

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-503573

(P2008-503573A)

(43) 公表日 平成20年2月7日(2008.2.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 211/24 (2006.01)</b>	C O 7 D 211/24 C S P	4 C O 5 4
<b>A61K 31/445 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/445	4 C O 6 3
<b>A61P 31/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/12	4 C O 6 4
<b>A61P 37/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02	4 C O 8 6
<b>C07D 211/96 (2006.01)</b>	C O 7 D 211/96	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-518002 (P2007-518002)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成17年6月20日 (2005. 6. 20)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月21日 (2007. 2. 21)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2005/000953		LAG
(87) 国際公開番号	W02006/001752		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成18年1月5日 (2006. 1. 5)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0401656-4	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成16年6月24日 (2004. 6. 24)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆

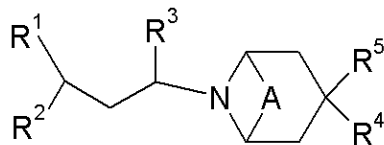
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケモカイン・レセプターCCR5のモジュレーターとしての新規ピペリジン/8-アザビシクロ  
[3. 2. 1] オクタン誘導体

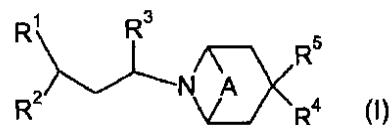
(57) 【要約】

式(I):

【化1】



(I)



(II)

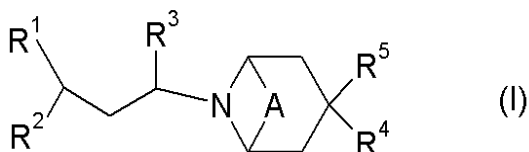
で示される化合物(ここで、R<sup>4</sup>もR<sup>5</sup>も水素ではない)  
；それを含有してなる組成物；その製造方法；および医  
療におけるその使用(例えば、温血動物のCCR5レセ  
プター活性を調節する)。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



[式中、

A は存在しないか、または  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  である ;

$R^1$  は  $\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである ;

$R^{14}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{22}$  は水素または  $\text{C}_{1-6}$  アルキルである ;

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{21}$  および  $R^{23}$  は  $\text{C}_{1-8}$  アルキル { 所望によりハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル ( 所望によりハロによって置換されている )、 $\text{C}_{5-6}$  シクロアルケニル、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールオキシまたはアリールオキシによって置換されている }、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル ( 所望によりハロまたは  $\text{C}_{1-4}$  アルキルによって置換されている )、フェニル環が縮合している  $\text{C}_{4-7}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{5-7}$  シクロアルケニル、またはヘテロシクリル ( それ自体、所望によりオキソ、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_{1-6}$  アルキル)、ハロまたは  $\text{C}_{1-4}$  アルキルによって置換されている ) であるか ; または  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{21}$  は水素でもよい ;

または  $R^{14}$  および  $R^{15}$ 、および / または  $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、一体となって、所望により窒素、酸素または硫黄原子を含む 4 員、5 員または 6 員環を形成することが可能であり、当該環は、所望によりハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{S}(\text{O})_1(\text{C}_{1-6}$  アルキル)、または  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$  アルキル) によって置換されている ;

$R^2$  はフェニルまたはヘテロアリールであり、そのどちらか一方は、所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、シアノまたは  $\text{CF}_3$  によって置換されている ;

$R^3$  は水素または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルである ;

$R^4$  はハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル) または  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) である ;

$R^5$  はアリール、 $(\text{CH}_2)_n\text{XR}^9$  または  $(\text{CH}_2)_m\text{R}^{10}$  であるか、または  $R^4$  がアルキル、 $\text{CF}_3$ 、アルコキシ ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) または  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $_2$  である場合、 $R^5$  は  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  であるか、または少なくとも 1 個の炭素原子、1 個ないし 4 個の窒素原子、および所望により 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む 5 員のヘテロシクリルでもあり得る ; 当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル ( 所望によりハロゲン、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシまたは  $\text{OH}$  によって置換されている )、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ 、( フェニル  $\text{C}_{1-2}$  アルキル )  $\text{HNC}(\text{O})$ 、またはベンジル [ 所望によりハロゲン、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル) または  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル) によって置換されている ] によって置換されている ; 該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している ; 当該縮合シクロヘキサン、ピペ

10

20

30

40

50

リジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)、または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により $C_{1-4}$  アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $CN$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)または $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル){式中のアルキルは、所望により $C_{1-4}$  アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル){式中のアルキルは所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されている；

10

XはO、 $S(O)_p$ 、 $S(O)_2NR^8$ または $NR^8S(O)_2$ である；

mおよびnは1、2または3である；

$R^6$ は水素、メチル、エチル、アリルまたはシクロプロピルである；

$R^7$ はフェニル、ヘテロアリール、フェニル $NR^{11}$ 、ヘテロアリール $NR^{11}$ 、フェニル( $C_{1-2}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-2}$ )アルキル、フェニル( $C_{1-2}$ アルキル) $NH$ またはヘテロアリール( $C_{1-2}$ アルキル) $NH$ である；ここで、 $R^7$ のフェニルおよびヘテロアリール環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $S(O)_k(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CF_3$ または $OCF_3$ によって置換されている；

20

$R^8$ および $R^{11}$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは $C_{3-7}$  シクロアルキルである；

$R^9$ はアリール、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたはヘテロシクリルである；

$R^{10}$ はアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである；

30

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、独立して、水素または $C_{1-4}$  アルキルであるか、または窒素もしくは酸素原子と一体となって、所望により $C_{1-4}$  アルキル、 $C(O)H$ 、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $SO_2(C_{1-4}$  アルキル)で置換されている5員または6員環を形成し得る；

アリール、フェニルおよびヘテロアリール部分は、独立して、所望により1つまたはそれ以上のハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $OC(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ 、 $NR^{28}C(O)R^{29}$ 、 $NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2NR^{33}R^{34}$ 、 $NR^{35}S(O)_2R^{36}$ 、 $C(O)NR^{37}R^{38}$ 、 $CO_2R^{39}$ 、 $NR^{40}CO_2R^{41}$ 、 $S(O)_qR^{42}$ 、 $OS(O)_2R^{43}$ 、 $C_{1-6}$  アルキル(所望により $S(O)_2R^{44}$ または $C(O)NR^{45}R^{46}$ によって、モノ置換されている)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ(所望により $CO_2R^{47}$ 、 $C(O)NR^{48}R^{49}$ 、シアノ、ヘテロアリールまたは $C(O)NHS(O)_2R^{50}$ によってモノ置換されている)、 $NHC(O)NHR^{51}$ 、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、フェニル、フェニル( $C_{1-4}$ )アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル $S(O)$ 、フェニル $S(O)_2$ 、フェニル( $C_{1-4}$ )アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール( $C_{1-4}$ )アルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール( $C_{1-4}$ )アルコキシによって置換されている；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分は、所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、シ

40

50

アノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $CF_3$  または  $OCF_3$  で置換されている；

特に断りのない限り、ヘテロシクリルは、所望により、 $C_{1-6}$  アルキル[所望により、フェニル{それ自体、所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、またはヘテロアリール{それ自体、所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)、または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}によって置換されている]、フェニル{所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、ヘテロアリール{所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、 $S(O)_2NR^{52}R^{53}$ 、 $C(O)R^{54}$ 、 $C(O)_2(C_{1-6}$  アルキル)(例えばtert-ブトシカルボニル)、 $C(O)_2$ (フェニル( $C_{1-2}$  アルキル))(例えばベンジルオキシカルボニル)、 $C(O)NHR^{55}$ 、 $S(O)_2R^{56}$ 、 $NHS(O)_2NHR^{57}$ 、 $NHC(O)R^{58}$ 、 $NHC(O)NHR^{59}$ または $NHS(O)_2R^{60}$ によって置換されている；ただし、これら後者4つの置換基は環窒素に結合していない；

k、l、pおよびqは、独立して、0、1または2である；

$R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{45}$ および $R^{48}$ は、独立して、水素または $C_{1-6}$  アルキルである；

$R^{25}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$ 、 $R^{58}$ 、 $R^{59}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{49}$ 、 $R^{50}$ および $R^{51}$ は、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル(所望によりハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{5-6}$  シクロアルケニル、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、ヘテロアリール、フェニル、ヘテロアリールオキシまたはフェニルオキシによって置換されている)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールである；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分は、所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $CF_3$  または  $OCF_3$  で置換されている；

$R^{25}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{57}$ 、 $R^{58}$ 、 $R^{59}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{49}$ および $R^{51}$ はさらに水素であってもよい]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩；

ただし、 $R^1$ が所望により置換されている孤立した6員のヘテロシクリルであり、 $R^4$ が $C_{1-3}$  アルキルである場合、 $R^5$ は少なくとも1個の炭素原子、1~4個の窒素原子および所望により1個の酸素もしくは硫黄原子を有し、所望により他の環が縮合している、所望により置換されている5員のヘテロシクリルではない。

#### 【請求項2】

$R^1$ が $C_{1-8}$  アルキル、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R$

$R^1$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)_2R^{23}$ 、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

$R^4$  がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)C_{1-4}$  アルキル、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル) または  $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル) であり；

$R^5$  がアリーール、 $(CH_2)_nXR^9$  または  $(CH_2)_mR^{10}$  であるか、または  $R^4$  がアルキル、 $CF_3$ 、アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) および  $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  である場合、 $R^5$  が  $NR^6C(O)R^7$  であるか、または少なくとも 1 個の炭素原子、1 個ないし 4 個の窒素原子、および所望により 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む 5 員のヘテロシクリルでもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル  $C_{1-2}$  アルキル)  $HNC(O)$ 、またはベンジル[所望によりハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル) または  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル) によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル) または  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル) によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により  $C_{1-4}$  アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、 $OH$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $CN$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル) または  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル){式中のアルキルは、所望により  $C_{1-4}$  アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  または  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル){式中のアルキルは、所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  が請求項 1 に記載のとおりであり；

アリーールおよびヘテロアリーール部分が独立して所望により請求項 1 に記載のとおり置換されている；

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

### 【請求項 3】

$R^1$  が  $C_{1-8}$  アルキル、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)_2R^{23}$ 、ヘテロシクリル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

$R^4$  がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)C_{1-4}$  アルキル、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル) または  $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル) であり；

$R^5$  がアリーール、 $(CH_2)_nXR^9$  または  $(CH_2)_mR^{10}$  であるか、または  $R^4$  がアルキル、 $CF_3$ 、アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) および  $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  である場合、 $R^5$  は  $NR^6C(O)R^7$  で

10

20

30

40

50

もよく；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  が請求項 1 に記載のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により請求項 1 に記載のとおり置換されている；

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

$R^1$  が  $C_{1-8}$  アルキル、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)_2R^{23}$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R^4$  がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)C_{1-4}$  アルキル、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)または $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)であり；

$R^5$  がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$  または  $(CH_2)_mR^{10}$  であるか、または  $R^4$  がアルキル、 $CF_3$ 、アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)および $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  である場合、 $R^5$  が $NR^6C(O)R^7$  であるか、または少なくとも 1 個の炭素原子、1 個ないし 4 個の窒素原子、および所望により 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む 5 員のヘテロシクリルでもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル $C_{1-2}$  アルキル) $HNC(O)$ 、またはベンジル[所望によりハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により $C_{1-4}$  アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、 $OH$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $CN$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)または $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル){式中のアルキルは、所望により $C_{1-4}$  アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル){式中のアルキルは、所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  が請求項 1 に記載のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により請求項 1 に記載のとおり置換されている；

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

$R^1$  が、

1 - 置換ピペリジン - 4 - イルまたは 4 - 置換ピペラジン - 1 - イル[ここで、該置換基は、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  ハロアルキル)、 $S(O)_2$  (フェニ

10

20

30

40

50

ル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$  またはフェニルである] ;  
 $NHC(O)R^{1-8}$  [ここで、 $R^{1-8}$  は $C_{1-4}$  ハロアルキル、フェニル(所望によりハロによって置換されている)または $C_{3-6}$  シクロアルキル(1個または2個のフルオロによって置換されている)である] ;

所望により $S(O)_2R^{4-2}$  (ここで、 $R^{4-2}$  は $C_{1-4}$  アルキルである)によって置換されているフェニル ; または

ヘテロシクリル

である、請求項1記載の式(I)で示される化合物。

【請求項6】

$R^2$  が、フェニル ; ハロおよび/または $CF_3$  によって置換されているフェニル ; またはハロによって置換されているチエニルである、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項7】

$R^3$  が水素である、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

Aが存在しない、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

$R^4$  がハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルまたは $C_{1-6}$  アルコキシである、請求項1ないし8のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項10】

$R^5$  が $CH_2CH_2S(O)R^9$  (ここで、 $R^9$  は請求項1に定義したとおりである)である、請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

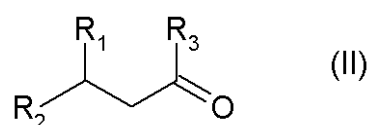
$R^5$  が $NR^6C(O)R^7$  (ここで、 $R^6$  および $R^7$  は請求項1に定義したとおりである)である、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1記載の化合物の製造法であって、

a. 式(II) :

【化2】

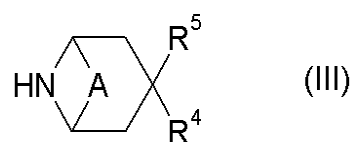


30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $R^3$  は前記定義のとおりである)

で示される化合物を式(III) :

【化3】



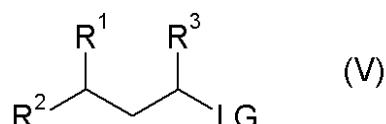
40

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$  およびAは前記定義のとおりである)

で示される化合物により、 $NaBH(OAc)_3$  の存在下に、適当な溶媒中、室温で還元的アミノ化すること ; または

b. 式(III)で示される化合物を式(V) :

【化4】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $R^3$  は前記定義のとおりであり、LGは脱離基である)

50

で示される化合物により、適当な塩基の存在下に、適当な溶媒中、適当な温度で、アルキル化すること；  
を含んでなる方法。

#### 【請求項 13】

請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含有してなる医薬組成物。

#### 【請求項 14】

医薬として使用するための請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

#### 【請求項 15】

治療に使用する医薬の製造における請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

10

#### 【請求項 16】

CCR5 が介在する疾患状態を処置する方法であって、かかる処置に必要な患者に、有効量の請求項 1 記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は医薬活性を有するヘテロ環状誘導体、かかる誘導体の製造法、かかる誘導体を含有してなる医薬組成物、およびかかる誘導体の治療薬としての使用に関わる。

20

医薬的に活性なピペリジン誘導体は WO 03 / 030898 に開示されている。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

ケモカインは、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球および好中球を炎症部位に惹きつけるために様々な細胞が放出する化学走化性サイトカインであり、また免疫系の細胞の成熟にも役割を演じている。ケモカインは、喘息およびアレルギー疾患、ならびに関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症などの自己免疫病理を含む種々の疾患および障害における免疫および炎症反応において重要な役割を果たしている。これら小型の分泌分子は保存された 4 つのシステインモチーフを特徴とする 8 ~ 14 kDa タンパク質の増殖性スーパーファミリーである。ケモカインのスーパーファミリーは特徴的な構造モチーフを示す 2 つの主要群、Cys - X - Cys (C - X - C、または ) および Cys - Cys (C - C、またはベータ) ファミリーに分類することができる。これらは NH - 近位対システイン残基間の単一アミノ酸挿入および配列類似性に基づいて識別される。

30

#### 【0003】

C - X - C ケモカインは数種の強力な好中球の誘引物質および活性化因子、例えば、インターロイキン - 8 (IL - 8) および好中球活性化ペプチド 2 (NAP - 2) を包含する。

C - C ケモカインは単球およびリンパ球の強力な誘引物質であるが、好中球のもの、例えば、ヒト単球誘引性タンパク質 1 ~ 3 (MCP - 1、MCP - 2 および MCP - 3)、RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)、エオタキシンおよびマクロファージ炎症性タンパク質 1 および 1 (MIP - 1 および MIP - 1 ) などは含まない。

40

#### 【0004】

研究によると、ケモカインの作用は G - タンパク質結合レセプターのサブファミリーが介在し、その中には、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5 および CX3CR1 と命名されるレセプターが存在することが証明されている。これらのレセプターは、これらのレセプターを調節する薬剤が上に記載した障害および疾患の処置に有用であり得ることから、医薬開発の好適な標的となる。

#### 【0005】

50



10

## 20

30

40

## 50

## 50

50

## 50



50

50

50

50

50

50

## 50

50

50

50

- 4 アルキル)C(O)C<sub>1-4</sub> アルキル、N(C<sub>1-4</sub> アルキル)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル)またはN(C<sub>1-4</sub> アルキル)C(O)O(C<sub>1-4</sub> アルキル)である；

【0009】

R<sup>5</sup> はアリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sup>9</sup> または(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup> であるか、またはR<sup>4</sup> がアルキル、CF<sub>3</sub>、アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1-4</sub> アルキル)またはC(O)N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> である場合、R<sup>5</sup> はNR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> であるか、または少なくとも1個の炭素原子、1個ないし4個の窒素原子、および所望により1個の酸素原子または硫黄原子を含む5員のヘテロシクリルでもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、C<sub>1-6</sub> アルキル(所望によりハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはOHによって置換されている)、H<sub>2</sub>NC(O)、(フェニルC<sub>1-2</sub> アルキル)HNC(O)、またはベンジル[所望によりハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、S(C<sub>1-4</sub> アルキル)、S(O)(C<sub>1-4</sub> アルキル)またはS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該5員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、S(C<sub>1-4</sub> アルキル)、S(O)(C<sub>1-4</sub> アルキル)またはS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望によりC<sub>1-4</sub> アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、OCF<sub>3</sub>、C(O)O(C<sub>1-4</sub> アルキル)、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C(O)N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> アルキル)またはN(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> によって置換されている}、C(O)(C<sub>1-4</sub> アルキル){式中のアルキルは、所望によりC<sub>1-4</sub> アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、C(O)O(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C(O)N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> またはS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル){式中のアルキルは、所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されている；

【0010】

XはO、S(O)<sub>p</sub>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup> またはNR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub> である；

mおよびnは1、2または3である；

R<sup>6</sup> は水素、メチル、エチル、アリルまたはシクロプロピルである；

R<sup>7</sup> はフェニル、ヘテロアリール、フェニルNR<sup>11</sup>、ヘテロアリールNR<sup>11</sup>、フェニル(C<sub>1-2</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-2</sub>)アルキル、フェニル(C<sub>1-2</sub> アルキル)NHまたはヘテロアリール(C<sub>1-2</sub> アルキル)NHである；ここで、R<sup>7</sup> のフェニルおよびヘテロアリール環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、S(O)<sub>k</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル)、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、NH S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> アルキル)、N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、NHC(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1-4</sub> アルキル)、NHC(O)(C<sub>1-4</sub> アルキル)、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル)、C(O)(C<sub>1-4</sub> アルキル)、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> またはOCF<sub>3</sub> によって置換されている；

R<sup>8</sup> およびR<sup>11</sup> は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>3-7</sub> シクロアルキルである；

R<sup>9</sup> はアリール、ヘテロアリール、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルまたはヘテロシクリルである；

R<sup>10</sup> はアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである；

R<sup>12</sup> およびR<sup>13</sup> は、独立して、水素またはC<sub>1-4</sub> アルキルであるか、または窒素もしくは酸素原子と一体となって、所望によりC<sub>1-4</sub> アルキル、C(O)H、C(O)(C<sub>1-4</sub> アルキル)、またはSO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> アルキル)で置換されている5員または6員環を形成し得る；

10

20

30

40

50

## 【0011】

アリール、フェニルおよびヘテロアリール部分は、独立して、所望により1つまたはそれ以上のハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、 $\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{R}^{29}$ 、 $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ 、 $\text{NR}^{35}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{39}$ 、 $\text{NR}^{40}\text{CO}_2\text{R}^{41}$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{42}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル(所望により $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{44}$ または $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ によってモノ置換されている)、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ(所望により $\text{CO}_2\text{R}^{47}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ 、シアノ、ヘテロアリールまたは $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{50}$ によってモノ置換されている)、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{51}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルコキシ、フェニル、フェニル( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル $\text{S}(\text{O})$ 、フェニル $\text{S}(\text{O})_2$ 、フェニル( $\text{C}_{1-4}$ )アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール( $\text{C}_{1-4}$ )アルコキシによって置換されている；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分は、所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{CF}_3$ または $\text{OCF}_3$ で置換されている；

10

20

## 【0012】

特に断りのない限り、ヘテロシクリルは、所望により $\text{C}_{1-6}$  アルキル[所望によりフェニル{それ自体、所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルチオ、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)または $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、またはヘテロアリール{それ自体、所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルチオ、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)または $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}によって置換されている]、フェニル{所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルチオ、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)または $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、ヘテロアリール{所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルチオ、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)または $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{54}$ 、 $\text{C}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$  アルキル)(例えばtert-ブトキシカルボニル)、 $\text{C}(\text{O})_2$ (フェニル( $\text{C}_{1-2}$  アルキル))(例えばベンジルオキシカルボニル)、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{55}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{56}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{57}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{58}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{59}$ または $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{60}$ によって置換されている；ただし、これら後者4つの置換基は環窒素に結合していない；

30

40

## 【0013】

$k$ 、 $l$ 、 $p$ および $q$ は、独立して、0、1または2である；

$\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{33}$ 、 $\text{R}^{35}$ 、 $\text{R}^{37}$ 、 $\text{R}^{40}$ 、 $\text{R}^{52}$ 、 $\text{R}^{45}$ および $\text{R}^{48}$ は、独立して、水素または $\text{C}_{1-6}$  アルキルである；

$\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{27}$ 、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{34}$ 、 $\text{R}^{36}$ 、 $\text{R}^{38}$ 、 $\text{R}^{39}$ 、 $\text{R}^{41}$ 、 $\text{R}^{42}$ 、 $\text{R}^{53}$ 、 $\text{R}^{54}$ 、 $\text{R}^{55}$ 、 $\text{R}^{56}$ 、 $\text{R}^{57}$ 、 $\text{R}^{58}$ 、 $\text{R}^{59}$ 、 $\text{R}^{60}$ 、 $\text{R}^{43}$ 、 $\text{R}^{44}$ 、 $\text{R}^{46}$ 、 $\text{R}^{47}$ 、 $\text{R}^{49}$ 、 $\text{R}^{50}$ および $\text{R}^{51}$ は、独立して、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル{所望によりハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{5-6}$  シクロアルケニル、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アル

50

キル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、ヘテロアリール、フェニル、ヘテロアリールオキシまたはフェニルオキシによって置換されている}、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールである；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分は、所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $CF_3$  または  $OCF_3$  で置換されている；

$R^{25}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{57}$ 、 $R^{58}$ 、 $R^{59}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{49}$  および  $R^{51}$  はさらに水素であってもよい]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩(ただし、 $R^1$  が所望により置換されている孤立した 6 員のヘテロシクリルであり、 $R^4$  が  $C_{1-3}$  アルキルである場合、 $R^5$  は少なくとも 1 個の炭素原子、1 ~ 4 個の窒素原子および所望により 1 個の酸素もしくは硫黄原子を有し、所望により他の環が縮合している、所望により置換されている 5 員のヘテロシクリルではない)を提供する。

#### 【0014】

本発明の特定の化合物は異なる異性体の形態で存在し得る(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体または互変異性体)。本発明はかかる異性体およびそのあらゆる比率の混合物をすべて包含する。

適切な塩は酸付加塩を含み、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩または p - トルエンスルホン酸塩である。

本発明の化合物は溶媒和物(例えば水和物)として存在可能であり、本発明はかかる溶媒和物のすべてを包含する。

#### 【0015】

アルキル基およびアルキル部分は直鎖または分枝鎖であり、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、sec - ブチルまたは tert - ブチルである。以下、メチルは時に Me と略記する。

フルオロアルキルは、例えば、1 ないし 6 個、例えば 1 ないし 3 個のフッ素原子を含み、例えば、 $CF_3$  基を含む。フルオロアルキルは、例えば、 $CF_3$  または  $CH_2CF_3$  である。

シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

#### 【0016】

アリールはフェニルおよびナフチルを含む。本発明の一側面において、アリールはフェニルである。

フェニル( $C_{1-2}$  アルキル)アルキルは、例えば、ベンジル、1 - (フェニル) - エタ - 1 - イルまたは 1 - (フェニル) - エタ - 2 - イルである。

ヘテロアリール( $C_{1-2}$  アルキル)アルキルは、例えば、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチルまたは 1 - (ピリジニル) - エタ - 2 - イルである。

フェニル( $C_{1-2}$  アルキル)NH は、例えば、ベンジルアミノである。ヘテロアリール( $C_{1-2}$  アルキル)NH は、例えば、ピリジル  $CH_2NH$ 、ピリミジニル  $CH_2NH$  またはピリジニル  $CH(CH_3)NH$  である。

#### 【0017】

ヘテロアリールは芳香族の 5 員または 6 員環であり、所望により 1 個またはそれ以上の他の環が縮合し、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含んでなるものであるか、またはその N - オキシド、またはその S - オキシドもしくは S - ジオキシドである。ヘテロアリールは、例えば、フリル、チエニル(チオフェ

ニルとしても知られる)、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、[1, 2, 4]-トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、ベンゾ[b]フリル(ベンズフリルとしても知られる)、ベンズ[b]チエニル(ベンズチエニルまたはベンズチオフェニルとしても知られる)、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、1, 2, 3-ベンズチアジアゾリル、イミダゾピリジニル(例えばイミダゾ[1, 2 a]ピリジニル)、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル、1, 2, 3-ベンズオキサジアゾリル(ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾリルとしても知られる)、2, 1, 3-ベンズチアジアゾリル、ベンゾフラザン(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾリルとしても知られる)、キノキサリニル、ピラゾロピリジン(例えば、1 H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル)、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル(例えば、[1, 6]ナフチリジニルまたは[1, 8]ナフチリジニル)、ベンゾチアジニルまたはジベンゾチオフェニル(ジベンゾチエニルとしても知られる); またはその N-オキシド、またはその S-オキシドもしくは S-ジオキシドである。ヘテロアリールはピラジニルでもよい。ヘテロアリールは、例えば、ピリジニル、ピリミジニル、インドリルまたはベンズイミダゾリルである。

10

20

30

40

50

#### 【0018】

アリールオキシはフェノキシを包含する。

ヘテロシクリルは、例えば、1個もしくは2個の窒素、酸素または硫黄原子を含有する4員、5員または6員環であり、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼチジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン-S-ジオキシド、モルホリンまたはチオモルホリン環である。

R<sup>5</sup>の5員のヘテロシクリルは、例えば、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリルまたはチアゾリルである。R<sup>5</sup>の5員のヘテロシクリルにベンゼンまたはピリジン環が縮合している場合、得られる二環は、例えば、ベンズイミダゾリル、ベンズトリアゾリルまたはイミダゾピリジニル(例えばイミダゾ[4, 5 c]ピリジニル)である。R<sup>5</sup>の5員環のヘテロシクリルに飽和シクロアルキルまたはピペリジンが縮合している場合、得られる二環は、例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-ベンズイミダゾール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3 H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジンまたは4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジンである。

#### 【0019】

本発明の特定の一側面においては、

R<sup>1</sup>がC<sub>1-8</sub>アルキル、C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、C(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、NR<sup>17</sup>C(O)R<sup>18</sup>、NR<sup>19</sup>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、NR<sup>22</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>23</sup>、アリールまたはヘテロアリールであり;

R<sup>4</sup>がハロ、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1-4</sub>アルキル)、C(O)N(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>アルキル)、N(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C(O)(C<sub>1-4</sub>アルキル)、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)、N(C<sub>1-4</sub>アルキル)C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、N(C<sub>1-4</sub>アルキル)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)またはN(C<sub>1-4</sub>アルキル)C(O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)であり;

R<sup>5</sup>がアリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sup>9</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>であるか、またはR<sup>4</sup>がアルキル、CF<sub>3</sub>、アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1-4</sub>アルキル)およびC(O)N(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>である場合、R<sup>5</sup>がNR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>であるか、または少なくとも1個の炭素原子、1個ないし4個の窒素原子、および所望により1個の酸素原子または硫黄原子を含む5員のヘテロシクリルでもあり得る; 当該ヘテロシクリルは、所望によりオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、H<sub>2</sub>NC(O)、(フェニルC<sub>1-2</sub>アルキル)HNC(O)またはベンジル[所望によりハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、S(C<sub>1-4</sub>アルキル)、S(O)(C<sub>1-4</sub>アルキル)また

は  $S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$  によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$  または  $S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$  によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により  $C_{1-4}$  アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、CN、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$  または  $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$  によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ {式中のアルキルは、所望により  $C_{1-4}$  アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$  または  $S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ {式中のアルキルは所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

$R^2$ 、 $R^3$ 、A、X、m、n、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  が本明細書に定義のとおりであり；

アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により本明細書に記載のとおり置換されている；

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0020】

他の側面において、本発明は、

$R^1$  が  $C_{1-8}$  アルキル、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)_2R^{23}$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R^4$  がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)C_{1-4} \text{ アルキル}$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$  または  $N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$  であり；

$R^5$  がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$  または  $(CH_2)_mR^{10}$  であるか、または  $R^4$  がアルキル、 $CF_3$ 、アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$  および  $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$  である場合、 $R^5$  は  $NR^6C(O)R^7$  でもよく；

$R^2$ 、 $R^3$ 、A、X、m、n、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  が本明細書に定義のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により本明細書に記載のとおり置換されている；

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0021】

さらに他の側面において、本発明は、

$R^1$  が  $C_{1-8}$  アルキル、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)_2R^{23}$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R^4$  がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)C_{1-4} \text{ アルキル}$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$  または  $N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$  であり；

$C_1 - 4$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_1 - 4$  アルキル)、 $S(O)_2(C_1 - 4$  アルキル)、 $N(C_1 - 4$  アルキル) $C(O)C_1 - 4$  アルキル、 $N(C_1 - 4$  アルキル) $S(O)_2(C_1 - 4$  アルキル)または $N(C_1 - 4$  アルキル) $C(O)O(C_1 - 4$  アルキル)であり；

$R^5$  がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$  または  $(CH_2)_mR^{10}$  であるか、または  $R^4$  がアルキル、 $CF_3$ 、アルコキシ( $C_1 - 6$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 - 4$  アルキル)および  $C(O)N(C_1 - 4$  アルキル) $_2$  である場合、 $R^5$  が  $NR^6C(O)R^7$  であるか、または少なくとも 1 個の炭素原子、1 個ないし 4 個の窒素原子、および所望により 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む 5 員のヘテロシクリルでもあり得る；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 $C_1 - 6$  アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル  $C_1 - 2$  アルキル) $HNC(O)$  またはベンジル[所望によりハロゲン、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_1 - 4$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_1 - 4$  アルキル)、 $S(O)(C_1 - 4$  アルキル)または  $S(O)_2(C_1 - 4$  アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該 5 員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の環炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_1 - 4$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_1 - 4$  アルキル)、 $S(O)(C_1 - 4$  アルキル)または  $S(O)_2(C_1 - 4$  アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により  $C_1 - 4$  アルキル{所望によりオキソ、ハロゲン、 $OH$ 、 $C_1 - 4$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、 $C(O)O(C_1 - 4$  アルキル)、 $CN$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 - 4$  アルキル)、 $C(O)N(C_1 - 4$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - 4$  アルキル)または  $N(C_1 - 4$  アルキル) $_2$  によって置換されている}、 $C(O)(C_1 - 4$  アルキル){式中のアルキルは、所望により  $C_1 - 4$  アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_1 - 4$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 - 4$  アルキル)、 $C(O)N(C_1 - 4$  アルキル) $_2$  または  $S(O)_2(C_1 - 4$  アルキル){式中のアルキルは、所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されており；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  が本明細書に定義のとおりであり；また、

ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分が独立して所望により本明細書に記載のとおり置換されている；

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0022】

別の側面において、本発明は、特に断りのない限り、

アリール、フェニルおよびヘテロアリール部分が、独立して、所望により 1 個またはそれ以上のハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(C_1 - 6$  アルキル)、 $S(O)(C_1 - 6$  アルキル)、 $S(O)_2(C_1 - 6$  アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_1 - 6$  アルキル)、 $S(O)_2N(C_1 - 6$  アルキル) $_2$ 、シアノ、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_1 - 6$  アルコキシ、 $CH_2S(O)_2(C_1 - 6$  アルキル)、 $OS(O)_2(C_1 - 6$  アルキル)、 $OCH_2$  ヘテロアリール(例えば  $OCH_2$  テトラゾリル)、 $OCH_2CO_2H$ 、 $OCH_2CO_2(C_1 - 6$  アルキル)、 $OCH_2C(O)NH_2$ 、 $OCH_2C(O)NH(C_1 - 6$  アルキル)、 $OCH_2CN$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - 6$  アルキル)、 $N(C_1 - 6$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 - 6$  アルキル)、 $C(O)N(C_1 - 6$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)[N$  結合ヘテロシクリル]、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1 - 6$  アルキル)、 $NHC(O)(C_1 - 6$  アルキル)、 $NHC(O)O(C_1 - 6$  アルキル)、 $NHS(O)_2(C_1 - 6$  アルキル)、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、フェニル、ヘテロアリール、フェニル( $C_1 - 4$  アルキル)、ヘテロアリール( $C_1 - 4$  アルキル)、 $NHC(O)$  フェニル、 $NHC(O)$  ヘテロアリール、 $NHC(O)(C_1 - 4$  アルキル)フェニル、 $NHC(O)(C_1 - 4$  アルキル)ヘテロアリール、 $NHS(O)_2$  フェニル、 $NHS(O)_2$  ヘテロアリール、 $NHS(O)_2(C_1 - 4$  アルキル)フェニル、 $NHS(O)_2(C_1 - 4$  アルキル)ヘテロアリール、 $NHC(O)NH(C_1 - 6$

アルキル)、 $\text{NHC(O)NH(C}_{3-7}\text{シクロアルキル)}$ 、 $\text{NHC(O)NHフェニル}$ 、 $\text{NHC(O)NHヘテロアリール}$ 、 $\text{NHC(O)NH(C}_{1-4}\text{アルキル)フェニル}$ または $\text{NHC(O)NH(C}_{1-4}\text{アルキル)ヘテロアリール}$ によって置換されている；ここで、前記フェニルおよびヘテロアリール基は、所望によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $\text{S(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{C(O)NH(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{C(O)N(C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{NHC(O)(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{CF}_3$ または $\text{OCF}_3$ によって置換されている；

本発明化合物を提供する。

#### 【0023】

別の側面において、本発明は、特に断りのない限り、

アリール、フェニルおよびヘテロアリール部分が、独立して、所望により1個またはそれ以上のハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $\text{S(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{C(O)NH(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{NHC(O)(C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル)}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ または $\text{OCF}_3$ によって置換されている；

本発明化合物を提供する。

#### 【0024】

さらに別の側面において、本発明は、

ヘテロシクリルが、所望により $\text{C}_{1-6}$ アルキル[所望によりフェニル{それ自体、所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C(O)NH}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルチオまたは $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ によって置換されている}またはヘテロアリール{それ自体、所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C(O)NH}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルチオまたは $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ によって置換されている}によって置換されている]、フェニル{所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C(O)NH}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルチオまたは $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ によって置換されている}、ヘテロアリール{所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C(O)NH}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルチオまたは $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ によって置換されている}、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $\text{C(O)R}^{54}$ 、 $\text{C(O)NHR}^{55}$ または $\text{S(O)}_2\text{R}^{56}$ (ここで、 $\text{R}^{52}$ 、 $\text{R}^{53}$ 、 $\text{R}^{54}$ 、 $\text{R}^{55}$ および $\text{R}^{56}$ は、独立して、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、また $\text{R}^{52}$ 、 $\text{R}^{53}$ および $\text{R}^{55}$ は水素でもよい)によって置換されている(例えば存在する場合は環窒素原子上で一置換されている)、

本発明化合物を提供する。

#### 【0025】

本発明のさらなる側面においては、Aは存在しない。

本発明のなおさらなる側面において、 $\text{R}^1$ は $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C(O)NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C(O)}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{C(O)R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{19}\text{C(O)NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{NR}^{22}\text{C(O)}_2\text{R}^{23}$ 、アリールまたはヘテロアリールである。

本発明の別の側面において、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{22}$ は水素または $\text{C}_{1-4}$ アルキル(例えば、メチル)である。なお別の側面において、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{22}$ は水素である。

本発明のさらなる側面において、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ および $\text{R}^{23}$ は $\text{C}_{1-8}$ アルキル{所望によりハロ、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ ハロアルコキシ

10

20

30

40

50



、 $C_{3-6}$  シクロアルキル(所望によりハロによって置換されている)、 $C_{5-6}$  シクロアルケニル、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、ヘテロアリール、フェニル、ヘテロアリールオキシまたはアリールオキシ(例えば、フェノキシ)によって置換されている}、フェニル、ヘテロアリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル(所望によりハロまたは $C_{1-4}$  アルキルによって置換されている)、フェニル環が縮合している $C_{4-7}$  シクロアルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルケニル、またはヘテロシクリル{それ自体、所望によりオキソ、 $C(O)(C_{1-6}$  アルキル)、 $S(O)_k(C_{1-4}$  アルキル)、ハロまたは $C_{1-4}$  アルキルによって置換されている}である； $k$  は0、1または2である；または、 $R^{14}$  および $R^{15}$ 、および/または $R^{20}$  および $R^{21}$  が一体となって、所望により窒素、酸素または硫黄原子を含む4員、5員または6員環を形成してもよい；当該環は、所望により $C_{1-6}$  アルキルまたは $C(O)(C_{1-6}$  アルキル)によって置換されている。

10

## 【0026】

本発明のさらに別の側面において、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{21}$  および $R^{23}$  は $C_{1-8}$  アルキル(所望によりハロ(例えばフルオロ)によって置換されている)、フェニル(所望により上に示したとおり置換されている)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル(所望によりハロ(例えばフルオロ)によって置換されている)またはC結合窒素含有ヘテロシクリル(環の窒素上で所望により置換されている)である。

さらなる側面において、 $R^1$  は $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、フェニルまたはヘテロシクリルである；ここで、 $R^{18}$  は上記定義のとおりであり、フェニルおよびヘテロシクリルは所望により上記と同様に置換されている。例えば、 $R^{17}$  は水素である。

20

## 【0027】

本発明のさらに別の側面において、 $R^{18}$  は $C_{1-8}$  アルキル(所望によりハロ(例えばフルオロ)によって置換されている)(例えば $CF_3CH_2$ を形成する)、フェニル(所望により上記の置換基によって置換されている)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル(所望によりハロ(例えばフルオロ)によって置換されている)(例えば1,1-ジフルオロシクロヘキサ-4-イルを形成する)またはC結合窒素含有ヘテロシクリル(例えば環の窒素上で所望により置換されているテトラヒドロピランまたはピペリジン)である。

別の側面において、本発明は $R^{18}$  が $C_{1-8}$  アルキル(所望によりハロ(例えばフルオロ)によって置換されている)(例えば $CF_3CH_2$ を形成する)、フェニル(所望によりハロによって置換されている)または $C_{5-6}$  シクロアルキル(所望によりハロ(例えばフルオロ)によって置換されている)(例えば、1,1-ジフルオロシクロヘキサ-4-イルを形成する)である本発明化合物を提供する。

30

## 【0028】

本発明のさらなる側面において、ヘテロシクリルは、所望により $C_{1-6}$  アルキル[所望によりフェニル{それ自体、所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオまたは $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}またはヘテロアリール{それ自体、所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオまたは $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}]によって置換されている]、フェニル{所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオまたは $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、ヘテロアリール{所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルチオまたは $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている}、 $S(O)_2NR^{52}R^{53}$ 、 $C(O)R^{54}$ 、 $C(O)NHR^{55}$ または $S(O)_2R^{56}$ によって置換されている(例えば存在する場合は、環窒素原子上で一置換されている)；ここで、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$  および $R^{56}$  は、独立して、水素または $C_{1-6}$  アルキルである。

40

## 【0029】

50

本発明のなおさらなる側面において、 $R^1$ は $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)_2R^{23}$ 、所望により置換されているヘテロシクリル、所望により置換されているアリールまたは所望により置換されているヘテロアリールである；ここで、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は上記定義のとおりである；また、所望の置換基は上記定義のとおりである。

本発明のさらに別の側面において、 $R^1$ は所望により置換されているアリール(例えば所望により置換されているフェニル)または所望により置換されているヘテロアリールである；ここで、所望の置換基は上に示したとおりである。

#### 【0030】

本発明のさらなる側面において、 $R^1$ が所望により置換されているヘテロシクリルである場合、該ヘテロシクリルは、例えば、所望により置換されているテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンまたはアゼチジンである。もう一つの側面において、 $R^1$ が所望により置換されているヘテロシクリルである場合、該ヘテロシクリルは所望により置換されているピペリジン、ピペラジン、ピロリジンまたはアゼチジンである(例えば所望により置換されているピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 3 - イル、アゼチジン - 1 - イルまたはアゼチジン - 3 - イル)。

#### 【0031】

本発明のなおさらなる側面において、 $R^1$ のヘテロシクリル(例えば、上記の環)には、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル{所望によりハロ(例えば、フルオロ)、 $C_{1-4}$ アルキル(例えば、メチル)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(例えば、メトキシ)、 $CF_3$ または $OCF_3$ によって置換されている}、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)(例えば、 $S(O)_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_2CH_3$ または $S(O)_2CH(CH_3)_2$ )、 $S(O)_2(C_{1-4}$ フルオロアルキル)(例えば、 $S(O)_2CF_3$ または $S(O)_2CH_2CF_3$ )、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2$ フェニル{所望によりハロ(例えば、クロロ)、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)(例えば、 $S(O)_2CH_3$ または $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ )または $S(O)_2(C_{1-4}$ フルオロアルキル)(例えば、 $S(O)_2CH_2CF_3$ )によって置換されている(例えばモノ置換されている)}、ベンジル{所望によりハロ(例えばクロロまたはフルオロ)、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ(例えばメトキシ)、 $CF_3$ または $OCF_3$ によって置換されている}、 $C(O)H$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、ベンゾイル{所望によりハロ(例えば、クロロまたはフルオロ)、 $C_{1-4}$ アルキル(例えば、メチル)、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $CF_3$ または $OCF_3$ によって置換されている}、 $C(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)または $C(O)NH$ フェニル{所望によりハロ(例えば、フルオロ)、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $CF_3$ または $OCF_3$ によって置換されている}によってモノ置換されている。なおさらなる側面において、当該ヘテロシクリルは4 - 置換ピペリジン - 1 - イル、1 - 置換ピペリジン - 4 - イル、4 - 置換ピペラジン - 1 - イル、3 - 置換ピロリジン - 1 - イル、1 - 置換ピロリジン - 3 - イル、3 - 置換アゼチジン - 1 - イルまたは1 - 置換アゼチジン - 3 - イルである(例えば、当該置換基がこの段落の始めに示したものである場合)。別の側面において、当該ヘテロシクリルは1 - 置換ピペリジン - 4 - イルまたは4 - 置換ピペラジン - 1 - イルである；ここで、該置換基は $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ ハロアルキル)、 $S(O)_2$ (フェニル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ またはフェニルである。

#### 【0032】

本発明の別の側面において、 $R^1$ はピペリジニルまたはピペラジニル(例えばピペリジン - 4 - イルまたはピペラジン - 1 - イル)であり、そのいずれかはフェニル、 $S(O)_2R^{42}$ (ここで、 $R^{42}$ は $C_{1-4}$ アルキル(例えばメチルまたはエチル)、フェニルまたは $CF_3$ である)または $S(O)_2NR^{33}R^{34}$ (ここで、 $R^{33}$ および $R^{34}$ は、独立して、 $C_{1-4}$ アルキル(例えばメチル)である)によってN置換されている。

本発明のさらに別の側面において、 $R^1$ は $NHC(O)R^{18}$ である；ここで、 $R^{18}$ は

$C_{1-4}$  ハロアルキル(例えば、 $CH_2CF_3$  または  $CH_2CH_2CF_3$  などの  $C_{1-4}$  フルオロアルキル)、フェニル(所望によりハロによって置換されている)または  $C_{3-6}$  シクロアルキル(1個または2個のフルオロによって置換されている)である。

本発明のさらなる側面において、 $R^1$  は所望により  $S(O)_2R^{4,2}$  によって置換されているフェニルである(ここで、 $R^{4,2}$  は  $C_{1-4}$  アルキル(例えばメチル)である)。

本発明のなおさらなる側面において、 $R^1$  は所望により  $CF_3$  によって置換されているヘテロアリール(例えばピリジニル)である。

本発明のもう一つの側面において、 $R^1$  はヘテロシクリル(例えばテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランまたはテトラヒドロチオピラン-S-ジオキシド)である。

#### 【0033】

さらなる側面において、本発明は、

$R^1$  が1-置換ピペリジン-4-イルまたは4-置換ピペリジン-1-イルである；ここで、該置換基は  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  ハロアルキル)、 $S(O)_2$  (フェニル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$  アルキル)<sub>2</sub> またはフェニル； $NHC(O)R^{1,8}$  {ここで、 $R^{1,8}$  は  $C_{1-4}$  ハロアルキル、フェニル(所望によりハロによって置換されている)または  $C_{3-6}$  シクロアルキル(1個または2個のフルオロによって置換されている)；所望により  $S(O)_2R^{4,2}$  によって置換されているフェニル(ここで、 $R^{4,2}$  は  $C_{1-4}$  アルキルである)；または、ヘテロシクリル(例えばテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランまたはテトラヒドロチオピラン-S-ジオキシド)である}である、化合物を提供する。

もう一つの側面において、本発明は  $R^2$  がフェニルまたはヘテロアリール(例えばチエニル)であり、そのいずれかは、所望によりハロ(例えばクロロまたはフルオロ)、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $CF_3$  によって置換されている。

#### 【0034】

本発明のさらに別の側面において、 $R^2$  はフェニル；ハロ(例えばクロロまたはフルオロ)および/または  $CF_3$  によって置換されているフェニル(例えば3位、または3位および5位)；またはハロ(例えばクロロまたはフルオロ)によって置換されているチエニルである。

本発明のさらなる側面において、 $R^2$  はフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニルまたは3,5-ジフルオロフェニルである。本発明のなおさらなる側面において、 $R^2$  はフェニル、3-フルオロフェニルまたは3,5-ジフルオロフェニルである。

本発明のもう一つの側面において、 $R^3$  は水素またはメチルである。本発明のさらなる側面においては、 $R^3$  が  $C_{1-4}$  アルキル(例えばメチル)である場合、 $R^3$  が結合する炭素はRの絶対配置を有する。本発明のさらに別の側面において、 $R^3$  は水素である。

さらなる側面において、本発明は  $R^5$  がアリール、 $(CH_2)_nXR^9$  または  $(CH_2)_mR^{1,0}$  であるか、または  $R^4$  がアルキル、 $CF_3$ 、アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)または  $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル)<sub>2</sub> である場合、 $R^5$  は  $NR^6C(O)R^7$  でもよい。

本発明のさらなる側面において、 $R^5$  は  $CH_2CH_2S(O)_2R^9$  である。

もう一つの側面において、本発明は、 $R^9$  が所望により置換されているアリール(例えばフェニル)または所望により置換されているヘテロアリール(例えばピリジル、イミダゾリルまたは1,3,4-チアジアゾール)である(所望の置換基は上記のものから選択される)化合物を提供する。

#### 【0035】

さらに別の側面において、本発明は、

$R^9$  が、所望により1個またはそれ以上のハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(C_{1-6}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-6}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-6}$  アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $CH_2S(O)_2(C_{1-6}$  アルキル)、 $OS(O)_2(C_{1-6}$  アルキル)、

- 6 アルキル)、 $\text{OCH}_2$ ヘテロアリール(例えば $\text{OCH}_2$ テトラゾリル)、 $\text{OCH}_2\text{CO}$   
 $\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2$ ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$   
 ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}$  ア  
 ルキル) $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$  アルキル)  
 $_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2$ ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})$   
 $\text{O}(\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{NHS}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2$   
 $\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、ヘテロアリールまたはヘテロアリール( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)  
 によって置換されているフェニルである；ここで、前記ヘテロアリール基は、所望により  
 ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})$   
 $_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$   
 ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$   
 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2$ (  
 $\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{NHS}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)  
 、 $\text{CF}_3$ または $\text{OCF}_3$ によって置換されている{また、本発明のさらなる側面において  
 、前記ヘテロアリール基(例えばテトラゾリル)は、所望により $\text{C}_{1-4}$  アルキルによって  
 置換されている}、

本発明化合物を提供する。

#### 【0036】

さらなる側面において、本発明は、 $\text{R}^9$ が、所望によりハロゲン(例えばクロロまたは  
 フルオロ)、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル{ $\text{S}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)または $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (  
 $\text{C}_{1-4}$  アルキル)によってモノ置換されている}、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$  ア  
 ルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{OS}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{OCH}_2\text{CO}$   
 $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2$ -テトラゾリル(それ自体、所望により $\text{C}_{1-4}$  アルキルによって置換さ  
 れている)、カルボキサミドまたはテトラゾリル(それ自体、所望により $\text{C}_{1-4}$  アルキル  
 によって置換されている)によって置換されているフェニルである、本発明化合物を提供  
 する。

さらに別の側面において、本発明は、 $\text{R}^9$ がアリールまたはヘテロアリールであり、そ  
 れぞれは所望により $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ または $\text{C}_{1-6}$  アルキル{ $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{44}$ または $\text{C}$ (  
 $\text{O})\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ によってモノ置換されている}によって置換されている；ここで、 $\text{R}^{43}$   
 $^3$ 、 $\text{R}^{44}$ 、 $\text{R}^{45}$ および $\text{R}^{46}$ は上記定義のとおりである、本発明化合物を提供する。

#### 【0037】

さらなる側面において、本発明は、 $\text{R}^9$ がフェニル{所望によりハロゲン(例えばクロロ  
 またはフルオロ)、シアノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$  アルキ  
 ル)、 $\text{S}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)、 $\text{OS}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)またはカルボキサミ  
 ドによって置換されている}、 $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル(例えばシクロヘキシル)、ピリジ  
 ル(所望により $\text{C}_{1-4}$  アルキルによって置換されている)、イミダゾリル(所望により $\text{C}$   
 $_{1-4}$  アルキルによって置換されている)または1,3,4-チアジアゾリル(所望により $\text{C}$   
 $_{1-4}$  アルキルによって置換されている)である、本発明化合物を提供する。

さらなる側面において、本発明は、 $\text{R}^9$ がフェニル{所望により $\text{S}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アル  
 キル)(例えば $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$ 、例えば4位で)、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ(例えば $\text{CH}_3\text{O}$ 、例  
 えば、4位で)、 $\text{OS}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_{1-4}$  アルキル)(例えば $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、例えば4位で)  
 、ハロゲン(例えばクロロまたはフルオロ)またはシアノによって置換されている}である  
 、本発明化合物を提供する。

#### 【0038】

本発明のもう一つの側面において、 $\text{R}^5$ は、 $(\text{CH}_2)_m\text{R}^{10}$ である。

さらなる側面において、本発明は $\text{R}^{10}$ が所望により置換されているフェニルである本  
 発明化合物を提供する。

なおさらなる側面において、 $\text{R}^{10}$ は、所望によりハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$   
 アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_s(\text{C}_{1-4}$  アルキル)、ニトロ、シアノまたは $\text{CF}_3$ によって置換さ  
 れているフェニルである；ここで、 $s$ は0、1または2である。

## 【0039】

もう一つの側面において、本発明は、 $R^4$  がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{4-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)C_{1-4}$  アルキル、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、または $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)である化合物を提供する。

本発明のさらに別の側面において、 $R^4$  はハロ(例えばフルオロ)、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル(例えばメチルまたはエチル)または $C_{1-6}$  アルコキシ(例えばメトキシ)である。

本発明のもう一つの側面において、 $R^4$  はハロ(例えばフルオロ)、ヒドロキシ、 $C_{4-6}$  アルキルまたは $C_{1-6}$  アルコキシ(例えばメトキシ)である。

## 【0040】

本発明のさらに別の側面において、 $R^5$  はアリール、 $(CH_2)_nXR^9$  または $(CH_2)_mR^{10}$  であるか、または $R^4$  がアルキル、 $CF_3$ 、アルコキシ( $C_{1-6}$ )アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)または $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  である場合、 $R^5$  は $NR^6C(O)R^7$  であるか、または少なくとも1個の炭素原子、1個ないし4個の窒素原子、および所望により1個の酸素もしくは硫黄原子を含む5員のヘテロシクリルである；当該ヘテロシクリルは、所望によりオキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $H_2NC(O)$ 、(フェニル $C_{1-2}$  アルキル) $HNC(O)$ 、またはベンジル[これは、所望によりハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている]によって置換されている；該5員のヘテロシクリルには、所望によりシクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環が縮合している；当該縮合シクロヘキサン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環の炭素原子は、所望によりハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $S(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)(C_{1-4}$  アルキル)または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている；また、縮合ピペリジン環の窒素は、所望により $C_{1-4}$  アルキル{これは、所望によりオキソ、ハロゲン、 $OH$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $CN$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)または $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  によって置換されている}、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル){ここで、該アルキルは所望により $C_{1-4}$  アルコキシまたはフルオロによって置換されている}、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  または $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル){ここで、該アルキルは所望によりフルオロによって置換されている}によって置換されている。

## 【0041】

本発明のさらなる側面において、 $R^5$  は $NR^6C(O)R^7$  である。

なおさらなる側面において、本発明は $R^6$  がエチルである本発明化合物を提供する。

本発明のもう一つの側面において、 $R^7$  はフェニル( $C_{1-2}$ )アルキル、フェニル( $C_{1-2}$  アルキル) $NH$ 、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール( $C_{1-2}$ )アルキルである；ここで、該フェニルおよびヘテロアリール環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $S(O)_kC_{1-4}$  アルキル、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CF_3$  または $OCF_3$  によって置換されている；また、 $R^{12}$  および $R^{13}$  は、独立して、水素または $C$

$C_{1-4}$  アルキルであるか、または窒素もしくは酸素原子と一体となって、所望により  $C_{1-4}$  アルキル、 $C(O)H$  または  $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$  で置換されている 5 員または 6 員環を形成し得る；また、 $k$  は 0、1 または 2 である (例えば、2)。

#### 【0042】

もう一つの側面において、本発明は、 $R^7$  がフェニル ( $C_{1-2}$  アルキル) またはフェニル ( $C_{1-2}$  アルキル)  $NH$  である；ここで、 $R^7$  の該フェニル環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $S(O)_k C_{1-4}$  アルキル、 $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、 $NHS(O)_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CF_3$  または  $OCF_3$  によって置換されている； $R^{12}$  および  $R^{13}$  は独立して、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであるか、または窒素もしくは酸素原子と一体となって、所望により  $C_{1-4}$  アルキル、 $C(O)H$  または  $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$  で置換されている 5 員または 6 員環を形成し得る；また、 $k$  は 0、1 または 2 である、本発明化合物を提供する。

10

#### 【0043】

もう一つの側面において、 $R^7$  はフェニルまたはベンジルである；ここで、芳香環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $S(O)_k C_{1-4}$  アルキル、 $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、 $NHS(O)_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CF_3$  または  $OCF_3$  によって置換されている； $k$  は 0、1 または 2 である；また、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は独立して、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであるか、または窒素もしくは酸素原子と一体となって、所望により  $C_{1-4}$  アルキル、 $C(O)H$  または  $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$  で置換されている 5 員または 6 員環を形成し得る。

20

#### 【0044】

さらなる側面において、 $R^7$  はフェニル、ベンジルまたは  $NHCH_2$  フェニル (例えばベンジル) である；ここで、該フェニル環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $S(O)_2 C_{1-4}$  アルキル、 $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、 $NHS(O)_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CF_3$  によって置換されている；また、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、独立して、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

30

さらにもう一つの側面において、 $R^7$  はベンジルまたは  $NHCH_2$  フェニル (例えばベンジル) である；ここで、フェニル環は、所望によりハロ (例えばフルオロ、クロロまたはブromo)、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル (例えばメチル)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (例えばメトキシ) または  $S(O)_2 C_{1-4}$  アルキル (例えば  $S(O)_2 CH_3$ ) によって置換されている。

40

#### 【0045】

なおさらなる側面において、 $R^7$  はフェニル、ベンジルまたは  $NHCH_2$  フェニルである；ここで、該フェニル環は、 $S(O)_2 C_{1-4}$  アルキルによって (例えばパラ位で) 置換されている；また、該環は、所望によりハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{1-4}$  アルコキシによってさらに置換されている。

もう一つの側面において、 $R^7$  はベンジルである；ここで、該フェニル環は、 $S(O)_2 C_{1-4}$  アルキル (例えば  $S(O)_2 CH_3$ ) によって (例えばパラ位で) 置換されている； $R^7$  は、例えば、 $CH_2(4-S(O)_2 CH_3-C_6H_4)$  である。

#### 【0046】

さらに別の側面において、 $R^5$  は、上記のとおり置換されている 1, 2, 4 - トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、イミダゾリルまたは 1, 2, 3 - トリアゾ

50

リルである。さらなる側面において、 $R^5$  は 1, 2, 4 - トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズトリアゾリルまたはイミダゾピリジニル(例えばイミダゾ[4, 5 c]ピリジニル)であり、それぞれは非置換であるか、または 1 個または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル(例えば、メチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル)、 $CF_3$ 、 $OH$ (互変異性化してケト型となり得る)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$ (フェニル( $C_{1-2}$  アルキル))、またはフェニル( $C_{1-2}$  アルキル)の、同一または異なる基によって置換されている；ここで、前記フェニル( $C_{1-2}$  アルキル)基のフェニルは、所望によりハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノまたは  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)によって置換されている。

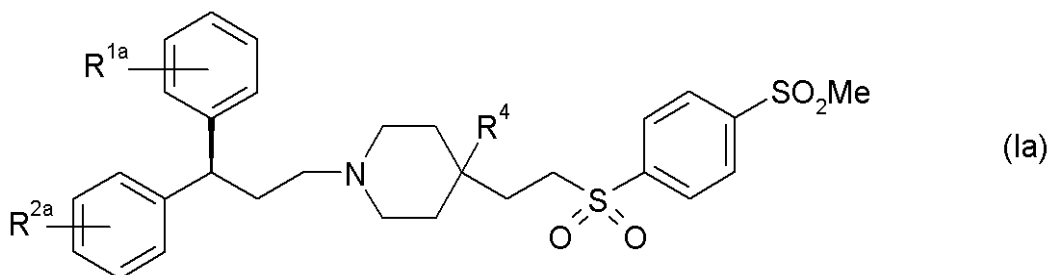
## 【0047】

さらなる側面において、本発明は、 $A$  が存在せず、 $R^1$  がフェニル[所望により  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)(例えば  $S(O)_2CH_3$ )によって置換されている]、 $NHC(O)(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)$ 、ピペリジン - 4 - イル[ $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)(例えば  $S(O)_2CH_3$ )によって  $N$  置換されている]、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロピラニル -  $S$  - ジオキシドである； $R^2$  はフェニルまたは所望によりハロ(例えばフルオロ)によって置換されているフェニルである； $R^3$  は水素である； $R^4$  はハロ(例えばフルオロ)、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル(例えばメチルまたはエチル)または  $C_{1-6}$  アルコキシ(例えばメトキシ)である； $R^5$  はフェニル(所望によりハロ(例えばクロロ)によって置換されている)、 $CH_2CH_2S(O)_2R^9$  または  $NHC(O)R^7$  である； $R^7$  は、所望により  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)(例えば  $S(O)_2CH_3$ )によって置換されている  $CH_2$  フェニルである；また、 $R^9$  は、所望により  $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)(例えば  $S(O)_2CH_3$ )によって置換されているフェニルである。

## 【0048】

なおさらなる側面において、本発明は、式(I a)：

## 【化2】



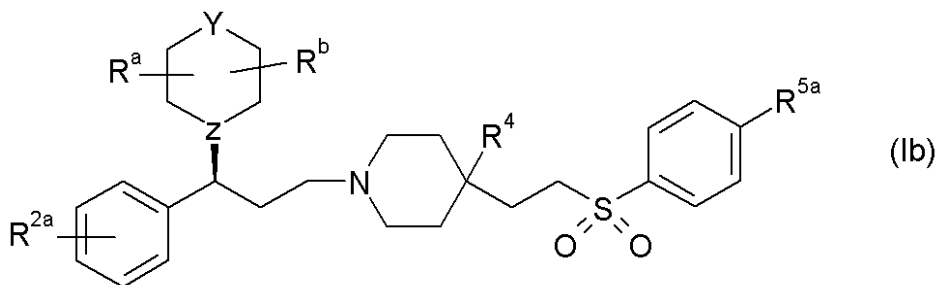
[式中、 $R^4$  は上記定義のとおりである； $R^{1a}$  は 1 つまたはそれ以上の同一または異なる上記定義のフェニル置換基である；また、 $R^{2a}$  は 1 個または 2 個のハロゲン原子(例えばフルオロ)または  $CF_3$  基である。]

で示される化合物を提供する。

## 【0049】

もう一つの側面において、本発明は、式(I b)：

## 【化3】



[式中、 $R^{2a}$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである； $R^a$  および  $R^b$  は、独立して、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである； $Y$  は酸素、硫黄、二酸化硫黄または  $N(S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル))である。]

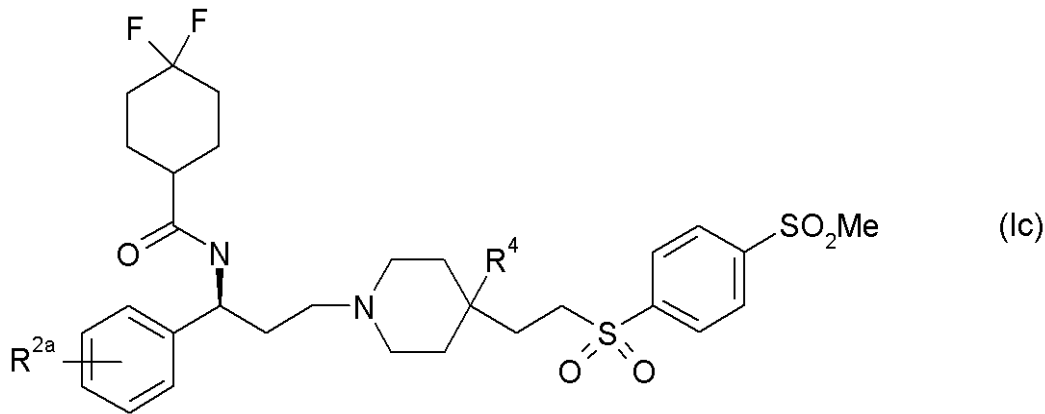
- 4 アルキル))である; ZはCH、NまたはC(C<sub>1</sub>-4 アルキル)(例えば、ZはCHである); また、R<sup>5a</sup>はS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-4 アルキル)またはC<sub>1</sub>-4 アルコキシ(例えば、R<sup>5a</sup>はS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である)である。]

で示される化合物を提供する。

【0050】

さらに別の側面において、本発明は、式(Ic):

【化4】



10

[式中、R<sup>2a</sup>およびR<sup>4</sup>は上記定義のとおりである]

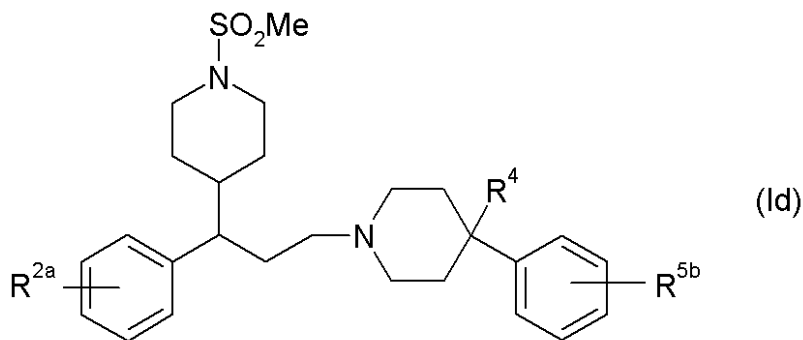
20

で示される化合物を提供する。

【0051】

さらなる側面において、本発明は、式(Id):

【化5】



30

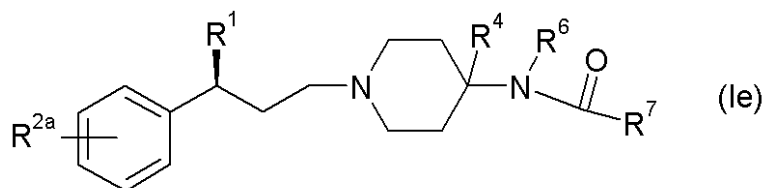
[式中、R<sup>2a</sup>およびR<sup>4</sup>は上記定義のとおりである; また、R<sup>5b</sup>は1つまたはそれ以上の同一または異なる上記定義のフェニル置換基である]

で示される化合物を提供する。

【0052】

なおさらなる側面において、本発明は、式(Ie):

【化6】



40

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は上記定義のとおりである]

で示される化合物を提供する。

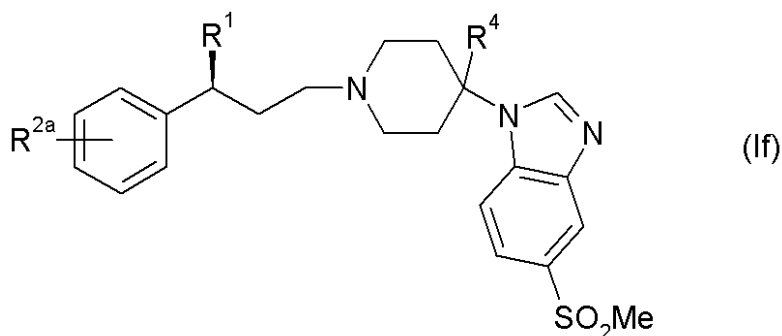
【0053】

もう一つの側面において、本発明は、式(I f):

50



## 【化 7】



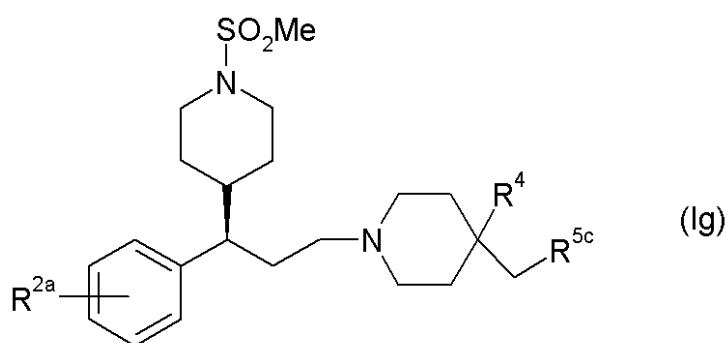
10

[式中、 $R^1$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)_2R^{23}$ 、アリールまたはヘテロアリールである；また、 $R^{2a}$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである]で示される化合物を提供する。

## 【0054】

さらにもう一つの側面において、本発明は、式(Ig)：

## 【化 8】



20

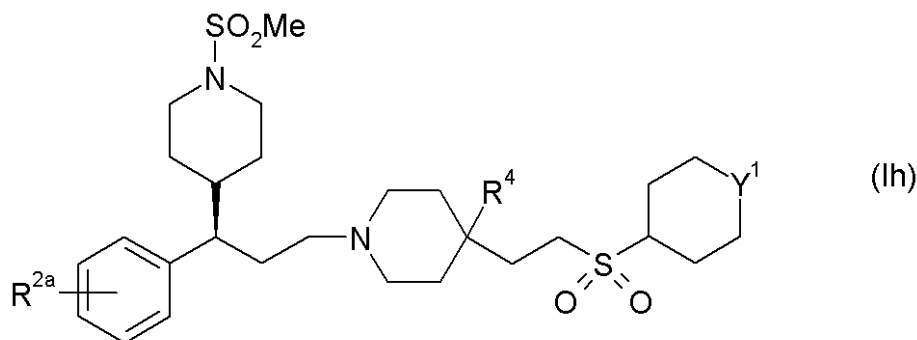
[式中、 $R^{2a}$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである；また、 $R^{5c}$  は所望により置換されているフェニル(所望の置換基は上記の定義のとおりであり、例えば、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)である)または所望により置換されているヘテロアリール(所望の置換基は上記の定義のとおりであり、例えば、 $C_{1-4}$  アルキルである)である。]で示される化合物を提供する。

30

## 【0055】

さらなる側面において、本発明は、式(Ih)：

## 【化 9】



40

[式中、 $R^{2a}$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである；また、 $Y^1$  は O、S、 $S(O)_2$ 、 $NS(O)_2NR^{52}R^{53}$ 、 $NC(O)R^{54}$ 、 $NC(O)_2(C_{1-6}$  アルキル)、 $NC(O)_2$  (フェニル( $C_{1-2}$  アルキル))、 $NC(O)NHR^{55}$  または  $NS(O)_2R^{56}$  である；ここで、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$  および  $R^{56}$  は上記定義のとおりである(例えば、それらは独立して、 $C_{1-6}$  アルキルであり、また、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$  および  $R^{55}$  は

50

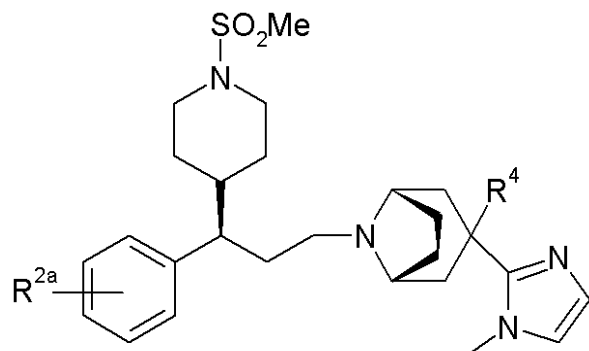
水素でもよい)]

で示される化合物を提供する。

【 0 0 5 6 】

なおさらなる側面において、本発明は、式 ( I i ) :

【 化 1 0 】



(ii)

10

[式中、 $R^{2a}$  は上記定義のとおりである；また、 $R^4$  はハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{4-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ ( $C_{1-6}$ ) アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)C_{1-4}$  アルキル、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $S(O)_2(C_{1-4}$  アルキル)または $N(C_{1-4}$  アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)である。]

20

で示される化合物を提供する。

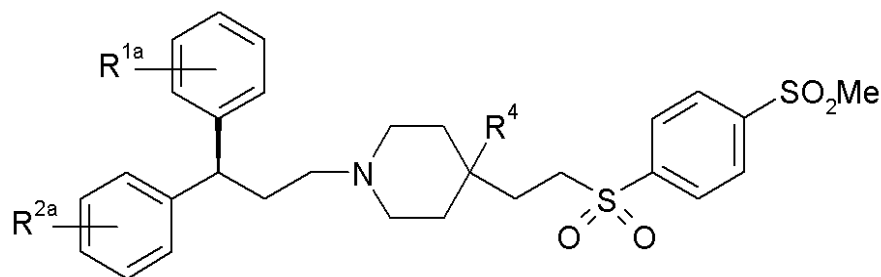
下記表中の化合物は本発明を説明するものである。

【 0 0 5 7 】

表 I

表 I は式 ( I a ) の化合物を含む：

【 化 1 1 】



(Ia)

30

【 表 1 】

化合物番号	$R^{1a}$	$R^{2a}$	$R^4$	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	4-SO <sub>2</sub> Me	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	654
2	4-SO <sub>2</sub> Me	3, 5-F <sub>2</sub>	OH	656
3	4-SO <sub>2</sub> Me	3, 5-F <sub>2</sub>	OMe	670
4	4-SO <sub>2</sub> Me	3, 5-F <sub>2</sub>	F	658
5	4-SO <sub>2</sub> Me	3, 5-F <sub>2</sub>	Et	668
6	4-SO <sub>2</sub> Me	3, 5-F <sub>2</sub>	CN	665

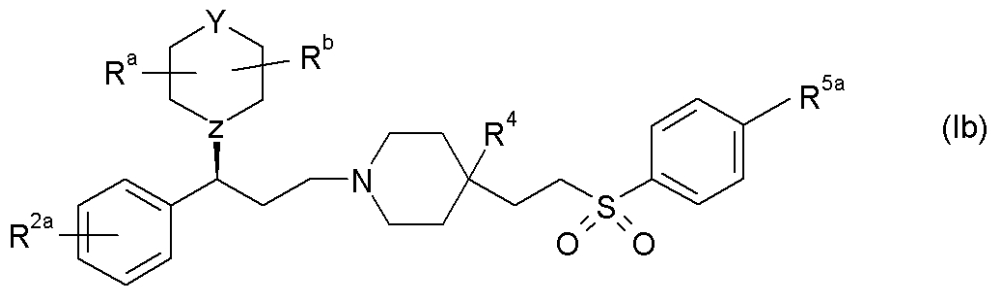
40

【 0 0 5 8 】

表 II

表 II は式 ( I b ) の化合物を含む：

## 【化 1 2】



## 【 0 0 5 9 】

## 【表 2】

化合物 番号	Y	Z	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	NSO <sub>2</sub> Me	CH	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H	H	625
2	O	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	F	SO <sub>2</sub> Me	H	H	588
3	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	F	SO <sub>2</sub> Me	H	H	665
4	SO <sub>2</sub>	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	F	SO <sub>2</sub> Me	H	H	636
5	O	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H	H	584
6	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H	H	660
7	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	OH	SO <sub>2</sub> Me	H	H	663
8	O	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	OH	SO <sub>2</sub> Me	H	H	586
9	O	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me	2-CH <sub>3</sub> (S)	H	598
10	O	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	F	SO <sub>2</sub> Me	2-CH <sub>3</sub> (S)	H	602
11	SO <sub>2</sub>	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H	H	632
12	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	Et	SO <sub>2</sub> Me	H	H	675
13	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	OMe	SO <sub>2</sub> Me	H	H	677
14	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	CN	SO <sub>2</sub> Me	H	H	672
15	O	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	OMe	SO <sub>2</sub> Me	H	H	600
16	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	OMe	OMe	H	H	629
17	NSO <sub>2</sub> Me	CH	3, 5-F <sub>2</sub>	OH	OMe	H	H	615
18	NSO <sub>2</sub> Me	N	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H	H	626
19	NSO <sub>2</sub> Me	N	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H	H	662
20	NSO <sub>2</sub> Me	N	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OMe	H	H	614
21	O	C(CH <sub>3</sub> )	3, 5-F <sub>2</sub>	CN	SO <sub>2</sub> Me	H	H	609

## 【 0 0 6 0 】

## 表 III

表 III は式 ( I c ) の化合物を含む：

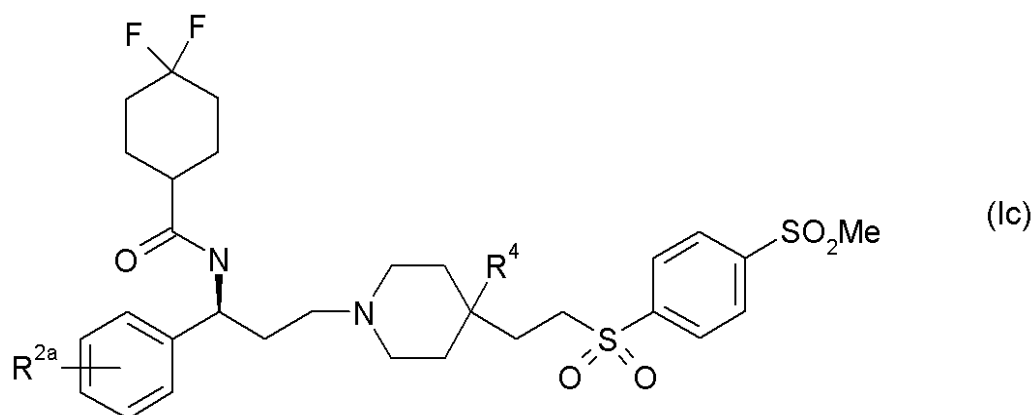
10

20

30

40

## 【化 1 3】



10

## 【 0 0 6 1】

## 【表 3】

化合物番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	H	F	629
2	H	OH	627
3	H	CH <sub>3</sub>	625

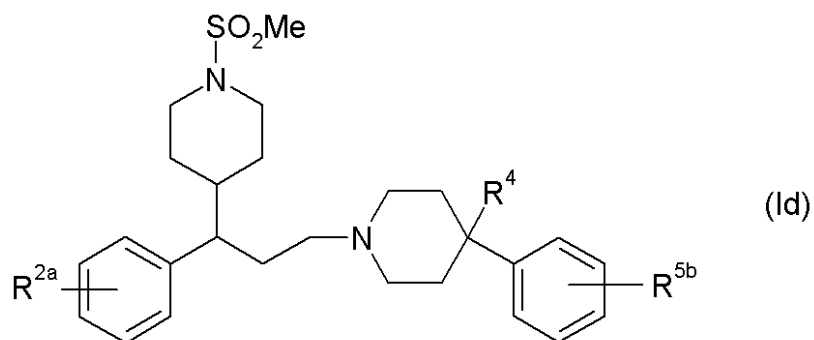
20

## 【 0 0 6 2】

## 表 IV

表 IV は式 ( I d ) の化合物を含む：

## 【化 1 4】



30

## 【 0 0 6 3】

## 【表 4】

化合物番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5b</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	H	OH	H	457
2	H	OH	4-Cl	491/493

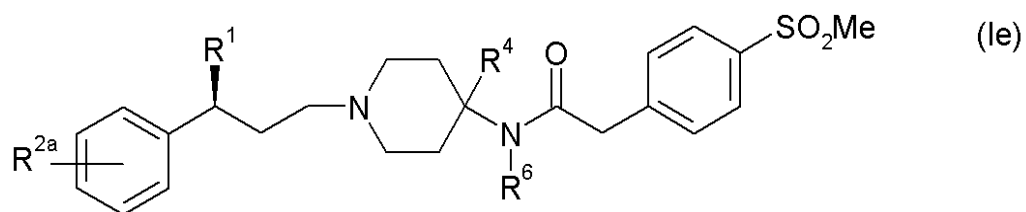
40

## 【 0 0 6 4】

## 表 V

表 V は式 ( I e ) の化合物を含む：

【化 1 5】



【 0 0 6 5 】

【表 5】

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	4-SO <sub>2</sub> MePh	3, 5-F <sub>2</sub>	Et	H	633
2	4-(ヒ°ヘ°リジ°ン-1-S(O) <sub>2</sub> Me)	3, 5-F <sub>2</sub>	Me	Et	654

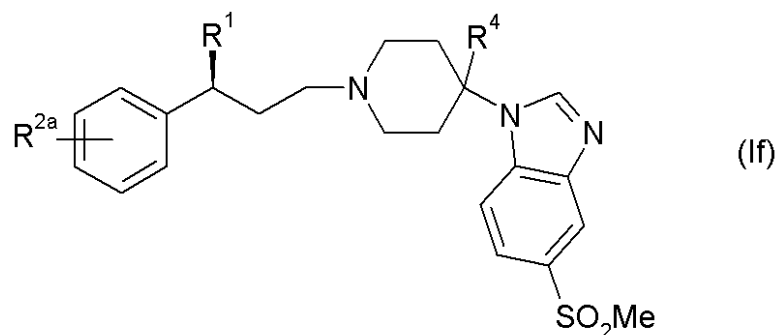
10

【 0 0 6 6 】

表VI

表VIは式(If)の化合物を含む：

【化 1 6】



20

【 0 0 6 7 】

【表 6】

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	4-SO <sub>2</sub> MePh	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	602

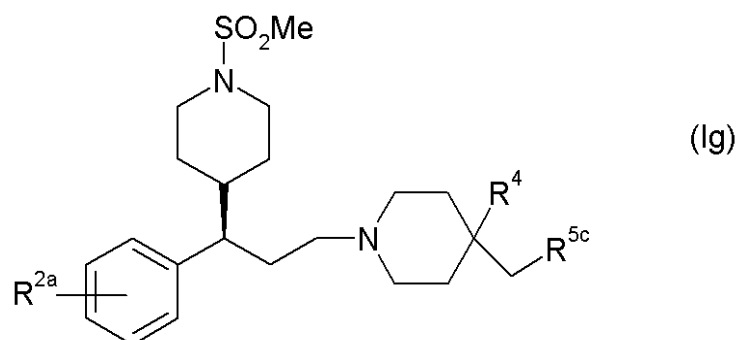
30

【 0 0 6 8 】

表VII

表VIIは式(Ig)の化合物を含む：

【化 1 7】



40

【 0 0 6 9 】

【表 7】

化合物番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5c</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	3, 5-F <sub>2</sub>	OH	2-(1-Me-イミダゾール)	511
2	3, 5-F <sub>2</sub>	OH	4-SO <sub>2</sub> MePh	584

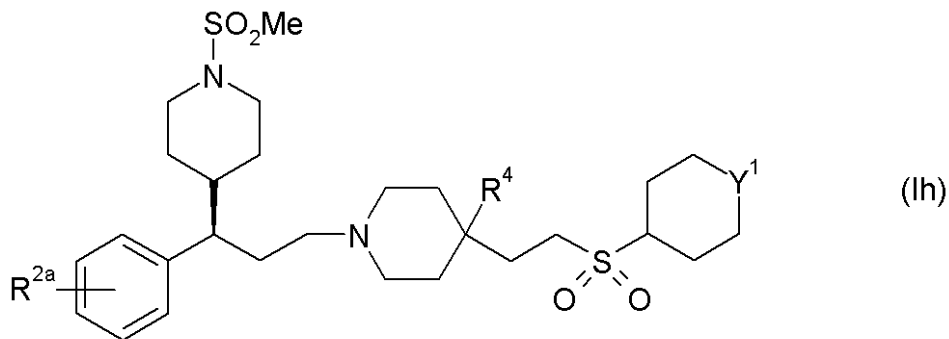
【0070】

表VIII

表VIIIは式(Ih)の化合物を含む：

【化18】

10



20

【0071】

【表 8】

化合物番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	Y <sup>1</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	724
2	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NSO <sub>2</sub> Me	668
3	3, 5-F <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	0	591

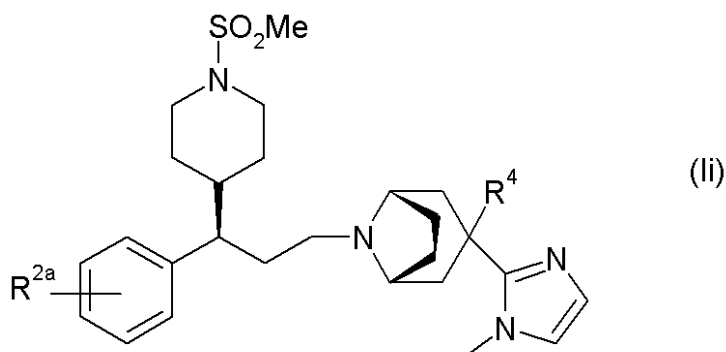
【0072】

表IX

表IXは式(Ii)の化合物を含む：

【化19】

30



40

【0073】

【表 9】

化合物番号	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	LCMS (MH <sup>+</sup> )
1	3, 5-F <sub>2</sub>	OH	523

【0074】

さらに別の側面において、本発明は上記表に掲載した各個々の化合物およびその医薬的

50

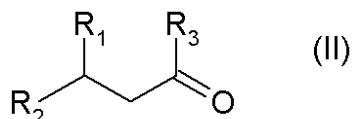
に許容される塩を提供する。

式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)および(I i)で示される化合物は、下記記載の方法により、実施例の常套的適合、または特許またはその他の科学文献に記載された方法もしくはその記載された方法の常套的適合により製造され得る。

【0075】

本発明の化合物は、式(II)：

【化20】

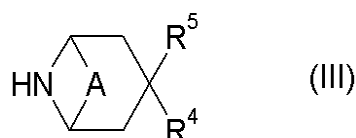


10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は上記定義のとおりである)

で示される化合物を、式(III)：

【化21】



(式中、 $R^4$ 、 $R^5$  および A は上記定義のとおりである)

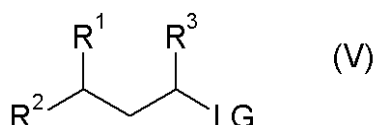
20

で示される化合物で、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  の存在下に、適切な溶媒中(例えば塩素化溶媒(例えばジクロロメタン))、例えば室温(例えば10~30)、還元的にアミノ化することにより製造され得る。式(II)で示される化合物は、特許またはその他の科学文献(例えば、WO01/66525、WO01/87839、WO02/070479、WO03/042177、WO03/042205、WO03/042178およびEP-A-1013276)に記載された方法もしくはその記載された方法の常套的適合により製造され得る。

【0076】

本発明化合物はまた式(III)で示される化合物を、式(V)：

【化22】



30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は上記定義のとおりである；また、LGは脱離基、例えば、ハライド、メシレート、トシレートまたはトリフレートであるが、これらに限定されるものではない)

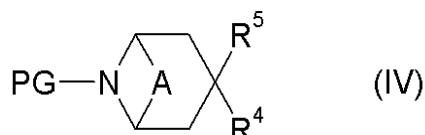
で示される化合物により、適切な塩基(例えば炭酸カリウムまたは三級アミン(例えば、ヒューニッヒ(Huenigs)塩基またはトリエチルアミン))の存在下、適切な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはTHF)、適切な温度で(例えば室温(例えば10~30))、アルキル化することにより製造され得る。式(V)で示される化合物は特許またはその他の科学文献に記載された方法もしくはその記載された方法の常套的適合により製造され得る。

40

【0077】

式(III)で示される化合物は、式(IV)：

【化23】



(式中、PGは、例えば、ベンジルオキシカルボニルまたはベンジル tert - ブチルオキ

50

シカルボニルである)

で示される化合物から保護基(PG)を除去することにより製造され得る。PGがベンジロキシカルボニルまたはベンジルである場合、除去は水素化(例えば、パラジウム/炭素触媒の存在下の水素)により実施され得る; PGがtert-ブチロキシカルボニルである場合、除去は、酸(例えば塩酸またはトリフルオロ酢酸)で処理することにより実施され得る。

#### 【0078】

上記方法において、適切な保護基およびかかる基の付加および除去の方法の詳細は、文献("Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts)に記載がある。

10

#### 【0079】

式(IV)で示される化合物は、特許またはその他の科学文献に記載された方法もしくはその記載された方法の常套的適合により製造され得る; またはあるいは、式(IV)で示される一部の化合物は、スキーム1、2または3に記載された方法により製造され得る。スキーム4の生成物は技術上既知の方法を用い、式(IV)で示される化合物を製造するために使用することができる。スキーム全体: PGは保護基であり、LGは脱離基であり、共に、例えば、上に定義したとおりである; Bocはtert-ブトキシカルボニルである; mCPBAはメタ-クロロ過安息香酸である; R<sup>\*</sup>はアルキルである; また、DASTは三フッ化ジエチルアミノ硫黄である。

さらなる側面において、本発明は式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物の製造法を提供する。

20

#### 【0080】

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩は、温血動物(例えばヒト)において、以下の処置に使用することができる:

##### 1. 呼吸管:

閉塞性気道疾患は以下のとおり: 喘息、例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物誘発性喘息(アスピリンおよびNSAID誘発性を含む)および塵埃喘息(間欠性および持続性の双方)(すべての重篤度を含み、そして気道過敏症のその他の原因を含む); 慢性閉塞性肺疾患(COPD); 気管支炎(感染性および好酸球気管支炎を含む); 気腫; 気管支拡張症; のう胞性線維症; サルコイドーシス; 農夫肺および関連疾患; 過敏性肺炎; 肺線維症(原因不明の線維化肺炎、特発性間質性肺炎、抗癌剤療法および慢性感染症(結核とアスペルギルス症およびその他の真菌感染症)の合併症としての線維症を含む); 肺移植の合併症; 肺血管系の血管炎性障害および血栓性障害、および肺高血圧症; 気道の炎症性および分泌性症状と関連する慢性咳および医原性咳の処置を含む鎮咳活性; 急性および慢性の鼻炎、例えば、薬物性鼻炎、および血管運動神経性鼻炎; 通年性および季節性アレルギー性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱); 鼻ポリープ症; 急性ウイルス性感染(普通の風邪を含む)、および呼吸器合胞性ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)およびアデノウイルスによる感染症;

30

#### 【0081】

##### 2. 骨および関節:

変形性関節症と関連するかまたはそれを含む関節炎(原発性および続発性の双方を含む)、例えば、先天性股関節異形成; 頸椎炎および腰椎炎、および腰痛と頸部痛; 関節リウマチおよびステイル病; 血清陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および未分化脊椎関節症を含む); 敗血症関節炎と結核などの他の感染関連関節症および骨障害(ポット病およびボンセット症候群を含む); 急性および慢性の結晶誘発性滑膜炎(尿酸性痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症、およびカルシウム・アパタイト関連の腱炎、滑液囊および滑膜の炎症を含む); ペーチェット病; 原発性および続発性シェーグレン症候群; 全身性硬化症および限局性強皮症; 全身性紅斑性狼瘡、混合結合組織病、および未分化結合組織病; 炎症性筋障害(皮膚筋炎および多発性筋炎を含む); リウマチ性多発性筋痛; 若年性関節炎(どの関節に分布する特発性炎症性関節炎と関連する症候群も含み、そ

40

50



してリウマチ熱とその全身性合併症を含む)；脈管炎(巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャ-グ-ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、微視的多発性動脈炎、ならびにウイルス感染、過敏反応、クリオグロブリンおよびパラプロテインと関連する脈管炎を含む)；腰痛；家族性地中海熱、マッケル-ウェルズ症候群、および家族性アイルランド熱、菊池病；薬物誘発性関節痛、腱炎、および筋障害；

【0082】

3. 傷害(例えばスポーツ傷害)または疾患による筋骨格障害の疼痛および結合組織再構築；

関節炎(例えば、関節リウマチ、骨関節症、痛風または結晶関節症)、他の関節疾患(例えば椎間円板変性または側頭顎関節変性)、骨再構築疾患(例えば骨粗しょう症、パジェット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合結合組織障害、脊椎関節炎または歯周病(例えば、歯周炎)；

10

【0083】

4. 皮膚；

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅発型過敏反応；植物性および光線皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、脈管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スウィート症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性の蜂巣炎；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ皮膚癌およびその他の形成異常病変；固定薬疹を含む薬物誘発性障害；

20

【0084】

5. 眼；

眼瞼炎；結膜炎(通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む)；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜に影響する、自己免疫性、変性もしくは炎症性障害；交感性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌および細菌を含む感染症；

6. 胃腸管；

舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性を含む食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症；セリアック病、過敏性腸症候群、および腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば、偏頭痛、鼻炎もしくは湿疹)；

30

【0085】

7. 腹部；

肝炎(自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む)；肝臓線維症および肝硬変；胆のう炎；急性および慢性の膵臓炎；

8. 尿生殖器；

腎炎(間質性腎炎および糸球体腎炎を含む)；ネフローゼ症候群；膀胱炎(急性および慢性(間質性)膀胱炎およびHunner潰瘍を含む)；急性および慢性の尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部膣炎；ペーロニー病；勃起不全(男女双方)；

40

9. 同種移植片拒絶反応；

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜移植後の、または輸血後の急性および慢性拒絶反応；または慢性移植片対宿主病；

【0086】

10. CNS；

アルツハイマー病およびその他の認知症となる障害(CJDおよびnvCJDを含む)；アミロイドーシス；多発性硬化症およびその他の脱髄症候群；脳動脈硬化症および脈管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；急性および慢性疼痛(急性、間欠性または持続性であり、中枢由来または末梢由来のいずれも)(内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節痛および骨痛を含む)、癌および腫瘍浸潤による疼痛、神経障害性疼痛症候群(糖尿病性、ヘルペス後、およびHIV関連神経障害を含む)；神経サルコイドーシス；悪性、感染

50

性または自己免疫性の中核および末梢神経系合併症；

【0087】

11. 以下を含む他の自己免疫性およびアレルギー性障害：橋本甲状腺炎、グレーブズ病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群；

12. 以下を含む炎症性または免疫学的構成要素を有する他の障害：後天的免疫不全症候群(AIDS)、らい病、セザリー症候群、および新生物随伴症候群；

13. 循環器：

冠状および末梢循環に影響するアテローム性動脈硬化症；心膜炎；心筋炎、炎症性および自己免疫性心筋症(心筋サルコイドを含む)；虚血性再灌流傷害；心内膜炎、心弁膜炎、および感染性を含む大動脈炎(例えば梅毒性)；脈管炎；静脈炎および血栓症を含む近傍および末梢静脈の障害(深部静脈血栓症および拡張蛇行静脈の合併症を含む)；

【0088】

14. 腫瘍学：

前立腺、胸部、肺、卵巣、脾臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍などの一般的な癌、および骨髄(白血病を含む)およびリンパ球増殖系に影響を与える悪性腫瘍、例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の処置；転移性疾患と腫瘍再発、および腫瘍随伴性症候群の予防と処置を含む；または

15. 胃腸管：

セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、微視的大腸炎、未定型大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹)。

【0089】

本発明化合物は医薬として、とりわけ、ケモカイン・レセプター(例えばCCR5)活性のモジュレーター(アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニストまたはアンタゴニスト)としての活性を有し、自己免疫性疾患、炎症性疾患、増殖性疾患または高増殖性疾患、あるいは免疫が介在する疾患(移植臓器または組織の拒絶反応および後天性免疫不全症候群(AIDS)を含む)の処置に使用され得る。

本発明の化合物はウイルス(例えばヒト免疫不全ウイルス(HIV))が標的細胞に侵入するのを阻止するのに有用であり、従って、ウイルス(例えばHIV)による感染の予防、ウイルス(例えばHIV)による感染の処置、および後天性免疫不全症候群(AIDS)の予防および/または処置に有用である。

【0090】

本発明のさらなる特徴によると、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩が提供され、治療(予防を含む)による温血動物(例えばヒト)の処置方法に使用される。

本発明のさらなる特徴によると、かかる処置に必要な温血動物(例えばヒト)において、ケモカイン・レセプター活性(例えば、CCR5レセプター活性)を調節する方法であって、有効量の本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を当該動物に投与することを含む方法が提供される。

【0091】

本発明はまた、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の、医薬としての使用、例えば、移植拒絶反応、呼吸器疾患、乾癬または関節リウマチ(例えば関節リウマチ)の処置のための医薬としての使用を提供する。[呼吸器疾患は、例えば、COPD、喘息{例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息または塵埃喘息、特に慢性または難治性喘息(例えば遅発型喘息または気道過敏症)}または鼻炎{急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎または慢性鼻炎(乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎または薬物性鼻炎を含む)；膜性鼻炎(クループ性、フィブリン性もしくは偽膜性鼻炎を含む)または腺病性鼻炎；季節性鼻炎(神経性鼻炎(枯草熱)を含む)または血管運動神経

10

20

30

40

50

性鼻炎}であり；とりわけ喘息または鼻炎である]。

【0092】

もう一つの側面において、本発明は治療で使用する(例えば、温血動物(例えばヒト)におけるケモカイン・レセプター活性(例えば、CCR5レセプター活性)を調節する(例えば関節リウマチ))医薬の製造における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の提供を提供する。

また、本発明は医薬として、例えば、関節リウマチを処置する医薬として使用するための、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

もう一つの側面において、本発明は治療で使用する(例えば、温血動物(例えばヒト)におけるケモカイン・レセプター活性(例えば、CCR5レセプター活性)を調節する(例えば関節リウマチ))医薬の製造における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の提供を提供する。

【0093】

さらに本発明は、温血動物(例えばヒト)において、以下の処置に使用する医薬の製造における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の提供を提供する：

1. 呼吸管：

閉塞性気道疾患は以下のとおり：喘息、例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物誘発性喘息(アスピリンおよびNSAID誘発性を含む)および塵埃喘息(間欠性および持続性の双方)(すべての重篤度を含み、そして気道過敏症のその他の原因を含む)；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；気管支炎(感染性および好酸球気管支炎を含む)；気腫；気管支拡張症；のう胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；肺線維症(原因不明の線維化肺炎、特発性間質性肺炎、抗癌剤療法および慢性感染症(結核とアスペルギルス症およびその他の真菌感染症)の合併症としての線維症を含む)；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎性障害および血栓性障害、および肺高血圧症；気道の炎症性および分泌性症状と関連する慢性咳および医原性咳の処置を含む鎮咳活性；急性および慢性の鼻炎、例えば、薬物性鼻炎、および血管運動神経性鼻炎；通年性および季節性アレルギー性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱)；鼻ポリープ症；急性ウイルス性感染(普通の風邪を含む)、および呼吸器合胞性ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)およびアデノウイルスによる感染症；

【0094】

2. 骨および関節：

変形性関節症と関連するかまたはそれを含む関節炎(原発性および続発性の双方を含む)、例えば、先天性股関節異形成；頸椎炎および腰椎炎、および腰痛と頸部痛；関節リウマチおよびスティル病；血清陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および未分化脊椎関節症を含む)；敗血症関節炎と結核などの他の感染関連関節症および骨障害(ポット病およびボンセツト症候群を含む)；急性および慢性の結晶誘発性滑膜炎(尿酸性痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症、およびカルシウム・アパタイト関連の腱炎、滑液嚢および滑膜の炎症を含む)；ベーチェット病；原発性および続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局性強皮症；全身性紅斑性狼瘡、混合結合組織病、および未分化結合組織病；炎症性筋障害(皮膚筋炎および多発性筋炎を含む)；リウマチ性多発性筋痛；若年性関節炎(どの関節に分布する特発性炎症性関節炎と関連する症候群も含み、そしてリウマチ熱とその全身性合併症を含む)；脈管炎(巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャージ-ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、微視的多発性動脈炎、ならびにウイルス感染、過敏反応、クリオグロブリンおよびパラプロテインと関連する脈管炎を含む)；腰痛；家族性地中海熱、マッケル-ウェルズ症候群、および家族性アイルランド熱、菊池病；薬物誘発性関節痛、腱炎、および筋障害；

## 【 0 0 9 5 】

3. 傷害(例えばスポーツ傷害)または疾患による筋骨格障害の疼痛および結合組織再構築:

関節炎(例えば、関節リウマチ、骨関節症、痛風または結晶関節症)、他の関節疾患(例えば椎間円板変性または側頭顎関節変性)、骨再構築疾患(例えば、骨粗しょう症、バジエット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合結合組織障害、脊椎関節炎または歯周病(例えば、歯周炎);

## 【 0 0 9 6 】

4. 皮膚:

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅発型過敏反応; 植物性および光線皮膚炎; 脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、脈管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スウィート症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形性紅斑; 感染性および非感染性の蜂巣炎; 皮下脂肪組織炎; 皮膚リンパ腫、非メラノーマ皮膚癌およびその他の形成異常病変; 固定薬疹を含む薬物誘発性障害;

## 【 0 0 9 7 】

5. 眼:

眼瞼炎; 結膜炎(通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む); 虹彩炎; 前部および後部ブドウ膜炎; 脈絡膜炎; 網膜に影響する、自己免疫性、変性または炎症性障害; 交感性眼炎を含む眼炎; サルコイドーシス; ウイルス、真菌および細菌を含む感染症;

6. 胃腸管:

舌炎、歯肉炎、歯周炎; 逆流性を含む食道炎; 好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症; セリアック病、過敏性腸症候群、および腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば、偏頭痛、鼻炎もしくは湿疹);

## 【 0 0 9 8 】

7. 腹部:

肝炎(自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む); 肝臓線維症および肝硬変; 胆のう炎; 急性および慢性の膵臓炎;

8. 尿生殖器:

腎炎(間質性腎炎および糸球体腎炎を含む); ネフローゼ症候群; 膀胱炎(急性および慢性(間質性)膀胱炎およびHunner潰瘍を含む); 急性および慢性の尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎および卵管炎; 外陰部膣炎; ペーロニー病; 勃起不全(男女双方);

9. 同種移植片拒絶反応:

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜移植後の、または輸血後の急性および慢性拒絶反応; または慢性移植片対宿主病;

## 【 0 0 9 9 】

10. CNS:

アルツハイマー病およびその他の認知症となる障害(CJDおよびnvCJDを含む); アミロイドーシス; 多発性硬化症およびその他の脱髄症候群; 脳動脈硬化症および脈管炎; 側頭動脈炎; 重症筋無力症; 急性および慢性疼痛(急性、間欠性または持続性であり、中枢由来または末梢由来のいずれも)(内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節痛および骨痛を含む)、癌および腫瘍浸潤による疼痛、神経障害性疼痛症候群(糖尿病性、ヘルペス後、およびHIV関連神経障害を含む); 神経サルコイドーシス; 悪性、感染性または自己免疫性の中枢および末梢神経系合併症;

## 【 0 1 0 0 】

11. 以下を含む他の自己免疫性およびアレルギー性障害: 橋本甲状腺炎、グレーブズ病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群;

10

20

30

40

50

12. 以下を含む炎症性または免疫学的構成要素を有する他の障害：例えば、後天的免疫不全症候群(AIDS)、らい病、セザリー症候群、および新生物随伴症候群；

13. 循環器：

冠状および末梢循環に影響するアテローム性動脈硬化症；心膜炎；心筋炎、炎症性および自己免疫性心筋症(心筋サルコイドを含む)；虚血性再灌流傷害；心内膜炎、心弁膜炎、および感染性を含む大動脈炎(例えば梅毒性)；脈管炎；静脈炎および血栓症を含む近傍および末梢静脈の障害(深部静脈血栓症および拡張蛇行静脈の合併症を含む)；

【0101】

14. 腫瘍学：

前立腺、胸部、肺、卵巣、脾臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍などの一般的な癌、および骨髄(白血病を含む)およびリンパ球増殖系に影響を与える悪性腫瘍、例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の処置；転移性疾患と腫瘍再発、および腫瘍随伴性症候群の予防と処置を含む；または

10

15. 胃腸管：

セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、微視的大腸炎、未定型大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹)。

【0102】

さらに本発明は、温血動物(例えばヒト)において、以下の処置に使用する医薬の製造における、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する：

20

(1)(呼吸管)

以下を含む閉塞性気道疾患：慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば不可逆性COPD)；喘息{例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息または塵埃喘息、とりわけ慢性または難治性喘息(例えば、遅発型喘息または気道過敏症)}；気管支炎{例えば好酸球気管支炎}；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎または慢性鼻炎(乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎または薬物性鼻炎を含む)；膜性鼻炎(クループ性、フィブリン性もしくは偽膜性鼻炎を含む)または腺病性鼻炎；季節性鼻炎(神経性鼻炎(枯草熱)を含む)または血管運動神経性鼻炎；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；鼻ポリープ症；肺線維症または特発性間質性肺炎；

30

【0103】

(2)(骨および関節)

関節炎、例えば、リウマチ性、感染性、自己免疫性、血清陰性脊椎関節症(例えば、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎またはライター病)、ベーチェット病、シェーグレン症候群または全身性硬化症；

(3)(皮膚および眼)

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、皮膚脈管炎、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症または春季結膜炎；

40

(4)(胃腸管)

セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸障害または腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば、偏頭痛、鼻炎または湿疹)；

【0104】

(5)(同種移植片拒絶反応)

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜移植後の急性および慢性拒絶反応；または慢性移植片対宿主病；および/または

(6)(他の組織または疾患)

アルツハイマー病、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、狼瘡障害(例えば紅斑性狼瘡または全身性エリテマトーデス)、橋本甲状腺炎、

50

重症筋無力症、Ⅰ型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、らい病(例えばらい腫性らい)、歯周病、セザリー症候群、特発性血小板減少性紫斑病または月経周期異常。

【0105】

本発明はさらに温血動物(例えばヒト)においてケモカインが介在する疾患状態(例えば、CCR5介在疾患状態)の処置方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に、有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩を、温血動物(例えばヒト)の治療処置、とりわけケモカイン・レセプター(例えば、CCR5レセプター)活性を調節させる目的で使用するためには、通常、当該成分を標準的な製薬上の常法に従って、医薬組成物として製剤化する。

【0106】

従って、もう一つの側面において、本発明は式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩(有効成分)、および医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とを含有してなる医薬組成物を提供する。さらなる側面において、本発明は、当該組成物の製造方法であって、有効成分と医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とを混合することを含む方法を提供する。投与様式により、該医薬組成物は0.05ないし99%w(重量パーセント)の、例えば0.05ないし80%w、例えば0.10ないし70%w(例えば0.10ないし50%w)の有効成分を含有する；重量パーセントはすべて全組成物に基づく。

【0107】

本発明の医薬組成物は処置しようとする病的症状に対する標準的方法で、例えば、局所(肺および/または気道に、または皮膚に)、経口、直腸または非経腸投与により投与することができる。これらの目的のために、本発明化合物は技術上既知の手段により、例えば、エロゾル、乾燥粉末製剤、錠剤、カプセル、シロップ、粉末剤、顆粒剤、水性もしくは油性溶液剤または懸濁剤、(脂質)エマルジョン、分散性粉末剤、坐剤、軟膏、クリーム剤、滴剤および無菌注射用水性もしくは油性溶液剤または懸濁剤の形態に製剤化することができる。

本発明の適切な医薬組成物は単位投与形の経口投与に適したもの、例えば、0.1mgないし1gの有効成分を含有する錠剤またはカプセル剤である。

【0108】

もう一つの側面において、本発明の医薬組成物は静脈内、皮下または筋肉内注射に適する組成物である。

各患者は、例えば、本発明化合物を0.01mg/kgないし100mg/kgの静脈内、皮下または筋肉内投与量で、例えば0.1mg/kgないし20mg/kgの範囲で投与され得る；該組成物は1日1回ないし4回投与される。静脈内、皮下および筋肉内投与量はボラス注射により投与され得る。あるいは、静脈内投与量は一定時間に亘る連続的点滴により投与され得る。あるいは、各患者には一日非経腸用量にほぼ等価の一日経口用量を投与する；該組成物は1日1回ないし4回投与される。

【0109】

以下はヒトにおいて治療または予防使用のために、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)または(Ii)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩(以下、化合物X)を含有する代表的な医薬投与形を説明する。

【0110】

10

20

30

40

## 【表 1 0】

(a)

錠剤 I	mg/錠
化合物 X	100
ラクトース 欧州局方	179
クロスカルメロース・ナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

10

## 【0 1 1 1】

## 【表 1 1】

(b)

錠剤 II	mg/錠
化合物 X	50
ラクトース 欧州局方	229
クロスカルメロース・ナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

20

## 【0 1 1 2】

## 【表 1 2】

(c)

錠剤 III	mg/錠
化合物 X	1.0
ラクトース 欧州局方	92
クロスカルメロース・ナトリウム	4.0
ポリビニルピロリドン	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

30

## 【0 1 1 3】

## 【表 1 3】

(d)

カプセル剤	mg/カプセル
化合物 X	10
ラクトース 欧州局方	389
クロスカルメロース・ナトリウム	100
ステアリン酸マグネシウム	1.0

40

## 【0 1 1 4】

## 【表 1 4】

(e)

注射剤 I	(50 mg/ml)
化合物 X	5.0% w/v
等張水溶液	100%とする

50

## 【 0 1 1 5 】

バッファー、医薬的に許容される共溶媒、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセロールもしくはエタノール、または錯化剤、例えば、ヒドロキシ-プロピル-シクロデキストリンなどを製剤目的で使用し得る。

上記の製剤は薬学技術上周知の常套的手法により入手し得る。錠剤(a)~(c)は常套手段により腸溶コーティングして、例えば、酢酸フタル酸セルロースのコーティングとしてもよい。

## 【 0 1 1 6 】

本発明はさらに組合わせ療法に関し、その場合、本発明化合物またはその医薬的に許容される塩、または本発明化合物を含んでなる医薬組成物もしくは製剤は、別の治療薬と同時に、または連続的に、または組合わせ製剤として投与し、掲載した症状の一つまたはそれ以上を処置する。

## 【 0 1 1 7 】

とりわけ、関節リウマチ、骨関節症、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬、および炎症性腸疾患(これらに限定されるものではないが)などの炎症性疾患の処置のために、本発明化合物は以下に列記する薬剤と組合わせることができる：非ステロイド抗炎症剤(以下NSAIDという)、例えば、非選択的シクロオキシゲナーゼCOX-1/COX-2インヒビターであって、局所か、全身かを問わない(例えば、ピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類(ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンなど)、フェナメート類(メフェナム酸など)、インドメタシン、スリンダック、アザプロバゾン、ピラゾロン類(フェニルブタゾンなど)、サリチレート類(アスピリンなど))；選択的COX-2インヒビター(例えば、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブ、およびエトリコキシブ)；シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与体(CINOD)；グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内または関節内経路を問わず)；メトトレキセート；レフルノミド；ヒドロキシクロロキン；d-ペニシラミン；オーラノフィンまたは他の非経腸もしくは経口金製剤；鎮痛剤；ジアセレイン；関節内治療剤(ヒアルロン酸誘導体など)；および栄養サプリメント(グルコサミンなど)。

## 【 0 1 1 8 】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、サイトカインまたはサイトカイン機能のアゴニストもしくはアンタゴニスト(SOCS系のモジュレーターなど、サイトカインのシグナル伝達経路に作用する薬剤を含む)(例えば、-、-、および-インターフェロンを含む)；インスリン様増殖因子I型(IGF-1)；インターロイキン(IL)(例えば、IL1ないし17)およびインターロイキンアンタゴニストまたはインヒビター(例えばアナキンラ)；腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)インヒビター、例えば、抗-TNFモノクローナル抗体(例えば、インフリキシマブ；アダリムマブ、およびCDP-870)およびTNF-レセプターアンタゴニスト、例えば、免疫グロブリン分子(エタネルセプトなど)および低分子量薬剤(例えばペントキシフィリン)との組合わせに関する。

## 【 0 1 1 9 】

さらに、本発明は本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、B-リンパ球を標的とするモノクローナル抗体(例えば、CD20(リツキシマブ)、MRA-aIL16RおよびT-リンパ球、CTLA4-Ig、ヒューマックスIL-15)との組合わせに関する。

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、ケモカインレセプター機能のモジュレーター、例えば、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリーについて)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリーについて)；およびCX3CR1(C-X3-Cファミリーについて)との組合わせに関する。



## 【0120】

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、マトリックス・メタロプロテアーゼ(MMP)のインヒビター、すなわち、ストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、ならびにアグリカナゼ；例えば、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメライシン-1(MMP-3)、ストロメライシン-2(MMP-10)、およびストロメライシン-3(MMP-11)およびMMP-9とMMP-12、例えば、ドキシサイクリンなどの薬剤との組合わせに関する。

## 【0121】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、ロイコトリエン生合成インヒビター、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)インヒビターまたは5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト、例えば、ジロートン(zileuton)；ABT-761；フェンレウトン(fenleuton)；テボキサリン(tepoxalin)；アボット-79175；アボット-85761；N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド類；2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン類；メトキシテトラヒドロピラン(ゼネカZD-2138など)；化合物SB-210661；ピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物(L-739,010など)；2-シアノキノリン化合物(L-746,530など)；またはインドールもしくはキノリン化合物(MK-591、MK-886、およびBAYx1005などとの組合わせに関する。

## 【0122】

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、ロイコトリエン(LT)B4、LTC4、LTD4およびLTE4などに対するレセプターアンタゴニストとの組合わせに関する；該LTはフェノチアジン-3-オン類(L-651,392など)；アミジノ化合物(CGS-25019c)；ベンズオキサラミン類(オンタゾラスト(ontazolast)など)；ベンゼンカルボキシイミドアミド類(BIIL284/260など)；およびザフィルルカスト(zafirlukast)、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト(montelukast)、プラナルカスト(pranlukast)、ベルルカスト(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(iralukast)(CGP45715A)、およびBAYx7195などの化合物である。

## 【0123】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、ホスホジエステラーゼ(PDE)インヒビター、例えば、テオフィリンおよびアミノフィリンなどのメチルキサンチン類；選択的PDEイソ酵素インヒビター、例えば、PDE4インヒビター、イソ型PDE4Dのインヒビター、またはPDE5のインヒビターとの組合わせに関する。

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、ヒスタミン1型レセプター・アンタゴニスト、例えば、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、またはミゾラスチンなどとの組合わせに関する；これらは経口、局所または非経腸的に投与される。

## 【0124】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、プロトンポンプ・インヒビター(オメプラゾールなど)または胃保護ヒスタミン2型レセプター・インヒビターとの組合わせに関する。

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、ヒスタミン4型レセプターのアンタゴニストとの組合わせに関する。

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、-1/-2アデノレセプター・アゴニスト血管収縮神経交感神経刺激剤、例えば、プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩またはエチルノルエピネフリン塩酸塩との組合

10

20

30

40

50

わせに関する。

【0125】

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、ムスカリン・レセプター(M1、M2、およびM3)アンタゴニストなどの抗コリン作動薬、例えば、アトロピン、ヒョスチン、グリコピロレート、臭化イبراتロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンまたはテレンゼピンなどとの組合わせに関する。

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、 $\alpha$ -アドレナリン受容体アゴニスト( $\alpha$ -レセプター・サブタイプ1-4)、例えば、イソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトルテロール、またはビルブテロール、またはそのキラルエナンチオマーとの組合わせに関する。

【0126】

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、クロモン、例えば、クロモグリク酸ナトリウムまたはネドクロミルナトリウムとの組合わせに関する。

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、グルココルチコイド、例えば、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフランカルボン酸モメタゾンなどとの組合わせに関する。

【0127】

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、PPARなどの核ホルモン・レセプターとの組合わせに関する。

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、免疫グロブリン(Ig)またはIg製剤またはIg機能を調節させるアンタゴニストもしくは抗体、例えば、抗-IgE(例えば、オマリズマブ(omalizumab))との組合わせに関する。

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、他の全身性または局所的に投与する抗炎症薬、例えば、サリドマイドもしくはその誘導体、レチノイド、ジスラノールまたはカルシポトリオール(Calcipotriol)との組合わせに関する。

【0128】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、アミノサリチル酸およびスルファピリジン(例えば、スルファサラジン、メサラジン、バルサラジドおよびオルサラジンなど)および免疫調節剤(チオプリンなど)およびコルチコステロイド(ブデソニドなど)の組合わせ剤との組合わせに関する。

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、抗菌剤(例えば、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、 $\beta$ -ラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシドなど)、抗ウイルス剤(例えば、アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマントジン、リバビリン、ザナマビルおよびオセルタマビル)、プロテアーゼ・インヒビター(例えば、インディナビル、ネルフィナビル、リトナビル、およびサキナビルなど)、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター(例えば、ジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタピンまたはジドブジンなど)、または非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター(例えば、ネビラピン(nevirapine)またはエファビレンツ(efvirenz)など)との組合わせに関する。

【0129】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、心臓血管系剤(例えば、カルシウム・チャンネル遮断薬、 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)インヒビター、アンギオテンシン-2レセプター・アンタゴニストなど)、脂質低下剤(例えば、スタチンまたはフィブレートなど)、血液細胞形態のモジュレーター(例えば、ペントキシフィリン)、血栓溶解剤または抗凝血剤(例えば、血小板凝集阻害剤)との組合わせに関する。

【0130】

10

20

30

40

50

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、CNS薬[例えば、抗うつ剤(セルトラリンなど)、抗パーキンソン病薬(デプレニル、L-ドーパ、ロピニロール、プラミベキソールなど)、MAOBインヒビター(セレジンおよびラサギリンなど)、comPインヒビター(タスマールなど)、A-2インヒビター(ドーパミン再取り込みインヒビターなど)、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニストまたはニューロン-酸化窒素シンターゼインヒビター]、または抗アルツハイマー薬(例えば、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、COX-2インヒビター、プロペントフィリンまたはメトリフォネートなど)との組合わせに関する。

#### 【0131】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、急性または慢性の疼痛を処置するための薬剤、例えば、中枢性に、または末梢的に作用する鎮痛剤(例えば、オピオイドまたはその誘導体)、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロン酸ナトリウム、アミトリプチリンまたは他の抗うつ剤、パラセタモール、または非ステロイド抗炎症薬との組合わせに関する。

本発明はさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、非経腸的にまたは局所的に投与される(吸入も含む)局部麻酔剤、例えば、リグノカインまたはその誘導体との組合わせに関する。

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩は、抗骨粗しょう症剤、例えば、ラロキシフェンなどのホルモン剤、またはアレンドロネートなどのビホスホネートと組合わせて使用することもできる。

#### 【0132】

本発明はなおさらに本発明化合物またはその医薬的に許容される塩と、以下のものとの組合わせに関する：

- (i) トリプターゼ・インヒビター；
- (ii) 血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；
- (iii) インターロイキン変換酵素(ICE)インヒビター；
- (iv) IMPDHインヒビター；
- (v) 接着分子インヒビター、例えば、VLA-4アンタゴニスト；
- (vi) カテプシン；
- (vii) チロシンキナーゼ(Btk、Itk、Jak3またはMAPなど、例えば、ゲフィチニブまたはメシル酸イマチニブ)、セリン/スレオニンキナーゼ(p38、JNK、プロテインキナーゼA、BもしくはC、またはIKKなどのMAPキナーゼのインヒビターなど)、または細胞周期制御に関わるキナーゼ(シリン依存性キナーゼなど)のインヒビターなどのキナーゼインヒビター；
- (viii) グルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ・インヒビター；
- (ix) キニン-B.sub1.-またはB.sub2.-レセプター・アンタゴニスト；
- (x) 痛風用剤、例えば、コルヒチン；
- (xi) キサンチンオキシダーゼ・インヒビター、例えば、アロプリノール；
- (xii) 尿酸尿症薬、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンまたはベンズプロマロン；
- (xiii) 成長ホルモン分泌促進薬；
- (xiv) 形質転換増殖因子(TGF)；
- (xv) 血小板由来増殖因子(PDGF)；
- (xvi) 線維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；
- (xvii) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；
- (xviii) カプサイシン・クリーム；
- (xix) タキキニンNK.sub1.またはNK.sub3.レセプター・アンタゴニスト、例えば、NK608C、SB-233412(タルネタント(talnetant))またはD-4418；
- (xx) エラスターゼ・インヒビター、例えば、UT-77またはZD-0892；
- (xxi) TNF-アルファ変換酵素インヒビター(TACE)；
- (xxii) 誘発一酸化窒素シンターゼ(iNOS)インヒビター；

10

20

30

40

50

(xxiii) T H 2 細胞に発現される化学走化性レセプター類似分子(C R T H 2 アンタゴニストなど) ;

(xxiv) P 3 8 のインヒビター ;

(xxv) トール様受容体(T L R)の機能を調節する薬剤 ;

(xxvi) P 2 X 7 などのプリン受容体活性を調節する薬剤 ; または

(xxvii) 転写因子活性化のインヒビター、例えばN F k B、A P I、またはS T A T S。

#### 【 0 1 3 3 】

本発明化合物またはその医薬的に許容される塩は、癌処置のための既存の治療薬と組合わせて使用することもできる ; 例えば、適切な薬剤は以下のとおりである :

(i) 抗増殖薬 / 抗腫瘍薬またはその組合わせ(内科的腫瘍学で使用する場合)、例えば、アルキル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロゲンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファンまたはニトロソウレア) ;

抗代謝物(例えば、抗葉酸剤、例えば、5 - フルオロウラシルまたはテガフルなどのフルオロピリミジン類、ラルチトレキシド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタピンまたはパクリタキセル) ; 抗腫瘍性抗生物質(例えば、アントラサイクリン類、例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシンまたはミスラマイシン) ; 抗有糸分裂剤(例えば、ビンカルカロイド、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンまたはビノレルビン、またはタキソールもしくはタキソテレなどのタキソイド類) ; またはトポイソメラーゼ・インヒビター(例えば、エピボドフィロトキシニン類、例えば、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンまたはカンプトテシン) ;

#### 【 0 1 3 4 】

(ii) 細胞分裂停止剤、例えば、抗エストロゲン剤(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンまたはヨードキシフェン)、エストロゲン受容体ダウン・レギュレーター(例えば、フルベストラント)、抗アンドロゲン剤(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドまたは酢酸シプロテロン)、L H R H アンタゴニストまたはL H R H アゴニスト(例えば、ゴセレリン(goserelin)、ロイプロレリン(leuprorel in)またはブセレリン(buserelin))、プロゲステゲン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ・インヒビター(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールまたはエクセメスタン)またはフィナステリドなどの5 - リダクターゼのインヒビター ;

(iii) 癌細胞侵襲を阻害する薬剤(例えばマリマスタットなどのメタロプロティナーゼ・インヒビターまたはウロキナーゼ・プラスミノーゲン活性化因子受容体機能のインヒビター) ;

#### 【 0 1 3 5 】

(iv) 増殖因子機能のインヒビター、例えば : 増殖因子抗体(例えば、抗 - erbb 2 抗体トラスツズマブ(trastuzumab)、または抗 - erbb 1 抗体セツキシマブ(cetuximab)[ C 2 2 5 ])、ファルネシル・トランスフェラーゼ・インヒビター、チロシンキナーゼ・インヒビターまたはセリン / スレオニン・キナーゼ・インヒビター、表皮増殖因子ファミリーのインヒビター(例えば、E G F Rファミリー・チロシンキナーゼ・インヒビター、例えば、N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロボキシ)キナゾリン - 4 - アミン(ゲフィチニブ(gefitinib)、A Z D 1 8 3 9)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - アミン(エルロチニブ(erlotinib)、O S I - 7 7 4)または6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キナゾリン - 4 - アミン(C I 1 0 3 3))、血小板由来増殖因子ファミリーのインヒビター、または肝細胞増殖因子ファミリーのインヒビター ;

#### 【 0 1 3 6 】

(v) 血管内皮細胞増殖因子の作用を阻害するような抗血管形成剤(例えば、抗 - 血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ(bevacizumab)、W O 9 7 / 2 2 5 9 6、W O 9 7 / 3 0

10

20

30

40

50

035、WO97/32856またはWO98/13354に開示されている化合物)、または別のメカニズムで作用する化合物(例えば、リノミド(linomide)、インテグリン v3 機能のインヒビターまたはアンギオスタチン) ;

(vi) 血管傷害剤、例えば、コンブレタスタチン(combretastatin) A4、またはWO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434またはWO02/08213に開示されている化合物 ;

(vii) アンチセンス療法に使用する薬剤、例えば、上に掲載した標的の一つを目標とするもの、例えば、ISIS2503、抗-rasアンチセンス ;

#### 【0137】

(viii) 遺伝子治療の方法に使用する薬剤、例えば、異常なp53または異常なBRCA1もしくはBRCA2などの異常遺伝子を置き換える方法、GDEPT(遺伝子指向酵素プロドラッグ療法)方法、例えば、シトシン・デアミナーゼ、チミジン・キナーゼまたは細菌性ニトロリダクターゼ酵素を使用する方法、あるいは多剤耐性遺伝子療法などの化学療法または放射線療法に対する患者の耐容性を増大させる方法 ;

(ix) 免疫療法に使用する薬剤、例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させる ex vivo および in vivo の方法、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによる形質導入、T細胞アネルギーを低下させる方法、サイトカイン形質導入樹状細胞などの形質導入免疫細胞を使用する方法、サイトカイン形質導入腫瘍細胞を使用する方法、および抗-イディオタイプ抗体を使用する方法 ; または

#### 【0138】

(x) AIDSおよび/またはHIV感染症の処置に有用な化合物、例えば：ウイルスタンパク質gp120が宿主細胞CD4に結合するのを防止または阻害する薬剤{例えば、可溶性CD4(組換え) ; 例えば、PRO542に対する抗-CD4抗体(または修飾/組換え抗体) ; 抗-グループ120抗体(または修飾/組換え抗体) ; またはグループ120がCD4に結合するのを阻害する別の薬剤、例えば、BMS806} ; HIVウイルスが使用する、CCR5以外のケモカイン・レセプターに結合するのを防止する薬剤{例えば、CXCR4アゴニストもしくはアンタゴニストまたは抗-CXCR4抗体} ; HIVウイルス外皮と細胞膜間の融合に干渉する化合物{抗-グループ41抗体 ; エンフビルチド(enfuvirtide ; T-20)またはT-1249} ; DC-SIGNのインヒビター(CD209としても知られる){例えば、抗-DC-SIGN抗体またはDC-SIGN結合のインヒビター} ; ヌクレオシド/ヌクレオチド類似体逆転写酵素インヒビター{例えば、ジドブジン(zidovudine)(AZT)、ネビラピン(nevirapine)、ジダノシン(didanosine)(ddI)、ザルシタピン(zalcitabine)(ddC)、スタブジン(stavudine)(d4T)、ラミブジン(lamivudine)(3TC)、アバカビル(abacavir)、アデフォビル(adefovir)またはテノフォビル(tenofovir)(例えば、遊離塩基として、またはフマル酸ジソプロキシル(disoproxil)として)} ; 非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター{例えば、ネビラピン(nevirapine)、デラビリン(delavirdine)またはエファビレンツ(efavirenz)} ; プロテアーゼ・インヒビター{例えば、リトナビル(ritonavir)、インディナビル(indinavir)、サキナビル(saquinavir)(例えば、遊離塩基として、またはメシル酸塩として)、ネルフィナビル(nelfinavir)(例えば、遊離塩基として、またはメシル酸塩として)、アンブレナビル(amprenavir)、ロピナビル(lopinavir)またはアタザナビル(atazanavir)(例えば、遊離塩基として、または硫酸塩として) ; リボヌクレオチド・レダクターゼ・インヒビター{例えば、ヒドロキシウレア} ; または抗レトロウイルス剤{例えば、エムトリシタビン(emtricitabine)}。

#### 【0139】

以下、本発明につき非限定実施例により説明するが、特に断りのない限り、以下のとおりとする :

(i) 温度は摂氏( )で示す ; 操作は室温または環境温度で、すなわち、18~25 の範囲の温度で実施した ;

(ii) 有機溶液は無水硫酸マグネシウム上で乾燥した ; 溶媒蒸発はロータリーエバポレー

10

20

30

40

50

ターを用いて減圧下(600 ~ 4000パスカル; 4.5 ~ 30mmHg)、60 までの浴温で実施した;

(iii) クロマトグラフィーは、特に断りのない限り、シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィーを意味する; 薄層クロマトグラフィー(TLC)はシリカゲルプレート上で実施した; 「ボンドエリュート」という場合、このものは粒径40ミクロンのシリカ10gまたは20gを詰めたカラムを意味し、該シリカは60mlの使い捨てシリンジに容れ、多孔性ディスクで保持したものである; これは「メガボンドエリュートSI」の名称で、バリアン(ハーバーシティ、カリフォルニア、米国)から入手した。「イソリュート<sup>TM</sup>SCXカラム」という場合、これはインターナショナル・ソーベント・テクノロジー(株)(ハウス1号、ダフリン工業団地、イストラッドマイナッチ(Ystrad Mynach)、ヘングッド(Hengoed)、中部グラモーガン、英国)から得られるベンゼンスルホン酸を容れたカラム(末端非キャップ)を意味する。「アルゴノート(Argonaut(商標))PS-トリス-アミン・スカベンジャー・レジン」という場合、このものはアルゴノート・テクノロジー・インク(887工業街、G号館、サンカルロス、カリフォルニア、米国)から得られるトリス-(2-アミノエチル)アミンポリスチレン樹脂を意味する;

【0140】

(iv) 一般に、反応の進行はTLCで追跡し、反応時間は説明のみのために示す;

(v) 収率はそれが示されている場合、説明のためのみのものであり、必ずしも入念なプロセス開発により得られたものではない; より多くの物質を必要とする場合に、製造を繰り返した;

(vi) <sup>1</sup>H-NMRデータは、それが示されている場合、主要分析プロトンに対してデルタ値の形で引用し、内部基準としてのテトラメチルシランに関して百万分の1の単位(ppm)で示し、特に断りのない限り、溶媒として重水素化DMSO(CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)を用いて400MHzで測定した; 結合定数(J)はHzで示す;

(vii) 化学記号は通常の意味を有する; SI単位および記号を使用する;

(viii) 溶媒比率は容積百分比で示す;

【0141】

(ix) マス・スペクトル(MS)は直接露出プローブを用い、化学イオン化(APCI)モードで、70電子ボルトの電子エネルギーにより測定した; 表示したイオン化は電子スプレー(ES)により実施した; m/z値を示す場合、一般に、親質量を示すイオンのみが報告され、特に断りのない限り、引用した質量イオンは陽性質量イオン-(M+H)<sup>+</sup>である;

(x) LCMSのキャラクタリゼーションは1対のギルソン(Gilson)306ポンプを、ギルソン233XLサンプラーとウォーターズZMD4000マス・スペクトルメーターと共に使用して実施した。LCはウォーター・シンメトリー4.6x50カラムC18(粒径5ミクロン)から構成されていた。溶出液: A: 0.05%ギ酸含有水、およびB: 0.05%ギ酸含有アセトニトリル。溶出濃度勾配は95%Aから95%Bを6分間とした。イオン化が示されている場合、電子スプレー(ES)にて実施した; m/z値を示す場合、一般に、親質量を示すイオンのみが報告され、特に断りのない限り、引用した質量イオンは陽性質量イオン-(M+H)<sup>+</sup>である;

【0142】

(xi) 以下の略号を使用する:

10

20

30

40

## 【表 15】

DMSO	ジメチルスルホキシド；
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド；
DCM	ジクロロメタン；
THF	テトラヒドロフラン；
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン；
HATU	ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザ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；
TMEDA	N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン；
EDTA	エチレンジアミン四酢酸；および
DPPA	アジ化ジフェニルホスホリル

10

## 【実施例 1】

## 【0143】

本実施例では 1 - {(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]プロピル) - 4 - メチル - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン(化合物番号 1、表 I)の製造について説明する。

(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]プロパナール(170 mg；方法 B)およびジクロロメタン(10 ml)からなる溶液に、4 - メチル - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン(198 mg；方法 H)およびトリエチルアミン(73  $\mu$ L)を加え、次いで、MP - トリアセトキシ水素化ホウ素樹脂(628 mg、2.07 mmol/g)を加えた。得られる混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。残渣を 20 g のシリカのカートリッジに通し、0 ~ 5 %メタノール/酢酸エチル濃度勾配で溶出して、標題化合物(192 mg)を白色泡状物質として得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (s, 3H), 1.35 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.2 (m, 6H), 2.49m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.19m, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.15 (dd, 4H)。

30

## 【0144】

(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]プロパナールの代わりに、異なるアルデヒド{例えば、(3S) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - フェニルプロパナール (方法 A)、(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル]プロパナール (方法 C)、(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)プロパナール (方法 D)、(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(2S) - 2 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]プロパナール (方法 E)、3 - フェニル - 3 - (N - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イル)プロピオンアルデヒド (方法 F)、4,4 - ジフルオロ - N - [(1S) - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロピル]シクロヘキサンカルボキサミド (方法 G)、(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (1,1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル)プロパナール (方法 O)、または 4 - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボアルデヒド (方法 S)}を用いて、実施例 1 に記載の手法を繰り返すことができる。または 4 - メチル - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジンの代わりに、異なるピペリジンまたはピペリジン塩酸塩{例えば、4 - メチル - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン (方法 H)、4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 4 - オール (方法 I)、4 - フルオロ - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン (方法 J)、4 - メトキシ - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン

40

50

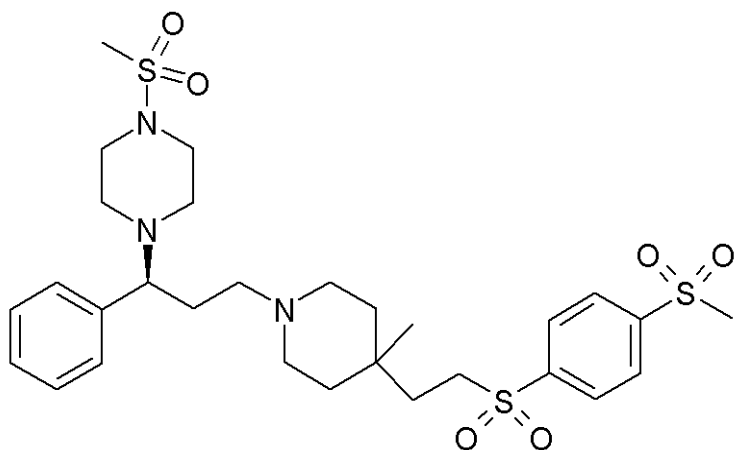
(方法K)、N-(4-エチルピペリジン-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]アセトアミド(方法L)、4-フェニルピペリジン-4-オール(CAS 40807-61-2)、4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール(CAS 39512-49-7)、4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピペリジン-4-オール(方法M)、4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン-4-オール(方法N)、(3-エンド)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(方法P)、N-エチル-N-(4-メチルピペリジン-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル]アセトアミド(方法Q)、1-(4-メチルピペリジン-4-イル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ベンズイミダゾール(方法R)、4-{[2-(4-メチルピペリジン-4-イル)エチル]スルホニル}ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(方法T)または4-(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(方法U))を用いて、実施例1に記載の手法を繰り返すことができる。

#### 【実施例2】

##### 【0145】

本実施例では1-((1S)-3-[4-メチル-4-(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン-1-イル]-1-フェニルプロピル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(化合物番号18、表II)の製造について説明する。

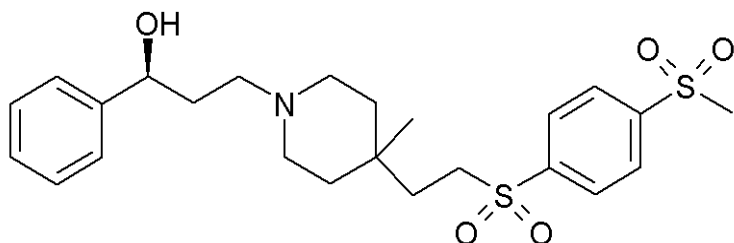
##### 【化24】



##### 【0146】

工程1: (1S)-3-[4-メチル-4-(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン-1-イル]-1-フェニルプロパン-1-オールの製造

##### 【化25】



##### 【0147】

4-メチル-4-(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン(方法H; 382 mg, 1 mmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル(306 mg, 1 mmol)およびジオキサンからなる混合物に、炭酸カリウム(415 mg, 3 mmol)を加え、得られる混合物をアルゴン・ブランケット下に5時間加熱還流した。反応物を冷却し、次いで減圧下に濃縮した。残渣をDCM/水(50 ml / 50 ml)の層間に分配し、有機層を分離し、水(50 ml)、塩水(50 ml)で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、次いで減圧濃縮した。得られる泡状物質を0~30%メタノー



ル / 酢酸エチルの濃度勾配溶出によるフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、白色固体 (296 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (s, 3H), 1.44 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 8.13 (d, 2H), 8.18 (d, 2H);

M+H 480。

#### 【0148】

##### 工程2：標題化合物の製造

(1S)-3-[4-メチル-4-(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン-1-イル]-1-フェニルプロパン-1-オール(278 mg、0.58 mmol)とDCM(6 ml)との溶液に、アルゴン・ブランケット下、0℃で、トリエチルアミン(161 μl、1.16 mmol)および塩化メタンスルホニル(69 μl、0.87 mmol)を加えた。混合物を環境温度とし、一夜攪拌し、DCM(25 ml)で希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム液(2×25 ml)、塩水(25 ml)で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。残渣をDCM(6 ml)に溶かし、トリエチルアミン(161 μl、1.16 mmol)およびメタンスルホニルピペラジン(190 mg、1.16 mmol)を加え、反応物を5日間攪拌し、DCM(25 ml)で希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム液(2×25 ml)、塩水(25 ml)で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。粗製の生成物を10~15%メタノール/酢酸エチルの濃度勾配溶出によるフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、白色泡状物質(147 mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (s, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.07 - 2.56 (m, 12H), 2.73 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (m, 3H), 8.11 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)。

#### 【0149】

工程1において(1S)-3-クロロ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1-オール(方法V)を使用する以外、同様の方法で、1-{(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-メチル-4-(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(化合物番号19、表II)を製造した。

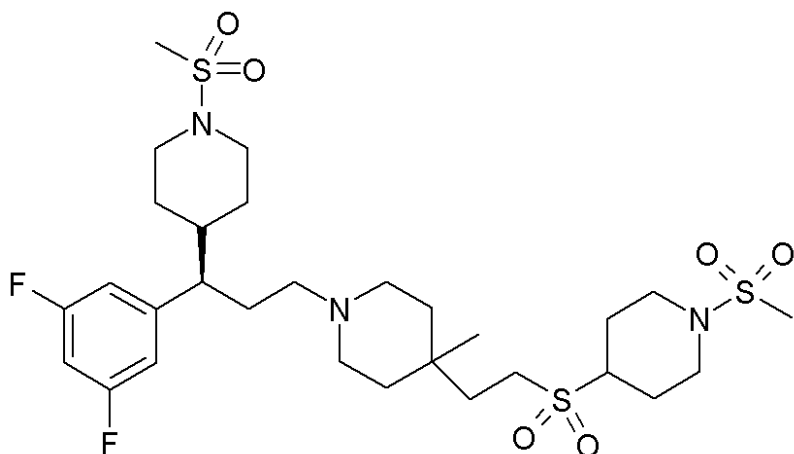
工程1において(1S)-3-クロロ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1-オール(方法V)および4-{2-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]エチル}-4-メチルピペリジンを使用する以外、同様の方法で、1-{(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-{2-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]エチル}-4-メチルピペリジン-1-イル)プロピル}-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(化合物番号20、表II)を製造した。

#### 【実施例3】

#### 【0150】

本実施例では1-{(3R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロピル}-4-メチル-4-(2-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]スルホニル}エチル)ピペリジン(化合物番号2、表VIII)の製造について説明する。

## 【化 2 6】

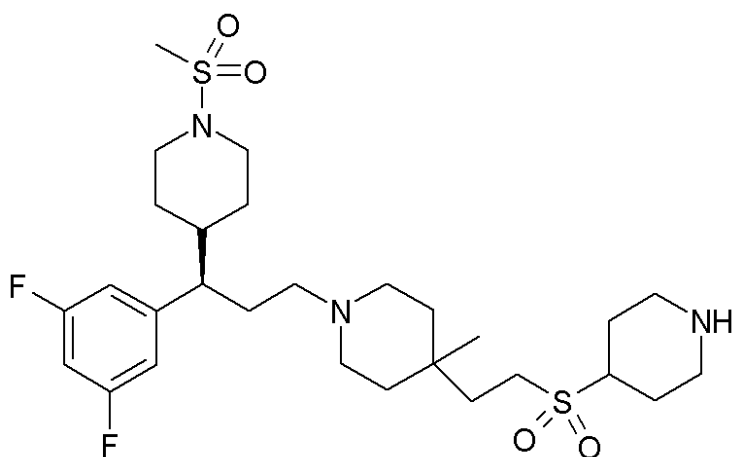


10

## 【 0 1 5 1】

工程 1：1 - {(3 R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル]プロピル) - 4 - メチル - 4 - [2 - (ピペリジン - 4 - イルスルホニル)エチル]ピペリジンの製造

## 【化 2 7】



20

30

## 【 0 1 5 2】

4 - {[2 - (1 - {(3 R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル]プロピル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル}エチル)スルホニル]ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル(化合物 1、表VIII; 807 mg、1.12 mmol)とエタノール(11 ml)との溶液に、20%水酸化パラジウム/炭素(78 mg、0.112 mmol)を加え、その系を水素雰囲気下に3日間攪拌した。混合物をセライトで濾過してエタノールで洗い、次いで有機層を減圧濃縮して黄色泡状物質(590 mg)を得た。

M+H 590。

40

## 【 0 1 5 3】

工程 2：標題化合物の製造

1 - {(3 R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル]プロピル) - 4 - メチル - 4 - [2 - (ピペリジン - 4 - イルスルホニル)エチル]ピペリジン(200 mg、0.340 mmol)とDCM(3.5 ml)との溶液に、アルゴン・ブランケット下、0 で、トリエチルアミン(140  $\mu$ l、1.02 mmol)、次いで、塩化メタンスルホニル(54  $\mu$ l、0.680 mmol)を加え、反応物を環境温度まで戻し、5時間攪拌した。さらに、塩化メタンスルホニル(20  $\mu$ l、0.250 mmol)を加え、反応物をさらに1時間攪拌した。反応物をDCM(25 ml)で希釈し、飽和塩化アンモニウム液(2  $\times$  25 ml)、塩水(25 ml)で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。

50

0 ~ 50 % メタノール / 酢酸エチルの濃度勾配溶出によるフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、白色泡状物質 (43 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (s, 3H), 1.11 - 3.03 (m, 31H), 2.74 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 6.67 (m, 3H)。

【0154】

追加の NMR データ :

表 I の化合物番号 2 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.6 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.2 (m, 4H)。

表 I の化合物番号 4 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.6-1.9 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 6H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 4.2 (t, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.2 (m, 4H)。

表 I の化合物番号 5 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.7 (t, 3H), 1.2-1.5 (m, 6H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.2-2.4 (m, 5H), 3.0-3.1 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7.4 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.1-8.2 (dd, 4H)。

表 I の化合物番号 6 : NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.54 - 1.63 (m, 2H), 1.88 (d, 2H), 2.03 - 2.07 (m, 2H), 2.16 - 2.34 (m, 6H), 2.81 - 2.86 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.28 - 3.32 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 6.64 - 6.76 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)。

【0155】

表 II の化合物番号 1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.8 (s, 3H), 1.1-1.4 (m, 5H), 1.5 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 5H), 1.9 (m, 3H), 2.0 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, 3H), 2.4 (t, 1H), 2.5 (t, 1H), 2.6 (s, 3H), 3.0 (m, 5H), 3.6 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 3H), 8.0 (m, 4H)。

表 II の化合物番号 2 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.3 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.9-2.2 (m, 8H), 2.3 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.1 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 6.6 (m, 3H), 8.2 (m, 4H)。

表 II の化合物 3 : NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.3-1.8 (m, 10H), 2.0-2.3 (m, 8H), 2.4-2.7 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 8.2 (m, 4H)。

表 II の化合物番号 4 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.6-2.4 (m, 17H), 2.5-2.7 (m, 3H), 2.9-3.1 (m, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 3H), 8.2 (m, 4H)。

表 II の化合物番号 5 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (s, 3H), 1.2-1.5 (m, 4H), 1.6-1.8 (m, 7H), 1.9 (m, 1H), 2.0-2.5 (m, 8H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 6.7 (m, 3H), 8.2 (m, 4H)。

表 II の化合物番号 6 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.8 (s, 3H), 1.2-1.5 (m, 6H), 1.6-1.7 (m, 4H), 2.0-2.3 (m, 8H), 2.4 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 3H), 8.1-8.2 (m, 4H)。

【0156】

表 II の化合物番号 7 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.7 (m, 8H), 1.9 (m, 2H), 2.0-2.6 (m, 12H), 2.7 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 3H), 8.2 (m, 4H)。

表 II の化合物番号 8 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.3 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.9 (m, 2H), 2.1-2.4 (m, 6H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 3H), 8.2 (m, 4H)。

表 II の化合物番号 9 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (q, 1H), 0.82 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.19-1.40 (m, 6H), 1.53-1.70 (m, 5H), 1.77 (d, 1H), 1.95-2.21 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.41 (t, 1H), 4.00 (dd, 1H), 6.62 (m, 3H), 8.11 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)。

表 II の化合物番号 10 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (q, 1H), 1.09 (d, 3H), 1.19-1.30 (m, 2H)

, 1.55-1.82 (m, 8H), 1.94-2.19 (m, 6H), 2.27-2.43 (m, 2H), 2.48-2.63 (m, 1H), 2.71-2.90 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (t, 1H), 4.00 (dd, 1H), 6.61 (m, 3H), 8.08-8.20 (m, 4H)。

表IIの化合物番号 1 1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.8 (s, 3H), 1.3-1.4 (m, 4H), 1.6-2.2 (m, 12H), 2.25-2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.8-3.1 (m, 6H), 3.15 (s, 3H), 6.6-6.7 (m, 3H), 8.1-8.2 (dd, 4H)。

【 0 1 5 7 】

表IIの化合物番号 1 2 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.7 (t, 3H), 1.2-1.8 (m, 14H), 1.9-2.1 (m, 3H), 2.2-2.4 (m, 5H), 2.5-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 3H), 8.1-8.2 (dd, 4H)。

10

表IIの化合物番号 1 3 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.8 (m, 9H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.05-2.3 (m, 6H), 2.4-2.75 (m, 5H), 2.8 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.2-3.25 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 8.2 (m, 4H)。

表IIの化合物番号 1 4 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.14 - 1.53 (m, 5H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 1.93 - 2.06 (m, 5H), 2.11 - 2.28 (m, 3H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.75 - 2.81 (m, 1H), 2.83 - 2.91 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.26 - 3.32 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 6.59 - 6.71 (m, 3H), 8.14 (d, 2H), 8.19 (d, 2H)。

表IIの化合物番号 1 5 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (m, 2H), 1.4-1.55 (m, 2H), 1.6-1.85 (m, 6H), 1.9 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 5H), 2.35-2.6 (m, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.2 (m, 5H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 6.7 (m, 3H), 8.2-8.3 (dd, 4H)。

20

表IIの化合物番号 1 6 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.67 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 2.18 (m, 3H), 2.37 (t, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.64 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)。

【 0 1 5 8 】

表IIの化合物番号 1 7 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.57 - 1.23 (m, 10H), 1.30 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.69 - 2.23 (m, 12H), 2.20 (s, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 6.12 (m, 3H), 6.49 (d, 2H), 7.27 (d, 2H)。

表IIの化合物番号 1 8 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (s, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.07 - 2.56 (m, 12H), 2.73 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (m, 3H), 8.11 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)。

30

表IIの化合物番号 1 9 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (s, 3H), 1.23 - 1.81 (m, 7H), 2.02 - 2.44 (m, 8H), 2.51 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 6.73 (m, 3H), 8.12 (d, 2H), 8.17 (d, 2H)。

表IIの化合物番号 2 0 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (s, 3H), 1.23 - 3.31 (m, 22H), 2.78 (s, 3H), 3.47 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.79 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 7.83 (d, 2H)。

表IIの化合物番号 2 1 : NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.86 - 0.94 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.42 - 1.62 (m, 8H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.83 - 2.27 (m, 7H), 2.43 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.28 - 3.34 (m, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 1H), 3.69 - 3.84 (m, 2H), 6.66 - 6.71 (m, 3H), 8.15 (d, 2H), 8.21 (d, 2H)。

40

【 0 1 5 9 】

表IIIの化合物番号 1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.7-2.4 (m, 22H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H), 8.2 (m, 4H)。

表IIIの化合物番号 2 : NMR (DMSO): 1.4 (m, 4H), 1.5-1.8 (m, 10H), 2.0 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 7H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 4.3 (bs, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H), 8.1-8.3 (m, 5H)。

表IIIの化合物番号 3 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.0 (s, 3H), 1.5 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 6H), 2.4 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 5H), 5.2 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.9 (m, 1H), 8.2 (m, 4H)。

50

表IVの化合物番号1 : NMR (d6 DMSO): 0.95-2.45 (m, 17H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 5.0 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H)。

表IVの化合物番号2 : NMR (d6 DMSO): 0.95-2.45 (m, 17H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 5.0 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 9H)。

【0160】

表Vの化合物番号1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (t, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.9 (q, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 3.1 (s, 6H), 3.1 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.5 (dd, 4H), 8.0 (dd, 4H)。

表Vの化合物番号2 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (m, 5H), 1.4-1.8 (m, 6H), 2.0-2.35 (m, 10H), 2.4-2.75 (m, 5H), 2.8 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H)。

表VIの化合物番号1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.7 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 6H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.75 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H)。

表VIIの化合物番号1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1-1.8 (m, 10H), 2-2.6 (m, 10 H), 2.7 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 6.6 (m, 3H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (s, 1H)。

表VIIの化合物番号2 : NMR CDCl<sub>3</sub>: 1.2-2.0 (m, 15 H), 2.1-2.6 (m, 5H), 2.7 (s, 3H), 2.8 (s, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 6.6 (m, 3H), 7.4-7.9 (q, 4H)。

【0161】

表VIIIの化合物番号1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (s, 3H), 1.13 - 1.84 (m, 10H), 1.93 - 2.55 (m, 15H), 2.61 (t, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.83 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.66 (m, 3H), 7.34 (m, 5H)。

表VIIIの化合物番号2 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (s, 3H), 1.11 - 3.03 (m, 31H), 2.74 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 6.67 (m, 3H)。

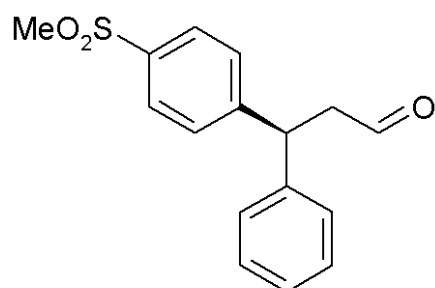
表VIIIの化合物番号3 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (d, 3H), 1.14 - 1.65 (m, 6H), 1.98 (m, 7H), 2.17 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.41 - 2.85 (m, 10H), 2.77 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 6.74 (m, 3H)。

表IXの化合物番号1 : NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.75 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.6 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.5 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 1.8 (d, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 4H)。

【0162】

方法A

(S) - 3 - フェニル - 3 - (4 - メタンスルホニルフェニル)プロピオンアルデヒドの製造  
【化28】



【0163】

工程1 : E - (4S, 5R) - 1 - (3 - [4 - メタンスルホニルフェニル]アクリロイル) - 3, 4 - ジメチル - 5 - フェニル - イミダゾリジン - 2 - オンの製造

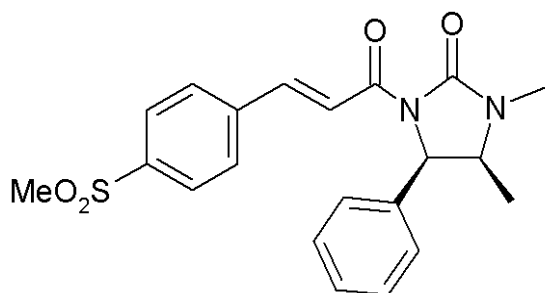
10

20

30

40

## 【化 2 9】



## 【0164】

10

3-(4-メタンスルホニルフェニル)アクリル酸(7.14 g、31.5 mmol)とDCM(10 ml)との攪拌溶液に、塩化チオニル(3 ml、34.7 mmol)を滴下し、得られる混合物を室温で18時間攪拌した。この溶液にDIEA(5.04 ml、28.9 mmol)を室温で滴下した。得られる溶液を、(4R, 5S)-1,5-ジメチル-4-フェニル-イミダゾリジン-2-オン(5.0 g、26.3 mmol)とDCM(20 ml)およびDIEA(4.58 ml、26.9 mmol)の攪拌溶液に加え、得られる混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を水と塩水で洗い、ボンドエリュートに予め吸着させ、イソヘキサンと酢酸エチルの濃度勾配で溶出し、副題化合物(7.61 g、73%)を固体として得た。

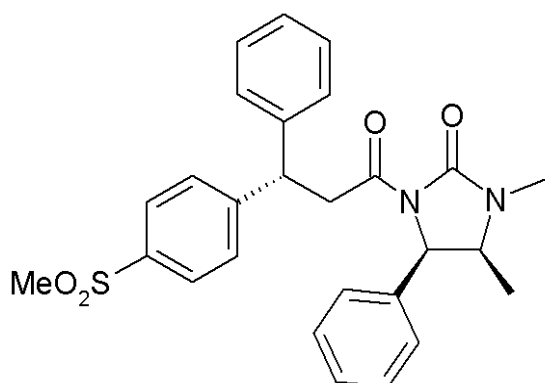
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.31 (d, 1H);

20

MS: 399.

## 【0165】

工程2: (4S, 5R)-1-[(S)-3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-フェニル-プロピオニル]-3,4-ジメチル-5-フェニル-イミダゾリジン-2-オンの製造  
【化30】



30

## 【0166】

ヨウ化銅(I)(960 mg、5.0 mmol)およびTHF(20 ml)の混合物に、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.83 ml、5.5 mmol)を加え、得られる混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、-78℃に冷却した。臭化フェニルマグネシウム(5.0 ml、1 M / THF、5.0 mmol)を加え、得られる混合物を-78℃で15分間攪拌した。ジ-n-ブチルホウ素トリフレート(3.0 ml、1 M / ジエチルエーテル、3.0 mmol)、(E)-(4S, 5R)-1-(3-[4-メタンスルホニルフェニル]アクリロイル)-3,4-ジメチル-5-フェニル-イミダゾリジン-2-オン(1.0 g、2.51 mmol)およびTHF(15 ml)からなる溶液を加え、得られる混合物を攪拌しながら18時間で室温に放置した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液、水および塩水で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させた。残渣を20 gのボンドエリュートに通し、イソヘキサン/酢酸エチルの濃度勾配で溶出精製し、副題化合物(1.49 g、100%)を得た。

40

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (d, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H), 3.80 (m, 1

50

H), 3.98 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 8H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H);

MS: 477.

【0167】

工程3: (S)-3-フェニル-3-(4-メタンスルホニルフェニル)プロパン-1-オール  
の製造

(4S, 5R)-1-[(S)-3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-フェニル-プロピオニル]-3,4-ジメチル-5-フェニル-イミダゾリジン-2-オン(846 mg、1.78 mmol)とTHF(20 ml)との溶液に、0 で水素化アルミニウムリチウム(3.6 ml、1 M / THF、3.6 mmol)を加え、得られる混合物を15分間攪拌した。2 M 水性水酸化ナトリウムを加えて反応をクエンチした。各相を分離し、有機相をボンドエリュートに予め吸着させ、イソヘキサン/酢酸エチルの濃度勾配で副題化合物(285 mg、55%)を白色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.63 (br s, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 4.28 (t, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)。

【0168】

工程4: 標題化合物の製造

(S)-3-フェニル-3-(4-メタンスルホニルフェニル)プロパン-1-オール(244 mg、0.84 mmol)とDCM(5 ml)との溶液に、デス-マーチン・ペルヨーディナン試薬(392 mg、0.92 mmol)を加え、得られる混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を2 M 水性水酸化ナトリウム(2 × 10 ml)で洗い、乾燥し、蒸発させて標題化合物を得た。

【0169】

方法B

(R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-メタンスルホニルフェニル)プロピオンアルデヒド

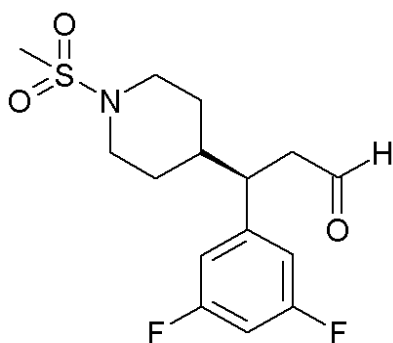
このものは、臭化フェニルマグネシウムから(S)-3-フェニル-3-(4-メタンスルホニルフェニル)プロピオンアルデヒドを製造するために用いた方法(方法A)と同様の方法を使用して、(4S, 5R)-1-(3-[4-メタンスルホニルフェニル]アクリロイル)-3,4-ジメチル-5-フェニル-イミダゾリジン-2-オンおよび臭化3,5-ジフルオロフェニルマグネシウムから製造した。

【0170】

方法C

(3R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパナールの製造

【化31】



【0171】

工程1: 塩化(2E)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アクリロイル  
の製造

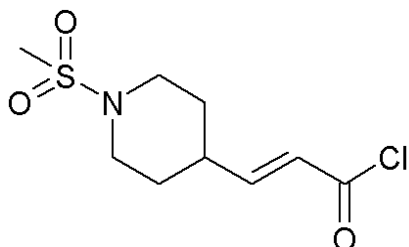
10

20

30

40

## 【化 3 2】



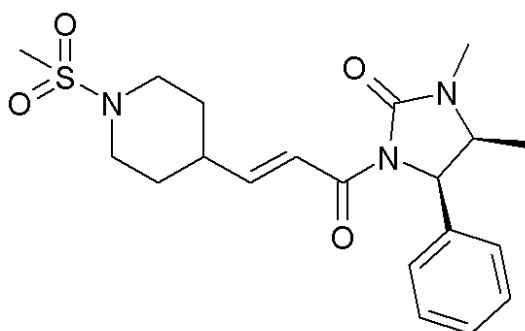
(2E)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アクリル酸(9.4 g)および2~3滴のDMFを含有するジクロロメタンとの溶液に塩化オキサリル(5.1 g)を加え、その混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残渣をそのまま次工程で使用した。

10

## 【0172】

工程2:(4R,5S)-1,5-ジメチル-3-{(2E)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパ-2-エノイル}-4-フェニルイミダゾリジン-2-オンの製造

## 【化 3 3】



20

(4R,5S)-1,5-ジメチル-4-フェニル-2-イミダゾリジノン(1.52 g)とTHF(20 ml)との懸濁液に、アルゴン下、-10℃で、リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド(8 ml、1 M / THF 溶液)を滴下した。反応混合物を-10℃で10分間攪拌し、次いで0℃まで昇温させ、その温度に10分間維持し、次いで再び-10℃に冷却した。工程1で調製した酸塩化物(2 gをジクロロメタン10 mlに溶解)の溶液を滴下し、反応混合物を室温まで昇温させ、水(100 ml)で洗った。水性抽出液を酢酸エチルで抽出し(3×50 ml)、酢酸エチル抽出液を乾燥し、残渣を90 gのバイオテッジ(Biotage)カラムに通し、溶媒濃度勾配(50%酢酸エチル/イソヘキサン~70%酢酸エチル/イソヘキサン)により溶出した。収量1.89 g。

30

LC-MS  $MH^+$  406。

NMR ( $CDCl_3$ ): 0.8 (d, 3H), 1.5-1.6 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 6.85 (d-d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.45 (d, 1H)。

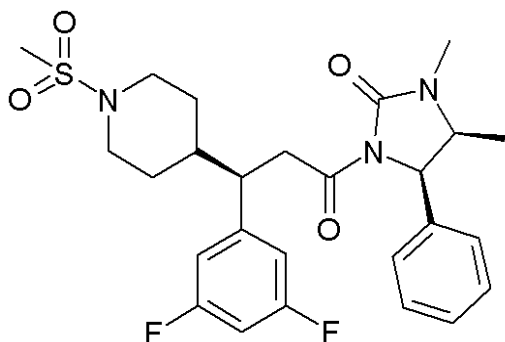
## 【0173】

工程3:(4S,5R)-1-{(3R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}-3,4-ジメチル-5-フェニルイミダゾリジン-2-オンの製造

40



## 【化 3 4】



10

## 【0174】

## 工程 A

アルゴン下、ヨウ化銅(19.4 g)とTHF(240 ml)との懸濁液にTMEDA(11.6 g)を加え、その混合物を45分間攪拌し、次いで-70℃に冷却した。臭化3,5-ジフルオロフェニルマグネシウム/THF溶液(201.1 ml、0.5 M/THF溶液)を10分間で加え、その混合物を-70℃で30分間攪拌した。

## 【0175】

## 工程 B

-40℃に維持した(4R, 5S)-1,5-ジメチル-3-((2E)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパ-2-エノイル}-4-フェニルイミダゾリジン-2-オン(20.41 g)[工程2]およびTHFの懸濁液に、ジ-n-ブチルホウ素トリフレート(100.7 ml、1 M/ジクロロメタン溶液)を加え、10分間攪拌を続けた後、この混合物を-70℃に冷却し、カニューレを通して、工程Aにて調製した銅塩懸濁液に加えた。反応混合物を-70℃で1時間攪拌し、室温まで昇温させ、次いで飽和塩化アンモニウム溶液(200 ml)を加えた。THFを蒸発させ、酢酸エチル(200 ml)を加えた。この混合物に空気を1時間吹き込んだ。酢酸エチル層を集め、水性部分を酢酸エチルで抽出した(2×100 ml)。併合した酢酸エチル抽出液を飽和塩化アンモニウム溶液で洗い(2×100 ml)、乾燥して、蒸発乾固させた。残渣は酢酸エチル/イソヘキサン(1:1)ないし酢酸エチルのみの溶媒濃度勾配により溶出するシリカのクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物(収量25 g)を白色固体として得た。

20

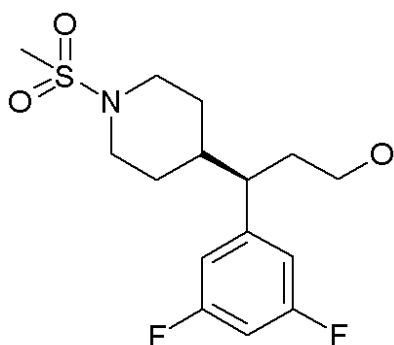
30

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (d, 3H), 1.2-1.6 (m, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.4-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3-3.2 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 4H), 5.2 (d, 1H), 6.6 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 7.2 (m, 3H)。

## 【0176】

工程4: (3R)-3-((3,5-ジフルオロフェニル)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オール

## 【化 3 5】



40

(4S, 5R)-1-((3R)-3-((3,5-ジフルオロフェニル)-3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]プロパノイル}-3,4-ジメチル-5-フェニルイミダ

50

ゾリジン - 2 - オン (25 g) と THF (200 ml) との溶液に、水素化ホウ素リチウム (48 ml、2 M / THF 溶液) を加え、その混合物を 70 °C で 3 時間加熱し、次いで室温に冷やし、16 時間撹拌を続けた。エタノール (20 ml) を注意しながら加え、反応混合物に 2 M - HCl を加えて pH 4 の酸性とした。THF を蒸発させ、残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶かし、これを水 (100 ml) で洗い、乾燥した。溶媒を除去し、生成物をバイオージェ 65 カラムのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル / イソヘキサン (1 : 1) の混合物で溶出精製した。収量 13 g。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.8 (m, 5H), 1.95-2.2 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 6.65 (m, 3H)。

【0177】

10

工程 5 : 標題化合物の製造

(R) - 3 - (N - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノール (0.8 g) とジクロロメタン (40 ml) との溶液に、デス - マーチン・ペルヨーディナン試薬 (1 g) を加え、その混合物を 1.5 時間撹拌した。反応混合物を 2 M - NaOH で洗い (2 × 20 ml)、乾燥した。ジクロロメタン中の標題化合物の溶液を次工程反応で使用した。

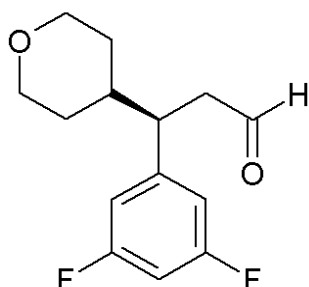
【0178】

方法 D

(3R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) プロパノールの製造

20

【化36】

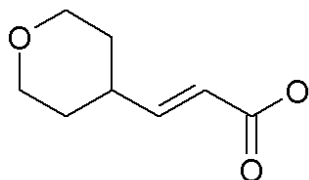


【0179】

30

工程 1 : (2E) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アクリル酸の製造

【化37】



テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボアルデヒド (2.47 g)、マロン酸 (2.26 g)、ピペリジン (0.2 ml) およびピリジン (15 ml) からなる混合物を 100 °C に 4 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル (100 ml) と 1 N - HCl の層間に分配した。有機層を乾燥し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量 2.77 g。

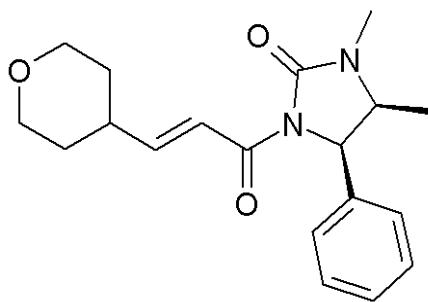
40

NMR CDCl<sub>3</sub>: 1.4-1.8 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H)。

【0180】

工程 2 : (4R, 5S) - 1, 5 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 - [(2E) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) プロパ - 2 - エノイル] イミダゾリン - 2 - オンの製造

## 【化 3 8】



10

## 【0181】

## 工程 A

(2E)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリル酸(2.76 g)と無水 THF (25 ml)の溶液に、1-クロロ-N,N-2-トリメチル-1-プロペニルアミン(2.31 ml)を加え、得られる混合物を3時間攪拌した。

## 【0182】

## 工程 B

5 に冷却した(4R,5S)-1,5-ジメチル-4-フェニル-2-イミダジジノン(3.32 g)と THF (25 ml)の懸濁液に、アルゴン下、リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド(19.2 ml、1 M / THF 溶液)を滴下した。反応混合物を30分間攪拌した後、工程 A の酸塩化物の溶液を添加した。得られる混合物を室温で18時間攪拌した。50%塩水(100 ml)により反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し(3 × 100 ml)、酢酸エチル抽出液を乾燥し、蒸発させた。残渣をエタノールから再結晶し、副題化合物を得た。収量 3.46 g。

20

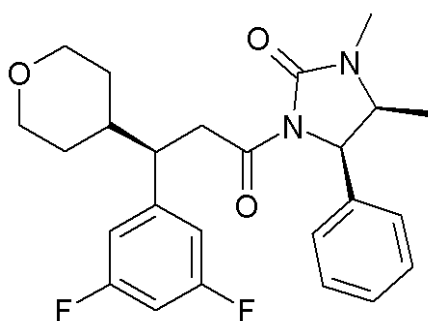
NMR  $\text{CDCl}_3$ : 0.8 (d, 3H), 1.4-1.7 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 5.3 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.4 (d, 1H)。

## 【0183】

工程 3: (4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノイル]-3,4-ジメチル-5-フェニルイミダゾリン-2-オンの製造

30

## 【化 3 9】



40

ヨウ化銅(931 mg)と無水 THF (60 ml)との懸濁液に、アルゴン下、TMEDA (0.81 ml)を加え、得られる混合物を20分間攪拌した。反応混合物を-70 に冷却し、臭化3,5-ジフルオロフェニルマグネシウム(9.8 ml、0.5 M / THF 溶液)を滴下し、その混合物をさらに1時間攪拌した。この混合物に、予め調製した(4R,5S)-1,5-ジメチル-4-フェニル-3-[(2E)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-エノイル]イミダゾリン-2-オン(800 mg)、ジブチルホウ素トリフレート(2.93 ml、1 M / ジクロロメタン溶液)およびジクロロメタン(2 ml)からなる溶液を滴下した。反応混合物を-70 で1時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させ、飽和塩化アンモニウム(100 ml)および酢酸エチル(200 ml)を加えた。この混合物に空気を1

50

時間通気した。酢酸エチルを集め、水層は酢酸エチルで抽出した(2 × 100 ml)。併合した酢酸エチル層を水、飽和 EDTA で洗い、乾燥し、蒸発乾固させた。残渣は、イソヘキサンないし 75 % 酢酸エチル / イソヘキサンの溶媒濃度勾配により溶出するシリカのクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を固体として得た。収量 887 mg。

M+H 443。

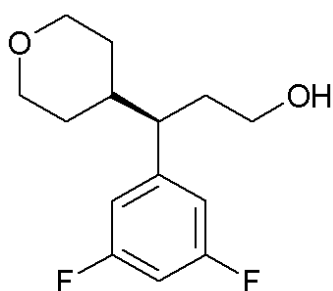
NMR  $\text{CDCl}_3$  0.8 (d, 3H), 1.2-1.5 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.15-3.4 (m, 3H), 3.8-4.0 (m, 4H), 5.2 (d, 1H), 6.6-6.7 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 7.2 (m, 3H)。

【0184】

工程 4 : (3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)プロパン - 1 - オールの製造

10

【化 40】



20

(4S,5R) - 1 - [(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)プロパノイル] - 3,4 - ジメチル - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2 - オン(882 mg)と無水 THF (20 ml)との溶液に、水素化ホウ素リチウム(1.5 ml、2 M / THF 溶液)を加え、混合物を 60 で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、飽和塩化アンモニウムと酢酸エチルでクエンチし、20 分間攪拌した。有機層を乾燥し、蒸発乾固した。残渣を酢酸エチルとイソヘキサン(10 : 90 ~ 50 : 50)の濃度勾配で溶出するシリカのクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物を油状物として得た。収量 345 mg。

NMR  $\text{CDCl}_3$ : 1.2-1.4 (m, 2H), 1.6-1.85 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.25-3.6 (m, 4H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 6.7 (m, 3H)。

30

【0185】

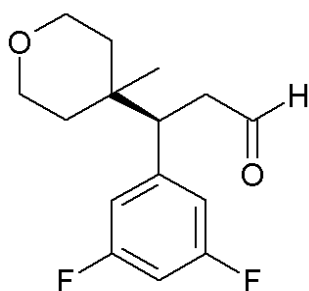
工程 5 : 標題化合物の製造

(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)プロパン - 1 - オール(345 mg)とジクロロメタン(10 ml)との溶液に、デス - マーチン・ペルヨーディナン試薬(628 mg)を加え、その混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 N - NaOH (10 ml)で洗い、乾燥した。ジクロロメタン中の標題化合物の溶液を次工程反応で使用した。

工程 1 のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボアルデヒドの代わりに、4 - メチル - テトラヒドロピラン - 4 - カルボアルデヒド(方法 S)を用いる以外、同様の方法で、(3R) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)プロパナールを製造した。

40

【化 41】



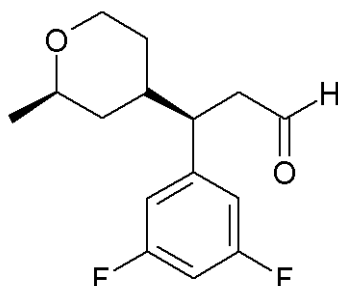
50

【 0 1 8 6 】

## 方法 E

(3 R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(2 S) - 2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル]プロパナルの製造

【化 4 2】

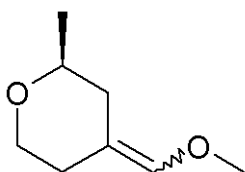


10

【 0 1 8 7 】

工程 1 : (2 S, 4 E / Z) - 4 - (メチルメチレン) - 2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピランの製造

【化 4 3】



20

【 0 1 8 8 】

- 10 に冷却した塩化 (メトキシメチル)トリフェニルホスフィン(32 g)および無水 THF (160 ml)の懸濁液に、ナトリウム・ビス(トリメチルシリル)アミド(46.7 ml、2 M / THF 溶液)を滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで、(2 S) - 2 - メチルテトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン(7.1 g)と無水 THF (20 ml)の溶液を 5 分間で加えた。得られる混合物を室温まで昇温させ、3 時間攪拌した。水(50 ml)で反応をクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した(3 × 100 ml)。有機層を乾燥し、蒸発乾固した。得られるゴム状物質をジエチルエーテルで処理し、濾過した。有機層を蒸発乾固させ、得られる残渣を酢酸エチル / イソヘキサン(1 : 9)にて溶出するシリカのクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物(~ 1 : 1、E / Z 異性体混合物)を油状物として得た。収量 6.22 g。

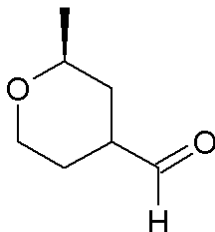
30

NMR  $\text{CDCl}_3$  1.1 (dd, 3H), 1.45-2.1 (m, 3H), 2.4-2.55 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 5.7 (m, 1H)。

【 0 1 8 9 】

工程 2 : (2 S) - 2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボアルデヒドの製造

【化 4 4】



40

(2 S, 4 E / Z) - 4 - (メチルメチレン) - 2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン(6.22 g)、ギ酸(40 ml、88%)および水(20 ml)の混合物を、アルゴン下、90 で 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、6 N 水酸化ナトリウムで中和し、ジエチルエーテルで抽出した(3 × 150 ml)。有機層を乾燥し、蒸発乾固した。残渣を酢酸エチル / イソヘ

50

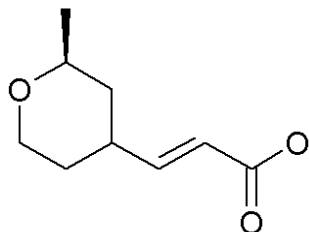
キサン(3:7)にて溶出するシリカのクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物(シス/トランス異性体の4:1混合物)を油状物として得た。収量4.065g。

NMR  $\text{CDCl}_3$ : 1.25-1.4 (m, 4H), 1.5-2.2 (m, 3H), 2.45-2.7 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.85-4.1 (m, 1H), 9.65 (s, CHO シス), 9.8 (s, CHO トランス)。

【0190】

工程3: (2E)-3-[(2S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]アクリル酸

【化45】



10

(2S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒド(4.0)、マロン酸(6.495g)、ピペリジン(0.1ml)およびピリジン(10ml)からなる混合物を100に4時間加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(100ml)および1N-HClの層間に分配した。有機層を乾燥し、蒸発させ、トルエンから再結晶して副題化合物を得た。収量2.48g。

20

NMR  $\text{CDCl}_3$ : 1.2 (m, 4H), 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.8 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H)。

【0191】

工程4: 標題化合物の製造

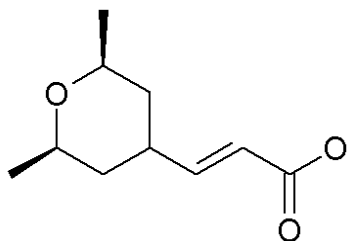
方法D、工程2~5に記載の方法を用いて、(3R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[(2S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパナールを製造した。

2,6-ジメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-2-オンから出発する以外、同様の方法で、(2E)-3-(2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリル酸を製造した。

30

NMR  $\text{CDCl}_3$ : 1.05 (m, 2H), 1.2 (m, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H)。

【化46】



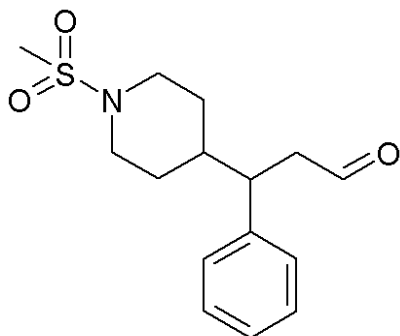
40

【0192】

方法F

3-フェニル-3-(N-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)プロピオンアルデヒドの製造

## 【化 4 7】

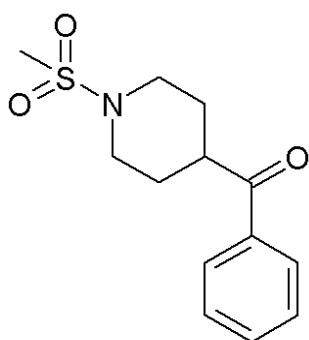


10

## 【 0 1 9 3】

工程 1：4 - ベンゾイル - 1 - メタンスルホニルピペリジンの製造

## 【化 4 8】



20

## 【 0 1 9 4】

4 - ベンゾイルピペリジン塩酸塩 (4.51 g)、トリエチルアミン (8.35 ml) およびジクロロメタン (100 ml) からなる攪拌スラリーに、塩化メタンスルホニルを 0 で加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、16 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (50 ml) で希釈し、塩化アンモニウム溶液 (2 × 25 ml) と塩水 (25 ml) で洗い、乾燥、蒸発乾固させて 4 - ベンゾイル - 1 - メタンスルホニルピペリジンを白色固体として得た。収量 3.98 g。

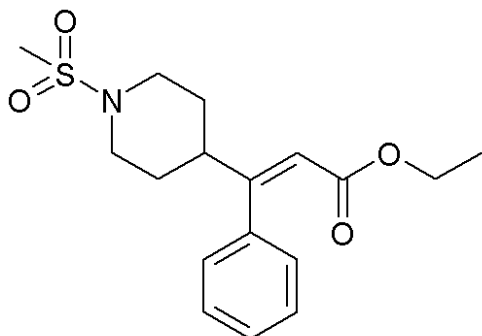
30

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.93 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.98 (dt, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.89 (d, 2H)。

## 【 0 1 9 5】

工程 2：3 - フェニル - 3 - (N - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イル) アクリル酸エチルの製造

## 【化 4 9】



40

トリエチルホスホノアセテート (2.93 ml) と THF との溶液に、アルゴン雰囲気下、0 でリチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド (16.3 ml、1 M / THF 溶液) を滴下し、その混合物を 30 分間攪拌した。4 - ベンゾイル - 1 - メタンスルホニルピペリジン

50

(3.96 g)とTHF(30 ml)とのスラリーを加え、反応混合物を室温まで昇温させ、24時間攪拌を続けた。反応混合物をジクロロメタン(80 ml)と水(80 ml)で希釈した。有機層を水で洗い、併合した水性抽出液をジクロロメタン(50 ml)で順次抽出した。併合したジクロロメタン抽出液を塩水(25 ml)で洗い、乾燥して蒸発乾固した。残渣を90 gのバイオージ・カラム上クロマトグラフィーに付し、溶媒濃度勾配(30～75%酢酸エチル/イソヘキサン)で溶出して、低極性フラクション(1.62 g)とより極性のフラクション(0.53 g)を得た。両方のフラクション(シス/トランス異性体)を併合して次工程で使用した。

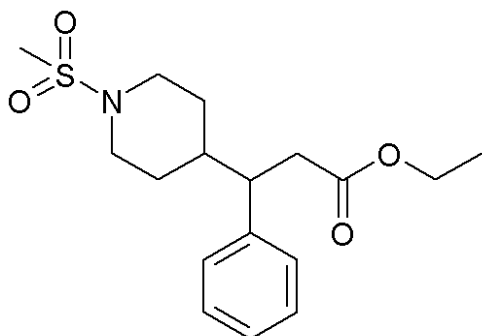
低極性：NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.81 (d, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.27 (m, 3H)。

より極性：NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 3.92 (q, 3H), 5.82 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.30 (m, 3H)。

【0196】

工程3：3-フェニル-3-(N-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチルの製造

【化50】



3-フェニル-3-(N-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)アクリル酸エチル(2.06 g)とエタノール(30 ml)との溶液を、水素を充填した風船の下、20%水酸化パラジウムを触媒として用い、24時間水素化した。反応混合物をセライト(登録商標)で濾過し、濾液を蒸発乾固した。得られた生成物は、さらに精製することなく次工程で使

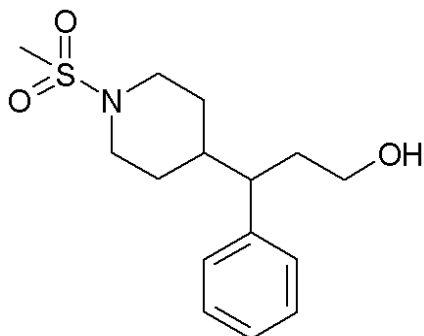
した。

MS:340。

【0197】

工程4：3-フェニル-3-(N-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール

【化51】



3-フェニル-3-(N-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル(2 g)とTHF(10 ml)との溶液を、水素化アルミニウムリチウム(232 mg)とTHF(



20 ml)との懸濁液に、アルゴン下、0 で、30分間で添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。水(10 ml)を加え、次いで硫酸マグネシウム(10 g)を加えた。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固して、副題生成物を白色泡状物質として得た。収量1.57 g。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.58 (t, 1H), 2.70 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.29 (q, 2H)。

【0198】

工程5：標題化合物の製造

3-フェニル-3-(N-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール(454 mg)とジクロロメタン(8 ml)との攪拌溶液に、デス-マーチン・ペルヨーディナン試薬(739 mg)を加え、2時間攪拌を続けた。反応混合物をジクロロメタン(100 ml)で希釈し、2 M水酸化ナトリウム(2 × 50 ml)および塩水(50 ml)で洗い、乾燥した。溶媒を除去して得られた生成物は精製することなく次工程で使用した。

10

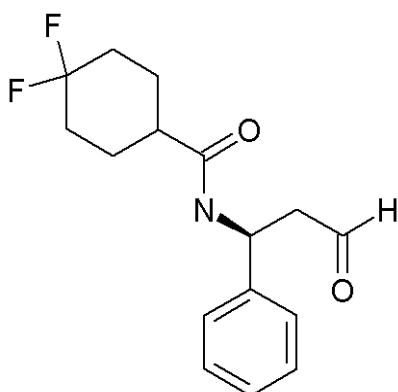
【0199】

方法 G

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-オキソ-1-フェニルプロピル]シクロヘキサンカルボキサミドの製造

【化52】

20



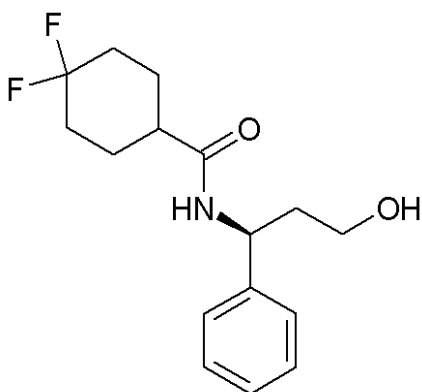
30

【0200】

工程1：4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]シクロヘキサンカルボキサミドの製造

【化53】

40



【0201】

4,4'-ジフルオロシクロヘキシルカルボン酸(2.83 g)、HATU(6.56 g)およびジメチルホルムアミド(15 ml)からなる混合物に、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロパノール(2.37 g)およびジイソプロピルエチルアミン(6.83 ml)を加えた。この混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を水(600 ml)に注ぎ、酢酸エチル(2 × 20

50

0 ml)で抽出した。有機層を1 N - NaOH (200 ml)、塩水(200 ml)で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル/イソヘキサンで溶出するシリカ・クロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を白色固体として得た。収量2.81 g。  
NMR (d6 DMSO): 1.66 (bm, 8H), 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 8.2 (m, 1H)。

#### 【0202】

工程2：標題化合物の製造

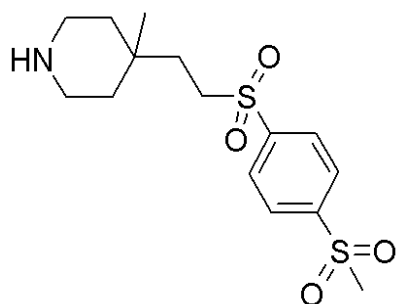
方法A、工程4と同様の方法で、4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-オキソ-1-フェニルプロピル]シクロヘキサンカルボキサミドを製造した。

#### 【0203】

方法H

4-メチル-4-(2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジンの製造

#### 【化54】



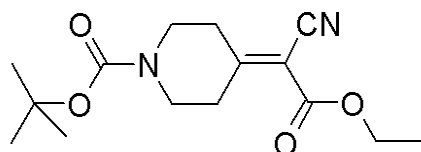
10

20

#### 【0204】

工程1：4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

#### 【化55】



30

#### 【0205】

4-オキソ-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル(20 g、100.36 mmol)とトルエン(150 ml)との溶液に、室温で、シアノ酢酸エチル(10.64 ml、100.36 mmol)を加え、次いで酢酸アンモニウム(770 mg、10.03 mmol)および酢酸(0.57 ml、10.03 mmol)を加えた。この混合物にディーン-スターク装置を取り付け、1時間攪拌還流した。反応液を室温まで冷却し、蒸発乾固させ、クロマトグラフィーに付して(90 gのシリカ・イソリュート、溶出液15%酢酸エチル/イソヘキサン)、白色結晶(12.69 g; 43%)を得た。

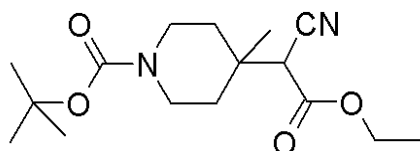
40

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3H), 1.6 (s, 9H), 2.8 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.7 (t, 2H) 4.4 (q, 2H)。

#### 【0206】

工程2：4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

## 【化 5 6】



シアン化銅(7.73 g、86.32 mmol)に、アルゴン下、無水THF(350 ml)を加え、-50 に冷却した。ヨウ化メチルマグネシウム(57.6 ml、3 M / ジエチルエーテル溶液)を20分かけて注意しながら滴下し、その間温度は-40 以下に保持した。この溶液を30分間激しく攪拌し、次いで、1時間に亘って室温まで昇温させた。次いで、この溶液を-50 に再度冷却し、無水THF(30 ml)中の4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12.69 g、43.16 mmol)を加え、その混合物を-50 で1時間攪拌した後、温度を室温まで昇温させた。飽和塩化アンモニウムを滴下して反応をクエンチした。さらに、塩化アンモニウム100 mlを加え、次いで酢酸エチル(100 ml)を加えた。水層はさらに酢酸エチル(3 × 50 ml)で抽出した。すべての有機層を水(2 × 50 ml)、1 M - HCl(1 × 75 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(1 × 75 ml)および最後に塩水(1 × 75 ml)で洗った。有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて橙色 / 褐色の油状物(13.31 g、99%)を得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (s, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.5 (m, 11H), 1.7-1.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (s, 1H), 3.8 (m, 2H), 4.4 (m, 2H)。

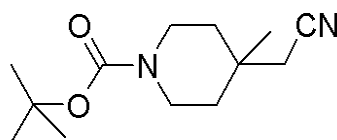
10

20

## 【0207】

工程3: 4-(シアノメチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

## 【化 5 7】



4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(13.3 g、42.8 mmol)とDMSO(120 ml)および水(1.5 ml)との溶液に、塩化リチウム(2.54 g)を加え、得られる混合物を160 で2.5時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水(200 ml)を加えた。混合物をジエチルエーテル(800 ml)で抽出し、塩水で洗い、乾燥した。減圧下に蒸発させ、黄褐色の固体(8.77 g、86%)を得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.1 (s, 3H), 1.4 (m, 13H), 2.2 (s, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H)。

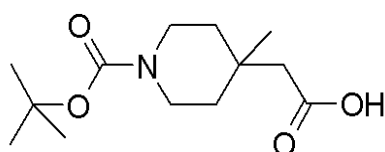
30

## 【0208】

工程4: [1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル]酢酸の製造

40

## 【化 5 8】



4-(シアノメチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.5 g、18.9 mmol)を濃塩酸(100 ml)に溶かし、48時間還流した。この混合物を冷却し、水(200 ml)で希釈し、次いで、2 M - NaOHによりpH 12まで塩基性にした。ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(4.12 g、18.9 mmol)を加え、その混合物を室温で16時間

50

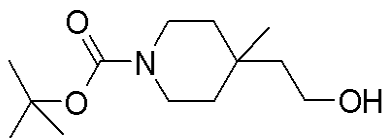
攪拌した。溶媒を蒸発させ、溶液を 2 M - H C l で p H 5 まで酸性にした。水層をジクロロメタン ( 2 0 0 ml ) で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発させて褐色の油状物 ( 3 . 5 4 g ; 7 2 % ) を得た。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.2 ( s , 3 H ) , 1.5-1.7 ( m , 13 H ) , 2.4 ( s , 2 H ) , 3.4 ( m , 2 H ) , 3.6 ( m , 2 H ) 。

【 0 2 0 9 】

工程 5 : 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【 化 5 9 】



10

[ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル ] 酢酸 ( 3 . 5 4 g 、 1 3 . 7 7 mmol ) をアルゴン下に無水 T H F に溶かし、 - 1 5 に冷却した。ボラン : T H F 複合体 ( 1 3 . 8 ml 、 1 M 溶液 ) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。混合物を室温まで昇温させ、水 ( 1 0 ml ) でゆっくりとクエンチした。酢酸エチル ( 5 0 ml ) を加え、続いて 2 M 水酸化ナトリウム ( 4 0 ml ) と水 ( 4 0 ml ) を加えた。有機層を分離し、塩水 ( 2 0 ml ) で洗い、乾燥して蒸発させ、橙色の油状物 ( 3 g 、 9 0 % ) を得た。

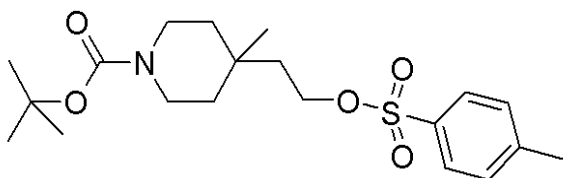
20

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 0.9 ( s , 3 H ) , 1.2-1.3 ( m , 4 H ) , 1.4 ( s , 9 H ) , 1.7 ( t , 3 H ) , 3.2 ( m , 2 H ) , 3.4 ( m , 2 H ) , 3.6 ( t , 3 H ) 。

【 0 2 1 0 】

工程 6 : 4 - メチル - 4 - ( 2 - { [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] オキシ } エチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【 化 6 0 】



30

4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 g 、 1 2 . 3 4 mmol ) とジクロロメタン ( 5 0 ml ) との、 0 に冷却した溶液に、トリエチルアミン ( 2 . 0 6 ml 、 1 4 . 8 1 mmol ) と塩化 p - トルエンスルホニル ( 2 . 5 9 g 、 1 3 . 5 7 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。混合物を水 ( 3 0 ml ) および塩水 ( 3 0 ml ) で洗った。有機層を乾燥し、蒸発させた。粗製の油状物を、シリカ・イソリユート ( 5 0 g ) 、濃度勾配溶出、イソヘキサンないし 2 0 % 酢酸エチル / イソヘキサンのクロマトグラフィーに付し、油状物 ( 3 . 7 5 g 、 7 7 % ) を得た。

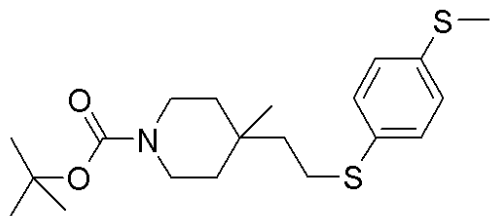
NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.0 ( s , 3 H ) , 1.3-1.4 ( m , 4 H ) , 1.5 ( s , 9 H ) , 1.7 ( t , 2 H ) , 2.5 ( s , 3 H ) , 3.2-3.3 ( m , 2 H ) , 3.6 ( m , 2 H ) , 4.2 ( t , 2 H ) , 7.4 ( d , 2 H ) , 7.8 ( d , 2 H ) 。

40

【 0 2 1 1 】

工程 7 : 4 - メチル - 4 - ( 2 - { [ 4 - ( メチルチオ ) フェニル ] チオ } エチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

## 【化 6 1】



水素化ナトリウム(378 mg、9.45 mmol、60%油中分散液)とDMF(30 ml)との懸濁液に、0 で、4-(メチルチオ)ベンゼンチオール(1476 mg、9.45 mmol)を加えた。反応混合物をこの温度で30分間攪拌し、次いで、4-メチル-4-(2-{(4-メチルフェニル)スルホニル}エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.75 g、9.45 mmol)とDMF(10 ml)との溶液を加えた。16時間攪拌を続け、この後、混合物を蒸発させ、DCMに再溶解し、水と塩水で洗った。有機層を乾燥し、蒸発させた。粗製の油状物をクロマトグラフィー(50 gのシリカ・イソリュート、15%酢酸エチル/イソヘキサンで溶出)に付し、澄明な油状物(2.97 g、82%)を得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.0 (s, 3H), 1.4 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 4H)。

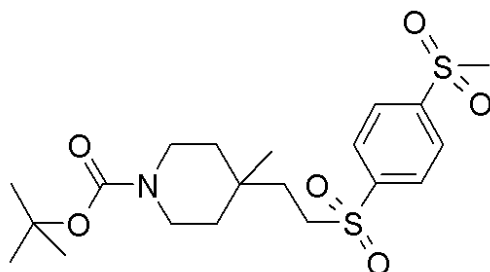
10

## 【0212】

工程8: 4-メチル-4-(2-{(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル}エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

20

## 【化 6 2】



30

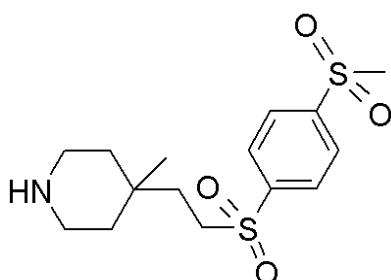
4-メチル-4-(2-{(4-(メチルチオ)フェニル)チオ}エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.97 g、7.8 mmol)とDCM(100 ml)との懸濁液に、m-クロロ過安息香酸(7.7 g、31.2 mmol、70%純度)を0 で加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。この混合物を2M-NaOH(4×70 ml)と塩水(1×70 ml)で洗浄した。有機層を乾燥、蒸発させて白色固体(2.5 g、72%)を得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.0 (s, 3H), 1.4 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.7 (s, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.2 (m, 5H), 3.7 (m, 2H), 8.2 (m, 4H)。

## 【0213】

工程9: 4-メチル-4-(2-{(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル}エチル)ピペリジンの製造

40

## 【化 6 3】



4-メチル-4-(2-{(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル}エチル)ピペリ

50

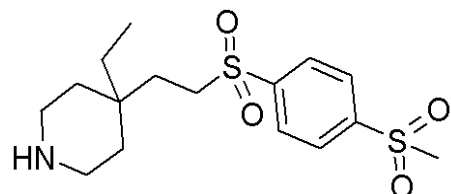
ジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを4 M - HCl / ジオキサンに溶解した。1時間攪拌した後、ジエチルエーテルを加え、得られる白色沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗って、標題化合物(2.14 g、100%)を白色固体として得た。

MH+ 346.3。

【0214】

工程2においてヨウ化エチルマグネシウムを用いる以外、同様の方法で、4 - エチル - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジンを製造した。

【化64】



10

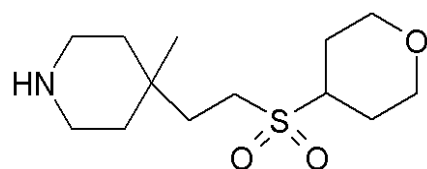
M+H 360。

【0215】

工程7において4 - (メチルチオ)ベンゼンチオール代わりに4 - メルカプトテトラヒドロピランを用いる以外、同様の方法で、4 - メチル - 4 - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルスルホニル)エチル]ピペリジンを製造した。

20

【化65】



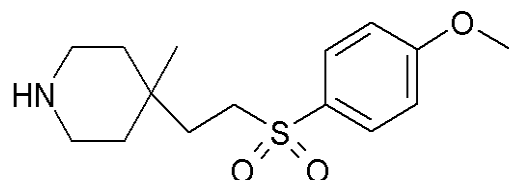
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.93 (s, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.06 (d, 2H)。

【0216】

工程7において4 - メトキシチオフエノールを用いる以外、同様の方法で、4 - {2 - [(4 - メトキシフェニル)スルホニル]エチル} - 4 - メチルピペリジンを製造した。

30

【化66】



NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (s, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.0 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)。

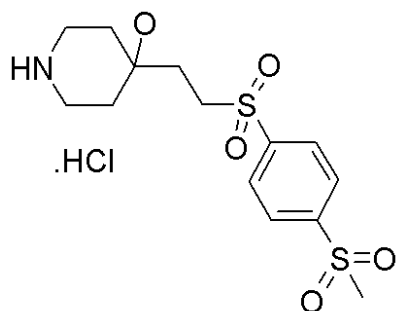
40

【0217】

#### 方法I

4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 4 - オールの製造

## 【化 6 7】

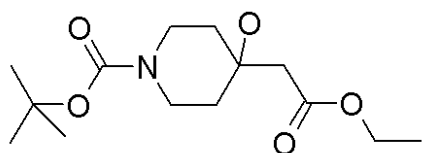


10

## 【 0 2 1 8】

工程 1：4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

## 【化 6 8】



20

リーケ(Riecke)亜鉛(4 g、37.65 mmol)と THF (60 ml)との懸濁液に、アルゴン下、わずかな発熱(室温ないし 35 )が起こるような速度で、プロモ酢酸エチル(4.17 ml、37.65 mmol)を加えた。混合物を室温に放冷し(10分)、次いで、THF(15 ml)中の 4-オキソ-1-ピペリジincarboxylic acid tert-ブチル(5 g、25.1 mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、混合物に水(15 ml)をゆっくりと滴下してクエンチした。さらに50 mlの水を加え、酢酸エチル(50 ml)を加えて濃厚シロップを得た。塩水(50 ml)を加え、混合物を酢酸エチル(×3)で抽出し、乾燥して、蒸発乾固した。残渣をクロマトグラフィー(90%シリカ・イソリユート、濃度勾配溶出、イソヘキサンないし50%イソヘキサン/酢酸エチル)に付し、油状物(3.43 g、48%)を得た。

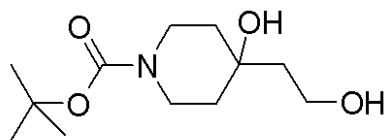
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.6 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.5 (s, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (s, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (q, 2H)。

30

## 【 0 2 1 9】

工程 2：4-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

## 【化 6 9】



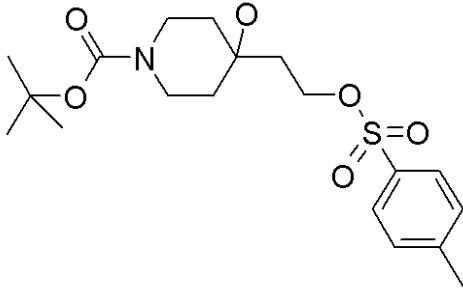
40

4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3.43 g、11.95 mmol)と無水 THF (40 ml)との溶液に、アルゴン下、水素化アルミニウムリチウム(12 ml、1 M / THF 溶液)を加えた。室温で30分攪拌した後、酢酸エチル(20 ml)を加え、次いで水(0.3 ml)、2 M - NaOH (0.3 ml)および水(3 ml)を加えた。2~3分後にセライト(1 g)を加えて、混合物を濾過し、蒸発乾固して、副題化合物(2.93 g)を油状物として得た。これをさらに精製することなく使用した。

## 【 0 2 2 0】

工程 3：4-ヒドロキシ-4-(2-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

## 【化 7 0】



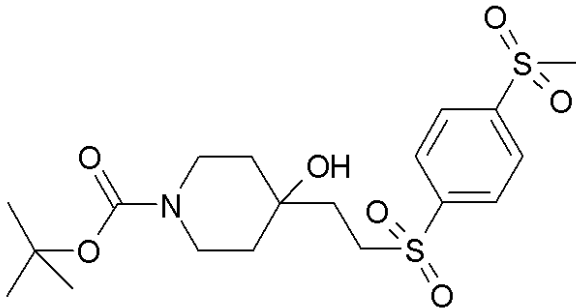
方法 H、工程 6 と同様の方法で副題化合物を調製した。収率 38 %。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (s, 9H), 1.5 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (s, 1H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H)。

## 【 0 2 2 1】

工程 4 : 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

## 【化 7 1】



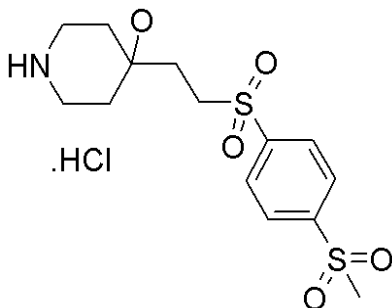
方法 H、工程 7 - 8 と同様の方法で副題化合物を調製し、固体を得た。

NMR (DMSO): 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 2H), 2.5 (m, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.5 (s, 1H), 8.2 (m, 4H)。

## 【 0 2 2 2】

工程 5 : 標題化合物の製造

## 【化 7 2】



方法 H、工程 9 と同様の方法で、4 - ( 2 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 4 - オールを製造した。

MH<sup>+</sup> 348。

## 【 0 2 2 3】

方法 I、工程 4 と同様の方法で、4 - メトキシチオフエノールを使用し、4 - ( 2 - { [ 4 - メトキシフェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 4 - オールを製造した。

10

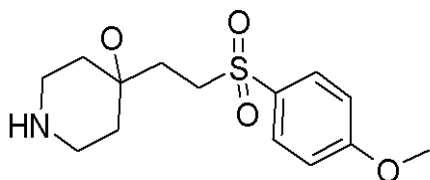
20

30

40



## 【化 7 3】



NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.50 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.84 (d, 4H);

M+H 300.

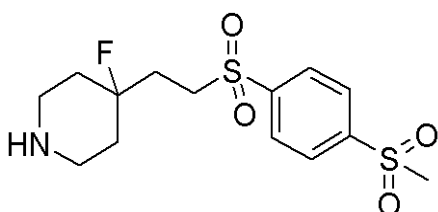
10

## 【 0 2 2 4】

## 方法 J

4 - フルオロ - 4 - ( 2 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジンの製造

## 【化 7 4】

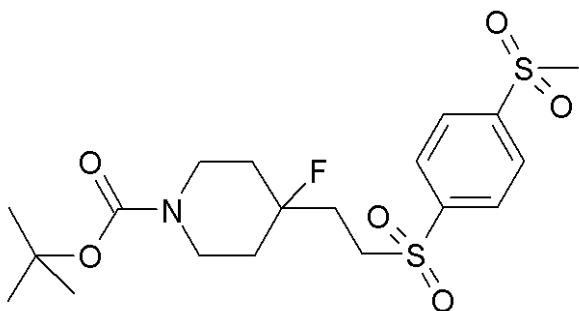


20

## 【 0 2 2 5】

工程 1 : 4 - フルオロ - 4 - ( 2 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

## 【化 7 5】



30

ジクロロメタン(2.5 ml)中の4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(方法H、工程5 ; 1.06 g、2.37 mmol)を、アルゴン下に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(0.63 ml、4.74 ml)とジクロロメタン(1.5 ml)との懸濁液に、-70 で加えた。反応物をこの温度で90分間攪拌した。次いで、反応温度をさらに30分間攪拌しながら-10 に上昇させた。混合物を室温まで昇温させ、飽和炭酸水素ナトリウム(20 ml)を加えた。有機層をさらに飽和炭酸水素ナトリウム(3 × 20 ml)および塩水で洗った。有機層を乾燥し、蒸発させて黄色 / 白色固体(1.05 g、100%)を得た。

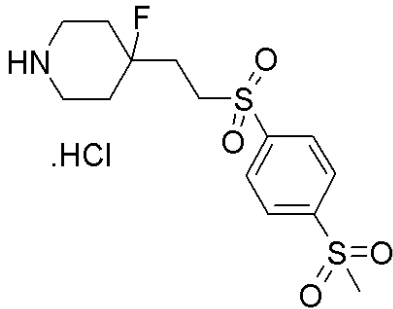
40

MH<sup>+</sup> 352.2(-Boc基)。

## 【 0 2 2 6】

工程 2 : 標題化合物の製造

## 【化 76】



10

4 - メチル - 4 - ( 2 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] スルホニル } エチル ) ピペリジン ( 方法 H 、 工程 9 ) と同様の方法で、4 - フルオロ - 4 - ( 2 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] スルホニル } エチル ) ピペリジンを製造し、白色固体 ( 83.7 mg、100% ) を得た。

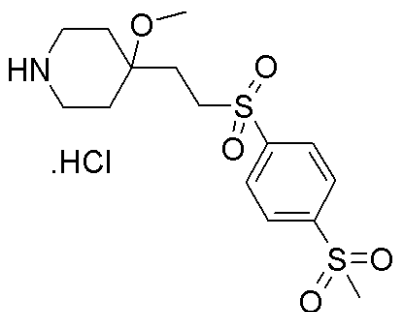
MH+ 350.15。

## 【 0227 】

## 方法 K

4 - メトキシ - 4 - ( 2 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] スルホニル } エチル ) ピペリジンの製造

## 【化 77】

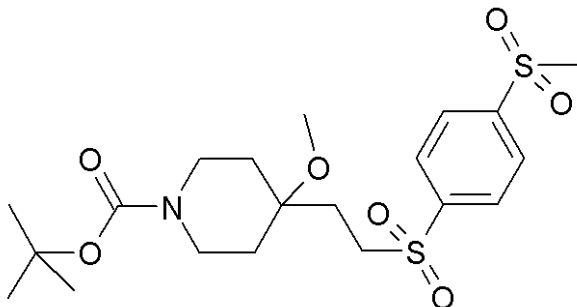


20

## 【 0228 】

工程 1 : 4 - メトキシ - 4 - ( 2 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] スルホニル } エチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

## 【化 78】



40

水素化ナトリウム ( 40 mg、1 mmol ) と DMF ( 10 ml ) との懸濁液に、4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] スルホニル } エチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 方法 H 、 工程 5 ) ( 44.7 mg、1 mmol ) を 0 で加え、この温度で 30 分間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル ( 0.062 ml、1 mmol ) を加えた。2 時間後に、反応混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶かし、水、塩水で洗い、乾燥して蒸発させ、ゴム状物質 ( 46.0 mg、100% ) を得た。

MH+ 362 ( - Boc )。

## 【 0229 】

50

## 工程 2 : 標題化合物の製造

4 - メチル - 4 - ( 2 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン(方法 H、工程 9)と同様の方法で、4 - メトキシ - 4 - ( 2 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジンを製造し、澄明なゴム状物質(250 mg、63%)を得た。

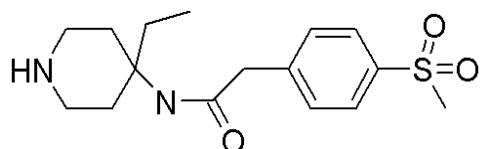
【0230】

## 方法 L

N - ( 4 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]アセトアミドの製造

【化79】

10

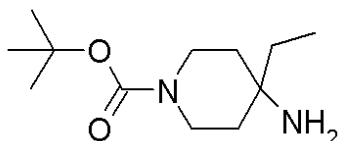


【0231】

工程 1 : 4 - アミノ - 4 - エチルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

【化80】

20



【0232】

工程 A : 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸(CAS 188792-67-8)(6.72 g)と乾燥トルエン(100 ml)との溶液に、DPPA(6.76 ml)を加え、次いでトリエチルアミン(4.36 ml)を加え、得られる混合物をアルゴン雰囲気下、100 で1時間加熱した。反応混合物を放冷し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗った。有機抽出液を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固して中間体のイソシアネート(8.15 g)を得た。このものをさらに精製することなく使用した。

30

【0233】

工程 B : 上記工程 A からの固体(3.28 g)とTHF(50 ml)との溶液に、トリメチルシラノール酸カリウム(3.68 g)を加え、得られる混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウムの層間に分配した。有機抽出液を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発乾固して副題化合物(2.42 g)を橙色の油状物として得た。このものをさらに精製することなく使用した。

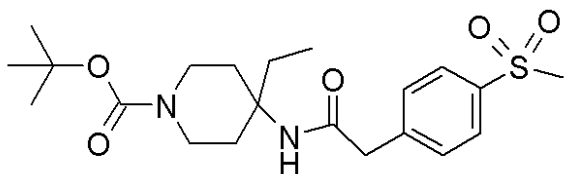
NMR (d6 DMSO): 0.75 (t, 3H), 1.1-1.4 (m, 6H), 1.3 (s, 9H), 3.1 (m, 2H), 3.45 (m, 2H)。

【0234】

工程 2 : 4 - エチル - 4 - ({ [ 4 - (メチルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

40

【化81】



[ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]酢酸(395 mg)とジクロロメタン(20 ml)との溶液に、ジイソプロピルジエチルアミン(0.38 ml)を加え、次いでHATU(700 mg)を加え、混合物を10分間攪拌した後、4 - アミノ - 4 - エチルピペリジン - 1 - カルボン酸

50

tert - ブチル (420 mg) を加えた。得られる混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと水の層間に分配した。有機抽出液を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発乾固した。残渣は酢酸エチルとイソヘキサンの濃度勾配で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製し、副題化合物 (750 mg) を油状物として得た。

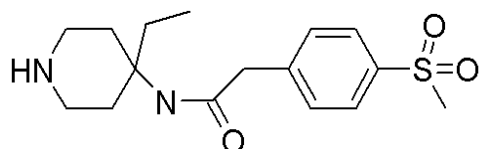
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.9 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 5.2 (s, 1H), 7.69d, 2H), 8.0 (d, 2H)。

【0235】

工程 3 : 標題化合物の製造

【化 8 2】

10



4 - メチル - 4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン (方法 H、工程 9) と同様の方法で、N - (4 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]アセトアミドを製造し、ゴム状物質を得た。  
( $\text{MH}^+$  325)。

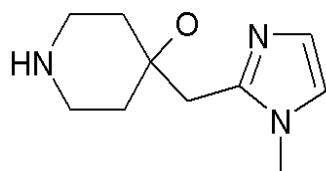
【0236】

20

方法 M

4 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル]ピペリジン - 4 - オールの製造

【化 8 3】

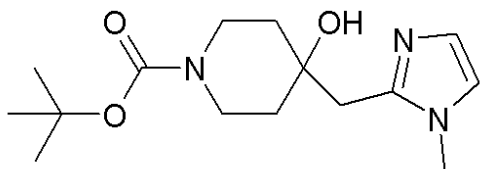


30

【0237】

工程 1 : 4 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【化 8 4】



1, 2 - ジメチルイミダゾール (2.5 g) を THF (100 ml) に溶かし、 $-70^\circ\text{C}$  に冷却した。n - ブチルリチウム (16.3 ml) を滴下した。反応混合物を  $-15^\circ\text{C}$  まで昇温させ、 $-15^\circ\text{C}$  で 20 分間攪拌した。反応物を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、4 - オキソ - 1 - ピペリジンカルボン酸 tert - ブチルを固体として加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、蒸発乾固した。残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶かし、飽和塩化アンモニウム ( $2 \times 50 \text{ ml}$ ) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、蒸発させた。残渣は酢酸エチルないし 40 % メタノール / 酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーにより精製し、4 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルをゴム状物質として得た (収量 400 mg;  $\text{M}+\text{H}$  296)。

40

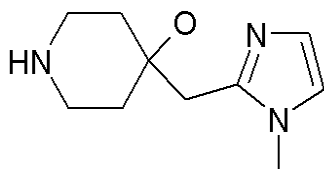
NMR  $\text{CDCl}_3$ : 1.2 (s, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 2.7 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.8 (m, 4H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (s, 1H)。

50

【 0 2 3 8 】

工程 2 : 標 題 化 合 物 の 製 造

【 化 8 5 】



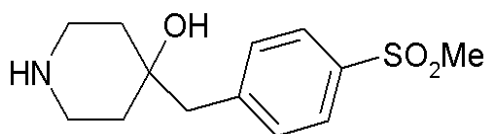
4 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(400mg)をTFA(10ml)に溶かし、室温で1時間攪拌した。TFAを蒸発させ、300mgのゴム状物質を得た。これをさらに精製することなく使用した。

【 0 2 3 9 】

方法 N

4 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン - 4 - オールの製造

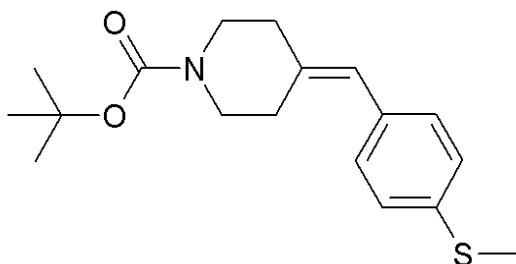
【 化 8 6 】



【 0 2 4 0 】

工程 1 : 4 - [4 - (メチルチオ)ベンジリデン]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

【 化 8 7 】



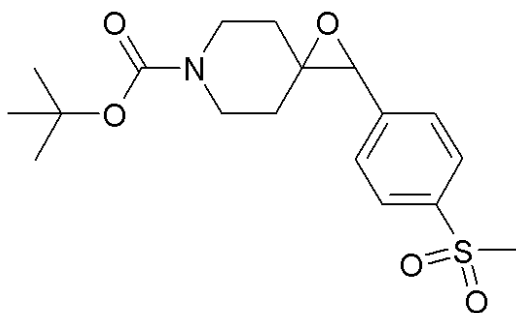
60%水素化ナトリウム/鉱油(1.2g)をDMF(100ml)に懸濁し、0℃に冷却した。塩化[4-(メチルチオ)ベンジル](トリフェニル)ホスホニウム(5.7g)を固体として10分間に亘って加えた。この溶液を0℃で1時間攪拌した。4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(2.5g)をDMF(20ml)に溶かし、5分間で滴下した。反応物を室温まで昇温させ、この温度で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン(50ml)に溶かし、水で洗い(2×100ml)、MgSO<sub>4</sub>で乾燥して蒸発させた。残渣はイソヘキサンないし20%酢酸エチル/イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製し、灰白色固体1.1gを得た。

NMR CDCl<sub>3</sub>: 1.4 (s, 9H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 4H), 6.3 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H)。

【 0 2 4 1 】

工程 2 : 2 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - オキサ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボン酸tert - ブチルの製造

## 【化 8 8】



10

4 - [ 4 - (メチルチオ)ベンジリデン]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル( 1 . 1 g )をジクロロメタンに溶かし、7 0 %メタクロロ過安息香酸( 1 . 4 2 g )を加えた。1 時間後、反応は不完全であったので、メタクロロ過安息香酸( 1 . 4 g )をさらに加えた。反応液を室温でさらに2 時間攪拌し、次いで、2 N - N a O H ( 2 × 5 0 m l )で洗い、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させた。残渣は1 0 %酢酸エチル/イソヘキサンないし4 0 %酢酸エチル/イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製し、灰白色固体1 . 1 g を得た。

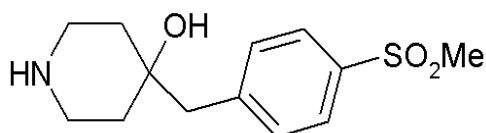
NMR C D C l <sub>3</sub>: 1.4 (s, 9H), 1.5-1.9 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.0 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (d, 2H)。

20

## 【 0 2 4 2】

工程 3 : 標題化合物の製造

## 【化 8 9】



2 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - オキサ - 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ]オクタン - 6 - カルボン酸tert - ブチル( 1 . 1 g )をT F A ( 1 0 m l )に溶かし、室温で1 時間攪拌した。T F A を蒸発させ、残渣にメタノール( 1 0 0 m l )を加え、蒸発させた。残渣をメタノール( 1 0 m l )に溶かし、1 0 g のS C X 2 カートリッジに注ぎ、メタノール( 6 × 2 0 m l )および1 M アンモニア/メタノール( 6 × 2 0 m l )で溶出した。併合したアンモニア洗浄液を蒸発させ、白色泡状物質4 0 0 m g を得た。

30

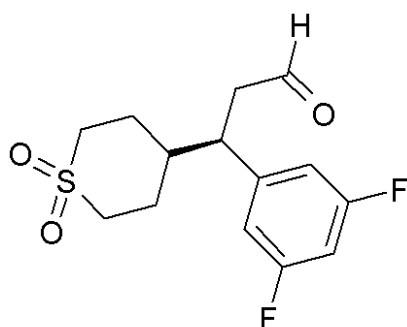
NMR DMSO-d<sub>6</sub>: 1.3-1.4 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 5H), 3.1 (s, 3H), 7.4-7.8 (q, 4H); M+H 270。

## 【 0 2 4 3】

## 方法 O

( 3 R ) - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - ( 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル)プロパナールの製造

## 【化 9 0】



40

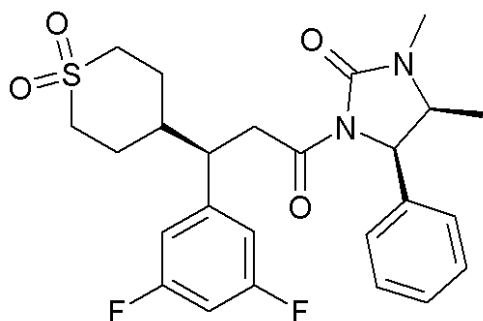
工程 3 の後に以下に説明する追加の酸化工程を挿入する以外、方法 D に記載した方法と同様の方法で製造した。

50

## 【 0 2 4 4 】

(4 S, 5 R) - 1 - [(3 R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル)プロパノイル] - 3, 4 - ジメチル - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2 - オンの製造

## 【化 9 1】



10

(4 S, 5 R) - 1 - [(3 R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル)プロパノイル] - 3, 4 - ジメチル - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2 - オン(7.77 g)とジクロロメタン(100 ml)との溶液にメタクロロ過安息香酸(70%純度、8.36 g)を加え、得られる混合物を室温で18時間攪拌した。追加量のメタクロロ過安息香酸(8.36 g)を加え、混合物を18時間攪拌した。有機層を2 N - NaOH(6 x 30 ml)で洗い、乾燥して蒸発させ、泡状物質(4.34 g)を得た。さらに精製することなく次工程にて使用した。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (d, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.85-3.1 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 5.2 (d, 1H), 6.6 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 7.2 (m, 2H);

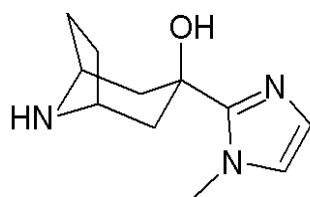
M+H 491.

## 【 0 2 4 5 】

## 方法 P

(3 - エンド) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 8 - アザビスクロ[3.2.1]オクタン - 3 - オールの製造

## 【化 9 2】

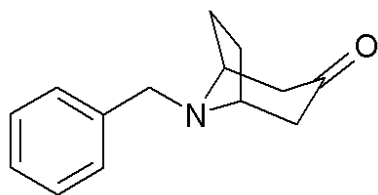


30

## 【 0 2 4 6 】

工程 1 : 8 - ベンジルビスクロ[3.2.1]オクタン - 3 - オンの製造

## 【化 9 3】



40

2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン(22.2 ml)と0.1 M - HClとの溶液を1時間還流し、次いで0 に冷却した。1, 3 - アセトンジカルボン酸(25 g)、ベンジルアミン(15.6 ml)および10%酢酸ナトリウム(95 ml)を一度に加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、50 に5時間加熱した。反応混合物を冷却し、2 M水酸化ナトリウムで塩基性とし、ジクロロメタンで抽出し、水洗した。有機層を1 M塩酸で抽

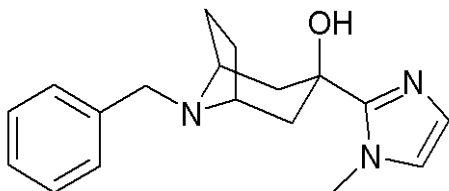
50

出し、ジクロロメタンで洗った。水層を2 M水酸化ナトリウムで塩基性とし、酢酸エチル(3 × 100 ml)で抽出した。有機抽出液を乾燥し、蒸発乾固して副題化合物を褐色の油状物として得た。これをさらに精製することなく使用した(収量13.66 g; MS 216 MH<sup>+</sup>)。

【0247】

工程2: 8-ベンジル-(3-エンド)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オールの製造

【化94】



10

1-メチルイミダゾール(0.385 g)をアルゴン雰囲気下に乾燥THF(20 ml)に溶かし、-78℃に冷却した。1.6 Mブチルリチウム/ヘキサン溶液をゆっくりと加え、得られる混合物を-78℃で90分間攪拌した。8-ベンジル-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(1.05 g)と乾燥THF(5 ml)との溶液を加えた。この混合物を環境温度とし、一夜攪拌した。飽和塩化アンモニウムにより反応をクエンチし、ジエチルエーテルにて抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、蒸発させて油状物を得た。これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/0.880アンモニア(9/1/0.1)にて溶出するSCX40 gを用いるカラム・クロマトグラフィーにより精製して8-ベンジル-(3-エンド)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オールを白色固体として得た。収量342 mg。

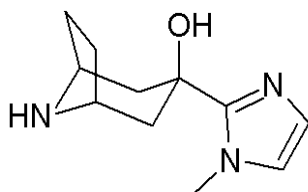
20

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.4(m, 2H), 7.25(m, 3H), 6.85(s, 1H), 6.8(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.6(s, 2H), 3.3(s, 2H), 2.55(m, 2H), 2.25(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.85(m, 2H); MH<sup>+</sup> 298.34。

【0248】

工程3: 標題化合物の製造

【化95】



30

ベンジル-(3-エンド)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(0.32 mg)をエタノール(30 ml)に溶かした。蟻酸アンモニウム(0.63 g)および10% Pd/C触媒(0.032 g)を加え、得られる混合物を18時間加熱還流した。反応混合物を濾過し、蒸発させて(3-エンド)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オールを固体として得た。収量0.215 g。

40

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.85(s, 1H), 6.8(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.6(s, 2H), 2.45(m, 2H), 2.3(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.89(m, 2H);

MH<sup>+</sup> 208.32。

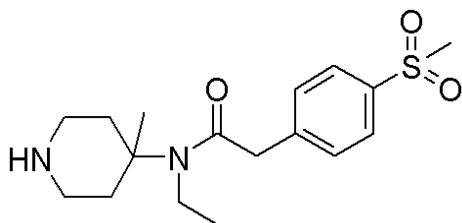
【0249】

方法Q

N-エチル-N-(4-メチルピペリジン-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル]アセトアミドの製造



## 【化 9 6】

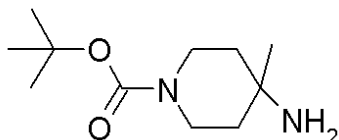


## 【 0 2 5 0】

工程 1 : 4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

10

## 【化 9 7】



## 【 0 2 5 1】

工程 A : 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (C A S 1 8 8 7 9 2 - 6 7 - 8) (1.71 g) と乾燥トルエン (30 ml) との溶液に、D P P A (1.82 ml) を加え、次いでトリエチルアミン (1.17 ml) を加え、得られる混合物をアルゴン雰囲気下、100 で 1.5 時間加熱した。反応混合物を放冷し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗った。有機抽出液を乾燥し (M g S O<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発乾固して中間体のイソシアネート (1.69 g) を得た。これをさらに精製することなく使用した。

20

## 【 0 2 5 2】

工程 B : 上記工程 A からの固体 (1.69 g) と T H F (30 ml) との溶液に、トリメチルシラノール酸カリウム (2 g) を加え、得られる混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウムの層間に分配した。有機抽出液を乾燥し (M g S O<sub>4</sub>)、蒸発乾固して副題化合物 (1.21 g) を橙色の油状物として得た。これをさらに精製することなく使用した。

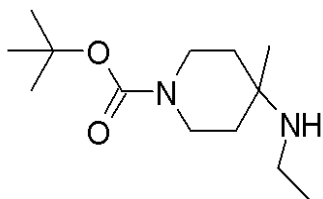
30

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (s, 3H), 1.4-1.7 (m, 13H), 3.4-3.6 (m, 4H)。

## 【 0 2 5 3】

工程 2 : 4 - (エチルアミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

## 【化 9 8】



40

4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (1.21 g) の溶液に、0 でアセトアルデヒド (0.32 ml) を加え、次いでこの温度で 1 時間攪拌した。この後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.44 g) を加え、得られる混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウムの層間に分配した。有機抽出液を乾燥し (M g S O<sub>4</sub>)、蒸発乾固して副題化合物 (1.23 g) を油状物として得た。これをさらに精製することなく使用した。

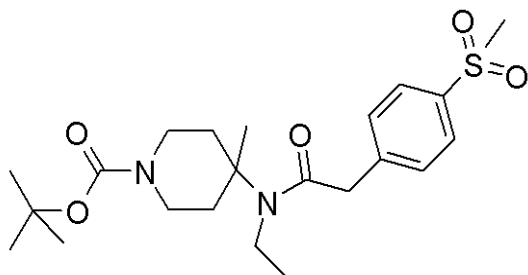
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (m, 6H), 1.4-1.65 (m, 13H), 2.7 (q, 2H), 3.3-3.7 (m, 4H)。

## 【 0 2 5 4】

工程 3 : 4 - (エチル{[4 - (メチルスルホニル)フェニル]アセチル}アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

50

## 【化 9 9】



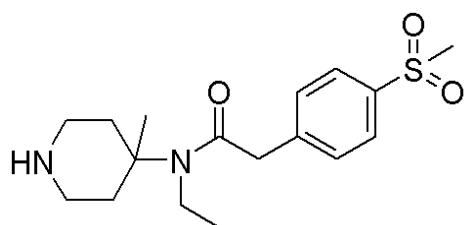
4 - メチルスルホニルフェニル酢酸 (1.49 g) とジクロロメタン (10 ml) との溶液に、塩化オキサリル (0.66 ml) を加え、次いで触媒量のジメチルホルムアミドを加えた。得られる混合物を室温で 2 時間攪拌した。この後、混合物を蒸発乾固して、次いでジクロロメタンに再度溶解した。これを 4 - (エチルアミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.84 mg) とジクロロメタン (10 ml) との溶液に加えた。得られる混合物を 60 で 2 時間、次いで室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと水の層間に分配した。有機抽出液を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発乾固した。粗製の混合物を酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1) ないし酢酸エチルの濃度勾配溶出によるシリカで精製して、4 - (エチル{[4 - (メチルスルホニル)フェニル]アセチル}アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.45 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.6 (s, 3H), 2.1 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.0 (d, 2H).

## 【0255】

工程 4 : 標題化合物の製造

## 【化 100】



4 - (エチル{[4 - (メチルスルホニル)フェニル]アセチル}アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.43 g) をジクロロメタン (15 ml) に溶かし、これにトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた。得られる混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。粗製混合物を蒸発乾固して、ジクロロメタンと 2 M 水酸化ナトリウム溶液の層間に分配した。有機抽出液を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発乾固して標題化合物 (0.32 g) を橙色の泡状物質として得た。

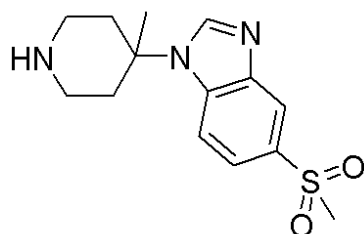
M+H 339。

## 【0256】

方法 R

1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

## 【化 101】



10

20

30

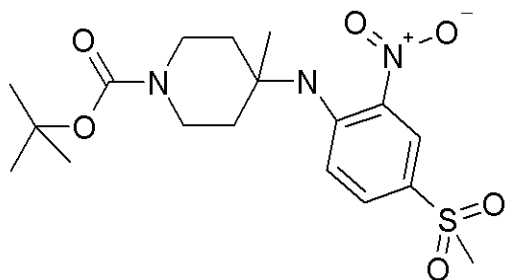
40

50

## 【 0 2 5 7 】

工程 1 : 4 - メチル - 4 - {[ 4 - (メチルスルホニル) - 2 - ニトロフェニル]アミノ}ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

## 【 化 1 0 2 】



10

4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル( 1 . 5 g )とジメチルスルホキシド( 2 0 ml)との溶液に、 2 - フルオロ - 5 - メチルスルホニルニトロベンゼン( 1 . 5 3 g )、次いで無水炭酸カリウム( 3 . 4 g )を加え、得られる混合物を 1 0 0 で 3 時間加熱した。混合物を冷却し、水( 1 0 0 ml)で反応をクエンチし、酢酸エチル( × 3 )で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発乾固させて副題化合物を得た。これをさらに精製することなく使用した。収量 2 . 4 3 g。

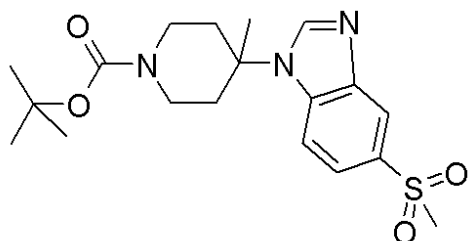
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 9H), 1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.8 (m, 2H)。

20

## 【 0 2 5 8 】

工程 2 : 4 - メチル - 4 - [ 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

## 【 化 1 0 3 】



30

4 - メチル - 4 - [ 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル( 2 . 4 3 g )とエタノール / 酢酸( 1 0 0 ml)との溶液に、オルトギ酸トリエチル( 9 . 7 ml)を加え、次いで触媒量の 1 0 % パラジウム / 炭素を加えた。得られる混合物を水素雰囲気下( 3 バール)に置き、 8 0 に 1 6 時間加熱した。混合物を冷却し、濾過、蒸発乾固して暗緑色の泡状物質を得た。収量 2 . 3 1 g。

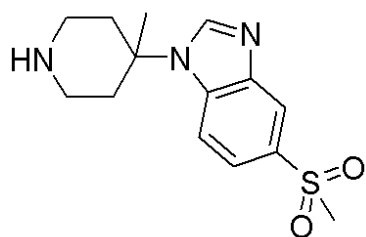
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 1H)。

## 【 0 2 5 9 】

工程 3 : 標題化合物の製造

40

## 【 化 1 0 4 】



4 - メチル - 4 - [ 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル( 2 . 3 1 g )をジクロロメタン( 1 5 ml)に溶かし

50

、これにトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた。得られる混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。粗製混合物を蒸発乾固させ、次いで、ジクロロメタンと 2 M 水酸化ナトリウム溶液の層間に分配した。有機抽出液を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、蒸発乾固させて標題化合物 (1.17 g) を橙色の泡状物質として得た。

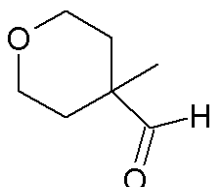
M+H 294。

【0260】

#### 方法 S

4 - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボアルデヒドの製造

【化105】

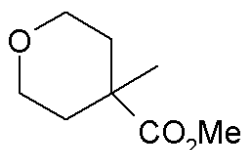


10

【0261】

工程 1 : 4 - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステルの製造

【化106】



20

テトラヒドロピラン - 4 - カルボン酸メチルエステル (14.42 g) を無水テトラヒドロフラン (250 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下 - 78 °C に冷却した。この攪拌溶液にシリンジによりリチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド (1 M / THF 溶液、100 ml) を加えた。この溶液を 0 °C まで昇温させ、15 分間攪拌し、次いで、- 78 °C に冷却した。この冷却溶液に、ヨードメタン (6.2 ml) をシリンジから滴下した。この溶液を 30 分間攪拌し、ゆっくりと室温まで昇温させ、さらに 3 時間攪拌した。次いで、飽和水性塩化アンモニウムにより反応をクエンチし、酢酸エチルで分配した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、次いで併合した有機フラクションを水と塩水で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過した。減圧下に溶媒を蒸発させ、黄色の油状物を得た。これを酢酸エチル/イソヘキサンの濃度勾配による 2 回連続のカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物 (7.25 g) を黄色の油状物として得た。

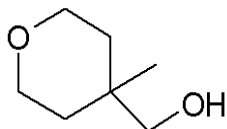
30

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.23 (s, 3H), 1.49 (t, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75-3.82 (m, 2H)。

【0262】

工程 2 : (4 - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル)メタノールの製造

【化107】



40

4 - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステル (7.75 g) と無水ジクロロメタンとの、- 78 °C に冷却した溶液に、水素化ジ - イソブチルアルミニウム (1 M / DCM 溶液、123 ml) をシリンジより 15 分かけて加えた。反応溶液は - 78 °C で 3 時間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、さらに 2 時間攪拌した。次いで、飽和水性塩化アンモニウムにより反応をクエンチし、ジクロロメタンで分配した。水層をさらにジクロロメタンで抽出し、次いで併合した有機フラクションを塩水で洗い、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )

50

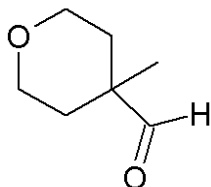
O<sub>4</sub>)、蒸発させて澄明な油状物を得た。これを酢酸エチル/イソヘキサン溶出液の濃度勾配によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、副題化合物(5.54 g)を澄明な油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (s, 3H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.58 (ddd, 2H), 2.60 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.62 (ddd, 2H), 3.74 (dt, 2H)。

【0263】

工程3: 4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボアルデヒドの製造

【化108】



10

クロロクロム酸ピリジニウム(11.55 g)とセライト(登録商標)(23 g)とを混合し、ジクロロメタン(250 ml)に0 で懸濁した。(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)メタノール(4.65 g)とジクロロメタン(100 ml)との溶液をこの攪拌下の懸濁液に加え、反応物を24時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、吸引濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテルで洗い、減圧下溶媒留去後、褐色のゴム状物質を得た。これを酢酸エチル/イソヘキサンの濃度勾配によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(3.26 g)を澄明な油状物として得た。

20

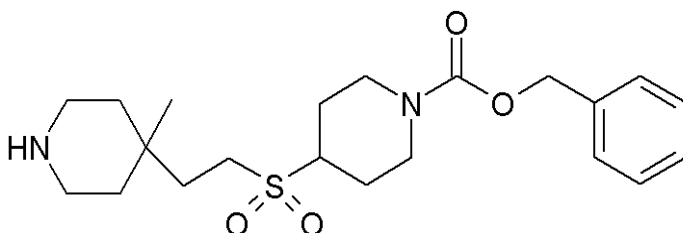
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.11 (s, 3H), 1.50 (ddd, 2H), 1.94 (dt, 2H), 3.51 (ddd, 2H), 3.77 (dt, 2H), 9.47 (s, 1H)。

【0264】

方法T

4-{[2-(4-メチルピペリジン-4-イル)エチル]スルホニル}ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの製造

【化109】

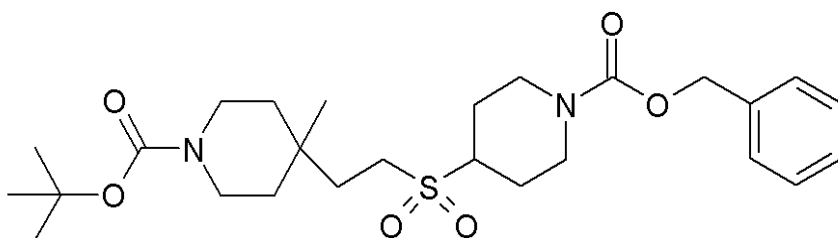


30

【0265】

工程1: 4-[2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}スルホニル)エチル]-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【化110】



40

60%水素化ナトリウム/鉱油(220 mg、5.5 mmol)とDMF(10 ml)との攪拌スラリーに、アルゴンブランケット下、0 で、4-メルカプトピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(1.26 g、5.02 mmol)とDMF(10 ml)との溶液を加えた。混合物を30分間で環境温度まで昇温させ、次いで、DMF(5 ml)中の4-メチル-4-(2-{[(4-メ

50

チルフェニル)スルホニル]オキシ}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(方法H、工程6; 5.02 mmol)を加え、混合物を4時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣をDCM/水(100 ml / 100 ml)の層間に分配し、有機層を分離し、塩水(50 ml)で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。残渣をDCM(25 ml)に溶かし、0 に冷却し、70 ~ 75 %濃度の3 - クロロ過安息香酸(2.48 g、10.1 mmol)を加えた。混合物を環境温度まで昇温させ、一夜攪拌した。反応液をDCM(100 ml)で希釈し、2 M水酸化ナトリウム(2 × 50 ml)、次いで塩水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮して残渣を得た。これを50 %酢酸エチル/イソヘキサンの濃度勾配溶出によるフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(1.11 g)を得た。

10

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.97 (s, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.80 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 5H);

M+Na 531.

#### 【0266】

工程2: 標題化合物の製造

4 - [2 - ({1 - [(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン - 4 - イル}スルホニル)エチル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(1.11 g、2.19 mmol)に、4 M塩酸/ジオキサン溶液(22 ml)を加え、その混合物を1時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣をDCM(50 ml)と2 M - NaOH(50 ml)の層間に分配し、水層を分離してさらにDCM(50 ml)で洗浄した。有機層を併合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮して黄色の泡状物質(1.04 g)を得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.97 (s, 3H), 1.36 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 2.84 (m, 6H), 3.01 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.29 - 7.41 (m, 8H);

M+H 409.

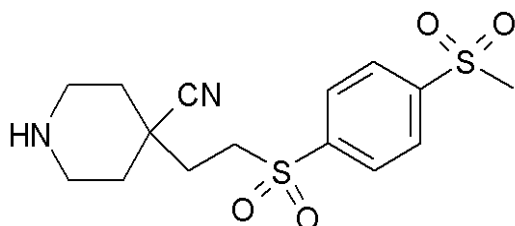
#### 【0267】

方法U

4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 4 - カルボニトリルの製造

#### 【化111】

30

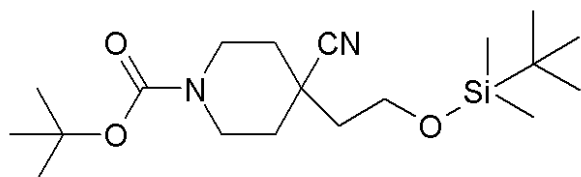


#### 【0268】

工程1: 4 - (2 - {[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

40

#### 【化112】



4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(8.0 g)と無水テトラヒドロフランとの - 10 に冷却した溶液に、リチウム・ヘキサメチルジシラザン溶液(1 M / テトラヒドロフラン、38 ml)を加えた。一方、圧力平衡化滴下漏斗に、(2 - プロモエトキ

50

シ) - tert - ブチルジメチルシラン ( 8 . 1 6 ml ) とテトラヒドロフランとの溶液を入れた。この溶液を冷却した攪拌反応溶液にゆっくりと加えた。添加終了後、反応混合物を室温まで昇温させ、一夜攪拌した。次いで、反応混合物に飽和塩水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水層はさらに酢酸エチルで抽出した。併合した酢酸エチル抽出液を塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させて粗製生成物を得た。これを酢酸エチル / イソヘキサン の濃度勾配溶出によるシリカ・クロマトグラフィーにより精製して、4 - ( 2 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } エチル ) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 0 . 2 3 3 g ) を澄明な油状物として得た。

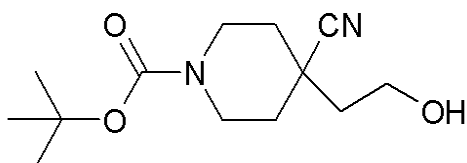
MS (ES) 313 (M-<sup>t</sup>Bu)H<sup>+</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): -0.01 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 1.36-1.46 (m, 11H), 1.73 (t, 2H), 1.89 (d, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H)。

【 0 2 6 9 】

工程 2 : 4 - シアノ - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【 化 1 1 3 】



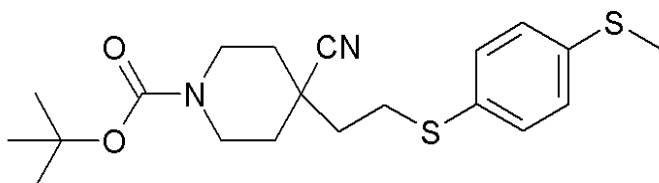
4 - ( 2 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } エチル ) - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 7 . 0 0 0 g ) をテトラヒドロフランに溶かし、0 に冷却した。これにフッ化テトラ - N - ブチルアンモニウム三水和物 ( 4 . 8 3 0 g ) を加えた。反応液を室温まで昇温させ、18時間攪拌放置した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることにより反応をクエンチした。次いで、反応液を2回酢酸エチルで抽出し、併合した酢酸エチル部分を塩水で洗い、濾過、溶媒を減圧下に除去して澄明な油状物を得た。これを酢酸エチル / イソヘキサンの濃度勾配溶出によるシリカ・クロマトグラフィーにより精製して、4 - シアノ - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 4 . 1 6 0 g ) を澄明な油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 - 1.54 (m, 11H), 1.69 (s, 1H), 1.86 (t, 2H), 1.98 (d, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.10 (s, 2H)。

【 0 2 7 0 】

工程 3 : 4 - シアノ - 4 - ( 2 - { [ 4 - ( メチルチオ ) フェニル ] チオ } エチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸エステルの製造

【 化 1 1 4 】



4 - シアノ - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 . 4 8 0 g ) を無水ジクロロメタンに溶かし、これにジ - イソプロピルエチルアミンを加えた。次いで、反応混合物を攪拌しながら - 1 0 に冷却した。一方、圧力平衡化滴下漏斗に、塩化メタンスルホニル ( 1 . 1 6 ml ) とジクロロメタンとの溶液を入れた。次いで、この塩化メタンスルホニル溶液を攪拌した反応混合物にゆっくりと添加し、添加終了後に、反応混合物を室温に戻し、18時間攪拌した。次いで、反応混合物に飽和塩水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで2回抽出した。併合したジクロロメタン抽出液を次いで吸引濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させて、4 - シアノ - 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニ

10

20

30

40

50

ル)オキシ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(4.420 g)を淡黄褐色の油状物として得た。

【0271】

一方、無水N,N - ジメチルホルムアミドを水素化ナトリウム(60%鉱油分散液、0.685 g)の一部に加え、得られる青灰色懸濁液を0℃に冷却した。これに4 - (メチルチオ)ベンゼンチオール(2.68 g)をゆっくりと加え、反応物を0℃で20分間攪拌した。次いで、攪拌反応混合物に4 - シアノ - 4 - {2 - [(メチルスルホニル)オキシ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(2.680 g)と無水N,N - ジメチルホルムアミドとの溶液をゆっくりと加えた。次いで、反応混合物を室温まで昇温させた後、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。併合した酢酸抽出液を次いで塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を濾過し、黄色の油状物を得た。これを酢酸エチル/イソヘキサンの濃度勾配溶出によるシリカ・クロマトグラフィーにより精製して、4 - シアノ - 4 - (2 - {[4 - (メチルチオ)フェニル]チオ}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(3.410 g)を淡黄色のゴム状物質として得た。

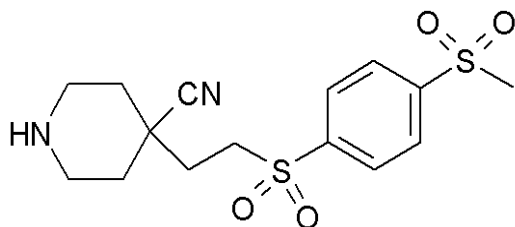
MS (ES) 293 (M-Boc)H<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.83 - 1.93 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.97 - 3.06 (m, 4H), 4.08 - 4.16 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.29 (d, 2H)。

【0272】

工程4：標題化合物の製造

【化115】



4 - シアノ - 4 - (2 - {[4 - (メチルチオ)フェニル]チオ}エチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(1.700 g)をジクロロメタンに溶かし、攪拌しながら0℃に冷却した。これにメタクロロ過安息香酸(4.27 g、約70%濃度)を加えた。室温でゆっくりと反応させ、次いで18時間攪拌した後、1N 水性水酸化ナトリウムを加えた。反応液をさらに30分間攪拌し、次いでジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン抽出液を塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過した。濾過溶液を減圧下に蒸発させ、白色固体を得た。これを1,4 - ジオキサンに溶かし、室温で攪拌した。これにHCl / 1,4 - ジオキサン溶液(4M、50 ml)を加え、得られる白色懸濁液を24時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濾過し、フィルターケーキをジエチルエーテルで洗って風乾し、4 - (2 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}エチル)ピペリジン - 4 - カルボニトリル塩酸塩(1.499 g)を白色固体として得た。

MS (ES) 357 (M+H)<sup>+</sup>

NMR (DMSO) : 1.83 (t, 2H), 1.99 - 2.04 (m, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.31 - 3.38 (m, 5H), 3.60 - 3.65 (m, 2H), 8.24 (s, 4H), 9.24 (s, 2H)。

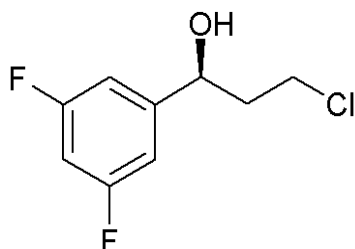
【0273】

方法V

(1S) - 3 - クロロ - 1 - (3,5 - ジフルオロフェニル)プロパン - 1 - オールの製造



## 【化 1 1 6】

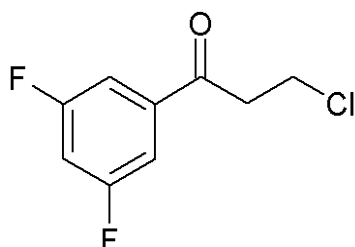


## 【 0 2 7 4】

工程 1：3 - クロロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパン - 1 - オンの製造

10

## 【化 1 1 7】



塩化 3 - クロロプロピオニル (4.77 ml、5.0 mmol)、塩化マンガン (189 mg、1.5 mmol)、塩化リチウム (127 mg、3 mmol) および塩化銅(I) (149 mg、1.5 mmol) からなる混合物を乾燥 THF (50 ml) 中、アルゴン雰囲気下に 1 時間攪拌した。得られる混合物を 0 に冷却し、0.5 M 臭化 3, 5 - ジフルオロフェニルマグネシウム溶液 (100 ml、5.0 mmol) をシリンジポンプから 1 時間かけて添加した。添加終了後、反応液をさらに 10 分間攪拌し、次いで 1 M - HCl (50 ml) を加えた。混合物をジエチルエーテルで抽出し (3 × 50 ml)、水 (100 ml) と塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、減圧濃縮した。0 ~ 10 % 酢酸エチル / イソヘキサン の濃度勾配溶出によるフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、灰白色固体 (5.60 g) を得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.41 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.47 (m, 2H)。

## 【 0 2 7 5】

工程 2：標題化合物の製造

30

アルゴン雰囲気下に、(R) - 2 - ジフェニル - 2 - ピロリジンメタノール (694 mg、2.74 mmol) を乾燥 THF に溶かし、ホウ酸トリメチル (369 μl、0.12 mmol) を加えた。反応液を 2 時間攪拌し、次いで、ボラン・ジメチルスルフィド複合体 (2.60 ml、27.4 mmol) を加えた。混合物を -4 に冷却し、乾燥 THF (70 ml) 中の 3 - クロロ - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパン - 1 - オン (5.60 g、27.4 mmol) をシリンジポンプにより 1 時間に亘って添加した。反応液を環境温度まで昇温させ、次いで一夜攪拌し、0 に冷却した。メタノール (30 ml) を加え、次いで 4 M - HCl / ジオキサン溶液 (7 ml) を加え、混合物を減圧濃縮した。トルエン (40 ml) を加え、白色固体を濾去し、濾液を減圧濃縮して黄色の油状物 (5.47 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.12 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.92 (m, 2H)。

40

## 【実施例 4】

## 【 0 2 7 6】

ランテス (RANTES) の結合を阻害する化合物の能力をインビトロ放射リガンド結合アッセイにより評価した。組換えヒト CCR5 レセプターを発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞から膜を調製した。これらの膜を 96 穴プレート中、0.1 nM ヨウ素化ランテス、シンチレーション近接ビーズおよび種々濃度の本発明化合物と共にインキュベートした。レセプターに結合したヨウ素化ランテスの量をシンチレーション計測により定量した。競合曲線はそれぞれの化合物について得た。結合したヨウ素化ランテスの 50 % と置き換わった化合物の濃度を計算した (IC<sub>50</sub>)。本発明の一部化合物は IC<sub>50</sub> が 50 μM 未

50

満である。

【実施例 5】

【0277】

MIP-1 の結合を阻害する化合物の能力をインビトロ放射リガンド結合アッセイにより評価した。組換えヒトCCR5レセプターを発現するチャイニーズハムスター卵巢細胞から膜を調製した。これらの膜を96穴プレート中、0.1 nMヨウ素化MIP-1、シンチレーション近接ビーズおよび種々の濃度の本発明化合物と共にインキュベートした。レセプターに結合したヨウ素化MIP-1の量をシンチレーション計測により定量した。競合曲線はそれぞれの化合物について得た。結合したヨウ素化MIP-1の50%と置き換わった化合物の濃度を計算した( $IC_{50}$ )。本発明の一部化合物は $IC_{50}$ が50  $\mu$ M未満である。

10

【0278】

本発明の特定の化合物のこの試験結果を表VIに示す。表Xの結果は $Pic50$ 値として示す。 $Pic50$ 値は $IC_{50}$ の結果の負の対数(底10)である。従って、1  $\mu$ Mの $IC_{50}$ (すなわち、 $1 \times 10^{-6}$  M)は6の $Pic50$ を与える。化合物について1回以上試験した場合、以下のデータは証明力のある試験結果の平均である。

【0279】

## 【表 16】

表X

表番号	化合物番号	Pic50
I	1	9.6
I	4	8.9
I	5	8.0
I	6	8.5
II	1	9.2
II	2	9.3
II	4	9.4
II	11	9.5
II	12	8.3
II	13	9.3
II	14	9.4
II	15	9.5
II	16	9.3
II	17	9.5
II	18	9.2
II	19	8.7
II	20	8.3
II	21	7.7
III	1	9.5
V	1	5.8
V	2	8.0
VI	1	8.3
VII	1	6.3
VII	2	8.1
VIII	1	8.1
VIII	2	8.7
VIII	3	8.3
IX	1	7.3

10

20

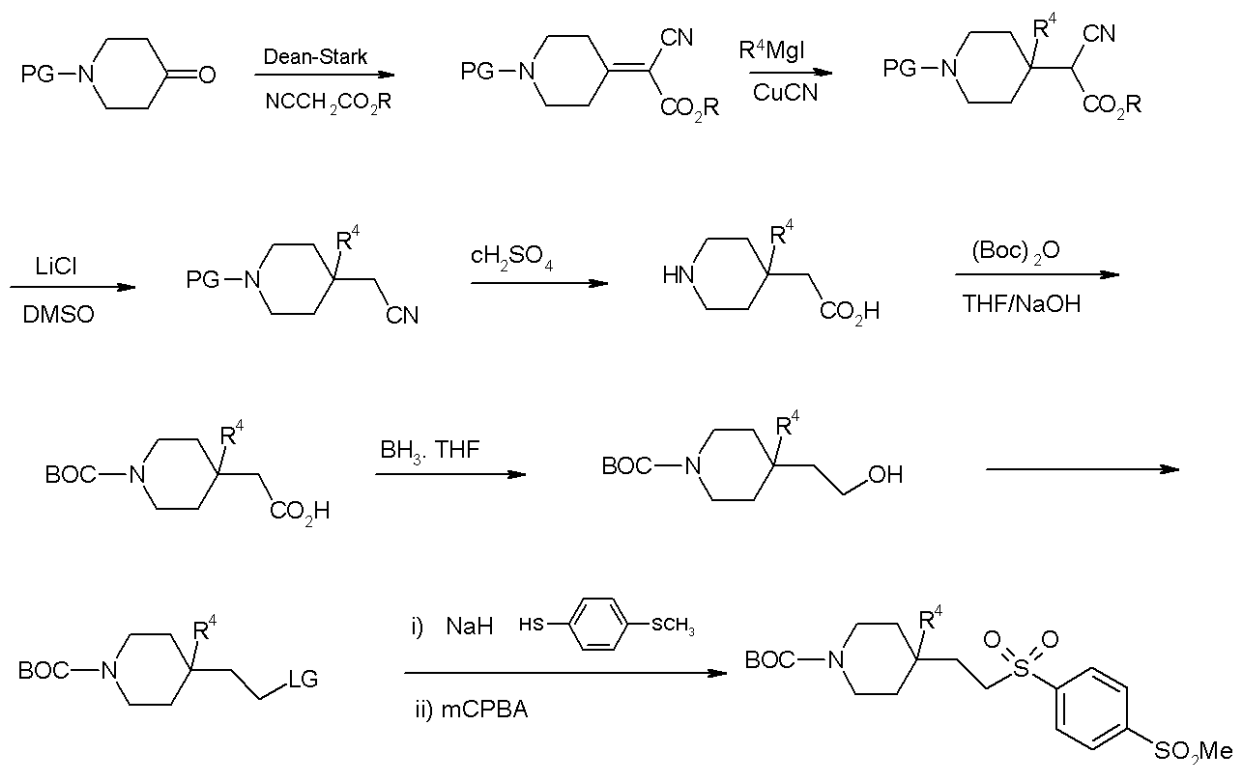
30

## 【0280】

スキーム 1

R<sup>4</sup> がアルキルである場合の式(IV)で示される化合物について

## 【化 1 1 8】



10

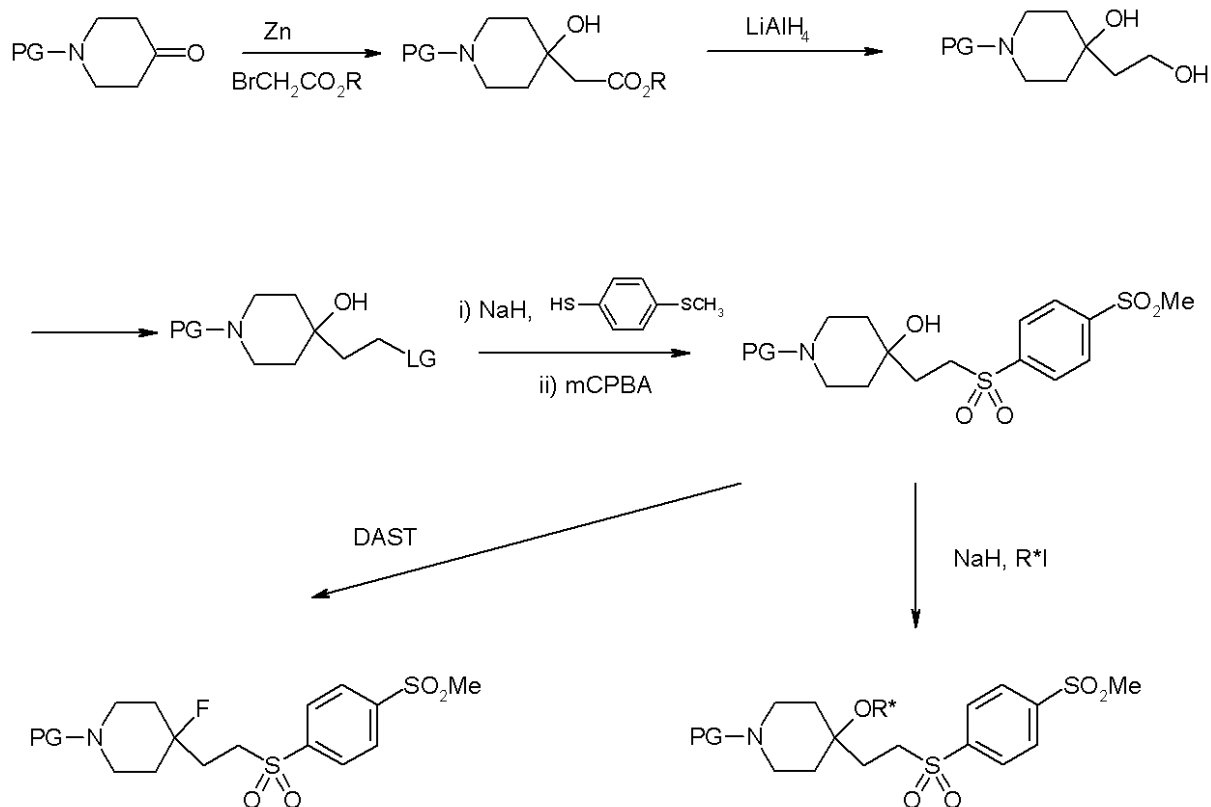
20

## 【 0 2 8 1】

## スキーム 2

R<sup>4</sup> がフルオロまたはアルコキシである場合の式(IV)で示される化合物について

## 【化 1 1 9】



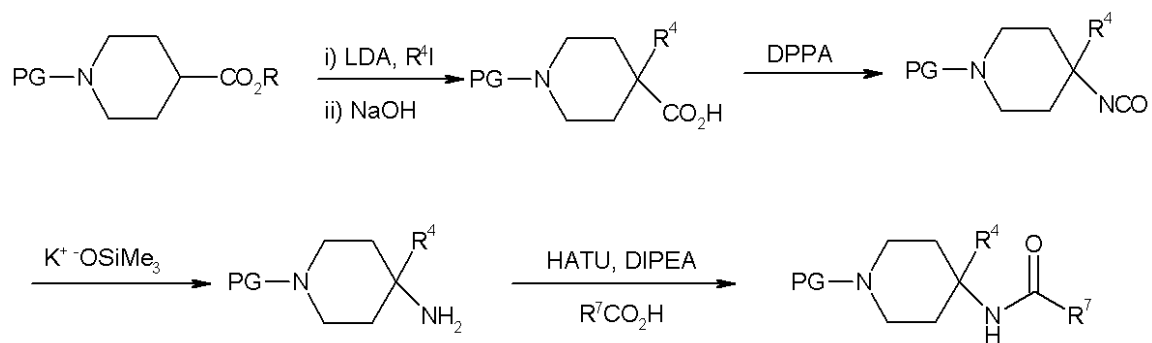
30

40

## 【 0 2 8 2】

## スキーム 3

【化 1 2 0】

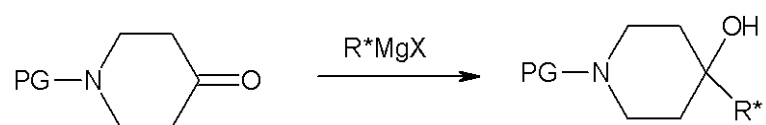


10

【 0 2 8 3】

スキーム 4

【化 1 2 1】



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/SE 2005/000953</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<b>IPC7: see extra sheet</b> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
<b>IPC7: C07D, A61K, A61P</b>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<b>SE,DK,FI,NO classes as above</b>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0076514 A1 (MERCK & CO., INC.), 21 December 2000 (21.12.2000)  --	1-16
X	WO 03030898 A1 (MERCK & CO., INC.), 17 April 2003 (17.04.2003)  --	1-16
X	WO 02070479 A1 (ASTRAZENECA AB), 12 Sept 2002 (12.09.2002)  --	1-16
X	WO 03042177 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 May 2003 (22.05.2003)  --	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>26 Sept 2005</b>		Date of mailing of the international search report <b>29-09-2005</b>
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer  <b>Eva Johansson/Eö</b> Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000953

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03042205 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 May 2003 (22.05.2003) --	1-16
X	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 November 2001 (22.11.2001) --	1-16
X	WO 0014086 A1 (LEUKOSITE, INC.), 16 March 2000 (16.03.2000) --	1-16
A	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.), 28 June 2000 (28.06.2000) --	1-16
A	WO 02079156 A1 (ASTRAZENECA AB), 10 October 2002 (10.10.2002) --	1-16
A	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED ET AL), 27 May 1999 (27.05.1999) --	1-16
A	WO 9202502 A1 (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED), 20 February 1992 (20.02.1992) --	1-16
P,A	WO 2004056773 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 July 2004 (08.07.2004) --	1-16
P,A	WO 2004056808 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 July 2004 (08.07.2004) --	1-16
P,A	WO 2004056809 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 July 2004 (08.07.2004) -- -----	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. application No.  
PCT/SE2005/000953

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 16 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic  
.../...
2. ☒ Claims Nos.: 1-4, 12  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Present claims 1-4 and 12 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6  
.../...
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Inventor's application No.  
PCT/SE2005/000953

**Box II.1**

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2005/000953

## Box II.2

PCT and / or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts related to the compounds with formula 1a-1i from the description.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/SE2005/000953

C07D 211/30, 211/58, 405/06, 405/12, 451/02, A61K31/4468,  
31/4523, 31/46, A61P 1/00, 17/00, 19/00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In application No.  
PCT/SE 2005/000953

WO	0076514	A1	21/12/2000	AU	5600100 A	02/01/2001
				US	6432981 B	13/08/2002
WO	03030898	A1	17/04/2003	US	6511994 B	28/01/2003
				US	20020193407 A	19/12/2002
WO	02070479	A1	12/09/2002	AU	2382102 A	01/07/2002
				EP	1343945 A	17/09/2003
				EP	1368314 A	10/12/2003
				GB	0105077 D	00/00/0000
				JP	2004520423 T	08/07/2004
				US	20040110952 A	10/06/2004
				GB	0115579 D	00/00/0000
				SE	0103797 D	00/00/0000
WO	03042177	A1	22/05/2003	BR	0214141 A	19/10/2004
				CA	2464861 A	22/05/2003
				CN	1589261 A	02/03/2005
				EP	1448524 A	25/08/2004
				HU	0402567 A	29/03/2005
				IL	161594 D	00/00/0000
				JP	2005513017 T	12/05/2005
				SE	0103819 D	00/00/0000
				US	20050014788 A	20/01/2005
WO	03042205	A1	22/05/2003	BR	0214140 A	19/10/2004
				CA	2464347 A	22/05/2003
				CN	1585763 A	23/02/2005
				EP	1448548 A	25/08/2004
				HU	0402261 A	28/02/2005
				IL	161699 D	00/00/0000
				JP	2005510522 T	21/04/2005
				SE	0103818 D	00/00/0000
				US	20040267016 A	30/12/2004
WO	0187839	A1	22/11/2001	AU	5898101 A	26/11/2001
				BR	0110767 A	11/02/2003
				CA	2407258 A	22/11/2001
				CN	1441781 A,T	10/09/2003
				CZ	20023777 A	14/05/2003
				EE	200200647 A	16/08/2004
				EP	1289957 A	12/03/2003
				GB	0011838 D	00/00/0000
				HU	0302153 A	28/10/2003
				IL	152418 D	00/00/0000
				JP	2003533510 T	11/11/2003
				MX	PA02011304 A	25/04/2003
				NO	20025430 A	18/12/2002
				PL	365118 A	27/12/2004
				SK	16152002 A	02/05/2003
				US	20040006081 A	08/01/2004
				ZA	200208894 A	02/02/2004

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000953

WO	0014086	A1	16/03/2000	AU	2464999	A	27/03/2000
				CA	2342882	A	16/03/2000
				EP	1109804	A	27/06/2001
				JP	2002524458	T	06/08/2002
				US	6288083	B	11/09/2001
				US	6288084	B	11/09/2001
				US	6503926	B	07/01/2003
				US	20020161005	A	31/10/2002

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2005/000953

EP	1013276	A1	28/06/2000	AP	200102186	D	00/00/0000
				AP	200102187	D	00/00/0000
				AU	763644	B	31/07/2003
				AU	769449	B	29/01/2004
				AU	1290400	A	31/07/2000
				AU	1675100	A	31/07/2000
				BG	105709	A	28/02/2002
				BG	105721	A	28/02/2002
				BR	9905977	A	14/01/2003
				BR	9916585	A	16/10/2001
				BR	9917007	A	30/10/2001
				CA	2292984	A	23/06/2000
				CA	2350073	A	06/07/2000
				CA	2350573	A	06/07/2000
				CN	1150192	C	19/05/2004
				CN	1331591	A,T	16/01/2002
				CN	1331691	A,T	16/01/2002
				CZ	20012297	A	11/09/2002
				CZ	20012298	A	11/09/2002
				EA	4988	B	28/10/2004
				EE	200100344	A	15/10/2002
				EE	200100345	A	16/12/2002
				EP	1140085	A	10/10/2001
				EP	1140920	A	10/10/2001
				GB	9828420	D	00/00/0000
				HK	1039942	A	03/12/2004
				HR	20010468	A	28/02/2003
				HR	20010478	A	30/06/2002
				HU	0104795	A	29/04/2002
				HU	0104910	A	28/10/2002
				ID	28965	A	00/00/0000
				ID	29031	A	00/00/0000
				IL	143510	D	00/00/0000
				IL	143512	D	00/00/0000
				JP	3602795	B	15/12/2004
				JP	2000212159	A	02/08/2000
				JP	2002533393	T	08/10/2002
				JP	2002533461	T	08/10/2002
				JP	2004099618	A	02/04/2004
				NO	20013149	A	23/08/2001
				NO	20013183	A	08/08/2001
				NZ	511794	A	31/10/2003
				NZ	511796	A	28/11/2003
				PL	349091	A	01/07/2002
				PL	349495	A	29/07/2002
				SK	8752001	A	04/02/2003
				SK	8762001	A	04/02/2003
				TR	200101793	T	00/00/0000
				TR	200101867	T	00/00/0000
				TR	200200938	T	00/00/0000
				TW	577888	B	00/00/0000
				US	6586430	B	01/07/2003
				WO	0038680	A	06/07/2000
				WO	0039125	A	06/07/2000
				ZA	200104211	A	14/01/2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000953

EP	1013276	A1	28/06/2000	ZA	200104254 A	01/11/2002
				GB	9922702 D	00/00/0000
WO	02079156	A1	10/10/2002	EP	1383744 A	28/01/2004
				GB	0108046 D	00/00/0000
				JP	2004524359 T	12/08/2004
				US	20040122049 A	24/06/2004
WO	9925686	A1	27/05/1999	AU	744685 B	28/02/2002
				AU	1374199 A	07/06/1999
				BG	104441 A	31/01/2001
				BR	9814645 A	31/07/2001
				CA	2309328 A	27/05/1999
				CN	1279668 A,T	10/01/2001
				CN	1496981 A	19/05/2004
				EE	200000294 A	15/08/2001
				EP	1030840 A	30/08/2000
				EP	1535909 A	01/06/2005
				EP	1553085 A	13/07/2005
				HR	20000214 A	31/12/2001
				HU	0004200 A	28/03/2001
				ID	24475 A	00/00/0000
				IL	135488 D	00/00/0000
				JP	2001523661 T	27/11/2001
				NO	20002486 A	18/07/2000
				NZ	503782 A	28/03/2002
				PL	342207 A	21/05/2001
				RU	2216540 C	20/11/2003
				SK	5532000 A	12/02/2001
				TR	200001399 T	00/00/0000
				US	6451842 B	17/09/2002
				UA	67757 C	15/11/2000
WO	9202502	A1	20/02/1992	AP	279 A	01/08/1993
				AP	9100313 D	00/00/0000
				AU	8327191 A	02/03/1992
				CA	2088491 A	07/02/1992
				CN	1061963 A	17/06/1992
				EP	0542846 A	26/05/1993
				GB	9017224 D	00/00/0000
				IE	912759 A	12/02/1992
				IL	99073 D	00/00/0000
				JP	6500093 T	06/01/1994
				MA	22250 A	00/00/0000
				MX	9100513 A	01/04/1992
				NZ	239268 A	27/06/1994
				PT	98574 A	30/06/1992
				ZA	9106095 A	31/03/1993
				GB	9107757 D	00/00/0000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000953

WO	2004056773	A1	08/07/2004	AU	2003288856	A	00/00/0000
				SE	0203821	D	00/00/0000
				AU	2003216022	A	00/00/0000
				EP	1487869	A	22/12/2004
				SE	0300499	D	00/00/0000
				AU	2003259004	A	00/00/0000
				BR	0314688	A	02/08/2005
				CA	2497280	A	08/04/2004
				EP	1546130	A	29/06/2005
				SE	0301425	D	00/00/0000
<hr/>							
WO	2004056808	A1	08/07/2004	AU	2003288853	A	00/00/0000
				SE	0203820	D	00/00/0000
<hr/>							
WO	2004056809	A1	08/07/2004	AU	2003288854	A	00/00/0000
				SE	0203828	D	00/00/0000

---



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 D 407/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 407/06	
<b>C 0 7 D 409/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 409/06	
<b>A 6 1 K 31/496</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
<b>A 6 1 K 31/451</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/451	
<b>C 0 7 D 401/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 401/04	
<b>C 0 7 D 451/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 451/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アラン・フォール  
英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

(72)発明者 ハワード・タッカー  
英国、エスケイ 1 0 ・ 5 ユーイー、チェシャー、マックルズフィールド、レイノー、ミラーズ・メドウ 3 2 番

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC03 CC06 CC08 DD01 EE01 FF15 FF16 FF22 FF23  
FF28  
4C063 AA01 AA03 BB02 BB03 CC26 CC78 CC95 DD10 EE01  
4C064 AA02 CC01 DD01 EE05 FF05 GG03 GG09 GG13 HH05  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 BC39 BC50 CB05 GA02 GA04  
GA07 MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB33 ZC41