

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5031771号
(P5031771)

(45) 発行日 平成24年9月26日(2012.9.26)

(24) 登録日 平成24年7月6日(2012.7.6)

(51) Int. Cl.	F I
CO7D 213/71 (2006.01)	CO7D 213/71
CO7D 295/18 (2006.01)	CO7D 295/18 CSPA
A61K 31/495 (2006.01)	A61K 31/495
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496
CO7D 333/34 (2006.01)	CO7D 333/34

請求項の数 32 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-551749 (P2008-551749)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成19年1月12日(2007.1.12)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2009-523838 (P2009-523838A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成21年6月25日(2009.6.25)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/050279		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開番号	W02007/082840		グレンツァーヘルストラツセ124
(87) 国際公開日	平成19年7月26日(2007.7.26)	(74) 代理人	100078662
審査請求日	平成20年9月17日(2008.9.17)		弁理士 津国 肇
(31) 優先権主張番号	06100701.9	(74) 代理人	100113653
(32) 優先日	平成18年1月23日(2006.1.23)		弁理士 東田 幸四郎
(33) 優先権主張国	欧州特許庁(EP)	(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

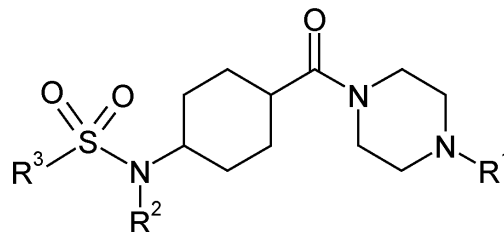
(54) 【発明の名称】 H3受容体活性を有するシクロヘキシルスルホンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式：

【化1】



{ 式中、

R¹ は、低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；R² は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級八口ゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；R³ は、

低級アルキル、

- (CH₂)_m - アリール (式中、mは、0、1又は2であり、アリール環は、非置換

であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、

- (CH₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、ならびに

- NR⁴R⁵

[R⁴ は、水素、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され;

R⁵ は、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル、低級シアノアルキル、

フェニル (非置換、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、ならびに

低級フェニルアルキル (フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1 もしくは 2 個で置換されていてよい)、

からなる群から選択されるか; あるいは

R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される更なるヘテロ原子、スルフィニル基、又はスルホニル基を場合により含む 4、5、6 又は 7 員複素環を形成しており、前記複素環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びカルバモイルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されているか、又は

フェニル環と縮合しており、前記フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている]、

からなる群から選択される } で示される化合物、及び薬学的に許容され得るその塩。

【請求項 2】

R³ が低級アルキルである、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 3】

R³ が C₃ ~ C₈ アルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 4】

R³ が、

- (CH₂)_m - アリール (式中、m は、0、1 又は 2 であり、アリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、及び

- (CH₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

R³ が、- (CH₂)_m - アリール [式中、m は、0、1 又は 2 であり、アリール環は、フェニル (非置換、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている) である] である、請求項 1 又は 4 に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 6】

R³ が、フェニル (低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている) である、請求項 1、4 又は 5 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

10

【請求項 7】

R³ が、- (CH₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1 もしくは 2 個で置換されている) である、請求項 1、2 又は 4 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

20

【請求項 8】

R³ が、- (CH₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリールは、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びピラゾリルからなる群から選択され、前記ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている) である、請求項 1、2 又は 4 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 9】

R³ が非置換又はハロゲンで置換されたピリジルである、請求項 1、2 又は 4 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

30

【請求項 10】

R³ が -NR⁴R⁵ であり、R⁴ 及び R⁵ が低級アルキルである、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 11】

R¹ が低級アルキル又はシクロアルキルである、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 12】

R¹ が低級アルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

40

【請求項 13】

R¹ がイソプロピル又は tert - ブチルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 14】

R¹ がシクロアルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 15】

R² が水素、低級アルキル及び低級シクロアルキルアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

50

【請求項 16】

R² が水素である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 17】

R² が低級アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 18】

R² が低級シクロアルキルアルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 19】

- N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチルベンゼン - スルホンアミド、
 4 - シアノ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、
 4 - フルオロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチルベンゼン - スルホンアミド、
 1 - (3 - フルオロフェニル) - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - メタンスルホンアミド、
 N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼン - スルホンアミド、
 2 , 4 - ジクロロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、
 2 - クロロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、
 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド、
 N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 3 - プロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 - プロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド、

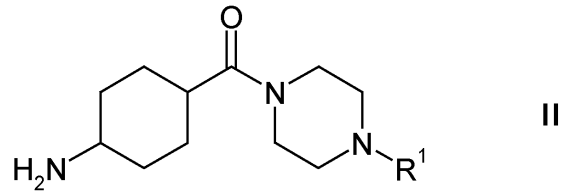
ミド、

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物、及び薬学的に許容され得るその塩。

【請求項 20】

式 II :

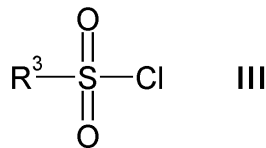
【化 2】



10

(式中、 R^1 は、請求項 1 に定義されたとおりである) で示される化合物を、塩基の存在下で、式 III :

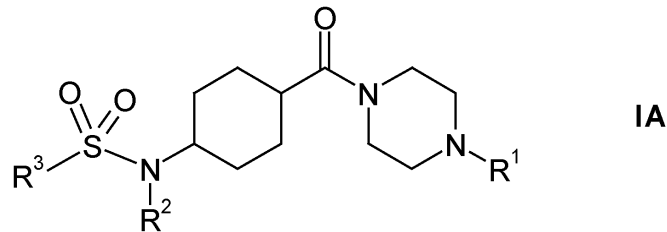
【化 3】



20

(式中、 R^3 は、請求項 1 に定義されたとおりである) で示される塩化スルホニルと反応させて、式 I A :

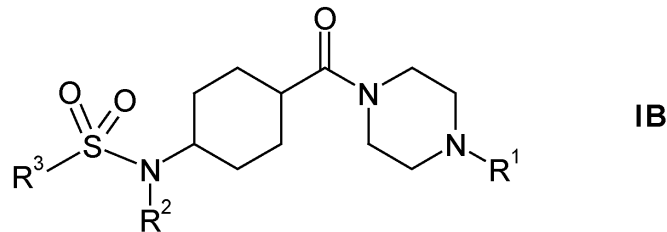
【化 4】



30

(式中、 R^2 は、水素である) で示される化合物を得、場合により式 I A で示される化合物をアルキル化して式 I B :

【化 5】



40

(式中、 R^2 は、水素以外の、請求項 1 に定義された基である) で示される化合物を得、所望なら、得られた化合物を薬学的に許容され得る酸付加塩に変換することを含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造方法。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の方法により製造される、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物ならびに薬学的に許容され得る担体及び/又は佐剤を含む医薬組成物。

【請求項 23】

50

H3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防のための、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

治療活性物質として使用するための、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項25】

H3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防のための治療活性物質として使用するための、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

H3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防用医薬を調製するための、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物の使用。

10

【請求項27】

H3受容体の調整に関連する疾患が肥満である、請求項26に記載の使用。

【請求項28】

リパーゼ阻害剤、食欲抑制剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、及び体脂肪の代謝を刺激する薬剤からなる群から選択される、治療上効果的な量の化合物と併用又は提携させて投与される、ヒト又は動物の肥満の治療又は予防のための、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項29】

治療上効果的な量の抗糖尿病剤と併用又は提携させて投与される、ヒト又は動物のII型糖尿病の治療又は予防のための、請求項22に記載の医薬組成物。

20

【請求項30】

リパーゼ阻害剤での処置も受けている患者の肥満を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項1～19のいずれか1項に記載の式Iで示される化合物の使用。

【請求項31】

抗糖尿病剤での処置も受けている患者のII型糖尿病を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項1～19のいずれか1項に記載の式Iで示される化合物の使用。

【請求項32】

脂質低下剤での処置も受けている患者の脂質異常症を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項1～19のいずれか1項に記載の式Iで示される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

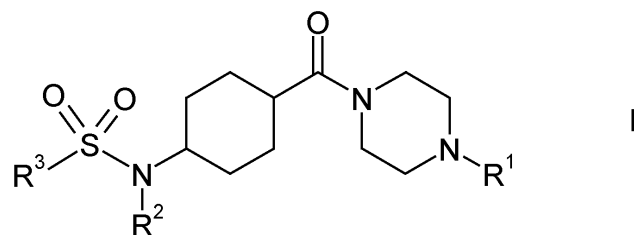
本発明は、新規なシクロヘキシルスルホンアミド誘導体、その製造、それを含む医薬組成物、及び医薬としてのその使用に関する。本発明の活性化合物は、肥満及び他の疾患を処置するのに有用である。

【0002】

特に本発明は、一般式：

【0003】

【化6】



40

【0004】

{式中、

R¹は、低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

50

R^2 は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；

R^3 は、

低級アルキル、

- $(CH_2)_m$ - アリール (式中、 m は、0、1 又は 2 であり、アリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、

- $(CH_2)_n$ - ヘテロアリール (式中、 n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、ならびに

- NR^4R^5

[R^4 は、水素、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；

R^5 は、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル、低級シアノアルキル、

フェニル (非置換、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、ならびに

低級フェニルアルキル (フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1 もしくは 2 個で置換されていてもよい)、

からなる群から選択されるか；あるいは

R^4 及び R^5 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される更なるヘテロ原子、スルフィニル基、又はスルホニル基を場合により含む 4、5、6 又は 7 員複素環を形成しており、前記複素環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びカルバモイルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されているか、又は

フェニル環と縮合しており、前記フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている]、

からなる群から選択される } で示される化合物、及び薬学的に許容され得るその塩に関する。

【0005】

式 I で示される化合物は、ヒスタミン 3 受容体 (H_3 受容体) でのアンタゴニスト及び / 又はインバースアゴニストである。

【0006】

ヒスタミン (2 - (4 - イミダゾリル) エチルアミン) は、体全体 (例えば胃腸管) に広く分布するアミン作動性神経伝達物質の一種である (Burks 1994 in Johnson L. R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp211-242)。ヒスタミンは、胃酸分泌、腸運動 (Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp 179-185)、血管運動反応、腸炎症反応及びアレルギー反応 (Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133) のような消化器の様々な病理生理学的イベントを調節

10

20

30

40

50

する。ホ乳類の脳では、ヒスタミンは、ヒスタミン作動性細胞体内で合成され、中枢では後部視床下部基底部の結節乳頭核で見出される。ヒスタミン細胞体は、そこから様々な脳領域に突起している (Panula et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300)。

【 0 0 0 7 】

現在の知識によれば、ヒスタミンは、4種の異なるヒスタミン受容体：ヒスタミンH1、H2、H3及びH4受容体を通して、CNS及び末梢両方での作用の全てを仲介する。

【 0 0 0 8 】

H3受容体は、主に中枢神経系(CNS)に局在する。H3受容体は、自己受容体としては、ヒスタミン作動性ニューロンからのヒスタミンの合成及び分泌を構造的に阻害する (Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157)。H3受容体は、異種受容体としては、中枢神経系及び末梢器官(例えば、肺、心臓血管系及び胃腸管)の両方の他の神経伝達物質、とりわけ、アセチルコリン、ドーパミン、セロトニン及びノルエピネフリンの放出も調節する (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina et al. The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands)。H3受容体は、構成的活性であり、つまり外来ヒスタミンが存在しなくても、受容体が持続的に活性化される。H3受容体のような阻害受容体の場合、この本来の活性により、神経伝達物質の放出が持続的に阻害される。それゆえ、H3Rアンタゴニストがインバースアゴニスト活性も有するため、外来ヒスタミン効果が遮断されること、そして受容体が構造活性(阻害)形態から中立状態にシフトされることの両方が、重要となる可能性がある。

【 0 0 0 9 】

ホ乳類CNSでH3受容体が広く分布していることから、この受容体の生理学的役割が示される。それゆえ、様々な適応症における新規な薬物開発目標としての可能性が提案された。

【 0 0 1 0 】

アンタゴニスト、インバースアゴニスト、アゴニスト又は部分アゴニストとして、H3Rリガンドの投与は、脳及び末梢のヒスタミンレベル又は神経伝達物質の分泌に影響を与える可能性があり、そのため複数の障害の処置に有用となり得る。そのような障害としては、肥満 (Masaki et al; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock et al., European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197)、心臓血管疾患、例えば、急性心筋梗塞、痴呆及び認知障害、例えば、注意欠陥多動性障害(ADHD)及びアルツハイマー病、神経障害、例えば、統合失調症、うつ病、てんかん、パーキンソン病、及び発作又は痙攣、睡眠障害、ナルコレプシー、疼痛、胃腸障害、前庭障害(例えば、メニエール病)、薬物中毒及び乗り物酔い (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11) が挙げられる。

【 0 0 1 1 】

それゆえ、本発明の目的は、選択的で直接作用するH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストを提供することである。そのようなアンタゴニスト/インバースアゴニストは、特にH3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防において、治療活性物質として有用である。

【 0 0 1 2 】

本明細書において、単独又は他の基と一緒に用いられる用語「アルキル」は、炭素原子1~20個、好ましくは炭素原子1~16個、より好ましくは炭素原子1~10個の、分枝鎖又は直鎖一価飽和脂肪族炭化水素基を指す。

【 0 0 1 3 】

単独又は一緒に用いられる用語「低級アルキル」又は「C₁~C₈アルキル」は、炭素原子1~8個の直鎖又は分枝鎖アルキル基、好ましくは炭素原子1~6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基、特に好ましくは炭素原子1~4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。直鎖及び分枝鎖C₁~C₈-アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロ

10

20

30

40

50

ピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、ヘブチル異性体及びオクチル異性体であり、好ましくはメチル及びエチルであり、最も好ましくはメチルである。

【 0 0 1 4 】

用語「シクロアルキル」又は「 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル」は、炭素原子を 3 ~ 7 個含む飽和炭素環基、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、又はシクロヘブチルを示す。特に好ましいのは、シクロペンチルである。

【 0 0 1 5 】

用語「低級シクロアルキルアルキル」又は「 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_8$ アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも 1 個が、シクロアルキル基、好ましくはシクロプロピルに置き換えられた、先に定義された低級アルキルを指す。好ましい低級シクロアルキルアルキル基には、シクロプロピルメチルがある。

10

【 0 0 1 6 】

用語「アルコキシ」は、基： $R' - O -$ （式中、 R' は、低級アルキルであり、用語「低級アルキル」は、先に示された意義を有する）を指す。低級アルコキシ基の例は、例えば、メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、イソプロポキシ、 n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、及びtert - ブトキシであり、好ましくはメトキシ及びエトキシであり、最も好ましくはメトキシである。

【 0 0 1 7 】

用語「低級アルコキシアルキル」又は「 $C_1 \sim 8$ アルコキシ - $C_1 \sim 8$ アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも 1 個が、アルコキシ基、好ましくはメトキシ又はエトキシに置き換えられた、先に定義された低級アルキル基を指す。好ましい低級アルコキシアルキル基には、2 - メトキシエチル又は 3 - メトキシプロピルがある。

20

【 0 0 1 8 】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指し、フッ素、塩素及び臭素が好ましい。

【 0 0 1 9 】

用語「低級ハロゲンアルキル」又は「ハロゲン - $C_1 \sim C_8$ - アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも 1 個が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロに置き換えられた、先に定義された低級アルキル基を指す。好ましいハロゲン化低級アルキル基には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、フルオロメチル及びクロロメチルがあり、トリフルオロメチルが特に好ましい。

30

【 0 0 2 0 】

用語「低級ハロゲンアルコキシ」又は「ハロゲン - $C_1 \sim C_8$ - アルコキシ」は、低級アルコキシ基の水素原子の少なくとも 1 個が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロに置き換えられた、先に定義された低級アルコキシ基を指す。好ましいハロゲン化低級アルコキシ基には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、及びクロロメトキシがあり、トリフルオロメトキシが特に好ましい。

40

【 0 0 2 1 】

用語「低級ヒドロキシアルキル」又は「ヒドロキシ - $C_1 \sim C_8$ - アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも 1 個が、ヒドロキシ基に置き換えられた、先に定義された低級アルキル基を指す。低級ヒドロキシアルキル基の例は、ヒドロキシメチル又はヒドロキシエチルである。

【 0 0 2 2 】

用語「低級シアノアルキル」又は「シアノ - $C_1 \sim C_8$ - アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも 1 個が、シアノ基に置き換えられた、先に定義された低級アルキル基を指す。低級シアノアルキル基の例は、シアノメチル又はシアノエチルである。

【 0 0 2 3 】

50

用語「低級アルカノイル」は、基： $-CO-R'$ （式中、 R' は、低級アルキルであり、用語「低級アルキル」は、先に示された意義を有する）を指す。好ましいのは、 R' がメチルである基： $-CO-R'$ 、つまりアセチル基である。

【0024】

用語「ベンゾイル」は、基： $-CO-$ フェニル（式中、フェニル環は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、低級ハロゲンアルコキシ及びシアノからなる群から独立して選択される基1、2又は3個により場合により置換されていてもよい）を指す。

【0025】

用語「低級アルカノイルアミノ」又は「 $C_1 \sim C_8$ アルカノイルアミノ」は、基： $-NH-CO-R'$ （式中、 R' は、低級アルキルであり、用語「低級アルキル」は、先に示された意義を有する）を指す。好ましいのは、 R' がメチルである基： $-NH-CO-R'$ 、つまりアセチルアミノである。

10

【0026】

用語「アルキルスルホニル」又は「低級アルキルスルホニル」は、基： $R'-S(O)_2-$ （式中、 R' は、低級アルキルであり、用語「低級アルキル」は、先に示された意義を有する）を指す。アルキルスルホニル基の例は、例えばメチルスルホニル又はエチルスルホニルである。

【0027】

用語「アリール」は、単独の環1個からなるか、又は少なくとも1個の環が芳香性を有する1個以上の縮合環からなる一価芳香族炭素環基を指す。好ましい「アリール」基は、フェニル又はナフチル基であり、より好ましくは「アリール」は、フェニル基を指す。

20

【0028】

用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及び/又は硫黄から選択される原子を1、2又は3個含むことができる芳香族5又は6員環を指す。ヘテロアリール基の例は、例えば、フリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル又はピロリルである。特に好ましいのは、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びピラゾリルである。

【0029】

用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素及び/又は硫黄から選択される原子を1、2又は3個含むことができる、飽和又は部分不飽和5又は6員環を指す。ヘテロシクリル環の例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル及びチオモルホリニルが挙げられる。好ましいヘテロシクリル基は、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである。

30

【0030】

用語「窒素、酸素又は硫黄から選択される更なるヘテロ原子を場合により含む4、5、6又は7員複素環を形成する」は、更なる窒素、酸素又は硫黄原子を場合により含んでもよいN-ヘテロシクリル環、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又はアゼパニルを指す。「スルフィニル基又はスルホニル基を含む4、5、6又は7員複素環」は、 $-S(O)-$ 基又は $-SO_2-$ 基を含むN-複素環、例えば、1-オキソチオモルホリニル又は1,1-ジオキソチオモルホリニルを意味する。複素環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びカルバモイルから独立して選択される基1、2もしくは3個で置換されていてもよい。該複素環は、フェ

40

50

ニル環に縮合していてもよく、前記フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている。そのような縮合複素環の例は、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン又は 1, 3 - ジヒドロイソインドールである。

【0031】

用語「オキシ」は、複素環の C 原子が、= O により置換されていてもよいことを意味し、つまりその複素環は、カルボニル (- C O -) 基を 1 個以上含んでいてもよい。

【0032】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、生物学的有効性、及び遊離塩基又は遊離酸の性質を保持し、生物学的にも他についても望ましくないものを持たないそれらの塩を指す。その塩は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、好ましくは塩酸）及び有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、N - アセチルシステインなど）で形成されている。加えて、これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に添加して、製造してもよい。無機塩基から誘導される塩としては、非限定的に、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などが挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、非限定的に、第一級、第二級及び第三級アミン、天然由来の置換アミンなどの置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N - エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。式 I で示される化合物は、双性イオンの形態で存在してもよい。特に好ましい、式 I で示される化合物の薬学的に許容され得る塩は、塩酸塩である。

【0033】

式 I で示される化合物は、溶媒和（例えば、水和）されていてもよい。溶媒和は、例えば、製造工程で実行されてもよく、又は最初は無水の式 (I) で示される化合物の吸湿性の結果として起こってもよい（水和）。用語「薬学的に許容され得る塩」は、生理学的に許容され得る溶媒和物も包含する。

【0034】

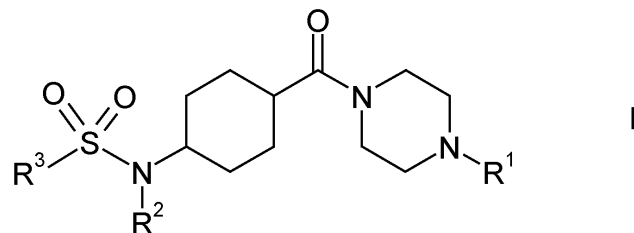
「異性体」は、同一の分子式を有するが、原子結合の性質もしくは順序、又は空間における原子の配列が異なる化合物である。空間における原子の配列が異なる異性体を、「立体異性体」と呼ぶ。互いに鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオ異性体」と呼び、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体を、「鏡像異性体」又は場合により光学異性体と呼ぶ。非同一置換基 4 個が結合した炭素原子を、「キラル中心」と呼ぶ。

【0035】

より詳細には、本発明は、一般式：

【0036】

【化 7】



【0037】

{ 式中、

R¹ は、低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；

R^3 は、

低級アルキル、

- $(CH_2)_m$ - アリール (式中、 m は、0、1 又は 2 であり、アリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、

- $(CH_2)_n$ - ヘテロアリール (式中、 n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、

- NR^4R^5

[R^4 は、水素、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；

R^5 は、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル、低級シアノアルキル、

フェニル (非置換、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、ならびに

低級フェニルアルキル (フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1 もしくは 2 個で置換されていてもよい)、

からなる群から選択されるか、あるいは

R^4 及び R^5 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される更なるヘテロ原子、スルフィニル基、又はスルホニル基を場合により含む 4、5、6 又は 7 員複素環を形成しており、前記複素環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びカルバモイルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されているか、又は

フェニル環に縮合しており、前記フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている]、

からなる群から選択される } で示される化合物、及び薬学的に許容され得るその塩に関する。

【0038】

好ましい本発明の式 I で示される化合物は、 R^3 が低級アルキルである、式 I で示される化合物である。

【0039】

より好ましいのは、 R^3 が $C_3 \sim C_8$ アルキルである、式 I で示されるそれらの化合物であり、 R^3 がプロピル又はイソプロピルである、式 I で示されるそれらの化合物が、特に好ましい。

【0040】

同じく好ましいのは、 R^3 が、

- $(CH_2)_m$ - アリール (式中、 m は、0、1 又は 2 であり、アリール環は、非置換

10

20

30

40

50

であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、及び

- (CH₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、
からなる群から選択される、式 I で示される化合物である。

10

【0041】

この群のうち、R³ が - (CH₂)_m - アリール [式中、m は、0、1 又は 2 であり、アリール環は、フェニル (非置換、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている) である] であるそれらの化合物が、好ましい。

【0042】

特に好ましいのは、R³ がフェニル (低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている) である、式 I で示されるそれらの化合物である。

20

【0043】

最も好ましくは、R³ は、2 - メチルフェニル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、2 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - アセチルフェニル、4 - アセチルアミノフェニル及び 4 - メタンスルホニルフェニルからなる群から選択される。

30

【0044】

本発明の好ましい化合物の更なる群は、R³ が - (CH₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている) である、式 I で示される化合物である。

40

【0045】

より好ましくは、R³ は、- (CH₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリールは、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びピラゾリルからなる群から選択され、前記ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている) である。より好ましくは、n は 0 であ

50

る。

【0046】

特に好ましいのは、 R^3 がピリジル、チエニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びピラゾリルからなる群から選択されるヘテロアリアルールであり、前記ヘテロアリアルール環が非置換であるか、又は低級アルキル及びハロゲンから独立して選択される基1、2もしくは3個で置換されている、式Iで示される化合物である。そのようなヘテロアリアルール基の例としては、6-クロロピリジン-3-イル、チエニル、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、2,4-ジメチルチアゾール-5-イル、5-クロロチエン-2-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-プロモ-6-クロロピリジン-3-イル、3-プロモ-5-クロロチエン-2-イル、4-プロモ-5-クロロチエン-2-イル、5-プロモピリジン-3-イル、2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル及び5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルが挙げられる。

10

【0047】

特に好ましいのは、 R^3 が、非置換又はハロゲン、好ましくはクロロで置換されたピリジルである、式Iで示される化合物である。

【0048】

更に好ましい化合物は、 R^3 が $-NR^4R^5$

[R^4 は、水素、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアリル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；

20

R^5 は、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアリル、低級シアノアルキル、

フェニル（非置換、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアリルから独立して選択される基1、2もしくは3個で置換されている）、ならびに

低級フェニルアルキル（フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアリルから独立して選択される基1もしくは2個で置換されていてもよい）、

30

からなる群から選択される]である、本発明の式Iで示されるそれらの化合物である。

【0049】

特に好ましい化合物は、 R^3 が $-NR^4R^5$ であり、 R^4 及び R^5 が低級アルキルであるものである。最も好ましくは、 R^4 及び R^5 はメチルである。

【0050】

更に、 R^1 が低級アルキル又はシクロアルキルである、本発明の式Iで示される化合物が、好ましい。

【0051】

より好ましい、本発明の式Iで示される化合物は、 R^1 が低級アルキルであるそれらであり、 R^1 がイソプロピル又はtert-ブチルであるそれらの化合物が、特に好ましい。

40

【0052】

同じく好ましいのは、 R^1 がシクロアルキルである、式Iで示される化合物であり、 R^1 がシクロペンチル又はシクロブチルであるそれらの化合物が、特に好ましい。

【0053】

更に好ましいのは、 R^1 が低級シクロアルキルアルキル又はテトラヒドロピラニルである、式Iで示される化合物である。好ましくは低級シクロアルキルアルキルは、シクロプロピルメチルである。

【0054】

好ましいのは、 R^2 が水素、低級アルキル及び低級シクロアルキルアルキルからなる群から選択される、本発明の式Iで示される更なる化合物である。

50

【 0 0 5 5 】

式 I で示される好ましい化合物の一群は、 R^2 が水素であるそれらである。

【 0 0 5 6 】

同じく好ましいのは、 R^2 が低級アルキルである、式 I で示される化合物であり、 R^2 がメチル又はイソプロピルであるそれらの化合物が、特に好ましい。最も好ましい R^2 は、イソプロピルである。

【 0 0 5 7 】

好ましい、本発明の式 I で示される化合物の更なる群は、 R^2 が低級シクロアルキルアルキルであるそれらである。特に好ましいのは、 R^2 がシクロプロピルメチルである、式 I で示されるそれらの化合物である。

10

【 0 0 5 8 】

好ましい本発明の式 I で示される化合物は、以下のもの：

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } プロパン - 2 - スルホンアミド、

N' - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - N , N - ジメチルスルファミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチルベンゼン - スルホンアミド、

20

2 - フルオロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

4 - フルオロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

4 - シアノ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 4 - メトキシベンゼン - スルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 3 - メトキシベンゼン - スルホンアミド、

30

4 - フルオロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチルベンゼン - スルホンアミド、

1 - (3 - フルオロフェニル) - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - メタンスルホンアミド、

2 , 4 - ジフルオロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼン - スルホンアミド、

3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

40

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 , 4 - ジメトキシベンゼン - スルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 , 5 - ジメトキシベンゼン - スルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 3 , 4 - ジメトキシベンゼン - スルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - スルホンアミド、

2 , 4 - ジクロロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

50

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - メタンスルホンアミド、
 3 - シアノ - 4 - フルオロ - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - { trans - 4 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシルスルファモイル] - フェニル } - アセトアミド、
 N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホンアミド、
 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド、
 2 , 4 - ジフルオロ - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 , 6 , N - テトラメチル - ベンゼンスルホンアミド、
 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド、
 3 , 4 - ジクロロ - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 2 - シアノ - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、
 4 - シアノ - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 3 - シアノ - 4 - フルオロ - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド、
 2 , 4 - ジフルオロ - N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド、
 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド、
 2 - シアノ - N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、
 3 - シアノ - 4 - フルオロ - N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - (4 - { イソプロピル - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - スルファモイル } - フェニル) - アセトアミド、

10

20

30

40

50

-) - シクロヘキシル] - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 3 - クロロ - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 2 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 4 - アセチル - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 3 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - { 4 - [4 - (4 - シクロ - ブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル - スルファモイル] - フェニル } - アセトアミド、
 trans - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - メタン - スルホニル - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - N - [4 - (4 - tert - ブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - tert - ブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - tert - ブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - N - [4 - (4 - tert - ブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - シアノ - ベンゼンスルホンアミド、
 trans - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - ブロモ - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロ

- ピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 4 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロ
 ピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジ
 ン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 -
 カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロペ
 ンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロペンチル - ピペ
 ラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 -
 シクロペンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 4 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロペ
 ンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カ
 ルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 2 , 3 - ジメチル - 3 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロ
 ブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブ
 チル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブチル -
 ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブチル - ピペラ
 ジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 -
 シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - ブロモ - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブチ
 ル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブ
 チル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 4 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブ
 チル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - tert - ブチル - ピペラジン - 1 - カ
 ルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - スルホン酸 [4 - (4 - tert - ブ
 チル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - tert - ブチル - ピペラ
 ジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - 3 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - tert - ブ
 チル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、
 trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキ
 シル] - 2 - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンア
 ミド、
 trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキ
 シル] - 4 - メトキシ - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホン
 アミド、
 trans - 2 , 4 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カル
 ボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンス
 ルホンアミド、

10

20

30

40

50

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 3 , 4 - ジクロロ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 2 - シアノ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 4 - アセチル - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 3 - シアノ - 4 - フルオロ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - { 4 - [[4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - スルファモイル] - フェニル } - アセトアミド、

trans - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 2 , 4 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 3 , 4 - ジクロロ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキ

10

20

30

40

50

シル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホン
アミド、

trans - 4 - アセチル - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - { 4 - [[4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - (2 - メトキシ - エチル) - スルファモイル] - フェニル } - アセトアミド、

trans - 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - (2 - メトキシ - エチル) - アミド、

trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 4 - シアノ - N - { 4 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - シクロヘキシル } - ベンゼンスルホンアミド、

及び薬学的に許容され得るその塩である。

【 0 0 5 9 】

特に好ましいのは、以下の化合物：

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチルベンゼン - スルホンアミド、

4 - シアノ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

4 - フルオロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチルベンゼン - スルホンアミド、

1 - (3 - フルオロフェニル) - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - メタンスルホンアミド、

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼン - スルホンアミド、

2 , 4 - ジクロロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

2 - クロロ - N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } ベンゼン - スルホンアミド、

3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - イソプロピル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、

N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、

N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド、

N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

、
N - シクロプロピルメチル - N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - [4 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、

trans - 4 - シアノ - N - [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド、

10

20

30

40

50

trans - 3 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、

trans - 3 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 [4 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - アミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド、

trans - N - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - N - (2 - メトキシ - エチル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド、

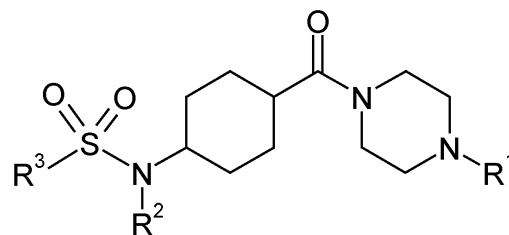
及び薬学的に許容され得るその塩である。

【 0 0 6 0 】

更なる実施形態において、本発明は、一般式：

【 0 0 6 1 】

【 化 8 】



I

【 0 0 6 2 】

{ 式中、

R¹ は、低級アルキル又はシクロアルキルであり；

R² は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；

R³ は、

低級アルキル、

- (C H ₂)_m - アリール (式中、m は、0、1 又は 2 であり、アリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、

- (C H ₂)_n - ヘテロアリール (式中、n は、0、1 又は 2 であり、ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級シアノアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルアミノ及び低級アルキルスルホニルから独立して選択される基 1 もしくは 2 個で置換されている)、

- N R⁴ R⁵

[R⁴ は、水素、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルからなる群から選択され；

R⁵ は、低級アルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル、低級シアノアルキル、

フェニル (非置換、又は低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている)、ならびに

低級フェニルアルキル (フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン

10

20

30

40

50

、低級ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級ハロゲンアルコキシ及び低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される基 1 もしくは 2 個で置換されているか、あるいは

からなる群から選択されるか、あるいは

R^4 及び R^5 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される更なるヘテロ原子、スルフィニル基、又はスルホニル基を場合により含む 4、5、6 又は 7 員複素環を形成しており、前記複素環は、非置換であるか、又は低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジル及びカルバモイルから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されているか、又は

10

フェニル環と縮合しており、前記フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンから独立して選択される基 1、2 もしくは 3 個で置換されている]、

からなる群から選択される } で示される化合物、及び薬学的に許容され得るその塩に関する。

【0063】

更に、式 I で示される化合物の薬学的に許容され得る塩及び式 I で示される化合物の薬学的に許容され得るエステルは、それぞれが本発明の好ましい実施形態を構成する。

【0064】

式 I で示される化合物は、酸（例えば、従来の薬学的に許容され得る酸）との酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、サリチル酸塩、硫酸塩、ピルビン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、酒石酸塩及びメタンスルホン酸塩を形成していてもよい。好ましいのは、塩酸塩である。同じく式 I で示される化合物の溶媒和物及び水和物、ならびにそれらの塩は、本発明の一部を形成する。

20

【0065】

式 I で示される化合物は、不斉炭素原子を 1 個以上有することができ、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体混合物、例えば、ラセミ体、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体、又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。光学活性形態は、例えば、ラセミ体の分離によるか、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤又は溶離液を用いるクロマトグラフィー）により得ることができる。本発明は、これらの形態のすべてを包含する。

30

【0066】

本発明の一般式 I で示される化合物が、官能基で誘導体化されて誘導体を与え、それがインビボで親化合物に戻り得ることは理解されよう。インビボで一般式 I で示される親化合物を生成し得る生理学的に許容され得る代謝に変化し易い誘導体も、本発明の範囲に含まれる。

【0067】

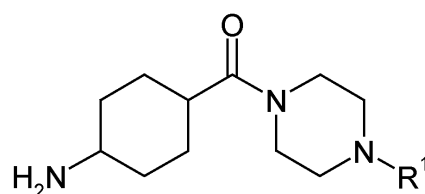
本発明の更なる態様は、

式 II :

40

【0068】

【化 9】



II

【0069】

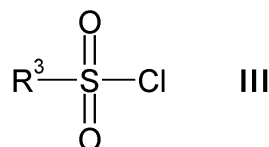
(式中、 R^1 は、本明細書の先に定義されたとおりである) で示される化合物を、塩基の

50

存在下で、式III：

【0070】

【化10】



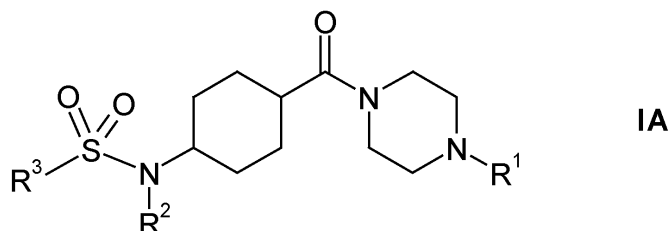
【0071】

(式中、 R^3 は、本明細書の先に定義されたとおりである) で示される塩化スルホニルと反応させて、式IA：

10

【0072】

【化11】



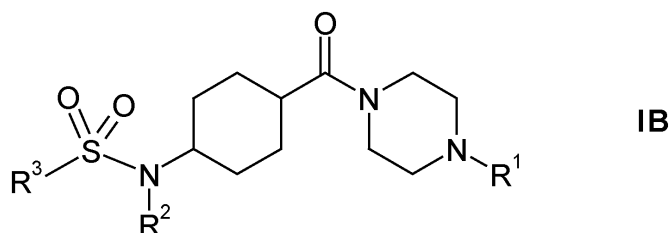
20

【0073】

(式中、 R^2 は、水素である) で示される化合物を得、場合により式IAで示される化合物をアルキル化して式IB：

【0074】

【化12】



30

【0075】

(式中、 R^2 は、水素以外の、本明細書の先に定義された基である) で示される化合物を得、所望なら、得られた化合物を薬学的に許容され得る酸付加塩に変換することを含む、先に定義された式Iで示される化合物の製造方法である。

【0076】

本明細書内の「アルキル化」は、例えば、カップリング試薬、好ましくはホスホラン(例えば、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン)の存在下で、式IAで示される化合物を適切なアルコールと反応させることを意味する。

40

【0077】

本発明の式Iで示される化合物の製造は、連続的又は集中的な合成経路で実行してもよい。本発明の合成を、以下のスキームに示す。反応及び得られた生成物の精製を実行するのに必要な技能は、当業者に公知である。以下の方法の説明に用いられる置換基及び指数は、他に断りが無い限り本明細書の先に示された意義を有する。より詳細には、式Iで示される化合物は、以下に示す方法により、実施例に示す方法により、又は類似の方法により製造することができる。各反応ステップの適切な反応条件は、当業者に公知である。

【0078】

出発原料は、市販されるか、あるいは以下に示す方法と類似の方法により、明細書に引用された参考資料もしくは実施例に記載された方法により、又は当該技術分野で公知の方

50

法により製造することができる。

【0079】

本発明の式 I で示される化合物は、スキーム 1 に示す手順に従って製造することができる。

【0080】

a) 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸 : IV (Cis又はtrans) は、市販されており、引き続き文献に記載された方法により酸官能基を修飾ことができ、その手順は、当業者に公知である (そのような反応を実行するための文献に記載された反応条件については、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, NY. 1999を参照されたい)。しかし、カップリング試薬を用いて、置換ピペラジン : V (適宜、市販されるか、又は参考資料に記載された方法もしくは当業者に知られる方法により入手できる) を用いたアミドカップリングを通して、IV中の酸官能基を変換することが簡便である。その反応は、溶媒及び塩基の存在下又は非存在下で実施してもよい。用いられる溶媒が、関わる反応又は試薬に対して有害作用を有しないこと、そして試薬を少なくともある程度は溶解し得ることが前提ならば、その溶媒の性質には特別な制限はない。適切な溶媒の例としては、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンなどが挙げられる。この段階で用いられる塩基の性質に特別な制限はなく、この種の反応で一般に用いられるいずれの塩基も、ここで同等に用いることができる。そのような塩基の例としては、NEt₃、又はジイソプロピルエチルアミン (DIEA) などが挙げられる。この段階で用いられるカップリング試薬の性質に特別な制限はなく、この種の反応で一般に用いられるいずれのカップリング試薬も、ここで同等に用いることができる。そのようなカップリング試薬の例としては、N, N - カルボニルジイミダゾール (CDI)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキソヘキサフルオロホスファート (HATU)、1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール (HOBT)、o - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TBTU) などが挙げられる。その反応は、広範囲の温度で実行することができる。正確な反応温度は、本発明にとって重要ではない。周囲温度から加熱して還流することで反応を実行することが簡便である。反応に必要な時間も、多くの因子、特に反応温度及び試薬の性質に応じて広範囲で変動してもよい。しかし、化合物 : VI を生成させるのに、通常は 0.5 時間 ~ 数日の期間で十分であろう。

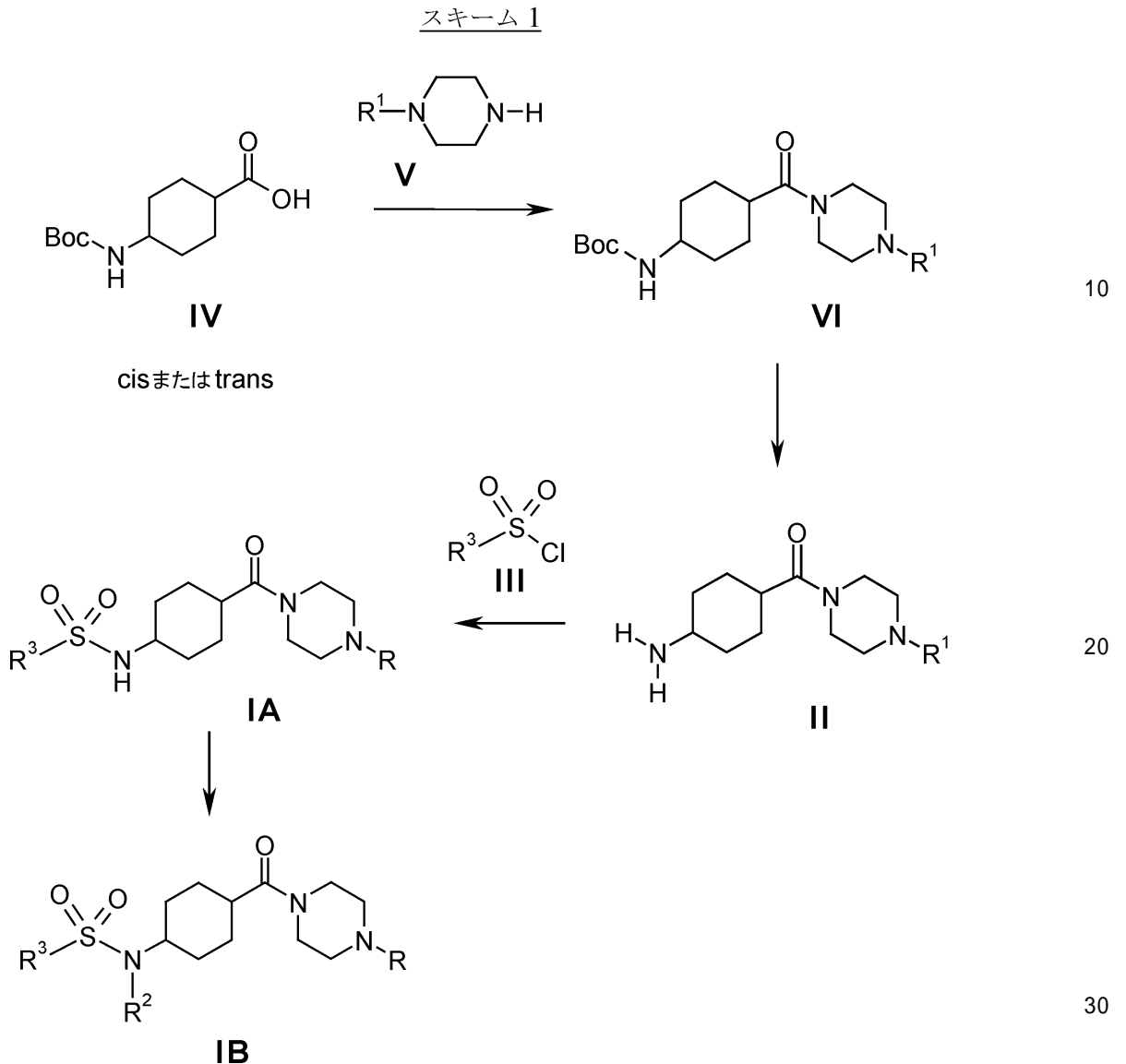
【0081】

10

20

30

【化13】



【0082】

b) VIにおける保護基の除去は、文献に記載された方法により様々な条件下で実行することができ、その手順は、当該技術で公知である（そのような反応を実行するための文献に記載された反応条件については、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999を参照されたい）。しかし、溶媒の存在下又は非存在下、酸性条件下でBoc-保護基を開裂して、中間体のアミン：IIを入手することが簡便である。用いられる溶媒が、関わる反応又は試薬に対して有害作用を有しないこと、そして試薬を少なくともある程度は溶解し得ることが前提ならば、その溶媒の性質には特別な制限はない。適切な溶媒の例としては、ジオキサン、THF、水などが挙げられる。この段階で用いられる酸の性質に特別な制限はなく、この種の反応で一般に用いられるいずれの酸も、ここで同等に用いることができる。そのような酸の例としては、HCl、酢酸などが挙げられる。その反応は、広範囲の温度で実行することができ、正確な反応温度は、本発明にとって重要ではない。周囲温度から加熱して還流することで反応を実行することが簡便である。反応に必要な時間も、多くの因子、特に反応温度及び試薬の性質に応じて広範囲で変動してもよい。しかし、中間体アミン：IIを生成させるのに、通常は0.5時間～数日の期間で十分であろう。

【0083】

中間体アミン：IIと塩化スルホニル：IIIとのカップリングは、文献に広く記載されており、その手順は、当業者に公知である（そのような反応を実行するための文献に記載された反応条件については、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc. New York, NY, 1999を参照されたい）。各アミンは、簡便には、塩化スルホニル（適宜、市販されるか、又は参考資料に記載された方法もしくは当業者に知られる方法により入手できる）とのカップリングを通して、各スルホンアミドに変換することができる。ジクロロメタン（DCM）などの溶媒中、塩基の存在下で反応を実施することが簡便である。用いられる溶媒が、関わる反応又は試薬に対して有害作用を有しないこと、そして試薬を少なくともある程度は溶解し得ることが前提ならば、その溶媒の性質には特別な制限はない。適切な溶媒としては、ジクロロメタン（DCM）、ジオキサン、THFなどが挙げられる。この段階で用いられる塩基の性質に特別な制限はなく、この種の反応で一般に用いられるいずれの塩基も、ここで同等に用いることができる。そのような塩基の例としては、トリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミン（DIEP）などが挙げられる。その反応は、広範囲の温度で実行することができ、正確な反応温度は、本発明にとって重要ではない。我々は、周囲温度から加熱して還流することで反応を実行することが簡便であることを見出した。反応に必要な時間も、多くの因子、特に反応温度及び試薬の性質に応じて広範囲で変動してもよい。しかし、スルホンアミド誘導体：IA ($R_2 = H$) を生成させるのに、通常は0.5時間～数日の期間で十分であろう。

【0084】

得られた式IA ($R_2 = H$) で示される化合物は、本発明の化合物であり、所望の生成物であってもよい。あるいはそれを、適切な条件下でスルホンアミドをアルキル化するなど連続反応に供してもよい。そのような変換を実行するための文献で公知の様々な反応条件が存在する。しかし、ホスホランのようなカップリング試薬の存在下でスルホンアミド：IA ($R_2 = H$) を適切なアルコールと反応させることにより、スルホンアミド：IA ($R_2 = H$) をスルホンアミド：IB ($R_2 =$ 低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルから選択される基) に変換することが簡便である（THL 2002, 43, 2187-2190から採用）。その反応は、溶媒の存在下又は非存在下で実施することができる。用いられる溶媒が、関わる反応又は試薬に対して有害作用を有しないこと、そして試薬を少なくともある程度は溶解し得ることが前提ならば、その溶媒の性質には特別な制限はない。適切な溶媒としては、トルエンなどが挙げられる。反応を実行することが前提ならば、この段階で用いられるホスホランの性質に特別な制限はない。その反応は、広範囲の温度で実行することができ、正確な反応温度は、本発明にとって重要ではない。我々は、周囲温度から加熱して還流することで反応を実行することが簡便であることを見出した。反応に必要な時間も、多くの因子、特に反応温度及び試薬の性質に応じて広範囲で変動してもよい。しかし、スルホンアミド：IB ($R_2 =$ 低級アルキル、シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級ハロゲンアルキル、低級アルコキシアルキル及び低級シアノアルキルから選択される基) を生成させるのに、通常は0.5時間～数日の期間で十分であろう。

【0085】

先に記載されたとおり、本発明の式Iで示される化合物は、H3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防のために医薬として用いることができる。

【0086】

本明細書において、表現「H3受容体の調整に関連する疾患」は、H3受容体の調整により治療及び/又は予防され得る疾患を意味する。そのような疾患としては、非限定的に、肥満、代謝症候群（症候群X）、アルツハイマー病などの神経疾患、痴呆、年齢に係る記憶機能不全、軽度認知障害、認知欠陥、注意欠陥多動性障害、てんかん、神経因性疼痛、炎症痛、片頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症、卒中、めまい、統合失調症、うつ病、中毒、乗り物酔い、及びナルコレプシーなどの睡眠障害、ならびに他の疾患、例え

10

20

30

40

50

ばぜん息、アレルギー、アレルギー性気道反応、うっ血、慢性閉塞性肺疾患及び胃腸障害が挙げられる。

【0087】

好ましい態様において、発現「H3受容体の調整に関連する疾患」は、肥満、代謝症候群（症候群X）、及び他の摂食障害に関し、肥満が特に好ましい。

【0088】

それゆえ本発明は、先に定義された化合物ならびに薬学的に許容され得る担体及び/又は佐剤を含む医薬組成物にも関する。

【0089】

更に、本発明は、治療活性物質として、特にH3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防のための治療活性物質として用いられる先に定義された化合物に関する。

10

【0090】

別の実施形態において、本発明は、治療活性量の式Iで示される化合物をヒト又は動物に投与することを含む、H3受容体の調整に関連する疾患を治療及び/又は予防する方法に関する。肥満を治療及び/又は予防する方法が、好ましい。

【0091】

本発明は、更に、H3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防のための、先に定義された式Iで示される化合物の使用に関する。

【0092】

加えて、本発明は、H3受容体の調整に関連する疾患の治療及び/又は予防用の医薬を調製するための、先に定義された式Iで示される化合物の使用に関する。肥満を治療及び/又は予防用の医薬を製造するための、先に定義された式Iで示される化合物の使用が、好ましい。

20

【0093】

更に本発明は、リパーゼ阻害剤（特に、リパーゼ阻害剤は、オルリスタットである）での処置も受けている患者の肥満の治療及び予防用医薬を製造するための、式Iで示される化合物の使用に関する。

【0094】

本発明の更なる好ましい目的は、治療上効果的な量の式Iで示される化合物を、肥満又は摂食障害の処置のための治療上効果的な量の他の薬物と併用又は提携させて投与して、効果的な緩和を提供することを含む、肥満又は肥満関連障害の治療又は予防の方法を提供することである。適切な他の薬物としては、非限定的に、食欲抑制剤、リパーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、及び体脂肪の代謝を刺激する薬剤が挙げられる。上記薬剤の併用又は提携は、分別投与、連続投与又は同時投与を包含してもよい。

30

【0095】

用語「リパーゼ阻害剤」は、リパーゼ（例えば、胃リパーゼ及び膵リパーゼ）の作用を阻害し得る化合物を指す。例えば、米国特許第4,598,089号に記載されたオルリスタット及びリプスタチンは、リパーゼの強力な阻害剤である。リプスタチンは、微生物源の天然産物であり、オルリスタットは、リプスタチンの水素化から得られるものである。他のリパーゼ阻害剤としては、一般にパンクリシン（panclitics）と呼ばれる化合物類が挙げられる。パンクリシンは、オルリスタットの類似体である（Mutoh et al, 1994）。用語「リパーゼ阻害剤」は、例えば、国際特許出願WO99/34786（Geltex Pharmaceuticals Inc.）に記載されたポリマー結合リパーゼ阻害剤も指す。これらのポリマーは、リパーゼを阻害する基1個以上で置換されていることを特徴とする。用語「リパーゼ阻害剤」は、これらの化合物の薬学的に許容され得る塩も含む。用語「リパーゼ阻害剤」は、好ましくはテトラヒドロリプスタチンを指す。治療上効果的な量の式Iで示される化合物を、治療上効果的な量のテトラヒドロリプスタチンと併用又は提携させて投与することが、特に好ましい。

40

【0096】

50

テトラヒドロリプスタチン（オルリスタット）は、肥満及び高脂血症の管理又は予防に有用な公知の化合物である。オルリスタットを製造する方法も開示された1986年7月1日発行の米国特許第4,598,089号、及び適切な医薬組成物が開示された米国特許第6,004,996号を参照されたい。更に適した医薬組成物は、例えば、国際特許出願W000/09122及びW000/09123に記載されている。オルリスタットの更なる製造方法は、欧州特許出願第0185,359号、同第0189,577号、同第0443,449号、及び同第0524,495号に開示されている。

【0097】

本発明の化合物と併用される適切な食欲抑制剤としては、非限定的に、APD356、アミノレクス、アンフェクロラル、アンフェタミン、アクソカイン、ベンゾフェタミン、ブプロピオン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレクス、クロフォレクス、クロミノレクス、クロルテルミン、CP945598、シクレキセドリン、CYT009-GhrQb、デクスフェンフルラミン、デクストロアンフェタミン、ジエチルプロオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラザート、フェンフルラミン、フェニソレクス、フェンプロボレクス、フルドレクス、フルミノレクス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバンフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレクス、メタンフェプラモン、メタンフェタミン、メトレレプチン、ノルシュードエフェドリン、ペントレクス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレクス、リモナバント、シブトラミン、SLV319、SNAP7941、SR147778（スリナバント）、ステロイド系植物抽出物（例えば、P57）、及びTM30338、ならびに薬学的に許容され得るそれらの塩が挙げられる。

【0098】

最も好ましい食欲抑制剤は、シブトラミン、リモナバント及びフェンテルミンである。

【0099】

本発明の化合物と併用される適切な選択的セロトニン再取込み阻害剤としては、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリン、ならびに薬学的に許容され得るその塩が挙げられる。

【0100】

体脂肪の代謝を刺激する適切な薬剤としては、非限定的に、成長ホルモンアゴニスト（例えば、AOD-9604）が挙げられる。

【0101】

リパーゼ阻害剤、食欲抑制剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、及び体脂肪の代謝を刺激する薬剤からなる群から選択される化合物での処置も受けている患者の肥満を治療及び予防するための医薬の製造における式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0102】

リパーゼ阻害剤、好ましくはテトラヒドロリプスタチンでの処置も受けている患者の肥満を治療及び予防するための医薬の製造における式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0103】

更に好ましい目的は、治療上効果的な量の式Iで示される化合物を、治療上効果的な量のリパーゼ阻害剤（特に、リパーゼ阻害剤は、テトラヒドロリプスタチンである）と併用又は提携させて投与することを含む、ヒトのII型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））の治療又は予防の方法を提供することである。同じく本発明の目的は、式Iで示される化合物及びリパーゼ阻害剤（特に、テトラヒドロリプスタチン）を同時投与、分別投与、又は連続投与するための、上記の方法である。

【0104】

更に好ましい目的は、治療上効果的な量の式Iで示される化合物を、治療上効果的な量の抗糖尿病剤と併用又は提携させて投与することを含む、ヒトのII型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））の治療又は予防の方法を提供することである。

【0105】

用語「抗糖尿病剤」は、1) ピオグリタゾン(アクトス)又はロシグリタゾン(アバンディア)などのPPAR アゴニスト; 2) メトホルミン(グルコファージ)などのピグアニド; 3) グリベンクラミド、グリメピリド(アマリール)、グリピジド(グルコトロール)、グリブリド(ディアベタ(DiaBeta))などのスルホニル尿素; 4) ナテグリニド(スターリックス)、レパグリミド(プランジン)などの非スルホニル尿素; 5) GW-2331などのPPAR / アゴニスト; 6) LAF-237(ビルダグリプチン)、MK-0431、BMS-477118(サキサグリプチン)又はGSK23AなどのDPP-IV阻害剤; 7) 例えばW000/58293A1に開示された化合物などのグルコキナーゼ活性化剤; 8) アカルボース(プレコース)又はミグリトール(グリセツト)などの - グリコシダーゼ阻害剤、からなる群から選択される化合物を指す。

10

【0106】

同じく本発明の目的は、式Iで示される化合物及び治療上効果的な量の抗糖尿病剤を同時投与、分別投与、又は連続投与するための、上記の方法である。

【0107】

抗糖尿病剤での処置も受けている患者のII型糖尿病の治療及び予防用医薬の製造における式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0108】

更に好ましい目的は、治療上効果的な量の式Iで示される化合物を、治療上効果的な量の脂質低下剤と併用又は提携させて投与することを含む、ヒトの脂質異常症の治療又は予防の方法を提供することである。

20

【0109】

用語「脂質低下剤」は、1) コレスチラミン(クエストラン)、コレスチポール(コレスチド)などの胆汁酸捕捉剤; 2) アトルバスタチン(リピトール)、セリバスタチン(バイコール)、フルバスタチン(レスコール)、プラバスタチン(プラバコール)、シンバスタチン(ゾコール)などのHMG-CoAリダクターゼ阻害剤; 3) エゼチミブなどのコレステロール吸収阻害剤; 4) トルセトラピブ、JTT705などのCETP阻害剤; 5) ベクロフィブラート(beclofibrate)、ゲムフィプロジル(ロピド)、フェノフィブラート(リピジル(lipidil))、ベザフィブラート(ベザリップ)などのPPAR アゴニスト; 6) ナイアシンなどのリポ蛋白質合成阻害剤; 及び7) ニコチン酸などのナイアシン受容体アゴニスト、からなる群から選択される化合物を指す。

30

【0110】

同じく本発明の目的は、式Iで示される化合物及び治療上効果的な量の脂質低下剤を同時投与、分別投与、又は連続投与するための、上記の方法である。

【0111】

脂質低下剤での処置も受けている患者の脂質異常症の治療及び予防用医薬の製造における式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0112】

更に好ましい目的は、治療上効果的な量の式Iで示される化合物を、治療上効果的な量の抗高血圧剤と併用又は提携させて投与することを含む、ヒトの高血圧の治療又は予防の方法を提供することである。

40

【0113】

用語「抗高血圧剤」又は「血圧降下剤」は、1) ベナゼプリル(ロテンシン)、カプトプリル(カボテン)、エナラプリル(バソテック)、フォシノプリル(モノプリル)、リシノプリル(プリニビル、ゼストリル)、モエキシプリル(ユニバスク)、ペリンドプリル(コベルスム(coversum))、キナプリル(アキュプリル)、ラミプリル(アルテース)、トランドラプリル(マビク)などのアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤; 2) カンデサルタン(アタカンド)、エプロサルタン(テベテン)、イルベサルタン(アバプロ)、ロサルタン(コザール)、テルミサルタン(ミカディスク(micadisc))、バルサルタン(ディオバン)などのアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト; 3) アドレナ

50

リン遮断薬（末梢又は中枢）、例えば、アセプトロール（セクトロール（sectrol））、アテノロール（テノミン）、ベタキソロール（ケルロン）、ピソプロロール（ゼベタ）、カルテオロール（カルトロール（cartrol））、メトロプロロール（ロプレソール：トプロール-XL）、ナドロール（コルガード）、ペンプトロール（レバトール）、ピンドロール（ビスケン）、プロプラノロール（インデラル）、チモロール（プロカドレン）などの α -アドレナリン遮断薬；例えば、カルベジロール（コレグ）、ラベタロール（ノルモジン）などの β -アドレナリン遮断薬；例えば、プラゾシン（ミニプレス）、ドキサゾシン（カルデュラ）、テラゾシン（ヒトリン）、フェノキシベンザミン（ジベンジリン）などの α_1 -アドレナリン遮断薬；例えば、グアナドレル（ヒロレル（hylorel））、グアナチジン（イスメリン）、レセルピン（セルパシル）などの末梢アドレナリン作動性ニューロン遮断薬；例えば、 α_1 -メチルドパ（アルドメット）、クロニジン（カタプレス）、グアナベンズ（ワイテンス）、グアンファシン（テネクス（tenex））などの α_2 -アドレナリン遮断薬；4）ヒドララジン（アプレソリン）、ミノキシジル（ロニトレン（lonitren））、クロニジン（カタプレス）などの血管拡張薬；5）アムロジピン（ノルバスク）、フェロジピン（プレンジル）、イスラジピン（ダイナシルク）、ニカルジピン（カルジンsr（cardine sr））、ニフェジピン（プロカルジア、アダラート）、ニソルジピン（スラー（sular））、ジルチアゼム（カルジゼム）、ベラパミル（イソプチル）などのカルシウムチャネルブロッカー；6）利尿薬、例えば、ヒドロクロロチアジド（ヒドロジウリル、ミクロジド（microzide））、クロロチアジド（ジウリル）、クロルタリドン（ハイグロトン）、インダパミド（ロゾール（lozol））、メトラゾン（ミクロクス）などのチアジド及びチアジド様薬剤；例えば、ブメタニド（ブメックス）、フロセミド（ラシックス）、エタクリン酸（エデクリン）、トルセミド（デマデックス）などのループ利尿薬；例えば、アミロライド（ミダモール（midamor））、トリウムテレン（ディレニウム（dyrenium））、スピロノラクトン（アルダクトン）、及びチアメニジン（シムコール）などのカリウム保持性利尿薬；7）メチロシン（デムセル（demser））などのチロシンヒドロキシラーゼ阻害剤；8）BMS-186716（オマパトリラート）、UK-79300（カンドキサトリル）、エカドトリル（シノルファン）、BP-1137（ファシドトリル）、UK-79300（サムパトリラート）などの中性エンドペプチダーゼ阻害剤；ならびに9）テゾセンタン（RO0610612）、A308165などのエンドセリンアンタゴニスト、からなる群から選択される化合物を指す。

【0114】

同じく本発明の目的は、式Iで示される化合物及び治療上効果的な量の抗高血圧剤を同時投与、分別投与、又は連続投与するための、上記の方法である。

【0115】

抗高血圧剤での処置も受けている患者の高血圧の治療及び予防用の医薬の製造における式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0116】

上記のとおり、式Iで示される化合物及び薬学的に許容され得るその塩は、貴重な薬理学的特性を保有する。特に、本発明の化合物は、良好なヒスタミン3受容体（H3R）アンタゴニスト及び/又はインバースアゴニストであることが見出された。

【0117】

式（I）で示される化合物の活性を測定するために、以下のテストを実施した。

【0118】

^3H -（R）-メチルヒスタミンを用いた結合アッセイ

Takahashi, K., Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218に記載されたとおり調製されたHR3-CHO膜を用いて、飽和結合実験を実施した。

【0119】

適切な量の膜（60～80 μg 蛋白質/ウェル）を、濃度を増加させた ^3H -（R）-メチルヒスタミン二塩酸塩（0.10～1.0nM）と共にインキュベートした。200倍過

10

20

30

40

50

剰の低温 (R) - メチルヒスタミン二臭化水素酸塩 (最終濃度 500 nM) を用いて、非特異的結合を測定した。室温でインキュベーションを実施した (深型ウェルプレートで3時間振とう)。各ウェルの最終容積は、250 μ lであった。インキュベーションの後、GF/Bフィルター (Tris 50 mM中の0.5% PEI 100 μ lと共に200回転で2時間振とうして予浸) で急速にろ過した。細胞採取装置を用いてろ過を行い、その後、0.5 M NaClを含む氷冷した洗浄緩衝液で、ろ過プレートを5回洗浄した。採取した後、プレートを55 で60分間乾燥させ、その後、シンチレーション液を添加して (Microscint 40、各ウェルに40マイクロール (microl))、プレートを室温で200回転で2時間振とうした後、フィルター上の放射能の量をPackardトップカウンタで測定した。

10

【0120】

結合緩衝液: 50 mM Tris-HCl pH7.4 及び 5 mM MgCl₂ · 6H₂O pH7.4。洗浄緩衝液: 50 mM Tris-HCl pH7.4、5 mM MgCl₂ · 6H₂O 及び 0.5 M NaCl pH7.4。

【0121】

H3Rインバースアゴニストの親和力の間接的測定: ヒトHR3-CHO細胞系の膜を利用して、12種の増加していく濃度 (10 μ M ~ 0.3 nMの範囲) の選択された化合物を、常に競合結合実験でテストした。適切な量の蛋白質 (例えば、KdでのRAMHの結合が約500 cpm) を、³H (R) - メチルヒスタミンの存在下 (最終濃度 1 nM = Kd)、96穴プレート中の最終容積 250 μ l中で、室温で1時間インキュベートした。200倍過剰の低温 (R) - メチルヒスタミン二臭化水素酸塩を用いて、非特異的結合を測定した。

20

【0122】

化合物は全て、一濃度を二重測定でテストした。50%を超える [³H] - RAMHの阻害を示す化合物を再度テストして、系列希釈実験でIC₅₀を決定した。Kiは、Cheng Prusoff式に基づくIC₅₀から計算した (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108)。

【0123】

本発明の化合物は、約1 nM ~ 約1000 nM、好ましくは約1 nM ~ 約100 nM、より好ましくは約1 nM ~ 約30 nMの範囲内のKi値を示した。以下の表は、本発明の選択された幾つかの化合物の測定値を示す。

30

【0124】

【表1】

	K _i (nM)
実施例 1	54.8
実施例 15	23.4
実施例 64	8.9

40

【0125】

本発明の化合物の更なる生物活性の実証を、当該技術分野で周知のインビトロ、エクスピボ、及びインビボアッセイで実行してもよい。例えば、肥満関連障害 (例えば、糖尿病、症候群 X、又はアテローム性硬化症) 及び関連障害 (例えば、高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症) を処置する薬剤の有効性を実証するために、以下のアッセイを用いてもよい。

【0126】

50

血糖値を測定する方法

db/dbマウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor, MEから入手) を、採血して (眼又は尾静脈から)、同等の平均血糖値により群分けする。それらに、試験化合物を1日1回7～14日間、経口投与する (薬学的に許容され得る担体中での胃管栄養法による)。この時点で、動物の眼又は尾静脈から再度、採血し、血糖値を測定する。

【0127】

トリグリセリド値を測定する方法

hApoA1マウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor, MEから入手) を、採血して (眼又は尾静脈から)、同等の平均血清トリグリセリド値により群分けする。それらに、試験化合物を1日1回7～14日間、経口投与する (薬学的に許容され得る担体中での胃管栄養法による)。その後、動物の眼又は尾静脈から再度、採血し、血清トリグリセリド値を測定する。

10

【0128】

HDL - コレステロール値を測定する方法

血漿HDL - コレステロール値を測定するために、hApoA1マウスを採血して、同等の平均血漿HDL - コレステロール値により群分けする。マウスに担体又は試験化合物を1日1回7～14日間経口投与し、その後、翌日に採血する。血漿のHDL - コレステロールを分析する。

【0129】

式 (I) の化合物ならびに薬学的に許容しうるその塩及びエステルは、薬剤として、例えば、経腸、非経口又は局所投与の医薬製剤の形態で使用することができる。これらは、例えば、経口的に、例としては錠剤、コーティング剤、糖衣剤、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経腸的に、例としては坐剤の剤形で、非経口的に、例としては注射用液剤又は輸液の剤形で、或いは局所的に、例としては軟膏剤、クリーム剤又は油剤の剤形で投与することができる。

20

【0130】

医薬製剤の製造は、記載された式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容されうるものを、適切であり、非毒性であり、不活性であり、治療上適合性のある固体又は液体担体材料、及び所望であれば通常の医薬佐剤と一緒にガレヌス製剤の投与形態にする、当業者に周知であろう方法により実施することができる。

30

【0131】

適切な担体材料は、無機担体材料であるばかりでなく、有機担体材料でもある。したがって、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の担体材料として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、並びに半固形及び液状ポリオールである (しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合、活性成分の性質によっては、担体は必要ない)。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖等である。注射剤に適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。坐剤に適切な担体材料は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、及び半液体又は液体ポリオールである。局所用製剤に適切な担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

40

【0132】

通常安定剤、防腐剤、湿潤剤及び乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変更する塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤、並びに酸化防止剤が医薬佐剤として考慮される。

【0133】

式 (I) の化合物の用量は、抑制されるべき疾患、患者の年齢及び個別の状態、並びに投与形態に応じて広範囲に変更でき、当然それぞれの特定の事例における個別の要件に適

50

合されるであろう。成人患者では、約1mg～約1000mg、特に約1mg～約1000mgの1日量が考慮される。投与量によっては、1日量を幾つかの投与単位で投与することが好都合である。

【0134】

医薬製剤は、好都合には、式(I)の化合物を約0.1～500mg、好ましくは0.5～100mg含有する。

【0135】

下記の実施例は、本発明を更に詳細に説明するために役立つ。しかし、これらは本発明の範囲をどのようにも制限することを意図しない。

【0136】

10

実施例

実施例1

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } プロパン - 1 - スルホンアミド

a) 工程1 : [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

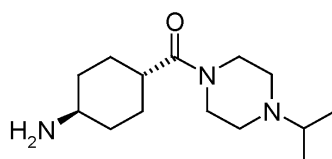
DMF 10ml中の4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - trans - シクロヘキサンカルボン酸(市販)3g(12mmol)、1 - (2 - プロピル) - ピペラジン(市販)1.74g(14mmol)、TBTU 4.75g(15mmol)及びNEt₃ 3.64g(36mmol)の混合物を室温で3時間攪拌した。蒸発後、残留物を1N NaHCO₃溶液で洗浄し、DCMで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発乾固して、標記化合物4.56g(94%)を得た。MS(m/e): 354.3(MH⁺)。 20

【0137】

b) 工程2 : trans - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン , ジヒドロクロリド (中間体 1)

【0138】

【化14】



30

【0139】

ジオキサン中の[trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル4.56g(12mmol)及び4NHCl 2.9mLの混合物を50℃で6時間攪拌し、蒸発乾固し、更に精製しないで、続く工程で使用した。MS(m/e): 254.1(MH⁺)。

【0140】

c) 工程3 : N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } プロパン - 1 - スルホンアミド

40

DCM 2ml中のtrans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン, ジヒドロクロリド32.6mg(0.1mmol)、プロパン-1-スルホンクロリド2.8mg(0.2mmol)及びNEt₃ 10.1mg(1mmol)の混合物を40℃で16時間攪拌した。蒸発後、メタノール及びDMFを加え、混合物を、アセトニトリル/水(0.1%NEt₃)の勾配で溶離する逆相分取HPLC精製に付した。合わせた生成物画分を蒸発乾固して、標記化合物13.9mg(39%)を得た。MS(m/e): 360.4(MH⁺)。

【0141】

中間体2

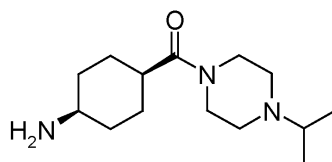
シス - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル)

50

- メタノン, ジヒドロクロリド

【0142】

【化15】



【0143】

10

a) 工程1: [シス-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

[trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成について記載した手順に従って、標記化合物を4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シス-シクロヘキサンカルボン酸(市販)及び1-(2-プロピル)-ピペラジン(市販)から合成した。MS(m/e): 354.3(MH⁺)。

【0144】

b) 工程2: シス-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン, ジヒドロクロリド

20

trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン, ジヒドロクロリドの合成について記載した手順に従って、標記化合物を[シス-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルから合成した。MS(m/e): 254.4(MH⁺)。

【0145】

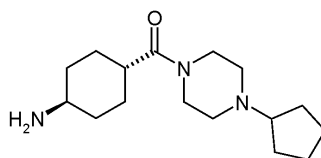
中間体3

trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン, ジヒドロクロリド

【0146】

30

【化16】



【0147】

trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン, ジヒドロクロリド(中間体1)の合成について記載した手順と同様にし、標記化合物を4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-trans-シクロヘキサンカルボン酸(市販)及びシクロペンチル-ピペラジン(市販)から調製し、続いてtert-ブチルカルボニルオキシ保護基を酸分解した。MS(m/e): 280.1(MH⁺)。

40

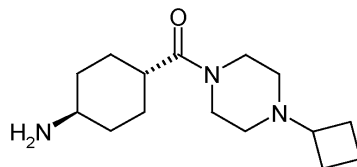
【0148】

中間体4

trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン; ジヒドロクロリド

【0149】

【化17】



【0150】

trans - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン , ジヒドロクロリド (中間体 1) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - trans - シクロヘキサンカルボン酸 (市販) 及び 1 - シクロブチル - ピペラジン (市販) から調製し、続いて tert - ブチルカルボニルオキシ保護基を酸分解した。MS (m / e) : 266 . 1 (MH⁺)。

10

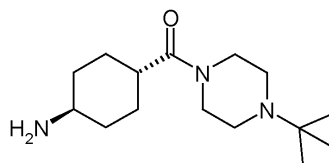
【0151】

中間体 5

trans - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - (4 - tert - ブチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; ジヒドロクロリド

【0152】

【化18】



20

【0153】

trans - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン , ジヒドロクロリド (中間体 1) の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - trans - シクロヘキサンカルボン酸 (市販) 及び 1 - tert - ブチル - ピペラジン (市販) から調製し、続いて tert - ブチルカルボニルオキシ保護基を酸分解した。MS (m / e) : 268 . 1 (MH⁺)。

【0154】

実施例 1 について記載した手順に従って、更にピペラジニル - カルボニル - シクロヘキシルスルホンアミド 誘導体を、表 1 に示すその各出発物質から合成した。表 1 は、実施例 2 ~ 実施例 4 9 を含む。

30

【0155】

【表 2】

表 1

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
2	359.5	<i>N</i> - {trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -プロパン- 2-スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び プロパン-2-スルホニルクロリド (市販)	360.4
3	360.5	<i>N</i> ^o - {trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} - <i>N</i> , <i>N</i> - ジメチルスルファミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び <i>N</i> , <i>N</i> -ジメチルアミノ- スルファモイルクロリド (市販)	361.4
4	407.6	<i>N</i> - {trans-4- [(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -2- メチルベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2-メチル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	408.4
5	411.5	2-フルオロ- <i>N</i> - {trans- 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2-フルオロ-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	412.4
6	411.5	4-フルオロ- <i>N</i> - {trans- 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-フルオロ-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	412.4
7	418.6	4-シアノ- <i>N</i> - {trans- 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-シアノ-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	419.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
8	423.6	N- {trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -4- メトキシ-ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-メトキシ-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	424.3
9	423.6	N- {trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -3- メトキシ-ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 3-メトキシ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	424.3
10	425.6	4-フルオロ-N- {trans-4- - [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - 2-メチルベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-フルオロ-2-メチル- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	426.3
11	425.6	1- (3-フルオロフェニル) - N- {trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} - メタンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び (3-フルオロフェニル) - メタンスルホニルクロリド (市販)	426.3
12	429.5	2, 4-ジフルオロ-N- {trans-4- [(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2, 4-ジフルオロ-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	430.4
13	435.6	N- {trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -2, 4, 6- トリメチル-ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2, 4, 6-トリメチル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	436.4

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
14	446	3-クロロ-4-フルオロ-N- {trans-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 3-クロロ-4-フルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	446.3
15	453.6	N- {trans-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -2, 4- ジメトキシ-ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2, 4-ジメトキシベンゼン スルホニルクロリド (市販)	454.3
16	453.6	N- {trans-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -2, 5- ジメトキシ-ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2, 5-ジメトキシベンゼン スルホニルクロリド (市販)	454.3
17	453.6	N- {trans-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -3, 4- ジメトキシ-ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 3, 4-ジメトキシベンゼン スルホニルクロリド (市販)	454.3
18	461.5	N- {trans-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -4- (トリフルオロメチル) - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-トリフルオロメチル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	462.4
19	462.4	2, 4-ジクロロ-N- {trans-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2, 4-ジクロロベンゼン スルホニルクロリド (市販)	462.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
20	462.4	3, 4-ジクロロ-N- {trans-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 3, 4-ジクロロベンゼン スルホニルクロリド (市販)	462.3
21	359.5	N- {cis-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -プロパン- 2-スルホンアミド	cis- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び プロパン-2-スルホニル クロリド (市販)	360.4
22	435.6	N- {cis-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -2, 4, 6- トリメチル-ベンゼン スルホンアミド	cis- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 2, 4, 6-トリメチル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	436.4
23	446	3-クロロ-4-フルオロ-N- {cis-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	cis- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 3-クロロ-4-フルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	446.2
24	462.4	2, 4-ジクロロ-N- {cis- 4-[(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	cis- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 2, 4-ジクロロベンゼン スルホニルクロリド (市販)	462.3
25	462.4	3, 4-ジクロロ-N- {cis- 4-[(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	cis- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 3, 4-ジクロロベンゼン スルホニルクロリド (市販)	462.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
26	447.5	3, 4, 5-トリフルオロ-N- {cis-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	cis-(4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 3, 4, 5-トリフルオロベンゼン スルホニルクロリド (市販)	448.2
27	425.6	5-フルオロ-N- {cis-4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - 2-メチルベンゼン スルホンアミド	cis-(4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 5-フルオロ-2-メチル- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	426.3
28	446	4-クロロ-2-フルオロ-N- {cis-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	cis-(4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 4-クロロ-2-フルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	446.3
29	428	2-クロロ-N- {cis-4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	cis-(4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 2-クロロ-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	428.3
30	429.5	3, 4-ジフルオロ-N- {cis-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	cis-(4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び 3, 4-ジフルオロ-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	430.4
31	475.6	N- {cis-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -1-[3- (トリフルオロメチル) フェニル] -メタンスルホン アミド	cis-(4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び (3-トリフルオロメチル- フェニル) -メタンスルホニル クロリド (市販)	476.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
32	475.6	<i>N</i> - { cis -4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -メタン スルホンアミド	cis - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び (4-トリフルオロメチル- フェニル) -メタンスルホニル クロリド (市販)	476.3
33	476.5	1- (3, 4- ジクロロフェニル) - <i>N</i> - { cis -4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -メタン スルホンアミド	cis - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体2) 及び (3, 4-ジクロロフェニル) - メタンスルホニルクロリド (市販)	476.2
34	418.6	2-シアノ- <i>N</i> - { trans -4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2-シアノ-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	419.3
35	477.5	<i>N</i> - { trans -4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼン-スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-トリフルオロメトキシ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	478.2
36	447.5	3, 4, 5-トリフルオロ- <i>N</i> - { trans -4- [(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 3, 4, 5-トリフルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	448.2
37	425.6	5-フルオロ- <i>N</i> - { trans - 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - 2-メチルベンゼン スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 5-フルオロ-2-メチル- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	426.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
38	446	4-クロロ-2-フルオロ-N- {trans-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロ ヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-クロロ-2-フルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	446.3
39	428	4-クロロ-N- {trans- 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-クロロ-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	428.3
40	428	2-クロロ-N- {trans- 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 2-クロロ-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	428.3
41	435.6	4-アセチル-N- {trans- 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-アセチル-ベンゼンスルホニル クロリド (市販)	436.4
42	429.5	3, 4-ジフルオロ-N- {trans-4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 3, 4-ジフルオロ-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	430.4
43	475.6	N- {trans-4-[(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -1-[3- (トリフルオロメチル) フェニル] -メタンスルホン アミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び (3-トリフルオロメチル- フェニル) -メタンスルホニル クロリド (市販)	476.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
44	475.6	N- (trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル) -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -メタンスルホン アミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び (4-トリフルオロメチル- フェニル) -メタンスルホニル クロリド (市販)	476.3
45	476.5	1- (3, 4- ジクロロフェニル) -N- {trans-4- [(4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} - メタンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び (3, 4-ジクロロフェニル) - メタンスルホニルクロリド (市販)	476.2
46	436.5	3-シアノ-4-フルオロ-N- [trans-4- (4- イソプロピル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 3-シアノ-4-フルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	437.1
47	450.6	N- (trans-4- [4- (4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル) - シクロヘキシルスルファモイル] -フェニル} -アセトアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-アセチルアミノ-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	451.1
48	471.6	N- [trans-4- (4- イソプロピル-ピペラジン-1- カルボニル) - シクロヘキシル] -4- メタンスルホニル- ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 4-メタンスルホニル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	472.2
49	429	6-クロロ-ピリジン-3- スルホン酸 [trans-4- (4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル) - シクロヘキシル] -アミド	trans- (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- イソプロピル-ピペラジン-1- イル) -メタノン (中間体1) 及び 6-クロロ-ピリジン-3- スルホニルクロリド (市販)	429.1

【 0 1 5 6 】

実施例 5 0

N - [trans - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキシル] - 2 , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

トルエン 2 ml 中の N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 4) 41 mg (0.1 mmol)、シアノメチレントリ - n - ブチルホスホラン 72 mg (0.3 mmol) 及びメタノール 32 mg (1 mmol) の混合物を 110 に 16 時間加熱した。蒸発後、メタノール及び DMF を加え、混合物を、アセトニトリル / 水 (0.1 % NEt₃) の勾配で分離する逆相分取 HPLC 精製に付した。合わせた生成物画分を蒸発乾固して、標記化合物 12.4 mg (29%) を得た。MS (m / e) : 422.2 (MH⁺)。

【 0157 】

実施例 50 について記載した手順に従って、更にピペラジニル - カルボニル - シクロヘキシルスルホンアミド誘導体を、表 2 に示すその各出発物質から合成した。表 2 は、実施例 51 ~ 実施例 84 を含む。

【 0158 】

【表3】

表2

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)	
51	443.6	2, 4-ジフルオロ-N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド	2, 4-ジフルオロ-N-{trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド (実施例12) 及びメタノール (市販)	444.3	10
52	449.7	N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-2, 4, 6-N-テトラメチルベンゼンスルホンアミド	N-{trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-シクロヘキシル}-2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド (実施例13) 及びメタノール (市販)	450.3	20
53	460	3-クロロ-4-フルオロ-N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド	3-クロロ-4-フルオロ-N-{trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド (実施例14) 及びメタノール (市販)	460.2	
54	475.6	N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	N-{trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-シクロヘキシル}-4-(トリフルオロメチル)-ベンゼンスルホンアミド (実施例18) 及びメタノール (市販)	476.2	30
55	476.5	3, 4-ジクロロ-N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド	3, 4-ジクロロ-N-{trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド (実施例20) 及びメタノール (市販)	476.2	40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)	
56	432.6	2-シアノ-N- [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	2-シアノ-N- {trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼンスルホンアミド (実施例34) 及びメタノール (市販)	433.3	10
57	491.6	N- [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチル-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	N- {trans-4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] -シクロヘキシル} -4-(トリフルオロメトキシ)-ベンゼンスルホンアミド (実施例35) 及びメタノール (市販)	492.4	20
58	432.6	4-シアノ-N- [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	4-シアノ-N- {trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼンスルホンアミド (実施例7) 及びメタノール (市販)	433.3	20
59	450.6	3-シアノ-4-フルオロ-N- [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド	3-シアノ-4-フルオロ-N- [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド (実施例46) 及びメタノール (市販)	451.3	30
60	449.7	N-イソプロピル-N- [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	N- {trans-4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] -シクロヘキシル} -2-メチル-ベンゼンスルホンアミド (実施例4) 及び2-プロパノール (市販)	450.3	40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
61	465.7	<i>N</i> -イソプロピル- <i>N</i> - [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> - {trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -4-メトキシベンゼンスルホンアミド (実施例8) 及び 2-プロパノール (市販)	466.3
62	471.6	2, 4-ジフルオロ- <i>N</i> -イソプロピル- <i>N</i> - [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド	2, 4-ジフルオロ- <i>N</i> - {trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼンスルホンアミド (実施例12) 及び 2-プロパノール (市販)	472.3
63	477.7	<i>N</i> -イソプロピル- <i>N</i> - [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-2, 4, 6-トリメチル-ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> - {trans-4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] -シクロヘキシル} -2, 4, 6-トリメチル-ベンゼンスルホンアミド (実施例13) 及び 2-プロパノール (市販)	478.3
64	488.1	3-クロロ-4-フルオロ- <i>N</i> -イソプロピル- <i>N</i> - [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド	3-クロロ-4-フルオロ- <i>N</i> - {trans-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼンスルホンアミド (実施例14) 及び 2-プロパノール (市販)	488.4
65	503.6	<i>N</i> -イソプロピル- <i>N</i> - [trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> - {trans-4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] -シクロヘキシル} -4-(トリフルオロメチル)-ベンゼンスルホンアミド (実施例18) 及び 2-プロパノール (市販)	504.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)	
66	460.6	2-シアノ-N-イソプロピル-N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド	2-シアノ-N-{trans-4-[4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド(実施例34)及び2-プロパノール(市販)	461.4	10
67	519.6	N-イソプロピル-N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド	N-{trans-4-[4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-シクロヘキシル}-4-(トリフルオロメトキシ)-ベンゼンスルホンアミド(実施例35)及び2-プロパノール(市販)	520.3	20
68	478.6	3-シアノ-4-フルオロ-N-イソプロピル-N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド	3-シアノ-4-フルオロ-N-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド(実施例46)及び2-プロパノール(市販)	479.2	20
69	492.7	N-(4-{イソプロピル-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-スルファモイル}-フェニル)-アセトアミド	N-{trans-4-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシルスルファモイル]-フェニル}-アセトアミド(実施例47)及び2-プロパノール(市販)	493.4	30
70	471.1	6-クロロピリジン-3-スルホン酸イソプロピル-[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	6-クロロピリジン-3-スルホン酸[trans-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド(実施例49)及び2-プロパノール(市販)	471.3	40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
71	461.7	<i>N</i> -シクロプロピルメチル- <i>N</i> - [<i>trans</i> -4-(4- イソプロピルピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]-2-メチル- ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル]- シクロヘキシル]-2-メチル- ベンゼンスルホンアミド (実施例4) 及び シクロプロピルメタノール (市販)	462.4
72	477.7	<i>N</i> -シクロプロピルメチル- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4-(4- イソプロピルピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]-4-メトキシ -ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル]-4- メトキシベンゼンスルホンアミド (実施例8) 及び シクロプロピルメタノール (市販)	478.3
73	483.6	<i>N</i> -シクロプロピルメチル- 2, 4-ジフルオロ- <i>N</i> - [<i>trans</i> -4-(4- イソプロピルピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]- ベンゼンスルホンアミド	2, 4-ジフルオロ- <i>N</i> - { <i>trans</i> -4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル}-ベンゼン スルホンアミド (実施例1 2) 及び シクロプロピルメタノール (市販)	484.3
74	489.7	<i>N</i> -シクロプロピルメチル- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4-(4- イソプロピルピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]- 2, 4, 6-トリメチル- ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル]- シクロヘキシル]-2, 4, 6- トリメチルベンゼン スルホンアミド (実施例1 3) 及び シクロプロピルメタノール (市販)	490.3
75	500.1	3-クロロ- <i>N</i> - シクロプロピルメチル-4- フルオロ- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4- (4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]- ベンゼンスルホンアミド	3-クロロ-4-フルオロ- <i>N</i> - { <i>trans</i> -4-[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル}-ベンゼン スルホンアミド (実施例1 4) 及び シクロプロピルメタノール (市販)	500.2

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
76	515.6	<i>N</i> -シクロプロピルメチル- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] -シクロヘキシル} -4-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (実施例18) 及びシクロプロピル-メタノール (市販)	516.3
77	516.5	3, 4-ジクロロ- <i>N</i> -シクロプロピルメチル- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド	3, 4-ジクロロ- <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼンスルホンアミド (実施例20) 及びシクロプロピル-メタノール (市販)	516.3
78	472.7	2-シアノ- <i>N</i> -シクロプロピル-メチル- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド	2-シアノ- <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼンスルホンアミド (実施例34) 及びシクロプロピル-メタノール (市販)	473.2
79	531.6	<i>N</i> -シクロプロピルメチル- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] -シクロヘキシル} -4-(トリフルオロメトキシ) -ベンゼンスルホンアミド (実施例35) 及びシクロプロピル-メタノール (市販)	532.3
80	489.7	4-アセチル- <i>N</i> -シクロプロピル-メチル- <i>N</i> -[<i>trans</i> -4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド	4-アセチル- <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼンスルホンアミド (実施例41) 及びシクロプロピル-メタノール (市販)	490.3

10

20

30

40

実施例 番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
81	472.7	4-シアノ-N- シクロプロピル-メチル-N- [trans-4-(4- イソプロピル-ピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]- ベンゼンスルホンアミド	4-シアノ-N- {trans-4- [(4-イソプロピルピペラジン- 1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド (実施例7) 及び シクロプロピル-メタノール (市販)	473.2
82	490.6	3-シアノ-N- シクロプロピル-メチル-4- フルオロ-N- [trans-4- (4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]- ベンゼンスルホンアミド	3-シアノ-4-フルオロ-N- [trans-4-(4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]-ベンゼン スルホンアミド (実施例46) 及び シクロプロピル-メタノール (市販)	491.3
83	525.7	N-シクロプロピルメチル- N- [trans-4-(4- イソプロピル-ピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]-4- メタン-スルホニル- ベンゼンスルホンアミド	N- [trans-4-(4- イソプロピル-ピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル]- 4-メタン-スルホニル- ベンゼンスルホンアミド (実施例48) 及び シクロプロピル-メタノール (市販)	526.3
84	483.1	6-クロロ-ピリジン-3- スルホン酸シクロプロピル- メチル- [trans-4-(4- イソプロピル-ピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]-アミド	6-クロロ-ピリジン-3- スルホン酸 [trans-4-(4- イソプロピル-ピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル]- アミド (実施例49) 及び シクロプロピル-メタノール (市販)	483.3

10

20

30

【0159】

N - { trans - 4 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル } プロパン - 1 - スルホンアミド (実施例 1) の合成について記載した手順と同様に、更にピペラジニル - カルボニル - シクロヘキシルスルホンアミド誘導体を、表3に示すその各出発物質から合成した。表3は、実施例85～実施例137を含む。

40

【0160】

【表4】

表3

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)	
85	433.6	trans-N-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び2-メチル-ベンゼンスルホンクロリド(市販)	434.3	10
86	455.6	trans-N-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンクロリド(市販)	456.3	20
87	472	trans-3-クロロ-N-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び3-クロロ-4-フルオロ-ベンゼンスルホンクロリド(市販)	472.2	30
88	487.6	trans-N-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンクロリド(市販)	488.4	30
89	503.6	trans-N-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンクロリド(市販)	504.2	40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
90	461.6	trans -4-アセチル- <i>N</i> - [4-(4-シクロペンチル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]- ベンゼンスルホンアミド	trans -(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4- シクロペンチル-ピペラジン-1- イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド(中間体3)及び 4-アセチル-ベンゼン スルホニルクロリド(市販)	462.4
91	444.6	trans -4-シアノ- <i>N</i> -[4-(4- シクロペンチル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]- ベンゼンスルホンアミド	trans -(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4- シクロペンチル-ピペラジン-1- イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド(中間体3)及び 4-シアノ-ベンゼン スルホニルクロリド(市販)	445.3
92	462.6	trans -3-シアノ- <i>N</i> -[4-(4- シクロペンチル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]-4- フルオロ-ベンゼン スルホンアミド	trans -(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4- シクロペンチル-ピペラジン-1- イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド(中間体3)及び 3-シアノ-4-フルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	463.2
93	497.7	trans - <i>N</i> -[4-(4- シクロペンチル-ピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]-4- メタンスルホニル- ベンゼンスルホンアミド	trans -(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4- シクロペンチル-ピペラジン-1- イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド(中間体3)及び 4-メタンスルホニル-ベンゼン スルホニルクロリド(市販)	498.3
94	455	trans -6-クロロ-ピリジン- 3-スルホン酸[4-(4- シクロペンチル-ピペラジン- 1-カルボニル)- シクロヘキシル]-アミド	trans -(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4- シクロペンチル-ピペラジン-1- イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド(中間体3)及び 6-クロロ-ピリジン-3- スルホニルクロリド(市販)	455.2

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
95	419.6	trans-N - [4- (4- シクロブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -2-メチル-ベンゼン スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- シクロブチル-ピペラジン-1- イル) -メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体4) 及び 2-メチル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	420.3
96	441.5	trans-N - [4- (4- シクロブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -2, 4-ジフルオロ-ベンゼン スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- シクロブチル-ピペラジン-1- イル) -メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体4) 及び 2, 4-ジフルオロ-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	442.3
97	458	trans-3-クロロ-N - [4- (4-シクロブチル- ピペラジン-1-カルボニル) - シクロヘキシル] -4- フルオロ-ベンゼン スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- シクロブチル-ピペラジン-1- イル) -メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体4) 及び 3-クロロ-4-フルオロ- ベンゼンスルホニルクロリド (市販)	458.3
98	473.6	trans-N - [4- (4- シクロブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -4-トリフルオロメチル- ベンゼンスルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- シクロブチル-ピペラジン-1- イル) -メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体4) 及び 4-トリフルオロメチル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	474.1
99	430.6	trans-2-シアノ-N - [4- (4-シクロブチル- ピペラジン-1-カルボニル) - シクロヘキシル] - ベンゼンスルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- シクロブチル-ピペラジン-1- イル) -メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体4) 及び 2-シアノ-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	431.3

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
100	489.6	trans-N- [4- (4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキシル] -4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ-シクロヘキシル) - (4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン、ジヒドロクロリド (中間体4) 及び4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンクロリド (市販)	490.2
101	447.6	trans-4-アセチル-N- [4- (4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキシル] -ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ-シクロヘキシル) - (4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン、ジヒドロクロリド (中間体4) 及び4-アセチル-ベンゼンスルホンクロリド (市販)	448.2
102	430.6	trans-4-シアノ-N- [4- (4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキシル] -ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ-シクロヘキシル) - (4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン、ジヒドロクロリド (中間体4) 及び4-シアノ-ベンゼンスルホンクロリド (市販)	431.4
103	448.6	trans-3-シアノ-N- [4- (4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキシル] -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	trans- (4-アミノ-シクロヘキシル) - (4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン、ジヒドロクロリド (中間体4) 及び3-シアノ-4-フルオロ-ベンゼンスルホンクロリド (市販)	449.1
104	462.6	trans-N- {4- [4- (4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキシル-スルファモイル] -フェニル} -アセトアミド	trans- (4-アミノ-シクロヘキシル) - (4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン、ジヒドロクロリド (中間体4) 及び4-アセチルアミノ-ベンゼンスルホンクロリド (市販)	463.4

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
105	483.6	trans-N - [4- (4- シクロブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -4-メタン-スルホニル- ベンゼン-スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- シクロブチル-ピペラジン-1- イル) -メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体4) 及び 4-メタン-スルホニル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	484.4
106	441	trans -6-クロロ-ピリジン- 3-スルホン酸 [4- (4- シクロブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -アミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- シクロブチル-ピペラジン-1- イル) -メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体4) 及び 6-クロロ-ピリジン-3- スルホニルクロリド (市販)	441.1
107	421.6	trans-N - [4- (4- <i>tert</i> - ブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -2-メチル-ベンゼン スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- <i>tert</i> - ブチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン、ジヒドロクロリド (中間体5) 及び 2-メチル-ベンゼン スルホニルクロリド (市販)	422.4
108	460.01	trans-N - [4- (4- <i>tert</i> - ブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -3-クロロ-4-フルオロ- ベンゼン-スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- <i>tert</i> - ブチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン、ジヒドロクロリド (中間体5) 及び 3-クロロ-4-フルオロ- ベンゼン-スルホニルクロリド (市販)	460.3
109	491.5 7	trans-N - [4- (4- <i>tert</i> - ブチル-ピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -4-トリフルオロメトキシ- ベンゼン-スルホンアミド	trans - (4-アミノ- シクロヘキシル) - (4- <i>tert</i> - ブチル-ピペラジン-1-イル) - メタノン、ジヒドロクロリド (中間体5) 及び 4-トリフルオロメトキシ- ベンゼン-スルホニルクロリド (市販)	492.4

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
110	432.5 9	trans-N-[4-(4-tert-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-4-シアノーベンゼン スルホンアミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド (中間体5)及び 4-シアノーベンゼン スルホニルクロリド (市販)	433.3
111	399.6	trans-チオフエン-2-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体1) 及び チオフエン-2- スルホニルクロリド (市販)	400.2
112	412.6	trans-3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体1) 及び 3,5-ジメチル- イソオキサゾール-4- スルホニルクロリド (市販)	413.2
113	428.6	trans-2,4-ジメチル-チアゾール-5-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体1) 及び 2,4-ジメチル-チアゾール- 5-スルホニルクロリド (市販)	429.3
114	434	trans-5-クロロ-チオフエン-2-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、 ジヒドロクロリド (中間体1) 及び 5-クロロ-チオフエン-2- スルホニルクロリド (市販)	434.1

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
115	446	trans-5-クロロ-1, 3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体1)及び5-クロロ-1, 3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-スルホニルクロリド(市販)	446
116	507.9	trans-5-ブromo-6-クロロ-ピリジン-3-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体1)及び5-ブromo-6-クロロ-ピリジン-3-スルホニルクロリド(市販)	475
117	512.9	trans-3-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体1)及び3-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	514
118	512.9	trans-4-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体1)及び4-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	512
119	473.4	trans-5-ブromo-ピリジン-3-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体1)及び5-ブromo-ピリジン-3-スルホニルクロリド(市販)	509.2

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
120	425.6	trans-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及びチオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	426.1
121	438.6	trans-3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-スルホン酸 [4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-スルホニルクロリド(市販)	439.2
122	460.1	trans-5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	460.2
123	472.1	trans-5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸 [4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド(市販)	472.1
124	539	trans-4-ブロモ-5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体3)及び4-ブロモ-5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	540.2

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
125	411.6	trans-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及びチオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	412.1
126	423.6	trans-2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-スルホニルクロリド(市販)	424.2
127	424.6	trans-3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-スルホニルクロリド(市販)	425.2
128	440.6	trans-2,4-ジメチル-チアゾール-5-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び2,4-ジメチル-チアゾール-5-スルホニルクロリド(市販)	441.2
129	446	trans-5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	446

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
130	458	trans-5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド(市販)	458.2
131	519.9	trans-5-ブromo-6-クロロ-ピリジン-3-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び5-ブromo-6-クロロ-ピリジン-3-スルホニルクロリド(市販)	487.1
132	524.9	trans-3-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び3-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	525.9
133	524.9	trans-4-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体4)及び4-ブromo-5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	525.9
134	413.6	trans-チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-tert-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-(4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、ジヒドロクロリド(中間体5)及びチオフェン-2-スルホニルクロリド(市販)	414.2

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
135	426.6	trans-3,5-ジメチル- イソオキサゾール-4- スルホン酸 [4-(4-tert- ブチル-ピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -アミド	trans-(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4-tert- ブチル-ピペラジン-1-イル)- メタノン、ジヒドロクロリド (中間体5)及び 3,5-ジメチル- イソオキサゾール-4- スルホンクロリド (市販)	427.2
136	448	trans-5-クロロ- チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-tert-ブチル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]-アミド	trans-(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4-tert- ブチル-ピペラジン-1-イル)- メタノン、ジヒドロクロリド (中間体5)及び 5-クロロ-チオフェン-2- スルホンクロリド (市販)	448
137	526.9	trans-3-ブromo-5- クロロ-チオフェン-2- スルホン酸 [4-(4-tert- ブチル-ピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -アミド	trans-(4-アミノ- シクロヘキシル)-(4-tert- ブチル-ピペラジン-1-イル)- メタノン、ジヒドロクロリド (中間体5)及び 3-ブromo-5-クロロ- チオフェン-2- スルホンクロリド (市販)	527.9

10

20

【0161】

N-[trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-2,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド(実施例50)の合成について記載した手順と同様にして、更にピペラジニル-カルボニル-シクロヘキシルスルホンアミド誘導体を、表4に示すその各出発物質から合成した。表4は、実施例138~実施例162を含む。

【0162】

30

【表5】

表4

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
138	489.6	trans-N -[4-(4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -2-メチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロ- エチル)-ベンゼン スルホンアミド	N-{ trans-4 -[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル)カルボニル] シクロヘキシル}-2- メチルベンゼンスルホンアミド (実施例4)及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール(市販)	490.3
139	505.6	trans-N -[4-(4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -4-メトキシ-N- (2, 2, 2-トリフルオロ- エチル)-ベンゼン スルホンアミド	N-{ trans-4 -[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル)カルボニル] シクロヘキシル}-4- メトキシベンゼンスルホンアミド (実施例8)及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール(市販)	506.2
140	511.6	trans-2, 4 -ジフルオロ-N- -[4-(4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]-N- (2, 2, 2-トリフルオロ- エチル)-ベンゼン スルホンアミド	2, 4-ジフルオロ-N-{ trans-4 - [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル]シクロヘキシル}- ベンゼンスルホンアミド (実施例12)及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール(市販)	512.2
141	517.7	trans-N -[4-(4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -2, 4, 6-トリメチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロ- エチル)-ベンゼン スルホンアミド	N-{ trans-4 -[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル)カルボニル] シクロヘキシル}-2, 4, 6- トリメチルベンゼン- スルホンアミド(実施例13)及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール(市販)	518.2
142	528	trans-3 -クロロ-4- フルオロ-N-[4-(4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -N-(2, 2, 2- トリフルオロ-エチル)- ベンゼンスルホンアミド	3-クロロ-4-フルオロ-N- { trans-4 -[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル)カルボニル] シクロヘキシル}-ベンゼン スルホンアミド(実施例14)及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール(市販)	528

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
143	543.6	trans-N -[4-(4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -N-(2, 2, 2- トリフルオロエチル)-4- トリフルオロメチル- ベンゼンスルホンアミド	N-(trans-4 -[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル)カルボニル] シクロヘキシル)-4- (トリフルオロメチル)-ベンゼン スルホンアミド (実施例 1 8) 及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール (市販)	544.2
144	544.5	trans-3, 4 -ジクロロ-N- [4-(4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]-N- (2, 2, 2-トリフルオロ- エチル)-ベンゼン スルホンアミド	3, 4-ジクロロ-N-(trans-4 - [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル]シクロヘキシル)- ベンゼンスルホンアミド (実施例 2 0) 及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール (市販)	544.2
145	500.6	trans-2 -シアノ-N-[4- (4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]-N- (2, 2, 2-トリフルオロ- エチル)-ベンゼン スルホンアミド	2-シアノ-N-(trans-4 - [(4-イソプロピルピペラジン- 1-イル)カルボニル] シクロヘキシル)-ベンゼン スルホンアミド (実施例 3 4) 及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール (市販)	501.1
146	559.6	trans-N -[4-(4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル)-シクロヘキシル] -N-(2, 2, 2- トリフルオロエチル)-4- トリフルオロメトキシ- ベンゼンスルホンアミド	N-(trans-4 -[(4- イソプロピルピペラジン-1- イル)カルボニル] シクロヘキシル)-4- (トリフルオロメトキシ)- ベンゼンスルホンアミド (実施例 3 5) 及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール (市販)	560.3
147	517.6	trans-4 -アセチル-N- [4-(4-イソプロピル- ピペラジン-1-カルボニル)- シクロヘキシル]-N- (2, 2, 2-トリフルオロ- エチル)-ベンゼン スルホンアミド	4-アセチル-N-(trans-4 - [(4-イソプロピルピペラジン- 1-イル)カルボニル] シクロヘキシル)-ベンゼン スルホンアミド (実施例 4 1) 及び 2, 2, 2-トリフルオロ- エタノール (市販)	518.1

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
148	500.6	trans -4-シアノ-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ベンゼンスルホンアミド	4-シアノ-N-{ trans -4-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド (実施例7) 及び 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (市販)	501.1
149	518.6	trans -3-シアノ-4-フルオロ-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ベンゼンスルホンアミド	3-シアノ-4-フルオロ-N-[trans -4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド (実施例4 6) 及び 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (市販)	519.2
150	532.6	trans -N-{4-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-スルファモイル}-フェニル}-アセトアミド	N-{ trans -4-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシルスルファモイル]-フェニル}-アセトアミド (実施例4 7) 及び 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (市販)	533.3
151	511	trans -6-クロロピリジン-3-スルホン酸 [4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミド	6-クロロピリジン-3-スルホン酸 [trans -4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド (実施例4 9) 及び 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (市販)	511.2
152	465.7	trans -N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2-メトキシエチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド	N-{ trans -4-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-2-メチルベンゼンスルホンアミド (実施例4) 及び 2-メトキシエタノール (市販)	466.2
153	487.6	trans -2, 4-ジフルオロ-N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2-メトキシエチル)-ベンゼンスルホンアミド	2, 4-ジフルオロ-N-{ trans -4-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド (実施例1 2) 及び 2-メトキシエタノール (市販)	488.1

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
154	493.7	trans-N- [4- (4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -N- (2-メトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル- ベンゼンスルホンアミド	N- { trans-4- [(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -2, 4, 6- トリメチルベンゼンスルホン アミド (実施例13) 及び 2-メトキシエタノール (市販)	494.3
155	504.1	trans-3-クロロ-4- フルオロ-N- [4- (4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -N- (2-メトキシエチル) -ベンゼンスルホンアミド	3-クロロ-4-フルオロ-N- { trans-4- [(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド (実施例14) 及び 2-メトキシエタノール (市販)	504.2
156	519.6	trans-N- [4- (4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -N- (2-メトキシエチル) -4-トリフルオロメチル- ベンゼンスルホンアミド	N- { trans-4- [(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] シクロヘキシル} -4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (実施例18) 及び 2-メトキシエタノール (市販)	520.3
157	520.5	trans-3, 4-ジクロロ-N- [4- (4-イソプロピル ピペラジン-1-カルボニル) - シクロヘキシル] -N- (2- メトキシエチル) - ベンゼンスルホンアミド	3, 4-ジクロロ-N- { trans- 4- [(4-イソプロピル ピペラジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - ベンゼンスルホンアミド (実施例20) 及び 2-メトキシエタノール (市販)	520.2
158	535.6	trans-N- [4- (4- イソプロピルピペラジン-1- カルボニル) -シクロヘキシル] -N- (2-メトキシエチル) -4-トリフルオロメトキシ- ベンゼンスルホンアミド	N- { trans-4- [(4- イソプロピルピペラジン-1- イル) カルボニル] - シクロヘキシル} -4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド (実施例35) 及び2- メトキシエタノール (市販)	536.3
159	493.7	trans-4-アセチル-N- [4- (4-イソプロピル ピペラジン-1-カルボニル) - シクロヘキシル] -N- (2- メトキシエチル) - ベンゼンスルホンアミド	4-アセチル-N- { trans-4- [(4-イソプロピルピペラジン- 1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} -ベンゼン スルホンアミド (実施例41) 及び 2-メトキシエタノール (市販)	494.3

10

20

30

40

番号	MW	名称	出発物質	MW 実測値 (MH ⁺)
160	476.6	trans-4-シアノ-N-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2-メトキシエチル)-ベンゼンスルホンアミド	4-シアノ-N-{trans-4-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド(実施例7)及び2-メトキシエタノール(市販)	477
161	508.7	trans-N-{4-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2-メトキシエチル)-スルファモイル}-フェニル}-アセトアミド	N-{trans-4-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシルスルファモイル]-フェニル}-アセトアミド(実施例47)及び2-メトキシエタノール(市販)	509.4
162	487.1	trans-6-クロロピリジン-3-スルホン酸[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-N-(2-メトキシエチル)-アミド	6-クロロピリジン-3-スルホン酸[trans-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-アミド(実施例49)及び2-メトキシエタノール(市販)	487.2

10

20

【0163】

実施例163

trans-4-シアノ-N-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド

a) 工程1: trans-4-(4-シアノ-ベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル

DMF 10ml中のtrans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸(市販) 2g(8.2mmol)、フェニル-メタノール(市販) 0.978g(9.0mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU) 3.16g(9.8mmol)及びNEt₃ 1.24g(12.3mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、DCM及びN₂CO₃水溶液で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、蒸発した。残留物を、室温にて4時間、ジオキサン中の4N HCl 100mlで処理した。混合物を蒸発乾固して、trans-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル(MS(m/e): 360.4(MH⁺))を得て、それを更に精製しないで使用した。DCM 150ml、続いて4-シアノ-ベンゼンスルホニルクロリド(市販) 2.95g(14mmol)及びNEt₃ 6.17g(61mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をDCM及び1N HCl水溶液で抽出し、合わせた有機相を蒸発した。残留物をメタノールから再結晶化して、標記化合物1.9g(58%)を得た。MS(m/e): 397.0(MH⁺)。 30 40

【0164】

b) 工程2: 4-シアノ-N-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド

メタノール、THF及び水の混合物中のtrans-4-(4-シアノ-ベンゼンスルホニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル1.9g(4.7mmol)及びLiOH 0.8g(1.9mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、DMF 10mL、ピペラジン0.7g(8.1mmol)、TBTU 2.87g(8.9 50

mmol) 及び NEt_3 2.26 g (22 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、蒸発乾固した。残留物を、シリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 0.3 g (16%) を得た。MS (m/e) : 377.1 (MH^+)。

【0165】

c) 工程3: trans-4-シアノ-N-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド

THF 1 mL中の4-シアノ-N-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド 0.1 g (0.26 mmol)、シクロプロパンカルボキシアルデヒド(市販) 0.022 g (0.31 mmol)、酢酸 0.159 g (2.65 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.073 g (0.34 mmol) の混合物を 80 で1時間攪拌した。混合物を、アセトニトリル及び水から形成される勾配で溶離する分取HPLCの精製に付した。生成物画分を蒸発して、標記化合物 3 mg (2.6%) を得た。MS (m/e) : 431.4 (MH^+)。

【0166】

実施例 164

trans-4-シアノ-N-{4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-シクロヘキシル}-ベンゼンスルホンアミド

trans-4-シアノ-N-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド(実施例163)の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を4-シアノ-N-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキシル]-ベンゼンスルホンアミド及びテトラヒドロ-ピラン-4-オン(市販)から調製した。MS (m/e) : 461.3 (MH^+)。

【0167】

実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠は常法により製造することができる：

成分	1錠当たり	
核：		
式(I)の化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶質セルロース	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
ポビドンK30	12.5 mg	15.0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg
ポリエチレングリコール6000	0.8 mg	1.6 mg
タルク	1.3 mg	2.6 mg
酸化鉄(黄色)	0.8 mg	1.6 mg
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg

【0168】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液で造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ120又は350 mgの核を得る。上記のフィルムコートの水溶液/懸濁液を核に塗布する。

【0169】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる：

成分	1カプセル当たり
式(I)の化合物	25.0 mg

乳糖	1 5 0 . 0 mg
トウモロコシデンブ	2 0 . 0 mg
タルク	5 . 0 mg

【 0 1 7 0 】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ 2 のカプセルに充填する。

【 0 1 7 1 】

実施例 C

注射剤は下記の組成を有することができる：

式 (I) の化合物	3 . 0 mg	
ゼラチン	1 5 0 . 0 mg	10
フェノール	4 . 7 mg	
炭酸ナトリウム	最終 pH 7 を得るため	
注射剤用水	1 . 0 ml になる量	

【 0 1 7 2 】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造できる：

カプセル内容物		
式 (I) の化合物	5 . 0 mg	
黄ろう	8 . 0 mg	
硬化大豆油	8 . 0 mg	20
部分的硬化植物油	3 4 . 0 mg	
大豆油	1 1 0 . 0 mg	
カプセル内容物の重量	1 6 5 . 0 mg	
ゼラチンカプセル		
ゼラチン	7 5 . 0 mg	
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg	
Karion 8 3	8 . 0 mg (乾物)	
二酸化チタン	0 . 4 mg	
酸化鉄黄	1 . 1 mg	

【 0 1 7 3 】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

【 0 1 7 4 】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造できる：

式 (I) の化合物	5 0 . 0 mg	
乳糖、微細粉末	1 0 1 5 . 0 mg	
微晶質セルロース (AVICEL PH 1 0 2)	1 4 0 0 . 0 mg	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 4 . 0 mg	40
ポリビニルピロリドン K 3 0	1 0 . 0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1 0 . 0 mg	
風味添加剤	1 . 0 mg	

【 0 1 7 5 】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I
C 0 7 D 261/10 (2006.01)	C 0 7 D 261/10
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/36
C 0 7 D 277/36 (2006.01)	C 0 7 D 231/18
C 0 7 D 231/18 (2006.01)	C 0 7 D 233/84
C 0 7 D 233/84 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/10
A 6 1 P 25/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/12
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 3
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04

(72)発明者 ネットコフェン、マティアス
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、リュッテヴェーク 3

(72)発明者 ロッシュ、オリヴィエ
フランス国、エフ - 6 8 2 2 0 フォルガンズブル、リュ・デ・ティユル 6

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 1 1 0 4 1 3 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)