40 (2H, m), 3.51 (1H, brs), 3.59 (1H, brs), 6.72 (1H, brs), 7.11 - 7.18 (2H, m), 7.19 - 7.26 (1H, m).

10

【0152】

実施例18

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

N - (cis - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド (3.5g) を HPLC (カラム: CHIRALPAK AD(LF001)、50mm ID x 500mm L、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン / 2 - プロパノール / ジエチルアミン = 700 / 100 / 1) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (1.57g) として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.48 - 1.64 (6H, m), 1.70 - 1.86 (3H, m), 2.69 (1H, td, J = 11.7, 2.7 Hz), 2.85 - 1.96 (2H, m), 2.97 - 3.00 (3H, m), 3.07 (1H, dt, J = 11.5, 2.4 Hz), 3.28 - 3.56 (3H, m), 3.63 (2H, d, J = 2.7 Hz), 5.38 (1H, dt, J = 8.3 Hz), 6.90 - 7.06 (3H, m).

【0153】

実施例19

N - ((2R, 3S) - 1 - アセチル - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

30

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド (300mg) の THF (15ml) 溶液に塩化アセチル (0.079ml)、トリエチルアミン (0.208ml) を室温に加え、同温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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）で精製して標題化合物 (315mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.59 - 1.90 (8H, m), 1.95 - 2.24 (6H, m), 2.79 - 4.43 (10H, m), 4.48 - 6.25 (2H, m), 6.87 - 7.16 (3H, m).

40

【0154】

実施例20

メチル ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル) - 3 - ((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボキシラート

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド (50mg) の THF (5ml) 溶液にクロロギ酸メチル (18mg)、トリエチルアミン (38mg)

50

g) を室温で加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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）で精製して標題化合物（5.2 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.51 - 2.12 (12 H, m), 2.74 - 2.86 (1 H, m), 2.87 - 2.98 (1 H, m), 3.00 (3 H, s), 3.54 - 3.65 (2 H, m), 3.68 (1 H, t, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 3.72 (3 H, s), 3.90 - 4.07 (2 H, m), 4.64 (1 H, br s), 6.02 (1 H, br s), 6.86 - 7.16 (3 H, m).

【0155】

実施例 21

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

A) 8 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 - エン

8 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 - エン (1 g)、2 - ブロモ - 1, 3, 4 - トリフルオロベンゼン (1.189 g)、および炭酸水素ナトリウム (0.631 g) の DME (15 ml) - 水 (3.00 ml) 混合溶液に PdCl_2 (dppf) (0.275 g) を室温で加えた。混合物を 100 で窒素雰囲気下終夜加熱還流した。混合物をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (0.970 g) を得た。

MS, found: 271.0.

【0156】

B) 8 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン

8 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 - エン (6.94 g) のエタノール (60 ml) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (2.73 g) を室温で加えた。混合物を室温で水素雰囲気下、7 時間攪拌した。混合溶液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (4.23 g) を得た。

MS, found: 273.0.

【0157】

C) 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) シクロヘキサノン

8 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン (6.49 g) のアセトン (100 ml) および水 (20 ml) の混合溶液に 6 mol/l 塩酸 (7.95 ml) を室温で加えた。混合物を 70 で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 (5.24 g) を得た。

MS, found: 229.1.

【0158】

D) cis - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) シクロヘキサノール

4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) シクロヘキサノン (3.98 g) の THF (50 ml) 溶液に水素化トリ (sec - ブチル) ホウ素化リチウム 1 mol/l THF 溶液 (22.67 ml) を -78 で加えた。混合物を -78 で窒素雰囲気下、1 時間攪拌した。混合物に 30% 過酸化水素水を -78 で滴下した後、室温に昇温し 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリ

10

20

30

40

50

カゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（3.66 g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.39 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.54 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 1.58 - 1.74 (3H, m), 1.84 - 1.98 (2H, m), 2.15 - 2.37 (2H, m), 3.02 (1H, tt, $J = 12.6, 3.3$ Hz), 4.11 - 4.19 (1H, m), 6.76 (1H, tdd, $J = 9.5, 4.2, 2.3$ Hz), 6.95 (1H, qd, $J = 9.1, 4.9$ Hz).

【0159】

E) 3-プロモ-2-((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン

cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキサノール(3.66 g)のTHF(100 ml)溶液を0 に冷却し、60%水素化ナトリウム(1.272 g)を加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、室温で10分攪拌した。反応混合物に3-プロモ-2-(クロロメチル)ピリジン(4.92 g)を加え、混合物を70 で3時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物(3.73 g)を得た。

MS, found: 401.0, 403.0.

【0160】

F) N-(2-((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

3-プロモ-2-((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン(4.0 g)、メタンスルホンアミド(1.901 g)、ジ-tert-ブチル(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(0.424 g)、および炭酸セシウム(6.51 g)のDME(100 ml)混合溶液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.915 g)を室温に加えた。混合物を100 で窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。反応混合液をセライトでろ過し、ろ液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物(3.97 g)を得た。

MS, found: 415.2.

【0161】

G) N-(2R,3S)-2-((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

N-(2-((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(3.95 g)のエタノール(100 ml)および酢酸(11.11 ml)の混合溶液に5%ロジウム／炭素(3.92 g)を室温に加えた。混合物を室温で水素雰囲気下、6時間攪拌した。混合溶液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンに溶解し、析出した沈殿物をろ取した。得られた沈殿物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC(カラム: CHIRALPAK AD(AF003)、50 mm ID x 500 mm L、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 700/300/1)にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物(1.02 g)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.39 - 1.85 (12H, m), 1.89 - 2.04 (2H, m), 2.06 - 2.24 (2H, m), 2.70 (1H, td, $J = 11.7, 2.7$ Hz), 2.92 (1H, ddd, $J = 8.2, 4.4, 2.1$ Hz), 3.00 - 3.14 (2H, m), 3.33 - 3.43 (1H, m), 3.4

10

20

30

40

50

5 - 3 . 5 5 (1 H , m) , 3 . 6 3 (2 H , d , J = 2 . 3 H z) , 5 . 3 7 (1 H , b r s) , 6 . 6 8 - 6 . 8 0 (1 H , m) , 6 . 9 4 (1 H , q d , J = 9 . 1 , 4 . 9 H z) .

【 0 1 6 2 】

実施例 2 2

N - ((2 R , 3 S) - 1 - アセチル - 2 - ((c i s - 4 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((c i s - 4 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (9 0 0 m g) およびトリエチルアミン (0 . 8 9 3 m l) の T H F (1 5 m l) 溶液に塩化アセチル (0 . 3 0 3 m l) を室温で加え、1時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (9 2 0 m g) を得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 4 5 - 1 . 5 7 (3 H , m) , 1 . 5 8 - 1 . 6 9 (3 H , m) , 1 . 7 4 - 2 . 1 0 (6 H , m) , 2 . 1 8 (2 H , s) , 2 . 9 7 - 3 . 0 6 (4 H , m) , 3 . 0 6 - 3 . 3 0 (1 H , m) , 3 . 5 1 - 3 . 7 9 (4 H , m) , 3 . 8 1 - 3 . 9 6 (1 H , m) , 4 . 2 4 - 4 . 6 4 (1 H , m) , 4 . 9 8 - 5 . 2 8 (1 H , m) , 5 . 6 7 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 6 . 6 8 - 6 . 8 2 (1 H , m) , 6 . 8 8 - 7 . 0 3 (1 H , m) .

【 0 1 6 3 】

実施例 2 3

N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((c i s - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

A) c i s - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサノール

4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサノン (2 . 5 6 g) の T H F (5 0 m l) 溶液に - 7 8 で水素化トリ (s e c - ブチル) ホウ素化リチウム 1 m o l / l T H F 溶液 (1 3 . 7 4 m l) を 4 分間かけて滴下した。混合物を - 7 8 で 2 時間、0 で終夜攪拌した。混合物にアセトン、水および 3 0 % 過酸化水素水を 0 で滴下し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2 . 1 3 g) を得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 3 1 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 1 . 5 8 - 1 . 7 9 (4 H , m) , 1 . 8 3 - 2 . 0 1 (4 H , m) , 2 . 9 5 (1 H , t , J = 1 1 . 2 H z) , 4 . 1 4 - 4 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 3 1 (1 H , m) , 7 . 4 6 - 7 . 6 5 (3 H , m) .

【 0 1 6 4 】

B) 3 - プロモ - 2 - ((c i s - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピリジン

c i s - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサノール (9 . 3 6 g) の T H F (1 5 0 m l) 溶液に、0 でカリウムヘキサメチルジシラジド 1 . 0 m o l / l t e r t - ブチルメチルエーテル溶液 (5 7 . 5 m l) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に 3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) ピリジン (1 9 . 2 6 g) を加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、混合物を 6 0 で 5 時間攪拌した後、炭酸カリウム (1 5 . 8 9 g) および 2 - メルカプト酢酸 (5 . 3 2 m l) を室温で加え、終夜攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 m o l / l 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を N H シリカゲルクロマトグラフィーおよび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）で精製し、標題化合物（3.87g）を得た。

MS, found: 414.1, 416.1.

【0165】

C) N - (2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

3 - プロモ - 2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン(3.87g)のDME(25ml)溶液に、メタンスルホンアミド(1.066g)、ジ - tert - ブチル(2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル)ホスフィン(0.159g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.171g)および炭酸セシウム(4.57g)を室温で加えた。混合物を80 で窒素雰囲気下、終夜攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物(3.85g)を得た。

10

MS, found: 429.2.

【0166】

D) N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

N - (2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド(0.93g)、5%ロジウム／炭素(0.893g)、エタノール(27ml)および酢酸(3.00ml)の混合物を室温で水素雰囲気下、11時間攪拌した。混合物をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を1mol/l水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をIPEで洗浄し、エタノール／ヘキサンで再結晶することで白色固体(361mg)を得た。母液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、白色固体(208mg)を得た。得られた白色固体(361mgおよび208mg)を合わせ、HPLC(カラム: CHIRALPAK AD(LF001)、50mmID x 500mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン / 2 - プロパノール / ジエチルアミン = 900 / 100 / 1)にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物(0.257g)として得た。

20

30

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.51(2H, brs), 1.57 - 1.88(8H, m), 2.03(3H, d, J = 13.0Hz), 2.71(1H, td, J = 12.0, 2.8Hz), 2.86 - 2.96(2H, m), 2.99(3H, s), 3.09(1H, d, J = 11.0Hz), 3.39(1H, dd, J = 9.3, 7.8Hz), 3.54(1H, dd, J = 9.5, 4.5Hz), 3.60 - 3.69(2H, m), 5.35(1H, d, J = 7.6Hz), 7.27 - 7.33(1H, m), 7.43 - 7.54(2H, m), 7.61(1H, s).

【0167】

実施例24

N - ((2R, 3S) - 1 - アセチル - 2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド(97.2mg)およびトリエチルアミン(0.094ml)のTHF(5ml)溶液に無水酢酸(0.042ml)を室温で加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、終夜攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーおよびNH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）で

40

50

精製し、標題化合物 (87.8 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.48 - 2.31 (14 H, m), 2.50 - 3.22 (5 H, m), 3.31 - 3.79 (3 H, m), 3.84 - 4.06 (1 H, m), 4.30 - 4.65 (1 H, m), 5.17 (1 H, dt, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 5.63 (1 H, br s), 6.31 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20 - 7.29 (1 H, m), 7.47 - 7.64 (3 H, m).

【 0168 】

実施例 25

N - ((2 R, 3 S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 1 - グリコロイルピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - ((2 R, 3 S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (100.2 mg) のピリジン (2 ml) 溶液に 2 - クロロ - 2 - オキソエチル アセタート (51 mg) を室温で加えた。塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、同温で終夜攪拌した。反応混合物に 1 mol / l 塩酸を室温で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (2 ml) に溶解し、1 mol / l 水酸化ナトリウム水溶液 (1.25 ml) を 0 で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を室温で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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) で精製して標題化合物 (104 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.58 - 2.23 (11 H, m), 2.70 - 3.00 (2 H, m), 3.01 (3 H, s), 3.05 - 3.37 (1 H, m), 3.44 - 4.00 (5 H, m), 4.01 - 4.62 (3 H, m), 4.79 - 5.29 (1 H, m), 5.89 (1 H, d, $J = 7.95$ Hz), 6.81 - 7.15 (3 H, m).

【 0169 】

実施例 26

N - (cis - 2 - ((cis - 4 - (2 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

A) 8 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 - エン - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 - エン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホナート (3.00 g)、(2 - メトキシフェニル) ボロン酸 (2.37 g)、炭酸ナトリウム (4.41 g) および塩化リチウム (22 mg) の DME (40 ml) / 水 (10 ml) の混合溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (601 mg) を加え、窒素雰囲気下、90 で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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) で精製し、標題化合物 (1.60 g) を得た。

MS, found : 247.1.

【 0170 】

B) 4 - (2 - メトキシフェニル) シクロヘキサノン

8 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 - エン (1.60 g) のエタノール (25 ml) 溶液へ、10% パラジウム / 炭素 (346 mg) を加え、水素雰囲気下 (常圧)、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣のアセトン (15 ml) 溶液に、2 mol / l 塩酸 (15 ml) を加え、60 で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて

10

20

30

40

50

乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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）で精製して標題化合物（1.02 g）を得た。

MS, found: 205.1.

【0171】

C) cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキサノール

窒素雰囲気下、4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキサノン（1.00 g）のTHF（20 ml）溶液に、水素化トリ（sec-ブチル）ホウ素化リチウム 1 mol/l THF溶液（6.4 ml）を0 で滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応混合物に水と30%過酸化水素水を0 で順次加え、同温にて5分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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）で精製し、標題化合物（893 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.36 - 1.59 (4H, m), 1.66 - 1.87 (4H, m), 2.80 - 2.95 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 - 3.94 (1H, m), 4.22 - 4.39 (1H, m), 6.76 - 7.00 (2H, m), 7.04 - 7.27 (2H, m).

【0172】

D) 3-プロモ-2-((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン

cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキサノール（889 mg）のTHF（20 ml）溶液へ、60%水素化ナトリウム（345 mg）を0 で加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物に3-プロモ-2-(クロロメチル)ピリジン（1.16 g）を加え、室温で2時間、70 で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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）で精製し、標題化合物（743 mg）を得た。

MS, found: 376.0, 378.0.

【0173】

E) N-(2-((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

3-プロモ-2-((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン（740 mg）、メタンスルホンアミド（224 mg）、ジ-tert-ブチル（2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン（100 mg）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（90 mg）、炭酸セシウム（961 mg）およびDME（10 ml）の混合物を、窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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）で精製し、標題化合物（723 mg）を得た。

MS, found: 391.2.

【0174】

F) N-(cis-2-((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

N-(2-((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド（669 mg）のエタノール（9 ml）／酢酸（1 ml）の混合溶液へ5%ロジウム／炭素（705 mg）を加え、水素雰囲気下（常圧）、室温で20時間攪拌した。ロジウム／炭素をろ別した後、トルエンを加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、得られた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、

10

20

30

40

50

溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（123mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.48 - 1.89 (9H, m), 1.94 - 2.11 (4H, m), 2.59 - 2.76 (1H, m), 2.84 - 3.15 (6H, m), 3.28 - 3.43 (1H, m), 3.45 - 3.54 (1H, m), 3.56 - 3.69 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.27 - 5.54 (1H, m), 6.81 - 6.88 (1H, m), 6.89 - 6.98 (1H, m), 7.09 - 7.24 (2H, m).

【0175】

実施例 27

N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((c i s - 4 - (2 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - (c i s - 2 - ((c i s - 4 - (2 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (2.0 g) を HPLC (カラム : CHIRALPAK AD (AF003) 、 50 mm ID x 500 mm L 、 ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール / ジエチルアミン = 700 / 300 / 1) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (783 mg) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.45 - 1.83 (9H, m), 1.90 - 2.10 (4H, m), 2.62 - 2.76 (1H, m), 2.86 - 3.13 (6H, m), 3.32 - 3.42 (1H, m), 3.46 - 3.55 (1H, m), 3.56 - 3.68 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.30 - 5.51 (1H, m), 6.82 - 6.88 (1H, m), 6.88 - 6.97 (1H, m), 7.10 - 7.24 (2H, m).

【0176】

実施例 28

N - ((2 R , 3 S) - 1 - (シクロプロピルカルボニル) - 2 - ((c i s - 4 - (2 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

N - ((2 R , 3 S) - 2 - ((c i s - 4 - (2 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (200 mg) と トリエチルアミン (102 mg) の THF (5 ml) 溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド (79 mg) を室温に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。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）で精製し、標題化合物 (227 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.57 - 0.87 (4H, m), 1.31 - 1.81 (10H, m), 1.83 - 2.07 (3H, m), 2.56 - 3.07 (4H, m), 3.10 - 3.88 (8H, m), 3.99 - 5.01 (2H, m), 6.80 - 7.39 (5H, m).

【0177】

実施例 29

イソプロピル c i s - 3 - ((ジメチルスルファモイル) アミノ) - 2 - (((1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

A) tert - ブチル 4 - ((3 - プロモピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (9.63 g) の THF (100 ml) 溶液を 0 に冷却し、60%水素化ナトリウム (3.19 g) を加え、20分間攪拌した。反応混合物に3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) ピリジン (10.00 g) の THF (100 ml) 溶液を加え、混合物を室温でアルゴン雰囲気下、終

10

20

30

40

50

夜攪拌した。混合物に0 で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（13.12g）を得た。

MS, found: 371.1, 373.1.

【0178】

B) tert-ブチル 4-((3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-((3-プロモピリジン-2-イル)メトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (5g)、N,N-ジメチル硫酸 ジアミド (2.007g)、ジ-tert-ブチル (2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン (0.686g)、および炭酸セシウム (6.58g) の DME (50ml) 混合溶液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.617g) を室温で加えた。混合物を100 でアルゴン雰囲気下、20時間加熱還流した。反応混合液を1 mol/l 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン、メタノール/酢酸エチル）、NHシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(4.10g)を得た。

MS, found: 415.2.

【0179】

C) tert-ブチル 4-((cis-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-((3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.00g) のエタノール (100ml) および酢酸 (10.00ml) の混合溶液に5%ロジウム/炭素 (3.97g) を室温で加えた。混合物を室温で水素雰囲気下、終夜攪拌した。混合溶液をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル、ヘキサンを加え析出した固体をろ取した。得られた固体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(1.870g)を得た。

MS, found: 421.2.

【0180】

D) イソプロピル cis-2-(((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-((cis-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (100mg) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.164ml) の THF (3ml) 溶液にクロロギ酸イソプロピル (29.1mg) を室温で加え、2日間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(120mg)を得た。

MS, found: 407.2.

【0181】

E) イソプロピル cis-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-((ピペリジン-4-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩

イソプロピル cis-2-(((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (120mg) に 4 mol/l 塩化水素酢酸エチル溶液 (5ml) を室温で加え、2時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧下留去し、表題化合物(106mg)を得た。

MS, found: 407.2.

【0182】

F) イソプロピル *cis*-3-(ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-(((1- (ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

イソプロピル *cis*-3-(ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-((ピペリジン-4-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート 塩酸塩 (106 mg) および炭酸セシウム (235 mg) の NMP (2 ml) 溶液に 2-クロロピリミジン (41.2 mg) を加え、90 で 2 時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、

標題化合物 (89 mg) を得た。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.24 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.60 - 1.66 (1H, m), 1.67 - 1.79 (2H, m), 1.88 - 2.00 (2H, m), 2.00 - 2.11 (1H, m), 2.69 - 2.78 (1H, m), 2.80 (6H, s), 3.35 - 3.54 (3H, m), 3.62 (1H, tt, J = 8.2, 3.9 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 9.7, 4.4 Hz), 3.96 (2H, dd, J = 9.8, 8.3 Hz), 4.26 (2H, dt, J = 13.3, 5.1 Hz), 4.46 - 4.69 (1H, m), 4.93 (1H, spt, J = 6.2 Hz), 5.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.47 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.29 (2H, d, J = 4.5 Hz).

【0183】

実施例 30

(2R, 3S) - N - エチル - 3 - ((メチルスルホニル)アミノ) - 2 - (((*cis* - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキサミド

N - [*cis* - 2 - (4 - フェニル - シクロヘキシルオキシメチル) - ピペリジン - 3 - イル] - メタンスルホンアミド (280 mg)、トリエチルアミン (0.319 ml) の THF (2 ml) 溶液にエチルイソシアナート (81 mg) を 0 で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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) で精製した。得られた化合物を HPLC (カラム: CHIRALPAK IC (ME001)、50 mm ID x 500 mm L、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 200/800) にて分取し、保持時間の大きい方を標題化合物 (153 mg) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56 - 1.80 (9H, m), 1.98 - 2.10 (3H, m), 2.45 - 2.59 (1H, m), 2.84 (1H, qd, J = 12.7, 2.8 Hz), 3.01 (3H, s), 3.26 (2H, qd, J = 7.2, 5.3 Hz), 3.52 - 3.81 (4H, m), 3.93 (1H, dd, J = 9.2, 7.7 Hz), 4.48 - 4.59 (1H, m), 4.70 (1H, t, J = 5.1 Hz), 5.74 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 - 7.35 (5H, m).

【0184】

実施例 31

N - ((2R, 3S) - 1 - (シクロプロピルカルボニル) - 2 - (((*cis* - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

N - ((2R, 3S) - 2 - (((*cis* - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド (58 mg)、トリエチルアミン (0.044 ml) の THF (3 ml) 溶液にシクロプロパンカルボニル クロリド (0.022 ml) を室温で加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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）で精製して標題化合物（62 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.74 - 0.85 (2H, m), 0.94 - 1.05 (2H, m), 1.58 - 1.88 (10H, m), 2.01 - 2.23 (3H, m), 2.45 - 2.63 (1H, m), 2.92 - 3.18 (4H, m), 3.41 - 3.77 (3H, m), 3.89 - 4.60 (2H, m), 4.69 - 5.23 (1H, m), 5.46 - 6.39 (1H, m), 7.13 - 7.25 (3H, m), 7.27 - 7.34 (2H, m).

【0185】

実施例 3 2

メチル (2R, 3S) - 3 - ((メチルスルホニル)アミノ) - 2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド (51.2 mg) およびトリエチルアミン (0.049 ml) の THF (2 ml) 溶液にクロロギ酸メチル (0.018 ml) を室温に加え、塩化カルシウム管乾燥雰囲気下、終夜攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 (56.3 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.55 - 1.89 (9H, m), 1.97 - 2.19 (3H, m), 2.80 (1H, td, $J = 13.3, 3.0$ Hz), 2.88 - 3.10 (4H, m), 3.44 - 3.71 (3H, m), 3.72 - 3.78 (3H, m), 4.02 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.67 (1H, brs), 6.15 (1H, brs), 7.19 - 7.31 (1H, m), 7.47 - 7.67 (3H, m).

【0186】

実施例 3 4 0

N - ((2R, 3S) - 1 - グリコロイル - 2 - ((cis - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド

N - ((2R, 3S) - 2 - ((cis - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イル)メタンスルホンアミド (100.8 mg) とピリジン (2.0 ml) の混合物に 2 - クロロ - 2 - オキソエチル アセタート (49.1 mg) を室温に加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物に室温で 1 mol / l 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣とメタノール (2.0 ml) の混合物に 1 mol / l 水酸化ナトリウム水溶液を 0 で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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）で精製し、標題化合物 (108.1 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.48 - 1.68 (6H, m), 1.85 - 2.19 (6H, m), 2.75 - 3.12 (4H, m), 3.13 - 3.89 (6H, m), 3.93 - 4.66 (3H, m), 4.87 - 5.16 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.66 - 6.83 (1H, m), 6.96 (1H, qd, $J = 9.1, 4.9$ Hz).

【0187】

実施例 3 3 - 3 3 9 および 3 4 1 - 3 7 2 の化合物は、前記の製造法、実施例に示した

方法、またはそれらに準じた方法に従って製造した。製造した実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

【 0 1 8 8 】

【 表 1 - 1 】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
1	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		333.2
2	(2R,3S)-N-エチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		404.2
3	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		367.1
4	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		409.2
5	メチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		425.1
6	N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド酢酸塩		403.2

【 0 1 8 9 】

10

20

30

【表 1 - 2】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
7	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403.2
8	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		445.3
9	N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403.2
10	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403.2
11	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		461.2
12	N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403.2

10

20

30

【 0 1 9 0 】

【表 1 - 3】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
13	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		403.2
14	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		445.2
15	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		385.1
16	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		453.2
17	N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		403.1
18	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		403.2

10

20

30

【 0 1 9 1 】

【表 1 - 4】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
19	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		445.2
20	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		459.2
21	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		421.1
22	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		463.2
23	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.1
24	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		477.2

10

20

30

【 0 1 9 2 】

【表 1 - 5】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
25	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-グリコイルピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		461.2
26	N-(cis-2-(((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		397.2
27	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		397.2
28	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		465.2
29	イソプロピル cis-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		485.2
30	(2R,3S)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		438.3

10

20

30

【 0 1 9 3 】

【表 1 - 6】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
31	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.2
32	メチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		493.2
33	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)エタンスルホンアミド		389.2
34	N-(cis-1-ベンゾイル-2-(((cis-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)エタンスルホンアミド		423.2
35	N-(cis-1-ブチリル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403.2
36	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		409.2

10

20

30

【 0 1 9 4 】

【表 1 - 7】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
37	cis-3-((エチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド		438.1
38	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(モルホリン-4-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		446.2
39	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(ピロリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		430.2
40	cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-N,N-ジメチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		404.2
41	ベンジル cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		465.1
42	エチル cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		403.2

10

20

30

【 0 1 9 5 】

【表 1 - 8】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
43	フェニル cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		453.2
44	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(フェノキシアセチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		467.2
45	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		405.2
46	N-(cis-1-(2-フロイル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		427.2
47	2-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル アセタート		431.1
48	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(1,2-オキサゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		426.2

10

20

30

【 0 1 9 6 】

【表 1 - 9】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
49	N-(cis-1-(4-フルオロベンゾイル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		453.1
50	N-(cis-1-(4-クロロベンゾイル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		469.1
51	N-(cis-1-(ビフェニル-4-イルカルボニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		513.2
52	N-(cis-1-(2,2,3,3,4,4,4-ヘptaフルオロプロパノイル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		527.1
53	N-(cis-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		415.1
54	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(3-フェニルプロパノイル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		465.2

10

20

30

【 0 1 9 7 】

【表 1 - 10】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
55	メチル 4-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノアート		447.2
56	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(2-チエニルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		441.1
57	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(ピリジン-3-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		438.2
58	N-(cis-1-イソニコチノイル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		438.1
59	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		441.3
60	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		445.3

10

20

30

【 0 1 9 8 】

【表 1 - 1 1】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
61	cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-N,N-ジメチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-スルホンアミド		438.1
62	N-(cis-1-(シクロプロピル)スルホニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.1
63	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(2-チエニルスルホニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		477
64	N-(cis-1-((4-クロロフェニル)スルホニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		505.1
65	N-(cis-1-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		491.2
66	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(ピリジン-3-イル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		474.2

10

20

30

【 0 1 9 9 】

【表 1 - 1 2】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
67	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		475.1
68	N-(cis-1-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)スルホニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		527.2
69	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (2S,3S)-2,3-ビス((4-メチルベンゾイル)オキシ)コハク酸塩		333.1
70	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		375.1
71	N-(cis-1-アセチル-2-(((1s,4s)-1,1'-ビ(シクロヘキシル)-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		415.1
72	N-(cis-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		405.2

10

20

30

【 0 2 0 0 】

【表 1 - 13】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
73	N-(cis-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		433.1
74	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		467.2
75	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(4-オキソペンタノイル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		429.1
76	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-スルホンアミド		403.1
77	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド		403.2
78	N'-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		404.2

10

20

30

【 0 2 0 1 】

【表 1 - 1 4】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
79	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-N'-エチル硫酸ジアミド		404.2
80	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロメタンスルホンアミド		429.2
81	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-スルホンアミド		417.2
82	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド		451.2
83	N-(2-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アセトアミド		432.1
84	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)アセチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		471.2

10

20

30

【 0 2 0 2 】

【表 1 - 15】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
85	N-(cis-1-(N,N-ジメチル-beta-アラニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		430.2
86	tert-ブチル 3-((cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシラート		514.1
87	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(5-オキソプロリル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		444.2
88	N-(cis-1-(アゼチジン-3-イル)カルボニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		416.2
89	N-(cis-1-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)カルボニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		458.2
90	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		494.2

10

20

30

【 0 2 0 3 】

【表 1 - 16】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
91	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((3-オキソシクロブチル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		427.1
92	N-((2R,3S)-1-((3-ヒドロキシシクロブチル)カルボニル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		431.2
93	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)アセチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		467
94	N-(cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((4-オキソピリダジン-1(4H)-イル)アセチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		469.2
95	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		391
96	cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-(2-メトキシエチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		434.2

10

20

30

【 0 2 0 4 】

【表 1 - 17】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
97	cis-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		420.2
98	cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		456
99	cis-N-シクロプロピル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		416.2
100	cis-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-N-プロピルピペリジン-1-カルボキサミド		418.2
101	cis-N-イソプロピル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		418.2
102	(2R,3S)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-メチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		390.2

10

20

30

【 0 2 0 5 】

【表 1 - 18】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
103	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピル(1,2,3,4,5,6-六重水素化)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		381.2
104	cis-N-エチル-2-(((cis-4-イソプロピル(1,2,3,4,5,6-六重水素化)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		410.3
105	cis-2-(((4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		492.3
106	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		400.9
107	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		430
108	cis-2-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		398.1

10

20

30

【 0 2 0 6 】

【表 1 - 19】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
109	N,N-ジメチル-N'-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)硫酸 ジアミド		396.2
110	N-(cis-2-(((cis-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		385
111	N'-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチル硫酸 ジアミド		438.1
112	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		427.1
113	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-3-フェニルシクロプロチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		410.1
114	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-3-フェニルシクロプロチル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		381

10

20

30

【 0 2 0 7 】

【表 1 - 20】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
115	N-(cis-2-(((cis-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		385
116	N-(cis-1-アセチル-2-(((1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		411.1
117	cis-N-エチル-2-(((cis-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		456.1
118	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		441.1
119	N-(cis-1-(メトキシアセチル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		439.1
120	N-(cis-1-(オキセタン-3-イルカルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		451

10

20

30

【0208】

【表 1 - 2 1】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
121	N-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		479.1
122	N-(cis-2-(((cis-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		305.1
123	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		439.1
124	N-(cis-2-(((cis-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		371.1
125	N-(cis-1-アセチル-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		363.1
126	cis-N-エチル-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		392.1

10

20

30

【 0 2 0 9 】

【表 1 - 2 2】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
127	N-(cis-1-アセチル-2-(((4-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		399
128	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		347.1
129	cis-N-エチル-2-(((cis-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		376.1
130	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((trans-3-フェニルシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		410.1
131	N-(cis-1-アセチル-2-(((trans-3-フェニルシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		381.1
132	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		413.1

10

20

30

【 0 2 1 0 】

【表 1 - 2 3】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
133	N-(cis-1-(N,N-ジメチルグリシル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		452.2
134	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		413.1
135	N-(cis-2-(((cis-4-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403.2
136	cis-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		474.1
137	cis-N-エチル-2-(((cis-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		442.1
138	N-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(1H-ピラゾール-1-イル)アセチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		475.1

10

20

30

【 0 2 1 1 】

【表 1 - 2 4】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
139	N-(cis-1-(ジフルオロアセチル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		443.2
140	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		442.1
141	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		445.1
142	N-(cis-2-(((cis-4-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403
143	N-(cis-2-(((cis-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		369
144	cis-2-(((cis-4-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		474.1

10

20

30

【 0 2 1 2 】

【表 1 - 25】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
145	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		445.2
146	cis-2-(((cis-4-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		474.1
147	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		427.2
148	(2R,3S)-N-エチル-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		456
149	N-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		465.1
150	N-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		465.1

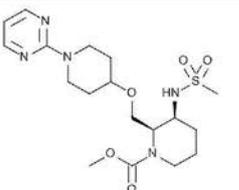
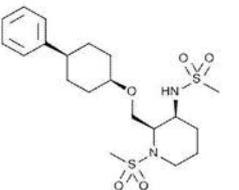
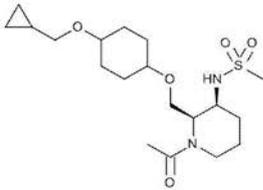
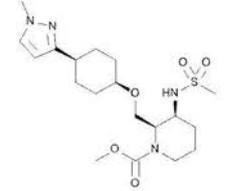
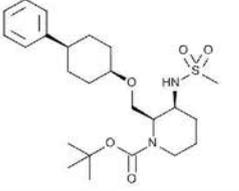
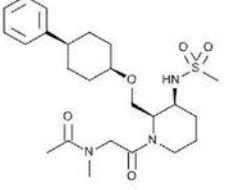
10

20

30

【0213】

【表 1 - 26】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
151	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		428.1
152	N-(cis-1-(メチルスルホニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		443.1
153	N-(cis-1-アセチル-2-(((4-(シクロプロピルメトキシ)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		403.2
154	メチル cis-2-(((cis-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		429.3
155	tert-ブチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		465.2
156	N-メチル-N-(2-(cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-オクソエチル)アセトアミド		480.3

10

20

30

【0214】

【表 1 - 27】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
157	N-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(1,3-チアゾール-2-イルアセチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		492.2
158	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		413.2
159	cis-N-エチル-2-(((cis-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		442.2
160	メチル cis-2-(((1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		444.2
161	メチル cis-2-(((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		444.2
162	メチル cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		444.2

【0215】

10

20

30

【表 1 - 28】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
163	メチル cis-2-(((1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		462.2
164	メチル cis-2-(((1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		456.1
165	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		494.2
166	メチル cis-2-(((1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		460.3
167	メチル cis-2-(((1-(2-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		460.2
168	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		427.2

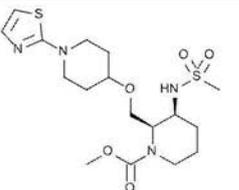
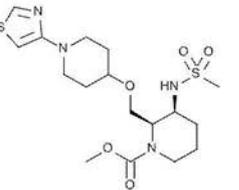
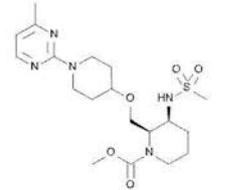
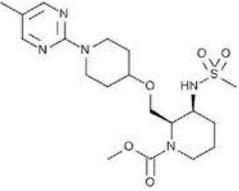
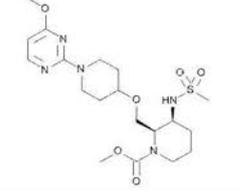
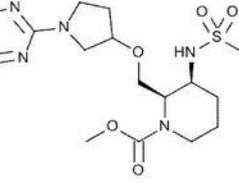
10

20

30

【 0 2 1 6 】

【表 1 - 29】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
169	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		433.1
170	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(1,3-チアゾール-4-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		433.1
171	メチル cis-2-(((1-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート塩酸塩		442.2
172	メチル cis-2-(((1-(5-メチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート塩酸塩		442.2
173	メチル cis-2-(((1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート塩酸塩		458.2
174	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		414.2

10

20

30

【 0 2 1 7 】

【表 1 - 30】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
175	N-(cis-1-アセチル-2-(((4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		383.1
176	N-(cis-1-((1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		451.1
177	N-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-ヒルポイルピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.1
178	メチル cis-2-(((4-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート塩酸塩		442.2
179	cis-N-(シアノメチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		447.1
180	N-((2R,3S)-1-(シアノアセチル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		432.1

【 0 2 1 8 】

10

20

30

【表 1 - 3 1】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
181	N-((2R,3S)-1-((メチルスルホニル)アセチル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		485.1
182	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-プロピオニルピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		423.2
183	N-((2R,3S)-1-(((2R)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		479.2
184	N-((2R,3S)-1-(((2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)カルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		479.2
185	N-((2R,3S)-1-グリコイル-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		425.1
186	メチル cis-2-(((1-(2,6-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		494

10

20

30

【 0 2 1 9 】

【表 1 - 3 2】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
187	N-((2R,3S)-1-((1-シアノシクロプロピル)カルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		460.3
188	N-((2R,3S)-1-((2S)-2-ヒドロキシプロパノイル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		439.2
189	N-(cis-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		453.2
190	メチル cis-2-(((1-(3-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		461.2
191	三重水素化メチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		428.3
192	cis-N-エチル-2-(((cis-3-(4-メチルフェニル)シクロブチル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		424.2

10

20

30

【 0 2 2 0 】

【表 1 - 3 3】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
193	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-3-フェニルシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタン スルホンアミド		407.2
194	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-3-フェニルシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		395.1
195	cis-N-エチル-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		457.2
196	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタン スルホンアミド		438.2
197	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタン スルホンアミド		371.2
198	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタン スルホンアミド		445.3

10

20

30

【 0 2 2 1 】

【表 1 - 3 4】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
199	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		426.2
200	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		441
201	N-(cis-2-(((1-(2-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		470.3
202	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		456.2
203	メチル cis-2-(((cis-3-(4-メチルフェニル)シクロブチル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		409.1
204	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		477.2

10

20

30

【 0 2 2 2 】

【表 1 - 3 5】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
205	N-(cis-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		435.2
206	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-3-(4-メチルフェニル)シクロプロピル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		395.3
207	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		506.2
208	N-(cis-1-(シクロヘキシルカルボニル)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		480.3
209	N-(cis-2-(((1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		488.1
210	N-(cis-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)カルボニル)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		508.3

【 0 2 2 3 】

10

20

30

【表 1 - 3 6】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
211	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((3,3-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		474.2
212	N-(cis-2-(((1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		488.1
213	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		471.2
214	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		471.2
215	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		461.3
216	N-(cis-1-アセチル-2-(((4-フルオロ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		445.2

【 0 2 2 4 】

10

20

30

【表 1 - 37】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
217	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		445.2
218	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-グリコイル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		444.2
219	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-プロピオニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		442.2
220	N-(cis-1-((1-フルオロシクロプロピル)カルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		472.2
221	N-(cis-1-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)カルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		472.2
222	N-(cis-1-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)カルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		472.2

【 0 2 2 5 】

10

20

30

【表 1 - 3 8】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
223	N-(cis-1-(シクロブチルカルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		468.2
224	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-イソブチリルピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		456.3
225	N-(cis-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)カルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		490.2
226	N-(cis-1-(シクロプロピルアセチル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		468.2
227	N-(cis-1-ブチリル-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		456.2
228	エチル cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		458.2

【 0 2 2 6 】

10

20

30

【表 1 - 3 9】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
229	N-(cis-1-(シクロペンチルカルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		482.2
230	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		470.2
231	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		498.2
232	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		458.2
233	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(3-オキシシクロブチル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		482.2
234	N-(cis-1-(3,3-ジメチルブタノイル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		484.3

10

20

30

【 0 2 2 7 】

【表 1 - 4 0】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
235	N-(cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-1-(オキセタン-3-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		470.2
236	N-(cis-1-(シクロヘキシルカルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		496.3
237	イソプロピル cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		472.2
238	N-(cis-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		532.3
239	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		421.2
240	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		427.1

【 0 2 2 8 】

10

20

30

【表 1 - 4 1】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
241	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		459.1
242	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		469.1
243	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		463.1
244	メチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		477.1
245	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2,3,5-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		489.1
246	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		454.2

10

20

30

【 0 2 2 9 】

【表 1 - 4 2】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
247	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((1-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		436.2
248	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		478.2
249	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		506.2
250	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2,3-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		471.2
251	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((4-(ピリジン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		436.2
252	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(3-シアノフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		434.1

【 0 2 3 0 】

10

20

30

【表 1 - 4 3】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
253	N-(cis-2-(((cis-4-(3-シアノフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		392.2
254	cis-2-(((cis-4-(3-シアノフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		463.2
255	イソプロピル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		456.2
256	イソプロピル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(キナゾリン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		506.2
257	メチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		477.1
258	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		489.1

【 0 2 3 1 】

10

20

30

【表 1 - 4 4】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
259	イソプロピル cis-2-(((1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		511.2
260	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		385.1
261	イソプロピル cis-2-(((1-(イソキノリン-1-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		505.2
262	N-(cis-2-(((cis-4-(2-シアノフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		392.2
263	cis-2-(((cis-4-(2-シアノフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		463.1
264	イソプロピル (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		471.2

10

20

30

【 0 2 3 2 】

【表 1 - 4 5】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
265	メチル cis-2-(((cis-4-(2-シアノフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		450.1
266	cis-2-(((cis-3-ベンジルシクロプロピル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		424.2
267	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		443.3
268	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		453.2
269	N-(cis-2-(((cis-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		397.2
270	メチル cis-2-(((cis-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		455.2

10

20

30

【 0 2 3 3 】

【表 1 - 4 6】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
271	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		439.2
272	シクロプロピル (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		469.2
273	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((3-フェノキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		427.1
274	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1r,4'r)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		453.1
275	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1s,4's)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		453.1
276	2,2,2-トリフルオロエチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		509.2

10

20

30

【 0 2 3 4 】

【表 1 - 47】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
277	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		455.2
278	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-シアノフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		434.1
279	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)エタンズルホンアミド		449.2
280	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((trans-3-フェノキシシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		411.1
281	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((trans-3-フェノキシシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		426.1
282	(2R,3S)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		506.2

【 0 2 3 5 】

10

20

30

【表 1 - 4 8】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
283	N-((2R,3S)-1-グリコロイル-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		493.2
284	1-メチルシクロプロピル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		468.2
285	cis-2-(((trans-3-ベンジルシクロブチル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		424.2
286	2,2,2-トリフルオロエチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		496.1
287	シクロプロピル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		454.2
288	2,2,2-トリフルオロエチル cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		512.2

10

20

30

【 0 2 3 6 】

【表 1 - 49】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
289	2,2,2-トリフルオロエチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-フェニルピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		494.2
290	シクロプロピル cis-2-(((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		470.2
291	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		439.2
292	N-(cis-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		451.1
293	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		493.2
294	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		519.2

10

20

30

【 0 2 3 7 】

【表 1 - 50】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
295	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		522.2
296	N-(cis-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		451.1
297	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		493.2
298	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		507.2
299	N-(cis-1-(シクロプロピル)カルボニル)-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		519.1
300	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		522.2

【0238】

10

20

30

【表 1 - 5 1】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
301	メチル cis-3-((エチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		439.2
302	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((3-フェノキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		427.2
303	エチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		439.2
304	N-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		465.2
305	2,2,2-トリフルオロエチル (2R,3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		496.2
306	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		477.2

10

20

30

【 0 2 3 9 】

【表 1 - 5 2】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
307	イソプロピル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-3-フェニルシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		425.2
308	N-(cis-1-(シクロプロピルアセチル)-2-(((cis-3-フェニルシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		421.2
309	メチル (2R,3S)-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		454.2
310	N'-((2R,3S)-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		464.2
311	N-(cis-2-(((cis-4-(2-エチルフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		395.3
312	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-エチルフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		437.2

10

20

30

【 0 2 4 0 】

【表 1 - 5 3】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
313	1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		510.1
314	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		564.1
315	2,2,2-トリフルオロエチル cis-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		525.2
316	1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル cis-3-((ジメチルスルファモイル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		539.2
317	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-3-フェノキシシクロブチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		426.1
318	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンсульホンアミド		381.2

10

20

30

【 0 2 4 1 】

【表 1 - 5 4】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
319	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		423.2
320	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		417.1
321	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(2,6-ジメチルフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		437.2
322	メチル cis-2-(((cis-4-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		473.1
323	N-((2R,3S)-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		459.2
324	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		473.1

【 0 2 4 2 】

10

20

30

【表 1 - 5 5】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
325	N-(cis-2-(((4-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		421.2
326	N-(cis-2-(((cis-4-(ピリミジン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		369.1
327	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((4-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		489.2
328	N-(cis-1-(シクロプロピルカルボニル)-2-(((cis-4-(ピリミジン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		437.2
329	イソプロピル cis-2-(((cis-2-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		470.2
330	イソプロピル cis-2-(((trans-2-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		470.2

【 0 2 4 3 】

10

20

30

【表 1 - 5 6】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
331	メチル cis-2-(((trans-4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		439.1
332	N-(cis-2-(((cis-4-(2-クロロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		401.1
333	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (S)-マンデル酸塩		367.2
334	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-(2-クロロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		443.2
335	メチル cis-2-(((cis-4-(2-クロロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		459.2
336	N-(cis-2-(((3-フェニルシクロペンチル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		353.2

10

20

30

【 0 2 4 4 】

【表 1 - 5 7】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
337	N-(cis-1-アセチル-2-(((3-フェニルシクロペンチル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		395.3
338	メチル cis-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((3-フェニルシクロペンチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		411.2
339	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((3-フェニルシクロペンチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		424.1
340	N-((2R,3S)-1-グリコイル-2-(((cis-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		479.2
341	イソプロピル cis-2-(((trans-3-フルオロ-1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		474.2
342	イソプロピル cis-2-(((cis-3-フルオロ-1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		474.2

【 0 2 4 5 】

10

20

30

【表 1 - 5 8】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
343	メチル cis-2-(((cis-4-(3-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		441.2
344	メチル cis-2-(((cis-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		455.2
345	メチル cis-2-(((cis-4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		439.0
346	メチル cis-2-(((4-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		469.1
347	メチル cis-2-(((cis-4-(2-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		439.2
348	メチル (2R,3S)-2-(((cis-4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		439.1

10

20

30

【 0 2 4 6 】

【表 1 - 5 9】

実施例番号	IUPAC名	構造	MS
349	メチル cis-2-((1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート		405.1
350	cis-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((1S,2S)-2-フェノキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		438.0
351	cis-2-(((3S)-1-ベンゾイルピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		453.3
352	cis-2-(((3R)-1-ベンゾイルピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)-N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		451.0
353	N-(cis-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド		393.2
354	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド		435.1

10

20

30

【 0 2 4 7 】

【表 1 - 60】

実施例番号	IUPAC 名	構造	MS
355	cis-3-((シクロプロピルスルホニル)アミノ)-N-エチル-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		464.1
356	イソプロピル cis-3-((シクロプロピルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		482.2
357	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド		401.1
358	N-(cis-1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)シクロヘキサンスルホンアミド		443.2
359	cis-3-((シクロプロピルスルホニル)アミノ)-N-メチル-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		450.1
360	2,2,2-トリフルオロエチル cis-3-((シクロプロピルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		522.2

10

20

30

【 0 2 4 8 】

【表 1 - 6 1】

実施例番号	IUPAC 名	構造	MS
361	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル cis-3-((シクロプロピルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		590.2
362	1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル cis-3-((シクロプロピルスルホニル)アミノ)-2-(((1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		536.3
363	N-(1-アセチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)(2,3,4,5,6-五重水素化)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		380.2
364	エチル 3-((エチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		417.2
365	エチル 3-((エチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート		391.2
366	N-(1-アセチル-2-(((cis-4-tert-ブチルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)エタンスルホンアミド		403.1

10

20

30

【 0 2 4 9 】

【表 1 - 6 2】

実施例番号	IUPAC 名	構造	MS
367	N-(2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		431.2
368	N-(2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(オキセタン-3-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		417.1
369	N-エチル-2-(((cis-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		404.2
370	N-エチル-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド		438.2
371	trans-N-エチル-2-(((cis-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		456.0
372	trans-N-エチル-2-(((cis-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-3-((メチルスルホニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド		456.1

10

20

30

40

50

【 0 2 5 0 】

試験例 1 : ヒトオレキシン 2 型受容体安定発現細胞の取得

ヒトオレキシン 2 型受容体を安定発現する細胞クローンを得るため、p c D N A 3 . 1 (+) プラスミドベクター(インビトロジェン)にヒトオレキシン 2 型受容体 c D N A を挿入し、ヒトオレキシン 2 型受容体発現用プラスミド D N A (p c D N A 3 . 1 (+) / h O X 2 R) をクローニングした。このプラスミド D N A を C H O - d h f r 細胞にエレクトロポレーション法により導入し、G 4 1 8 薬剤耐性を選択マーカーとして限界希釈法によりヒトオレキシン 2 型受容体発現クローン細胞を取得した。

【 0 2 5 1 】

試験例 2 - 1 : オレキシン 2 型受容体アゴニスト活性の測定

ヒトオレキシン 2 型受容体 (h O X 2 R) を強制発現させた Chinese hamster ovary (C H O) d h f r - 細胞を 3 8 4 w e l l の B l a c k c l e a r b o t t o m プレート (B e c t o n , D i c k i n s o n a n d C o m p a n y) の各ウェルに 1 0 , 0 0 0 個となるように播種し、1 0 0 U / m l ペニシリン、

100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシン、0.5 g/ml G418 (以上インビトロジェン)、10% 牛胎児血清 (Thermo) を含む MEM- α (日研生物医学研究所) 培地で、37、5% CO_2 の条件下で16時間培養した。培地を除去後、アッセイ用緩衝液1 (0.1% 牛血清アルブミン (和光純薬)、1.25 mM プロベネシド、10% B2-Quencher、2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Fluoro-4AM、10 mM HEPES (同仁)) を30 μL 添加し、60分間、37、5% CO_2 の条件下でインキュベートした。試験化合物は10 mM となるようにジメチルスルホキシドで溶解し、次にアッセイ用緩衝液2 (20 mM HEPES、Hanks' balanced salt solution (インビトロジェン)、0.1% 牛血清アルブミン) で希釈した。反応はFluorescent Imaging Plate Reader TETRA (FLIPR TETRA; モレキュラーデバイス社製) を用いて試験化合物溶液10 μL を添加し、各wellの蛍光値 (励起波長488 nm 、測定波長570 nm) を1秒毎に1分間測定し、蛍光値の面積を細胞内 Ca^{2+} 濃度の指標としてアゴニスト活性を求めた。試験化合物のアゴニスト活性は希釈緩衝液のみを添加したウェルの蛍光値を0%、10 nM ヒトオレキシンB (ペプチド研究所) 緩衝液を添加したウェルの蛍光値を100%として算出した。以下に、各化合物の作動活性値 EC_{50} と E_{max} を示した。ここで E_{max} とは、オレキシンBをフルアゴニスト (作動活性の最大値: 100%) として換算した30 μM 濃度での値を示す。この結果から明らかな通り、本発明の化合物は、 hOX2R への作動活性を有することが示された。

10

【0252】

20

【表 2 - 1】

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
2	1.9	99
3	540	96
4	44	106
5	2.2	98
7	250	100
8	5.6	96
10	220	113
11	2.0	114
13	130	115
14	6.6	105
15	280	105
16	0.84	99
18	520	96
19	12	102
20	3.4	100
21	200	108
22	5.3	98
23	1200	90
24	21	102
25	7.9	94
27	310	108
28	2.7	96
29	17	104
30	0.11	113
31	0.66	95
32	15	102
33	68	98
35	93	99
36	880	74
37	880	97
39	940	93
40	720	91
42	210	97
43	1100	93
44	1300	96
45	330	100
47	60	101
53	980	96
54	4100	88
55	140	97
60	140	101
62	2300	93

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
65	1300	95
66	3800	87
67	910	93
70	97	98
71	4300	83
72	89	96
73	560	92
74	750	89
75	220	88
76	300	103
77	1000	91
78	63	91
79	330	85
80	660	98
84	840	98
87	4900	82
90	2800	74
91	39	89
92	370	92
93	2300	84
95	4300	89
96	26	95
97	4.5	108
98	2.9	107
99	13	112
100	2.2	112
101	2.3	115
102	1.2	101
103	170	98
104	2.2	100
106	4800	89
107	120	75
109	480	102
111	13	97
112	420	94
113	59	93
114	3500	79
115	770	97
117	0.12	91
118	4.6	105
119	30	107
120	61	96

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
121	8.8	111
123	390	120
126	2600	85
128	2400	88
129	39	96
130	460	96
133	1000	97
136	0.22	102
137	240	101
138	22	94
139	31	103
140	390	92
141	460	95
142	4000	96
143	590	96
144	1.0	104
145	810	106
146	2.5	100
147	10	100
148	0.053	103
149	25	100
150	30	99
151	490	107
152	290	96
154	2400	94
155	1700	95
156	350	95
157	140	91
158	1600	83
159	140	96
165	3800	80
167	2400	83
176	45	98
177	190	96
179	0.31	100
180	17	106
181	240	89
182	2.3	92
183	40	94
184	9.3	93
185	21	98
186	3300	86

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
187	370	93
188	23	97
189	78	88
191	2.9	107
192	150	108
193	300	88
194	2400	81
195	250	102
196	30	104
197	100	90
198	56	92
200	2.2	95
201	2000	92
202	19	97
204	710	102
207	26	110
208	940	93
209	1900	89
210	3600	86
211	1100	94
212	2200	89
213	0.44	102
214	1.5	105
215	2.5	105
216	210	105
217	13	110
219	3000	91
221	1600	96
222	2100	102
223	1100	110
224	1700	90
225	1000	98
226	2200	86
227	2400	102
228	2100	89
229	1500	85
230	2600	80
233	5000	83
236	1800	86
237	490	90
238	2100	91
239	280	102

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
240	24	107
241	1.2	97
242	0.88	99
243	17	97
244	2.6	97
245	2.0	97
246	730	113
247	960	102
249	0.61	99
250	1.7	105
251	240	98
252	2900	93
254	88	105
255	8.1	102
257	2.6	97
258	0.72	101
260	550	99
262	2500	94
263	57	88
264	21	91
265	2300	94
266	3700	95
267	3.4	94
268	1.5	103
269	3000	95
270	80	102
271	650	104
272	28	96
274	260	118
275	3100	87
276	110	95
277	2.9	95
279	5.2	97
281	3300	81
282	0.55	93
283	8.9	95
284	260	95
286	130	93
287	150	99
290	3300	79
291	26	98
293	540	78

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
294	130	95
295	4.2	93
297	2100	76
298	280	92
299	95	90
300	9.7	94
301	21	105
303	15	102
304	23	105
305	53	106
306	13	101
307	1600	98
308	590	109
309	3.1	106
310	2.2	101
311	3200	98
312	32	98
313	270	95
315	170	103
316	330	91
318	1100	99
319	29	106
320	2000	74
321	2200	37
322	25	71
323	96	95
324	8.0	95
325	5000	75
327	2600	86
328	7100	72
329	22	93
331	1500	98
332	610	93
333	340	87
334	27	93
335	6.1	101
337	2400	88
338	490	83
339	11	101
340	2.5	109
341	13	103
342	30	104

10

20

30

40

試験例 2 - 2 : オレキシン 2 型受容体アゴニスト活性の測定

384ウェル黒色透明底プレート(BDファルコン)にヒトOX2受容体を強制発現させたCHO細胞を7,500個/ウェルで播種し、37℃、5% CO₂インキュベーター内で一日培養した。細胞プレートの培地を除去後、カルシウム指示薬を含むアッセイ緩衝液A(HBSS(Life Technologies)、20 mM HEPES(Life Technologies)、0.1 % BSA(和光純薬)、2.5 μg/mL Fluo-4 AM(同仁化学)、0.08 % Pluronic F127(同仁化学)、1.25 mM probenecid(同仁化学))を30 μL/ウェル添加した。37℃、5% CO₂インキュベーター内に30分間静置した後、室温でさらに30分間静置した。アッセイ緩衝液B(HBSS、20 mM HEPES、0.1 % BSA)で希釈調製した被検化合物を10 μL/ウェル添加し、FDSS μCELL(浜松ホトニクス)で蛍光値を1秒毎に1分間、その後2秒毎に1分40秒間測定した。被検化合物の代わりにDMSOを添加した場合の蛍光値変化量を0%阻害、最終濃度10 nMのOX-Aを添加した場合の蛍光変化量を100%阻害と定義して被検化合物の活性(%)を算出した。

【 0 2 5 6 】

【表 2 - 4】

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
343	150	109
344	290	109
345	21	105
347	260	94
348	9.5	92
350	1600	116
353	1300	100
354	51	104
355	0.44	108
356	21	98
357	84	101
359	1.1	97
360	210	98
362	390	95

【 0 2 5 7 】

試験例 3 : マウス自発運動量の測定

自発運動量の亢進は、覚醒時間の増加、体温の上昇、循環器系パラメータの亢進などと共に、覚醒作用の指標の一つである。本試験例では、ナルコレプシーの治療に有効な覚醒作用を、マウスの自発運動量を測定することによって評価した。

自発運動量の測定には、雄性C57BL/6Jマウス(6-10週齢、日本クレア)を使用し(各群8匹)、ケージの上部より赤外線を放射し、放射された線をマウスが通過する回数を定量できる自発運動量測定装置(MDC system - ニューロサイエンス・イデア社)を用いた。具体的には、本装置のケージ内にマウスを入れて4時間以上馴化した後、試験化合物を腹腔内投与(投与量:30 mg/kg体重)し、投与後2時間の自発運動量を測定した。試験化合物群では、試験化合物を溶媒(組成:10% DMSO, 10% Cremophor EL(商品名), 20% ポリエチレングリコール400(20% PEG400), 60% H₂O)に溶解した溶液をマウスへ投与した。一方、コントロール群では、試験化合物を含まない前記溶媒のみをマウスへ投与した。結果を以下の表3に示す。

【 0 2 5 8 】

【表 3】

試験化合物	コントロール群	実施例 2	実施例 5	実施例 340
自発運動量 (counts) (mean±S. E. M., n=8)	372.00 ± 24.23	817.00 ± 67.88	1175.25 ± 61.97	979.25 ± 109.96

【0259】

表 3 から明らかなように、本発明の化合物は、マウスの自発運動量を亢進した。すなわち、本発明の化合物は、覚醒作用を有し、ナルコレプシーの治療に有効であることが示された。

10

【0260】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【0261】

20

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140 g

1)、2)、3) の全量および 30g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14g の 4) および 1g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30mg を含有する錠剤 1000錠を得る。

30

【産業上の利用可能性】

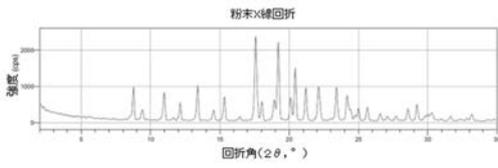
【0262】

本発明の化合物は、オレキシン 2 型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

【0263】

本出願は、日本で出願された特願 2016 - 019834 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2017/003610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/36 A61K31/435 A61P3/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/006402 A1 (HEPTARES THERAPEUTICS LTD [GB]) 9 January 2014 (2014-01-09) the whole document	1-20
A	WO 2012/137982 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; FUKUMOTO SHOJI [JP]; UJIKAWA OSAMU [JP]; M) 11 October 2012 (2012-10-11) the whole document	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 16 March 2017		Date of mailing of the international search report 24/03/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2017/003610

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014006402 A1	09-01-2014	EP 2870144 A1	13-05-2015
		JP 2015521999 A	03-08-2015
		US 2015126498 A1	07-05-2015
		US 2016213678 A1	28-07-2016
		WO 2014006402 A1	09-01-2014

WO 2012137982 A2	11-10-2012	EP 2694472 A2	12-02-2014
		JP 5976011 B2	23-08-2016
		JP 2014523851 A	18-09-2014
		US 2014024650 A1	23-01-2014
		WO 2012137982 A2	11-10-2012

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 409/06	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(74) 代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72) 発明者 藤本 辰彦

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72) 発明者 力丸 健太郎

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72) 発明者 福田 耕一郎

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72) 発明者 杉本 浩通

東京都千代田区丸の内一丁目 8 番 2 号 武田薬品工業株式会社内

(72) 発明者 松本 孝浩

神奈川県藤沢市湘南台 5 丁目 1 9 番 1 7 号

(72) 発明者 徳 永 礼仁

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72) 発明者 廣實 万里子

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC01 CC09 DD04 DD12 EE30 FF01

4C063 AA01 BB02 BB04 BB08 CC02 CC10 CC12 CC22 CC25 CC29

CC62 CC75 CC78 CC79 CC82 CC92 DD10 DD51 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC30 BC41 BC42 BC67 BC84 GA02

GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA35 MA37

MA52 NA14 ZA02 ZC41