(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7674389号
(P7674389)

(45)発行日　令和7年5月9日(2025.5.9)

(24)登録日　令和7年4月28日(2025.4.28)

(51)国際特許分類

C07D 211/46 (2006.01)	C07D	211/46	CSP
A61K 31/445(2006.01)	A61K	31/445	
A61K 31/4525(2006.01)	A61K	31/4525	
A61K 31/453(2006.01)	A61K	31/453	
A61K 31/4535(2006.01)	A61K	31/4535	

請求項の数　22　（全168頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-567142(P2022-567142)
(86)(22)出願日　令和3年5月6日(2021.5.6)
(65)公表番号　特表2023-525250(P2023-525250A)
(43)公表日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(86)国際出願番号　PCT/IB2021/053864
(87)国際公開番号　WO2021/224865
(87)国際公開日　令和3年11月11日(2021.11.11)
審査請求日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/021,432
(32)優先日　令和2年5月7日(2020.5.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

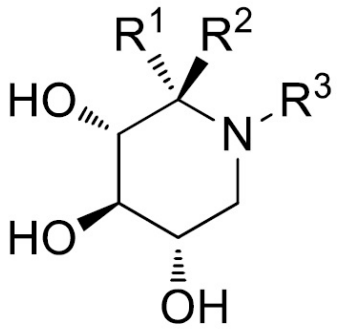
(73)特許権者　516188191
アレクトス セラピューティックス インコーポレイテッド
カナダ ヴイ５エイ ４ビー５ ブリティッシュ コロンビア バーナビー ネルソン ウェイ ８９９９
(74)代理人　110003007
弁理士法人謝国際特許商標事務所
(72)発明者　カウル、ラメッシュ
カナダ ヴイ５エイ ４ビー５ ブリティッシュ コロンビア、バーナビー、ネルソン ウェイ ８９９９、アレクトス セラピューティックス インコーポレイテッド内
(72)発明者　マッチャーン、アーネスト ジェー.
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　非リソソームグルコシルセラミダーゼ阻害剤及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩：



(I)

R^1が、CH_2OHであり、
R^2が、Hであり、および
R^3が、シクロヘキシルメチル、(4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル、(4,4-ジフルオ

ロシクロヘキシル)メチル、(4,4-ジクロロシクロヘキシル)メチル、(4-エチルシクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル、4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル、((トランス)-3-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((シス)-3-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル、(4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル、(4-フェニルシクロヘキシル)メチル、(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル、(スピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル、(スピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル、2-シクロヘキシルエチル、2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル、2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル、2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル、2-(アダマンタン-1-イル)エチル、3-シクロヘキシルプロピル、2-メチルフェネチル、2-メトキシフェネチル、2-フルオロフェネチル、2-クロロフェネチル、2,3-ジフルオロフェネチル、2,4-ジフルオロフェネチル、2,5-ジフルオロフェネチル、3,4-ジフルオロフェネチル、2-フルオロ-4-メトキシフェネチル、3-クロロ-2-フルオロフェネチル、4-クロロ-2-フルオロフェネチル、5-クロロ-2-フルオロフェネチル、2,6-ジフルオロフェネチル、3-クロロ-2,6-ジフルオロフェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル、2,6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル、4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン)-1-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル、4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル、4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル、4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル、4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル、4-フェノキシフェネチル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル、2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル、2-(3,5-ジフルオロ-[1,1']-ビフェニル]-4-イル)エチル、2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチル、2-(チオフェン-2-イル)エチル、2-(チオフェン-3-イル)エチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、3-(4-フルオロフェニル)プロピル、3-(チオフェン-2-イル)プロピル、3-(チオフェン-3-イル)プロピル、(1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、(4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル、(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル、(1-ピバロイルピペリジン-4-イル)メチル、(1-ブチリルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-シクロペンチルアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロペンタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1s,4s)-4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1r,4r)-4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-メトキシシクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-(トリフルオロメチル)

シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(チオフェン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル、(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル、(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル、2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル、(1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン- 4-イル)メチル、(1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル))アゼチジン-3-イル)メチル、((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル) ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、(R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、 (R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、(S)-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、3-フルオロフェネチル、4-フルオロフェネチル、3,4-ジクロロフェネチル、3-(トリフルオロメチル)フェネチル、4-(トリフルオロメチル)フェネチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル、4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、4-ブトキシフェネチル、((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル、又は((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチルである。

【請求項２】

前記化合物が、

(2S,3R,4R,5S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジクロロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4-エチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-フェニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メチルフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メトキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-クロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,3-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,5-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジクロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール 、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-2-イル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-3-イル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
2-メチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、
2,2-ジメチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、
1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3-メチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3,3-ジメチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
2-シクロペンチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
シクロプロピル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロブチル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロペンチル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロヘキシル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-メトキシシクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
フェニル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
2-フェニル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
チオフェン-3-イル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
N-シクロヘキシル-4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド、
N-シクロヘキシル-4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボチオアミド、

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メタノン、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、又は前記化合物のいずれかの薬剤的許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項３】

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジクロロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4-エチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-フェニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メチルフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メトキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-クロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,3-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,5-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジクロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-2-イル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-3-イル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2R,3R,4R,5S)-1-((4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
2-メチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、
2,2-ジメチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) プロパン-1-オン、
1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3-メチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3,3-ジメチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
2-シクロペンチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
シクロプロピル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロブチル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロペンチル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロヘキシル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-メトキシシクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
フェニル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
2-フェニル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
チオフェン-3-イル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
N-シクロヘキシル-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド、
N-シクロヘキシル-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボチオアミド、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)((R)-3-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン- 1-イル)メタノン、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、または
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、である化合物。

【請求項４】
前記化合物が、非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)を阻害する、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

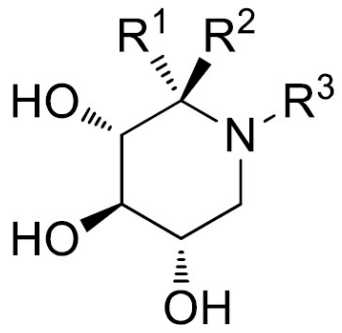
【請求項５】
前記化合物が、GBA2に特異的に結合する、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項６】
前記化合物が、GBA2の酵素活性レベルを低減させる、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項７】
前記GBA2が、哺乳類GBA2である、請求項4～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項８】
請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその薬剤的許容される塩を、薬剤的許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項９】
必要とする被験者におけるGBA2を阻害するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、有効量の、式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩を含む：



(I)

式中、R^1が、Hであり、かつ、R^2が、CH_2OHであり、或いはR^1が、CH_2OHであり、かつ、R^2が、Hであり、および、
R^3が、$(CH_2)_nR^4$であり、式中、nが、1又は2であり、かつ、R^4が、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは
R^3が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであり、或いは
R^3が、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは
R^3が、



であり、 式中、R^5が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]

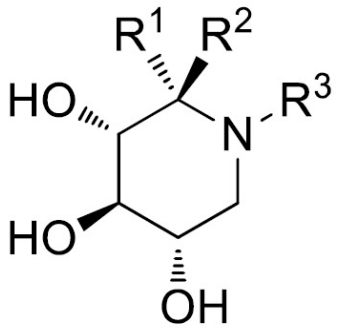
チアゾール-2-イルからなる群から選択され、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、

但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3が、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；および

R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3が、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【請求項１０】

必要とする被験者におけるGBA2酵素活性を低減させるための医薬組成物であって、該医薬組成物は、有効量の、式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩を含む：



(I)

式中、R^1が、Hであり、かつ、R^2が、CH_2OHであり、或いはR^1が、CH_2OHであり、かつ、R^2は、Hであり、および、

R^3が、$(CH_2)_nR^4$であり、式中、nが、1又は2であり、かつ、R^4が、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであり、或いは

R^3が、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-

イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、



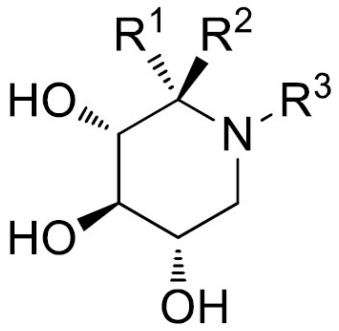
であり、 式中、R^5が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択され、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、

但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3が、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；および

R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3が、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【請求項１１】

必要とする被験者におけるGBA2により調節される状態を治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、有効量の式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩を含む：



(I)

式中、R^1が、Hであり、かつ、R^2が、CH_2OHであり、或いはR^1が、CH_2OHであり、かつ、R^2は、Hであり、および、

R^3が、$(CH_2)_nR^4$であり、式中、nが、1又は2であり、かつ、R^4が、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル

、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであり、或いは

R^3が、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、



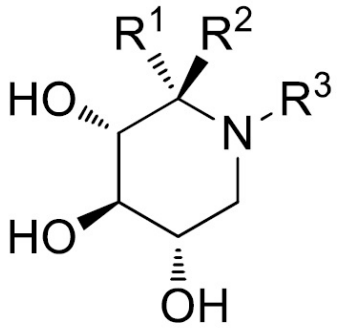
であり、 式中、R^5が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択され、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、

但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3が、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；および

R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3が、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【請求項１２】

必要とする被験者における、神経疾患、リソソーム蓄積症、及び肝疾患から選択される状態を治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、有効量の式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩を含む：



(I)

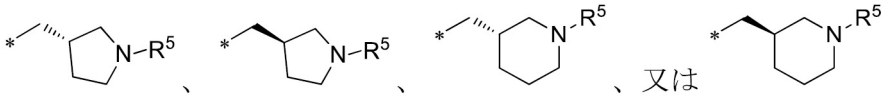
式中、R^1が、Hであり、かつ、R^2が、CH_2OHであり、或いはR^1が、CH_2OHであり、かつ、R^2は、Hであり、および、

R^3が、$(CH_2)_nR^4$であり、式中、nが、1又は2であり、かつ、R^4が、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであり、或いは

R^3が、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、



であり、 式中、R^5が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択され、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、

但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3が、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；および

R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3が、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【請求項１３】

前記状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知機能障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSci)、依存症、不安症、嗜銀顆粒性認知症、毛細血管拡張性運動失調症(A-T)、注意欠陥／多動障害(ADHD)、自閉症スペクトラム障害(ASD)、ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)、双極性障害(BD)、

血管雑音性疾患、小脳性運動失調症、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、慢性疲労症候群、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ボクサー認知症、レビー小体型認知症(DLB)、デジェリン・ソッタス病、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)、てんかん、本態性振戦(ET)、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、線維筋痛症、17番染色体に関連し、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、フリートライヒ運動失調症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、緑内障、グアドループ・パーキンソニズム、ギラン・バレー症候群、ハラーホルデン・スパッツ症（脳内鉄蓄積１型を伴う神経変性症）、不眠症、ランバート・イートン筋無力症症候群(LEMS)、大うつ病性障害(MDD)、片頭痛、軽度認知機能障害(MCI)、多発脳梗塞性認知症、多系統萎縮症(MSA)、重症筋無力症、筋緊張性ジストロフィー（DM1及びDM2型を含む）、神経セロイドリポフスチン沈着症(1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10型を含む)、神経障害（末梢神経障害、自律神経障害、神経炎、及び糖尿病性神経障害を含む）、眼咽頭型筋ジストロフィー、疼痛、淡蒼球橋脳黒質変性症、グアム島のパーキンソン認知症複合、ピック病(PiD)、脳炎後パーキンソニズム(PEP)、原発性側索硬化症(PLS)、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、致死性家族性不眠症、及びクールー病を含む）、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、リチャードソン症候群、統合失調症、発作、脊髄障害、脊髄性筋萎縮症(SMA)、脊髄小脳失調症(1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、22、23、25、26、27、28、及び29型を含む)、卒中、亜急性硬化性全脳炎、原線維変化優位型認知症、遅発性ジスキネジア、トゥレット症候群(TS)、血管性認知症、ウィルソン病、ゴーシェ病(I、II、及びIII型を含む)、ニーマン・ピック病（A、B、及びC型を含む）、ムコリピドーシス(I、II、III、IV、VI、及びVII型を含む)、脳腱黄色腫症、ファブリー病、ファーバー病、GM1ガングリオシドーシス、クラッベ病、異染性白質ジストロフィー(MLD)、多種スルファターゼ欠損症、ポンペ病、サンドホフ病、テイ・サックス病、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アラジール症候群、アルコール関連肝疾患、α１アンチトリプシン欠損症、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆管炎、良性肝腫瘍、胆道閉鎖症、硬変、クリグラー・ナジャー症候群、薬物性肝障害(DILI)、ガラクトース血症、ジルベール症候群、ヘモクロマトーシス、肝性脳症、肝細胞癌(HCC)、妊娠性肝内胆汁うっ滞(ICP)、リソソーム酸リパーゼ欠損症(LAL-D)、肝嚢胞、肝臓がん、新生児黄疸、原発性硬化性胆管炎(PBC)、原発性胆汁性胆管炎(PSC)、ライ症候群、糖原病Ｉ型、又はウイルス性肝炎(A、B、C、D、及びE型を含む)である、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

前記状態が、パーキンソン病である、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

前記状態が、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、又は多発性硬化症である、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記状態が、ニーマン・ピック病C型である、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

前記状態が、ゴーシェ病、ムコリピドーシスIV型、神経セロイドリポフスチン症、又はサンドホフ病である、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

前記状態が、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項１９】

前記化合物が、

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、

(2R,3R,4R,5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリ

オール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イ

ル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジクロロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4-エチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-フェニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメチル)ピペリジ

ン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メチルフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メトキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-クロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,3-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,5-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジクロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピ

ペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-2-イル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-3-イル)プロピル)ピペリジン-3,

4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-((4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
2-メチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、
2,2-ジメチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) プロパン-1-オン、
1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3-メチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3,3-ジメチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
2-シクロペンチル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
シクロプロピル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロブチル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロペンチル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロヘキシル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-メトキシシクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
フェニル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1

-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
2-フェニル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
チオフェン-3-イル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
N-シクロヘキシル-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド、
N-シクロヘキシル-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボチオアミド、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4, 5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-

2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)((R)-3-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン- 1-イル)メタノン、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-ジクロロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4-エチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-

3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-フェニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリ

オール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メチルフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メトキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-クロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,3-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,5-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-ジクロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロ

キシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール 、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-2-イル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-3-イル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジ

ン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-((4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
2-メチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、
2,2-ジメチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、
1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3-メチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
3,3-ジメチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン、
2-シクロペンチル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
シクロプロピル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロブチル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロペンチル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
シクロヘキシル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-メトキシシクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
フェニル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
(3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
2-フェニル-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
チオフェン-3-イル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、
N-シクロヘキシル-4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド、
N-シクロヘキシル-4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペ

リジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボチオアミド、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メタノン、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキ

シメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、または
(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールである、請求項9～18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項２０】

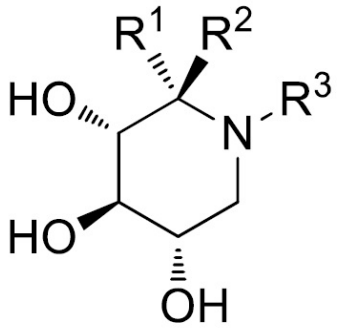
前記化合物が、前記被験者におけるGBA2酵素活性のレベルを低減させる、請求項9～19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項２１】

前記被験者が、ヒトである、請求項9～20のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項２２】

薬物の調製における、有効量の式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩の使用であって、



(I)

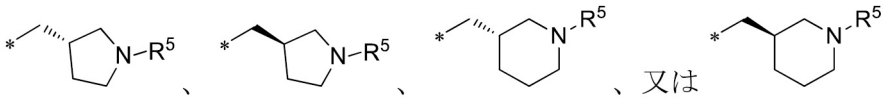
式中、R^1が、Hであり、かつ、R^2が、CH_2OHであり、或いはR^1が、CH_2OHであり、かつ、R^2は、Hであり、および、

R^3が、$(CH_2)_nR^4$であり、式中、nが、1又は2であり、かつ、R^4が、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであり、或いは

R^3が、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであり、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3が、



であり、 式中、R^5が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択され、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、

但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3が、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；および

R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3が、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではなく、

前記薬物が、GBA2を阻害するため、GBA2酵素活性のレベルを低減させるため、GBA2により調節される状態を治療するため、神経疾患を治療するため、リソソーム蓄積疾患を治療するため、又は肝疾患を治療するための使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の技術分野】

【０００１】

本出願は、グルコシルセラミダーゼを阻害する化合物及びその使用に一部関する。

【発明の背景】
【０００２】
グルコシルセラミダーゼは、スフィンゴ糖脂質グルコシルセラミド（GlcCer、グルコセレブロシドとしても知られている）のβ－グルコシド連結の加水分解的切断を触媒して、D-グルコース及びセラミドを生成する一群の酵素である。ヒトには、グルコシルセラミダーゼ活性を有する3種の特徴的な酵素があり、即ち、リソソームβ－グルコセレブロシダーゼ(GCase又はGBA1, EC 3.2.1.45)、非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2, EC 3.2.1.45）、及びサイトゾルβ－グルコシダーゼ(GBA3, EC 3.2.1.21)である。GCaseは、遺伝子GBAによりコードされたリソソーム酵素であり、GBAのホモ接合性機能欠失変異は、リソソーム内のグルコシルセラミドの病理的集積を特徴とする、リソソーム蓄積障害であるゴーシェ病を引き起こす[1]。GBA2は、小胞体(ER)及びゴルジ膜の細胞質側 に配置される膜関連タンパク質であり、中枢神経系(CNS)に高レベルで発現される[2,3]。GBA3は、主に肝臓に発現されるサイトゾル酵素である[3,4]。
【０００３】
グルコシルセラミダーゼは、これらの基質分子であるグルコシルセラミドの細胞レベルの調節に重要な役割を果たし、グルコシルセラミドは、細胞膜脂質であるスフィンゴ糖脂質(GSL)の広範なクラスの中で最も単純なメンバー及び生合成前駆体である[3,5]。GSL代謝及び恒常性の調節不全は、神経障害であるアルツハイマー病(AD)[6]、パーキンソン病(PD)[7]、多発性硬化症(MS)[8]、ハンチントン病(HD)[9]、筋萎縮性側索硬化症(ALS)[10]及び神経セロイドリポフスチン症(バッテン病) [11];リソソーム蓄積症であるニーマン・ピック病C型(NPC)[12]、ムコリピドーシスIV型(MLIV)[13]、及びサンドホフ病[14]；及び肝臓疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)[15]、並びに非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)[15]を含む広範囲の疾患と関連する。小分子GBA2阻害剤は、NPCのげっ歯類モデルにおいて寿命を延長させ、運動協調性を改善することが示されている[16、17]。同様に、GBA2の阻害がMLIV[13]及びサンドホフ病[14]のげっ歯類モデルにおいて、寿命を改善し、運動障害を遅延させることは根拠に示されている。シヌクレイン病のマウスモデルでは、小分子GBA2阻害剤は、脳におけるαシヌクレイン凝集物の集積を低減させることが示されている[14]。また、低分子GBA2阻害剤による治療は、神経セロイドリポフスチン症(バッテン病)のマウスモデルにおける神経炎症と神経変性を軽減させる[18]。GBA2活性の低減は、ゴーシェ病のげっ歯類モデルにおいて臨床像を回復させることも実証されている[19]。また、GBA2が炎症性応答の調節に関与すること[2]、及び、GBA2活性の低減が嚢胞性線維症(CF)の細胞モデルにおいて炎症を低減させることは試験で示されている[20]。グルコシルセラミドレベルの増加によって、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)[21]、肝炎 [22]、肝細胞癌(HCC)[23]、自己免疫性胆管炎[24]、及び薬物性肝障害(DILI)[25]を含む肝疾患のげっ歯類モデルにおける有益な効果も実証されている。
【０００４】
GBA2の酵素活性は、イミノ糖である(2R,3R,4R,5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(NB-DNJ, miglustat)及び (2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イルメトキシ)ペンチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(AMP-DNM, Genz-529648)により薬理学的に遮断され得るが、これらの化合物は、GBA2に対して選択的ではなく、GCase、グルコシルセラミドシンターゼ(GCS, EC 2.4.1.80)及び腸αグルコシダーゼを含む他の酵素に対しても阻害活性を示す[26]。
【０００５】
2003年7月17日に出願され、2004年1月22日にWO2004/007453として公開された国際特許出願PCT/GB2003/003099；2004年6月9日に出願され、2004年12月23日にWO2004/111001として公開された国際特許出願PCT/GB2004/002450；2004年6月9日に出願され、2004年12月23日にWO2004/111002として公開された国際特許出願PCT/GB2004/002451；2005年1月11日に出願され、2005年7月28日にWO2005/068426として公開された国際特許出願PCT/GB2005/000071；2015年3月23日に出願され、2015年10月1日にWO2015/147639として公開された国際特許出願PCT/NL201

5/050188；及び2020年5月7日に出願され、2020年11月19日にWO2020/229968として公開された国際特許出願PCT/IB2020/054355は、GBA2の小分子阻害剤に関する。

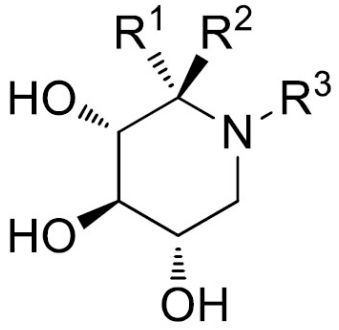
【発明の概要】

【０００６】

本発明は、非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)を阻害するための化合物、該化合物のプロドラッグ、該化合物及び該プロドラッグの使用、該化合物又は該化合物のプロドラッグを含む医薬組成物、並びにGBA2活性のレベル及び／又はグルコシルセラミドのレベル、及び／又はスフィンゴ糖脂質の代謝もしくは恒常性の調節不全によって調節された疾患及び障害の治療方法を一部提供する。ある実施形態では、本発明は、有効量の1つ又は複数の本明細書に記載されている化合物又は該化合物のプロドラッグを、必要とする患者に投与することによって、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)等の神経疾患、又はゴーシェ病、ニーマン・ピック病C型、ムコリピドーシスIV型、及びサンドホフ病等のリソソーム蓄積症、又は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)等の肝疾患を予防及び/又は治療するための組成物及び方法を提供する。

【０００７】

一態様では、本発明は、式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。



(I)

式中、R^1は、Hであってもよく、かつ、R^2は、CH_2OHであってもよく、或いはR^1は、CH_2OHであってもよく、かつ、R^2は、Hであってもよく、また、

R^3は、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキ

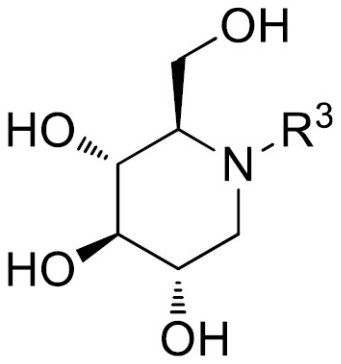
シ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであってもよく；或いは
R^3は、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは
R^3は、



であってもよく、 式中、R^5は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、
但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3は、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；また
R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3は、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【０００８】

別の実施形態では、本発明は、式(Ia)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。



(Ia)

式中、R^3は、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘ

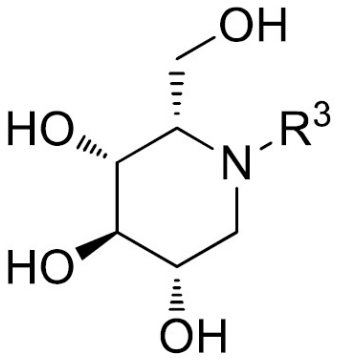
キシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは
R^3は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであってもよく；或いは
R^3は、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは
R^3は、



であってもよく、式中、R^5は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、
但し、R^3は、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではない。

【０００９】

別の実施形態では、本発明は、式(Ib)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。



(Ib)

式中、R^3は、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキ

シル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであってもよく；或いは

R^3は、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3は、

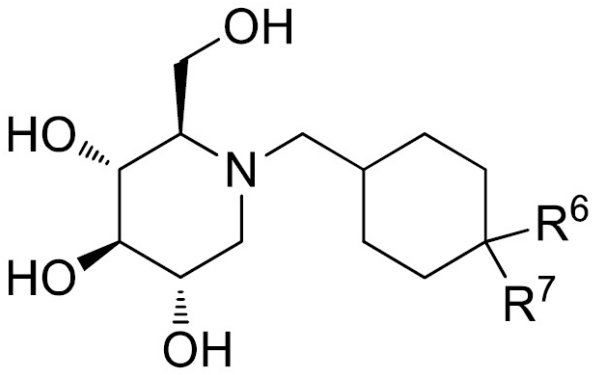


であってもよく、 式中、R^5は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、

但し、R^3は、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【００１０】

別の実施形態では、本発明は、式(Ic)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

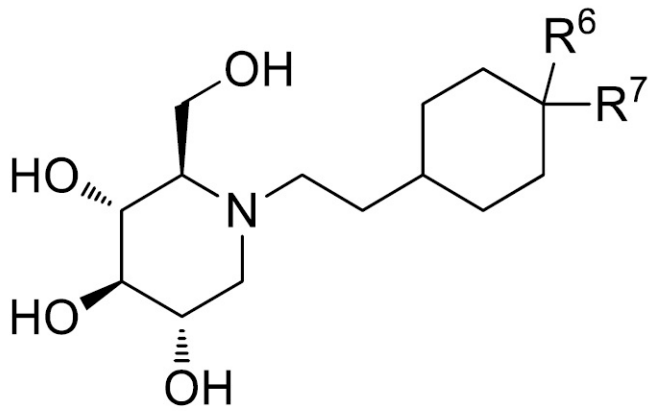


(Ic)

式中、R^6及びR^7は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、OCH_3、フェニル、シクロプロピル、ビニル、メトキシメチル、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよく、但し、R^6及びR^7の少なくとも1つはH以外である。ある実施形態では、R^6は、Hであってもよく、かつ、R^7は、CF_3、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、イソプロピル、又はtert-ブチルであってもよい。ある実施形態では、R^6は、CF_3、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、イソプロピル、又はtert-ブチルであってもよく、かつ、R^7は、Hであってもよい。

【００１１】

別の実施形態では、本発明は、式(Id)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

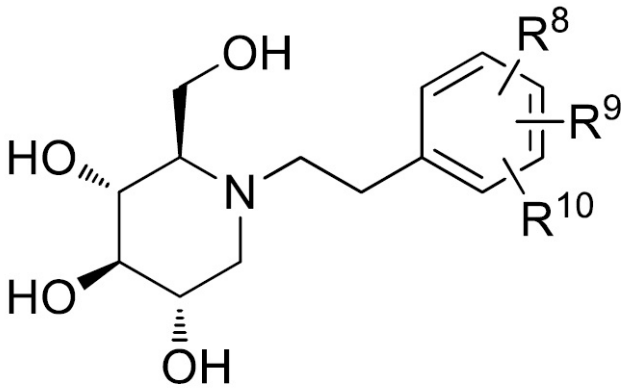


(Id)

式中、R^6及びR^7は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、OCH_3、フェニル、シクロプロピル、ビニル、メトキシメチル、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよく、但し、R^6及びR^7の少なくとも1つはH以外である。

【００１２】

別の実施形態では、本発明は、式(Ie)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

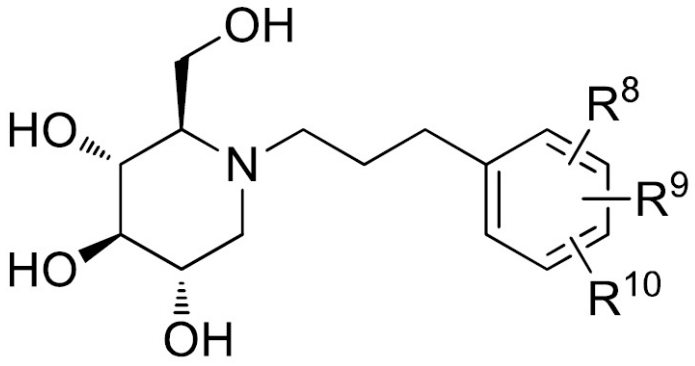


(Ie)

式中、R^8、R^9、及びR^{10}は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよく、但し、R^8、R^9、及びR^{10}の少なくとも1つはH以外である。ある実施形態では、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、Cl、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-モルホリノ、ピロリジン-1-イル、及びピペリジン-1-イルからなる群から独立して選択されてもよく、但し、R^6、R^9及びR^{10}の少なくとも1つはH以外である。

【００１３】

別の実施形態では、本発明は、式(If)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

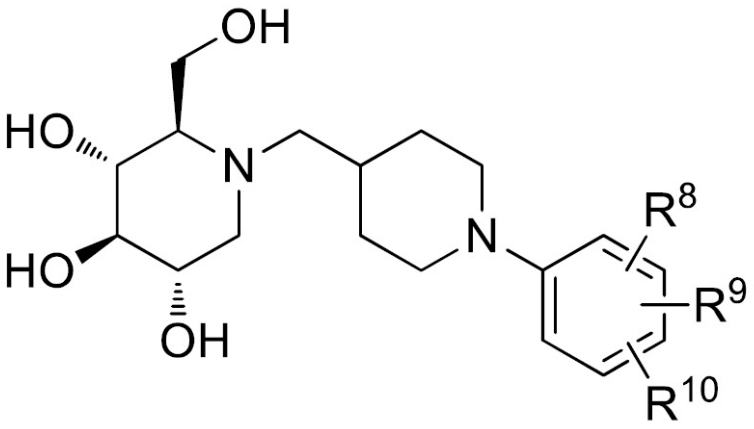


(If)

式中、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよく、但し、前記化合物は、(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェニルブチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(2-プロポキシフェニル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(3-プロポキシフェニル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、又は(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(4-プロポキシフェニル)プロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオールではない。

【００１４】

別の実施形態では、本発明は、式(Ig)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

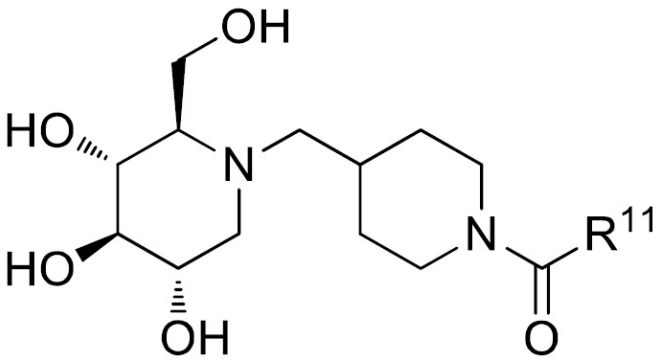


(Ig)

式中、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよい。ある実施形態では、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、及びCF_3からなる群から独立して選択されてもよい。

【００１５】

別の実施形態では、本発明は、式(Ih)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

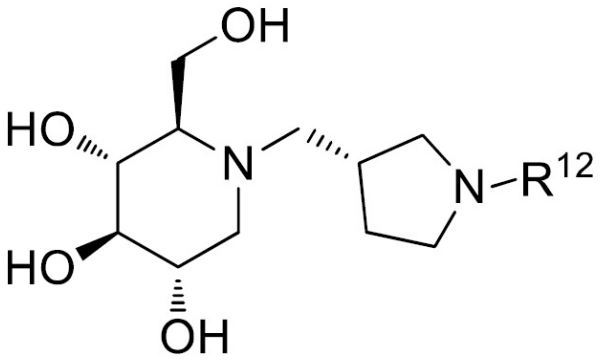


(Ih)

式中、R^{11}は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。

【００１６】

別の実施形態では、本発明は、式(Ii)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

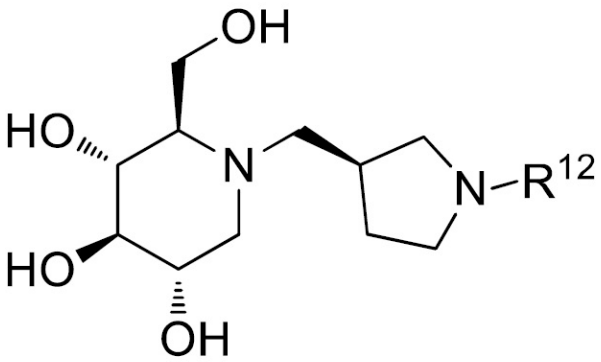


(Ii)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００１７】

別の実施形態では、本発明は、式(Ij)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

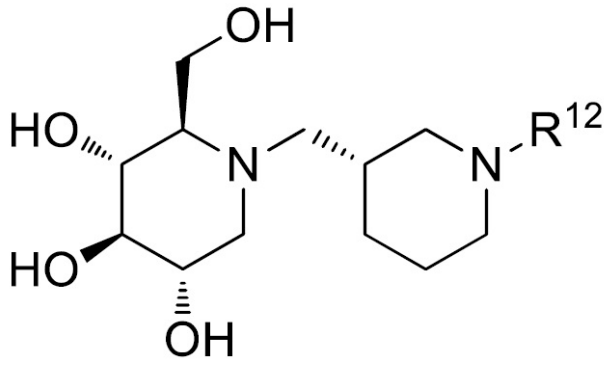


(Ij)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００１８】

別の実施形態では、本発明は、式(Ik)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

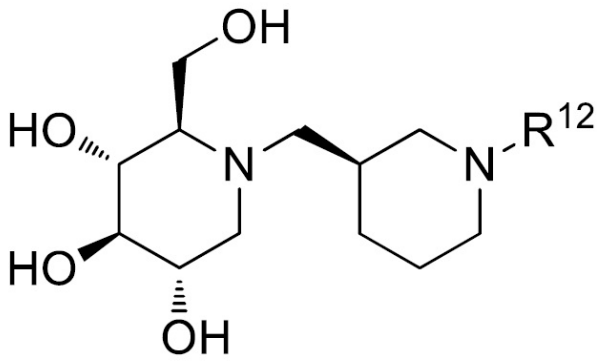


(Ik)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００１９】

別の実施形態では、本発明は、式(Il)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

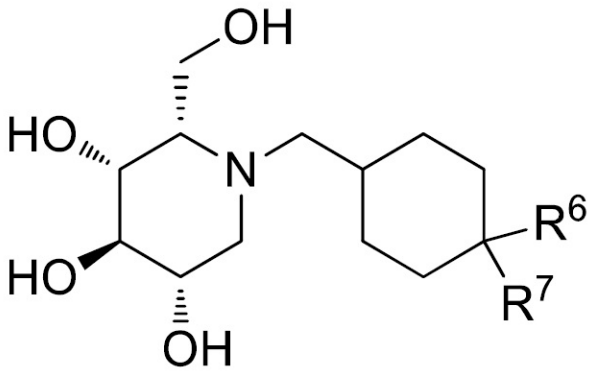


(Il)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００２０】

別の実施形態では、本発明は、式(Im)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

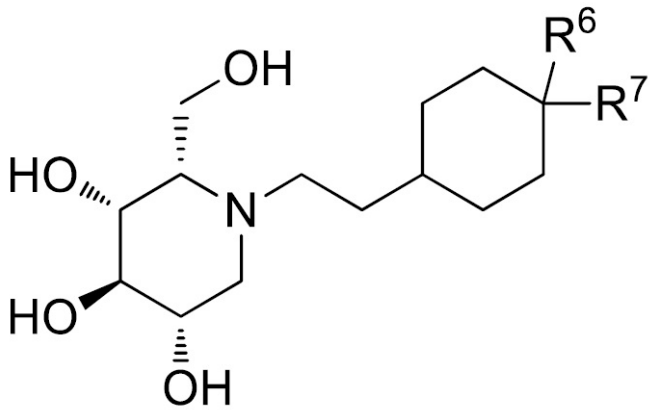


(Im)

式中、R^6及びR^7は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、OCH_3、フェニル、シクロプロピル、ビニル、メトキシメチル、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよい。ある実施形態では、R^6は、Hであってもよく、かつ、R^7は、CF_3、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、イソプロピル、又はtert-ブチルであってもよい。ある実施形態では、R^6は、CF3、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、イソプロピル、又はtert-ブチルであってもよく、かつ、R^7は、Hであってもよい。

【００２１】

別の実施形態では、本発明は、式(In)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

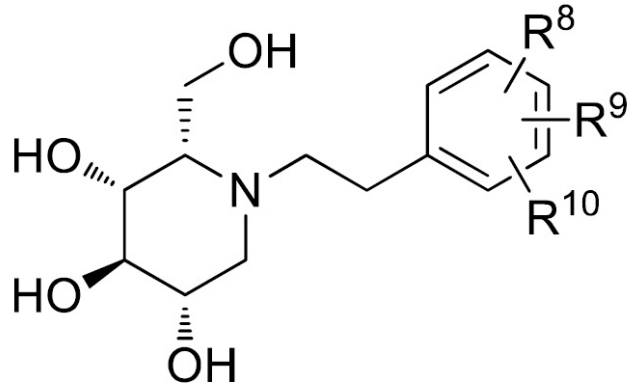


(In)

式中、R^6及びR^7は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、OCH_3、フェニル、シクロプロピル、ビニル、メトキシメチル、2-フルオロプロパン-2-イル、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよい。

【００２２】

別の実施形態では、本発明は、式(Io)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

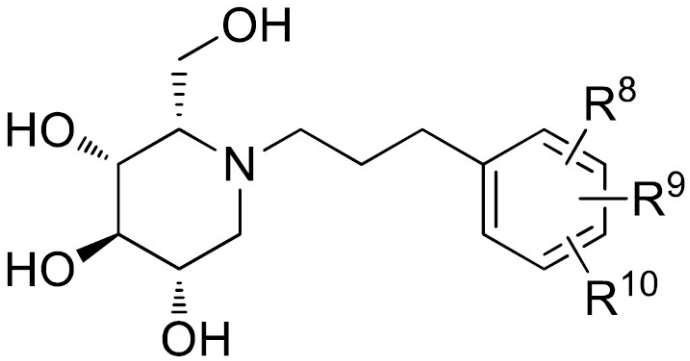


(Io)

式中、R^8、R^9、及びR^{10}は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよく、但し、前記化合物は、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-フェネチルピペリジン-3,4,5-トリオール、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール、又は(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオールではない。ある実施形態では、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、Cl、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-モルホリノ、ピロリジン-1-イル、及びピペリジン-1-イルからなる群から独立して選択されてもよく、但し、R^8、R^9、及びR^{10}のうちの少なくとも1つはH以外である。

【００２３】

別の実施形態では、本発明は、式(Ip)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

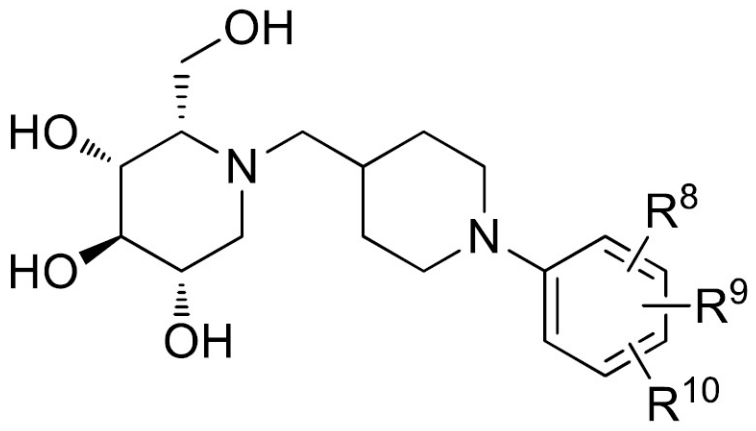


(Ip)

式中、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよく、但し、R^8、R^9、及びR^{10}のうちの少なくとも1つはH以外である。

【００２４】

別の実施形態では、本発明は、式(Iq)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

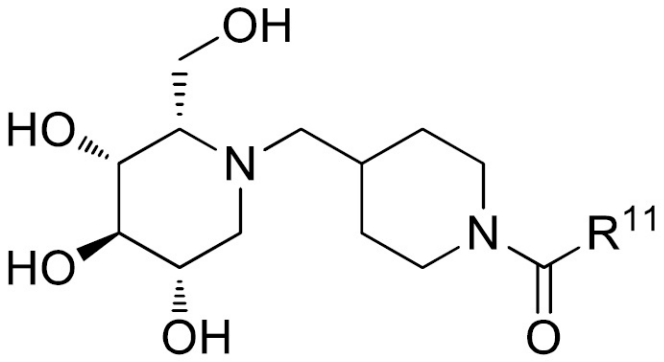


(Iq)

式中、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、及び/又はCF_3からなる群から独立して選択されてもよい。ある実施形態では、R^8、R^9、及びR^{10}は、H、F、及びCF_3からなる群から独立して選択されてもよい。

【００２５】

別の実施形態では、本発明は、式(Ir)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

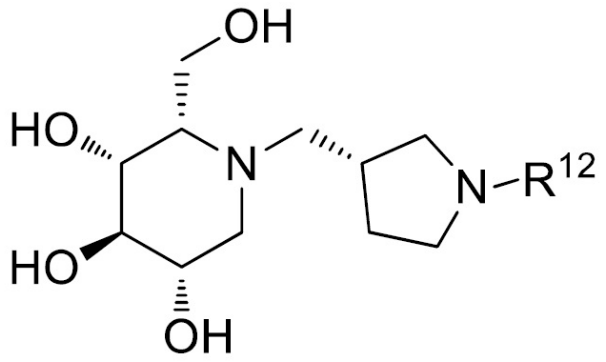


(Ir)

式中、R^{11}は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。

【００２６】

別の実施形態では、本発明は、式(Is)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

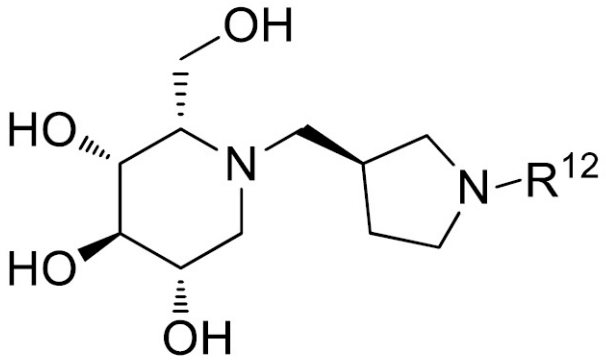


(Is)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００２７】

別の実施形態では、本発明は、式(It)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

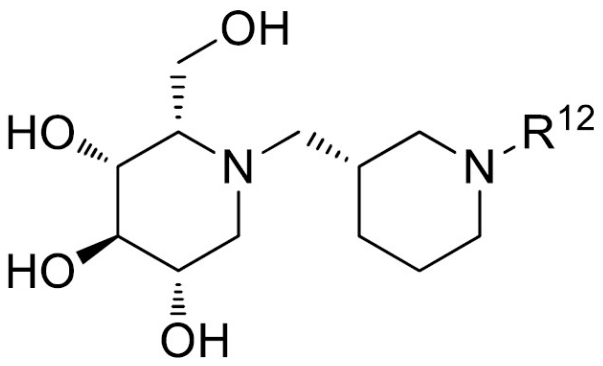


(It)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００２８】

別の実施形態では、本発明は、式(Iu)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。

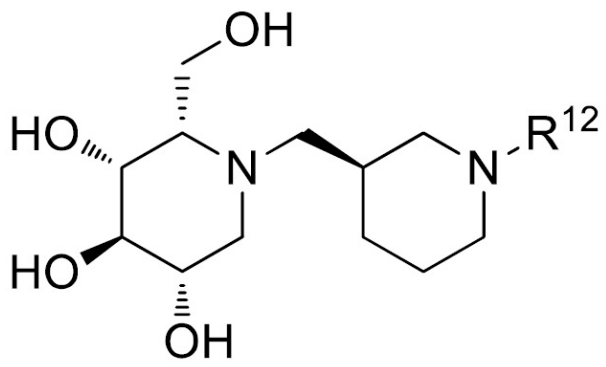


(Iu)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００２９】

別の実施形態では、本発明は、式(Iv)の化合物又はその薬剤的許容される塩を提供する。



(Iv)

式中、R^{12}は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、又はフェニルカルボニルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。ある実施形態では、R^{12}は、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、及び4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよい。

【００３０】

別の実施形態では、前記化合物はプロドラッグであってもよく、前記化合物は非リソソ

ームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)を阻害してもよく、前記化合物はGBA2(例えば、哺乳類GBA2)を阻害してもよく、前記化合物は野生型GBA2を阻害してもよく、又は前記化合物は変異GBA2を阻害してもよい。

【００３１】

別の実施形態では、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)、式(Il)、式(Im)、式(In)、式(Io)、式(Ip)、式(Iq)、式(Ir)、式(Is)、式(It)、式(Iu)、又は式(Iv)による化合物は、増強された選択性及び/又は透過性を示すことができる。

【００３２】

別の実施形態では、式(Ic)、式(Ie)、式(Ig)、式(Im)、式(Io)、又は式(Iq)による化合物は、増強された選択性及び/又は透過性を示すことができる。

【００３３】

別の実施形態では、式(Ic)、式(Ie)、式(Ig)、式(Im)、式(Io)、又は式(Iq)による化合物は、増強された選択性を示すことができる。

【００３４】

別の実施形態では、式(Ic)、式(Ie)、式(Ig)、式(Im)、式(Io)、又は式(Iq)による化合物は、in vivoで投与されたとき、より高い脳内濃度を達成することができる。

【００３５】

別の態様では、本発明は、本発明による化合物又はその薬剤的許容される塩を薬剤的許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【００３６】

別の態様では、本発明は、GBA2を阻害する必要のある被験者におけるGBA2を阻害するか、又は下記の疾患を治療する必要のある被験者における神経疾患、もしくはリソソーム蓄積症、もしくは肝疾患を治療する方法であって、有効量の、本明細書に記載されている式(Ia)～(Iv)のうちの任意の１つもしくは複数が含まれる式(I)の化合物又はその薬剤的に許容される塩を被験者に投与する方法を提供する。前記神経疾患は、限定されることなく、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知機能障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSci)、依存症、不安症、嗜銀顆粒性認知症、毛細血管拡張性運動失調症(A-T)、注意欠陥/多動性障害(ADHD)、自閉症スペクトラム障害(ASD)、ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)、双極性障害(BD)、血管雑音性疾患、小脳性運動失調症、シャル コー・マリー・トゥース病(CMT)、慢性疲労症候群、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ボクサー認知症、レビー小体型認知症(DLB)、デジェリン・ソッタス病、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)、てんかん、本態性振戦(ET)、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、線維筋痛症、17番染色体に関連し、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、フリードライヒ運動失調症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、緑内障、グアドループ・パーキンソニズム、ギラン・バレー症候群、ハラーホルデン・スパッツ症（脳内鉄蓄積１型を伴う神経変性症）、不眠症、ランバート・イートン筋無力症症候群(LEMS)、大うつ病性障害(MDD)、片頭痛、軽度認知機能障害(MCI)、多発脳梗塞性認知症、多系統萎縮症(MSA)、重症筋無力症、筋緊張性ジストロフィー(DM1及びDM 2型を含む)、神経セロイドリポフスチン沈着症(1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10型を含む)、神経障害害（末梢神経障害、自律神経障害、神経炎、及び糖尿病性神経障害を含む）、眼咽頭型筋ジストロフィー、疼痛、淡蒼球橋脳黒質変性症、グアム島のパーキンソン認知症複合、ピック病(PiD)、脳炎後パーキンソニズム(PEP)、原発 性側索硬化症(PLS)、プリオン病(CJD)、異型ク ロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、致死性家族性不眠症、及びクールー病を含む）、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、リチャードソン症候群、統合失調症、発作、脊髄障害、脊髄性筋萎縮症(SMA)、脊髄小脳失調症(1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、22、23、25、26、27、28、及び29型を含む)、卒中、亜急性硬化性全脳炎、原線維変化優位型認知症、トゥレット症候群(TS)、血管性認知症、又はウィルソン病で

あり得る。
【００３７】
前記リソソーム蓄積症は、限定されることなく、ゴーシェ病(I、II、及びIII型を含む)、ニーマン・ピック病(A、B、及びC型を含む)、ムコリピドーシス(I、II、III、IV、VI、及びVII型を含む)、脳腱黄色腫症、ファブリー病、ファーバー病、GM1ガングリオシドーシス、クラッベ病、異染性白質ジストロフィー(MLD)、多種スルファターゼ欠損症、ポンペ病、サンドホフ病、又はテイ・サックス病であり得る。
【００３８】
前記肝疾患は、限定されることなく、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アラジール症候群、アルコール関連肝疾患、α-1アンチトリプシン欠損症、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆管炎、良性肝腫瘍、胆道閉鎖症、硬変、クリグラー・ナジャー症候群、薬物性肝障害(DILI)、ガラクトース血症、ジルベール症候群、ヘモクロマトーシス、肝性脳症、肝細胞癌(HCC)、肝細胞、妊娠性肝内胆汁うっ滞(ICP)、リソソーム酸リパーゼ欠損症(LAL-D)、肝嚢胞、肝臓癌、新生児黄疸、原発性硬化性胆管炎(PBC)、原発性胆汁性胆管炎(PSC)、ライ症候群、糖原病Ｉ型、又はウイルス性肝炎(A、B、C、D、及びE型を含む)であり得る。
【００３９】
別の実施形態では、本発明は、有効量の、本明細書に記載の式(Ic)、式(Ie)、式(Ig)、式(Im)、式(Io)、又は式(Iq)のうちの１つ又は複数のいずれかの化合物又はその薬剤的許容される塩を被験者に投与することにより、必要な被験者における神経疾患を治療する方法を提供する。
【００４０】
別の実施形態では、前記投与は、被験者におけるGBA2の酵素活性のレベルを低減させることができる。別の実施形態では、前記投与は、被験者におけるグルコシルセラミド及び/又はスフィンゴ糖脂質のレベルを調節することができる。別の実施形態では、前記投与は、被験者におけるグルコシルセラミドのレベルを上昇させることができる。別の実施形態では、前記投与は、被験者におけるガングリオシドGM1のレベルを上昇させることができる。別の実施形態では、前記投与は、被験者におけるセラミド及び/又はスフィンゴシン及び/又はスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)のレベルを調節することができる。前記被験者は、ヒトであってもよい。
【００４１】
別の態様では、本発明は、薬物の調製における、本明細書に記載されている式(Ia)～(Iv)のうちの任意の1つもしくは複数が含まれる式(I)の化合物又はその薬剤的許容される塩の有効量の使用を提供する。前記薬物は、GBA2を阻害するため、GBA2により調節される状態を治療するため、又は神経疾患、もしくはリソソーム蓄積症、もしくは肝疾患を治療するためのものであり得る。
【００４２】
本発明の概要は、必ずしも本発明の全ての特徴を説明するものではない。
【詳細な説明】
【００４３】
本発明は、非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)を阻害するための化合物及びその使用を一部提供する。
【００４４】
「非リソソームグルコシルセラミダーゼ」又は「GBA2」とは、糖脂質グルコシルセラミドのβグルコシド連結の加水分解的切断を触媒するグルコシルセラミダーゼ活性を有する、ER及びゴルジ膜の細胞質側に配置されている非リソソーム膜結合酵素(EC 3.2.1.45)を意味する。GBA2の代替的な名称には、NLGase、グルコシルセラミダーゼβ2、β-グルコセレブロシダーゼ2、β-グルコシダーゼ2、グルコシルセラミダーゼ2、胆汁酸βグルコシダーゼ、「グルコシダーゼ、β(胆汁酸)2」、KIAA1605、DKFZp762K054、SPG46、及びAD035が含まれる。ある実施形態では、前記GBA2は、哺乳類GBA2、例えば、ラ

ット、マウス、又はヒトGBA2であり得る。前記GBA2は、野生型GBA2又は変異GBA2であってもよい。ある実施形態では、前記GBA2は、野生型哺乳類GBA2、例えば、ラット、マウス、又はヒト野生型GBA2であってもよい。ある実施形態では、前記GBA2は、変異哺乳類GBA2、例えば、ラット、マウス、又はヒト変異GBA2であってもよい。ある実施形態では、前記GBA2は、以下の受入番号：Q9HCG7、Q69ZF3、D3DRP2、Q5TCV6、Q96A51、Q96LY1、Q96SJ2、Q9H2L8、Q5M868、又はO16581のいずれか1つに記載されている配列を有することができる。別の実施形態では、前記GBA2は、以下の受入番号：Q9HCG7-1、Q9HCG7-2、Q9HCG7-3のいずれか1つに記載されている代替のスプライシングアイソフォーム配列を有することができる。別の実施形態では、前記GBA2は、以下の受入番号：NP_065995.1、NP_001317589.1、NP_766280.2、NP_001013109.2、NM_020944、NM_172692、NM_001330660、XM_011517973、XP_005251583.1、XP_006716872.1、XP_011516275.1、XP_016870426.1、XP_016870427.1、XP_016870428.1、XP_016870429.1、XP_016870430.1、XP_016870431.1、XP_016870432.1、XP_016870433.1、XP_016870434.1、又はXP_016870435.1のいずれか１つに記載されている配列によってコードされ得る。別の実施形態では、前記ヒトGBA2は、下記の配列を有し得る。

10 20 30 40 50 60
mgtqdpgnmg tgvpaseqis cakedpqvyc peetggtkdv qvtdcksped srppketdcc
70 80 90 100 110 120
npedsgqlmv syegkamgyq vppfgwricl aheftekrkp fqannvslsn mikhigmglr
130 140 150 160 170 180
ylqwwyrkth vekktpfidm insvplrqiy gcplggiggg titrgwrgqf crwqlnpgmy
190 200 210 220 230 240
qhrtviadqf tvclrregqt vyqqvlsler psvlrswnwg lcgyfafyha lyprawtvyq
250 260 270 280 290 300
lpgqnvtltc rqitpilphd yqdsslpvgv fvwdvenegd ealdvsimfs mrnglgggdd
310 320 330 340 350 360
apgglwnepf clersgetvr glllhhptlp npytmavaar vtaattvthi tafdpdstgq
370 380 390 400 410 420
qvwqdllqdg qldsptgqst ptqkgvgiag avcvssklrp rgqcrlefsl awdmprimfg
430 440 450 460 470 480
akgqvhyrry trffgqdgda apalshyalc ryaeweeris awqspvlddr slpawyksal
490 500 510 520 530 540
fnelyfladg gtvwlevled slpeelgrnm chlrptlrdy grfgylegqe yrmyntydvh
550 560 570 580 590 600
fyasfaliml wpklelslqy dmalatlred ltrrrylmsg vmapvkrrnv iphdigdpdd
610 620 630 640 650 660
epwlrvnayl ihdtadwkdl nlkfvlqvyr dyyltgdqnf lkdmwpvcla vmesemkfdk
670 680 690 700 710 720
dhdgliengg yadqtydgwv ttgpsaycgg lwlaavavmv qmaalcgaqd iqdkfssils
730 740 750 760 770 780
rgqeayerll wngryynyds ssrpqsrsvm sdqcagqwfl kacglgegdt evfptqhvvr
790 800 810 820 830 840
alqtifelnv qafaggamga vngmqphgvp dkssvqsdev wvgvvyglaa tmiqegltwe
850 860 870 880 890 900
gfqtaegcyr tvwerlglaf qtpeaycqqr vfrslaymrp lsiwamqlal qqqqhkkasw
910 920
pkvkqgtglr tgpmfgpkea manlspe (配列番号1)

【００４５】

別の実施形態では、前記ヒトGBA2は、配列番号1に記載されている配列をコードする核

酸分子の核酸配列を有することができる。

【００４６】

ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GBA2の活性、例えば、 グルコシルセラミドからのグルコースの切断を阻害する能力、又は例えば4-メチルウンベリフェロン-β-Dグルコピラノシド等の適切な基質分子からのグルコースの切断を阻害する能力を阻害することができる。「阻害する」、「阻害」、又は「阻害すること」とは、基準試料もしくは化合物と比較して、又は野生型GBA2と比較して、約10%～約90%のいずれかの値、もしくは約30%～約60%のいずれかの値、もしくは約100%を超えるGBA2の減少、又は約1倍、2倍、5倍、10倍、もしくはそれ以上の減少を意味する。前記阻害は、完全な阻害を必要とするものではないことが理解されるべきである。ある実施形態では、前記阻害は、一時的なものであってもよく、例えば、5分間～60分間、1時間～5時間、1時間～12時間、1時間～24時間、24時間～48時間、1日～2日間、1日～5日間、1日～7日間、1日～14日間、1日～28日間の期間、又はこれらの範囲の任意のものの範囲内の任意の特定の時間、例えば、5分間、10分間、15分間、20分間、25分間、30分間、60分間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、1.5日間、2日間、2.5日間、3日間、3.5日間、4日間、4.5日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、又は14日間であり得る。ある実施形態では、前記阻害は、局在的であり得る。例えば、本発明の１つ又は複数の化合物は、特定の細胞区画内において、例えば、小胞体(ER)又はゴルジ装置(Gogi)においてGBA2を阻害し得る；或いは本発明の１つ又は複数の化合物は、特定の組織型内において、例えば、脳又は肝臓においてGBA2を阻害し得る。

【００４７】

ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GBA2に特異的に結合し得る。別の実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GBA2の活性部位に特異的に結合し得る。ある実施形態では、GBA2の活性部位に特異的に結合する本発明の１つ又は複数の化合物は、GBA2の活性も阻害し得る。別の実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、ヒトリソソームグルコシルセラミダーゼ(GCase)及び/又はヒトサイトゾルグルコシルセラミダーゼ(GBA3)よりも、ヒト非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)に特異的に結合し得る。別の実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、ヒトグルコシルセラミドシンターゼ(GCS)よりも、ヒト非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)に特異的に結合し得る。別の実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、腸αグルコシダーゼよりも、ヒト非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)に特異的に結合し得る。該腸αグルコシダーゼは、スクラーゼ・イソマルターゼ又はマルターゼ・グルコアミラーゼであり得る。「特異的に結合する」とは、GBA2に結合するが、試料中の他の分子、例えば、ラクターゼ、スクラーゼ、マルターゼ、イソマルターゼ、スクラーゼ・イソマルターゼ、グルコアミラーゼ、マルターゼ・グルコアミラーゼ、グルコシルセラミドシンターゼ、αグルコシダーゼII、ERαグルコシダーゼ、腸αグルコシダーゼ、グリコーゲンホスホリラーゼ、酸性αグルコシダーゼ、βヘキソサミニダーゼ、O-GlcNAcase、GCase、又はGBA3には実質的に結合しない化合物を意味する。「実質的に結合しない」とは、約5倍～約100,000倍、又は約10倍～約100,000倍の範囲、又は約100倍～約100,000倍の範囲、又は約1000倍～約100,000倍の範囲、又は少なくとも約5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、1500倍、2000倍、2500倍、3000倍、3500倍、4000倍、4500倍、5000倍、6000倍、7000倍、10,000倍、25,000倍、50,000倍、75,000倍、又は上記範囲内もしくは付近の任意の値における結合特異性を意味する。「結合特異性」は、対応する結合定数の比、即ち、$Ki_{(他の分子)}$／$Ki_{(GBA2)}$、又は対応するIC_{50}の比、即ち、$IC_{50(他の分子)}$／$IC_{50(GBA2)}$を意味する。増強された結合特異性を示す化合物の例には、限定されることなく、実施例4、8、12、13、14、15、16、20、21、22、23、24、25、27、28、29、31、32、311、312又は314の化合物が含まれ

る。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、例えば、(2R,3R,4R,5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(NB-DNJ, miglustat)又は(2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イルメトキシ)ペンチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(AMP-DNM, Genz-529648)等の適切な基準化合物と比較して、増強された結合特異性又は増強された選択性を示すことができる。ある実施形態では、「増強された特異性」又は「増強された選択性」は、適切な基準化合物と比較して、測定された結合特異性（上記に定義されたように）において、約10%～約100%のいずれかの値、又は約10%～約100%のいずれかの整数値、例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、又は100%以上の増加、又は約1倍～約100,000倍、又は約5倍～約100,000倍、又は約10倍～約100,000倍、又は約100倍～約100,000倍の範囲、又は約1000倍～約100,000倍の範囲、又は少なくとも約1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、100倍、150倍、200倍、250倍、350倍、400倍、450倍、500倍、1000倍、1500倍、2000倍、2500倍、3000倍、3500倍、4000倍、4500倍、5000倍、6000倍、7000倍、10,000倍、25,000倍、50,000倍、75,000倍、100,000倍、又は上記範囲内もしくは付近の任意の値での増加を意味する。

【００４８】

別の実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、ラット腸αグルコシダーゼよりも、ヒト非リソソームグルコシルセラミダーゼ(GBA2)に特異的に結合し得る。該ラット腸αグルコシダーゼは、スクラーゼ・イソマルターゼ又はマルターゼ・グルコアミラーゼであり得る。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、例えば、(2R,3R,4R,5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(NB-DNJ, miglustat)又は(2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イルメトキシ)ペンチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(AMP-DNM, Genz-529648)等の適切な基準化合物と比較して、ラット腸αグルコシダーゼを実質的に阻害しない場合がある。ある実施形態では、「実質的に阻害しない」とは、ラット腸グルコシダーゼの阻害について下記のアッセイにおける約30%未満の阻害パーセントを意味する。ある実施形態では、「実質的に阻害しない」とは、ラット腸グルコシダーゼの阻害について下記のアッセイにおける約20%未満の阻害パーセントを意味する。ある実施形態では、「実質的に阻害しない」とは、ラット腸グルコシダーゼの阻害について下記のアッセイにおける約10%未満の阻害パーセントを意味する。

【００４９】

ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GBA2によるグルコシルセラミドからのグルコースの切断を阻害することができる。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、αシヌクレインタンパク質の凝集を阻害する、及び/又はレビー小体の形成を阻害することができる。「阻害する」、「阻害」、又は「阻害すること」とは、基準試料もしくは化合物と比較して、又は野生型GBA2と比較して、約10%～約90%のいずれかの任意の値、又は約30%～約60%のいずれかの任意の値、又は100%を超える減少、又は約1倍、2倍、5倍、10倍、又はそれ以上の減少を意味する。前記阻害は、完全な阻害を必要とするものではないことが理解されるべきである。ある実施形態では、前記阻害は一時的であり得る。

【００５０】

ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、CNSにおける炎症を減少させることができる。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、αシヌクレインタンパク質の凝集及び／又はレビー小体の形成を減少させることができる。「減少させること」又は「減少させる」とは、基準試料又は化合物と比較して、約5%～90%のいずれかの任意の値、又は約30%～約60%のいずれかの任意の値、又は約100%を超える減少、又は約1倍、2倍、5倍、10倍、15倍、25倍、50倍、100倍、又はそれ以上の減少を意味する。

【００５１】

ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、グルコシルセラミドレベルを上昇させることができる。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、スフィンゴ糖脂質レベルを上昇させることができる。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GM1ガングリオシドレベルを上昇させることができる。「上昇させること」又は「増強させること」又は「増加させること」とは、基準試料と比較して、約5%～約90%のいずれかの任意の値、又は約30%～約60%のいずれかの任意の値、又は約100%を超える値の増加、又は約1倍、2倍、5倍、10倍、15倍、25倍、50倍、100倍以上、又はそれ以上の増加を意味する。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、脳内において、グルコシルセラミドレベル及び／又はスフィンゴ糖脂質レベル及び／又はGM1ガングリオシドレベルを上昇させることができる。

【００５２】

ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GCase活性レベル及び ／又はGCaseタンパク質レベルをin vivoで上昇させることができ、GCase活性の増強を必要とし、又はそれに応答する状態の治療に有効であり得る。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GCase活性レベル及び／又は GCaseタンパク質レベルを、in vivo で、特にGBA2との相互作用を介して、上昇させることができ、GCase活性の増強を必要とし、又はそれに応答する状態の治療に有効であり得る。「上昇させること」又は「増強させること」又は「増加させること」とは、基準試料もしくは化合物と比較して、又は野生型もしくは変異GCaseと比較して、約5%～約100%の間の任意の値、例えば、約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、又は100%を超える増加、又は約1倍、2倍、5倍、10倍、15倍、25倍、50倍、100倍もしくはそれ以上の増加を意味する。

【００５３】

ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、増強された透過性を示すことができる。透過性は、限定されることなく、in situ灌流、ex vivo組織 拡散、in vitro細胞単層（例えば、Caco-2細胞、MDCK細胞、LLC-PK1細胞）、及び人工細胞膜（例えば、PAMPAアッセイ）が含まれる、様々な標準的実験技術を使用して評価することができる。有効透過率（P_{eff}）又は見掛透過率（P_{app}）を測定する適切な技術は、例えば、Vopeによって、The AAPS Journal, 2010, 12(4), 670‑678において総説されている。ある実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、P_{eff} 又はP_{app}を測定するこれらのアッセイのうちの１つ又は複数によって試験したときに、増強された透過性を示すことができる。ある実施形態では、増強された透過性を示す化合物は、より大きな経口吸収を示すことができる。ある実施形態では、増強された透過性を示す化合物は、in vivoで投与されたときに、より大きな脳浸透性を示すことができる。ある実施形態では、増強された透過性を示す化合物は、in vivoで投与されたときに、より高い脳内濃度を達成することができる。ある実施形態では、増強された透過性を示す化合物は、in vivoで投与されると、より高い脳/血漿中濃度比を示すことができる。ある実施形態では、「増強された透過性」は、例えば、(2R,3R,4R,5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(NB-DNJ, miglustat)又は(2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イルメトキシ)ペンチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(AMP-DNM, Genz-529648)等の適切な基準化合物と比較して、測定されたP_{eff} 又はP_{app}における約10%～約100%のいずれかの任意の値、又は約10%～約100%のいずれかの任意の整数値、例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、又は100%を超える増加、或いは約1倍、2倍、3倍、又はそれ以上の増加を意味する。ある実施形態では、「増強された透過性」は、in vitro細胞単層を使用してP_{app}を測定する適切なアッセイにおいて、測定可能なP_{app}値（即ち、0を超える値）を意味する。ある実施形態では、「増強された透過性」は、in vitro細胞単層を使用してP_{app}を測定する適切なアッセイにおいて、2×10^{-6}cm/sを超えるP_{app}p値を意味する。別の実施形態では、「増強された透過性」は、in vitro細胞単層を使用してP_{app}を測定する適切なアッセイにおいて、2×10^{-6}cm/s～40×10^{-6}cm/sの範囲のP_{app}値を意味する。ある実施形態では、「高い脳内濃度

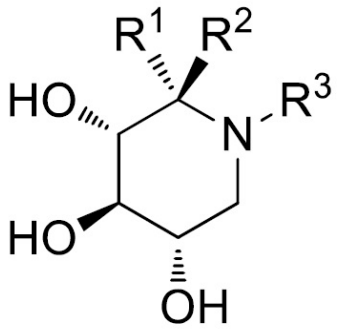
」は、例えば、(2R,3R,4R,5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(NB-DNJ, miglustat)又は(2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イルメトキシ)ペンチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(AMP-DNM, Genz-529648)等の適切な基準化合物と比較して、化合物がin vivoで投与されたときに、測定された脳内濃度における約10%～約100%のいずれかの任意の値、又は約10%～約100%の任意の整数値、例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、又は100%を超える増加、或いは約1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、もしくは50倍、又はそれ以上の増加を意味する。

【００５４】

「基準化合物」又は「対照」は、文献に記載されている炭水化物模倣イミノ糖、即ちGBA2阻害剤であってもよい。GBA2阻害剤である基準化合物又は対照の例には、限定されることなく、(2R,3R,4R,5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(NB-DNJ, miglustat)及び(2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イルメトキシ)ペンチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール(AMP-DNM, Genz-529648)が含まれる[26]。

【００５５】

ある実施形態では、本発明は、式(Ia)～(Iv)ののうちの任意の１つ又は複数 が含まれる式(I)によって一般的に記載される化合物、並びにその塩、プロドラッグ、 及び鏡像異性形態を提供する。



(I)

式(I)に記載されているように、R^1は、Hであってもよく、かつ、R^2は、CH_2OHであってもよく、或いはR^1は、CH_2OHであってもよく、かつ、R^2は、Hであってもよく、また、

R^3は、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキ

シ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであってもよく；或いは、R^3は、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは、R^3は、



であってもよく、式中、R^5は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3は、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；また、R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3は、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【００５６】

ある実施形態では、R^1は、式(I)に記載されているように、Hであってもよく、かつR^2は、CH_2OHであってもよい。ある実施形態では、R^1は、CH_2OHであってもよく、かつR^2は、Hであってもよい。

【００５７】

ある実施形態では、R^3は、式(I)に記載されているように、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは、R^3は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロ

ペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによって任意に置換されたフェニルエチルであってもよく；或いは、R^3は、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され；或いは

R^3は、



であってもよく、式中、R^5は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、但し、R^3は、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく、また、R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3は、フェニルエチル、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【００５８】

ある実施形態では、R^3は、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、4-フェニルシクロヘキシル、スピロ[2.5]オクタン-6-イル、スピロ[3.5]ノナン-7-イル、スピロ[4.5]デカン-8-イル、(5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、(アダマンチル)メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル、(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル、([1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル、1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル、1-フェニルピペリジン-4-イル、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)メチル、又は2-(チオフェン-3-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換され、但し、R^1がHかつR^2がCH_2OHの場合に、R^3は、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、3-フェニルプロピル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、3-(3-プロポキシフェニル)プロピル、3-(4-プロポキシフェニル)プロピル、又は4-フェニルブチルではなく；また、R^1がCH_2OHかつR^2がHの場合に、R^3は、3-フェニルプロピル、(R)-2-フェニルプロピル、又は(S)-2-フェニルプロピルではない。

【００５９】

ある実施形態では、R^3は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリノ、シクロプロピルメトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ、フェノキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、F、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、プロペン-2-イル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによ

って任意に置換されたフェニルエチルであってもよく、但し、R^3は、フェニルエチルではない。

【００６０】

ある実施形態では、R^3は、ホルミル基上でC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、チオフェン-3-イル、フェニルメチル、又はシクロペンチルメチルのうちの1つで置換された(1-ホルミルピペリジン-4-イル)メチルであってもよく、１つ又は複数のF、C_{1-6}アルキル、OCH_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。

【００６１】

ある実施形態では、R^3は、



であってもよく、式中、R^5は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、フェニルカルボニル、チアゾール-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、及びベンゾ[d]チアゾール-2-イルからなる群から選択されてもよく、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、OCF_3、及び/又はCF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換される。

【００６２】

ある実施形態では、R^1は、Hであってもよく、R^2は、CH_2OHであってもよく、R^3は、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又は CF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換されたシクロヘキシル又は1-フェニルピペリジン-4-イルであってもよく、但し、R^2は、シクロヘキシルメチルではない。

【００６３】

ある実施形態では、R^1は、CH_2OHであってもよく、R^2は、Hであってもよく、R^3は、$(CH_2)_nR^4$であってもよく、式中、nは、1又は2であってもよく、かつ、R^4は、１つ又は複数のF、Cl、C_{1-6}アルキル、シクロプロピル、ビニル、2-フルオロプロパン-2-イル、メトキシメチル、C_{1-5}アルコキシ、CHF_2、CF_2CH_3、及び/又は CF_3の置換基のうちの１つから最大数までによってそれぞれ任意に置換されたシクロヘキシル又は1-フェニルピペリジン-4-イルであってもよい。

【００６４】

ある実施形態では、R^1は、Hであってもよく、R^2は、CH_2OHであってもよく、R^3は、(4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル、(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル、(4,4-ジクロロシクロヘキシル)メチル、(4-エチルシクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル、4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル、((trans)-3-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((cis)-3-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル、(4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル、(4-フェニルシクロヘキシル)メチル、(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル、(スピロ[3.5]ノ

ナン-7-イル)メチル、(スピロ[4.5]]デカン-8-イル)メチル、2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル、2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル、2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル、2-(アダマンタン-1-イル)エチル、2-メチルフェネチル、2-メトキシフェネチル、2-フルオロフェネチル、2-クロロフェネチル、2,3-ジフルオロフェネチル、2,4-ジフルオロフェネチル、2,5-ジフルオロフェネチル、3,4-ジフルオロフェネチル、2-フルオロ-4-メトキシフェネチル、3-クロロ-2-フルオロフェネチル、4-クロロ-2-フルオロフェネチル、5-クロロ-2-フルオロフェネチル、2,6-ジフルオロフェネチル、3-クロロ-2,6-ジフルオロフェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ -4-イソプロピルフェネチル、2,6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル、4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル、4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル、4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル、4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル、4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル、4-フェノキシフェネチル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル、(R)-2-フェニルプロピル、(S)-2-フェニルプロピル、2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル、2-(3,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル、2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチル、2-(チオフェン-2-イル)エチル、2-(チオフェン-3-イル)エチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、3 -(2-フルオロフェニル)プロピル、3-(4-フルオロフェニル)プロピル、3-(チオフェン-2-イル)プロピル、3-(チオフェン-3-イル)プロピル、(1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル))ピペリジン-4-イル)メチル、(4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、(4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル、(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル、(1-ピバロイルピペリジン-4)-イル)メチル、(1-ブチリルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-シクロペンチルアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロペンタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン- 4-イル)メチル、(1-((1s,4s)-4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1r,4r)-4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-メトキシシクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(チオフェン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル、(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル、(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル、2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4)-イル)フェネチル、(1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル、((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル) ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、(R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、(R)-1-(3-フルオロフェニル)

ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、(S)-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2 -フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(6-(トリフルオロメチル))ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、3-フルオロフェネチル、4-フルオロフェネチル、3,4-ジクロロフェネチル、3-(トリフルオロメチル)フェネチル、4-(トリフルオロメチル)フェネチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル、4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、又は((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール)-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチルであってもよい。

【００６５】

ある実施形態では、R^1は、CH_2OHであってもよく、R^2は、Hであってもよく、R^3は、シクロヘキシルメチル、(4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル、(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル、(4,4-ジクロロシクロヘキシル)メチル、(4-エチルシクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル、4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル、((trans)-3-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((cis)-3-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル、(4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル、((1r,4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル、(4-フェニルシクロヘキシル)メチル、(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル、(スピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル、(スピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル、2-シクロヘキシルエチル、2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル、2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル、2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)

エチル、2-(アダマンタン-1-イル)エチル、3- シクロヘキシルプロピル、2-メチルフェネチル、2-メトキシフェネチル、2-フルオロフェネチル、2-クロロフェネチル、2,3-ジフルオロフェネチル、2,4-ジフルオロフェネチル、2,5-ジフルオロフェネチル、3,4-ジフルオロフェネチル、2-フルオロ-4-メトキシフェネチル、3-クロロ-2-フルオロフェネチル、4-クロロ-2-フルオロフェネチル、5-クロロ-2-フルオロフェネチル、2,6-ジフルオロフェネチル、3-クロロ-2,6-ジフルオロフェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル、2,6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル、4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル、2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル、4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル、4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル、4-((テトラヒドロ-2H) -ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル、4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル、4-フェノキシフェネチル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル、2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル、2-(3,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル、2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル、2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチル、2-(チオフェン-2-イル)エチル、2-(チオフェン-3-イル)エチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、3-(4-フルオロフェニル)プロピル、3-(チオフェン-2-イル)プロピル、3-(チオフェン-3)-イル)プロピル、(1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1 -(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、(4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル、2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル、(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)メチル、(1-ピバロイルピペリジン-4-イル)メチル、(1-ブチリルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-シクロペンチルアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロペンタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1s,4s)- 4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1r,4r)-4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-メトキシシクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)メチル、(1-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(2-フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(チオフェン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル、((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル、(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル、(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル、2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4)-イル)フェネチル、(1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-(シクロヘキシルカルバモチオイル)ピペリジン-4-イル)メチル、(1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル、((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、(R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、(R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-

3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、(S)-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、3-フルオロフェネチル、4-フルオロフェネチル、3,4-ジクロロフェネチル、3-(トリフルオロメチル)フェネチル、4-(トリフルオロメチル)フェネチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル、4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、4-ブトキシフェネチル、((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル、又は((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチルであってもよい。

【００６６】

ある実施形態では、R^1は、Hであってもよく、R^2は、CH_2OHであってもよく、R^3は、2-フルオロフェネチル、3-フルオロフェネチル、4-フルオロフェネチル、2,6-ジフルオロフェネチル、3-(トリフルオロメチル)フェネチル、4-(トリフルオロメチル)フェネチル、(R)-2-フェニルプロピル、(S)-2-フェニルプロピル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、2-(チオフェン-2-イル)エチル、又は2-(チオフェン-3-イル)エチルであってもよい。

【００６７】

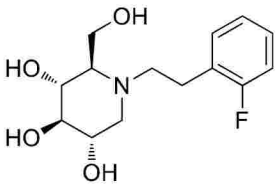
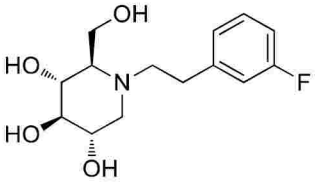
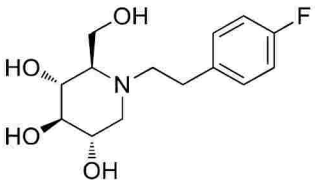
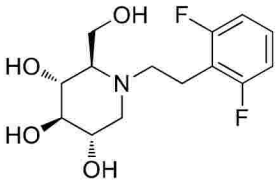
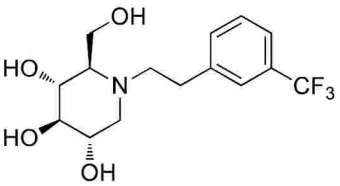
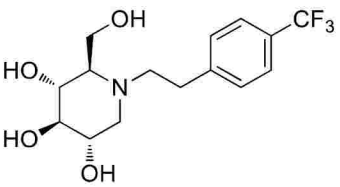
ある実施形態では、R^1は、CH_2OHであってもよく、R^2は、Hであってもよく、R^3は、シクロヘキシルメチル、((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル、(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、2-フルオロフェネチル、3-クロロ-2-フルオロフェネチル、2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル、2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル、4-ブトキシフェネチル、4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル、(1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロ

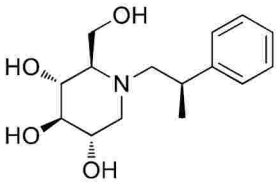
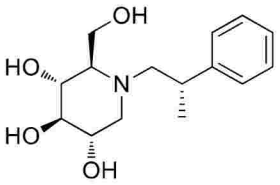
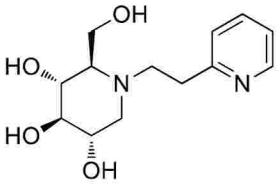
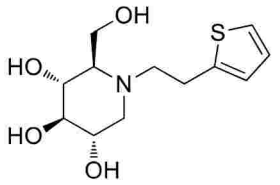
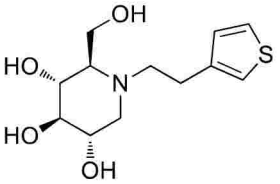
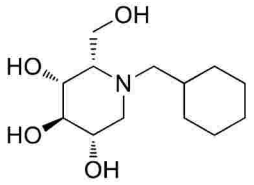
メチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル))ピペリジン-3-イル)メチル、((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3- イル)メチル、((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル、((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル、((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル、又は((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル) シクロヘキシル)メチルであってもよい。

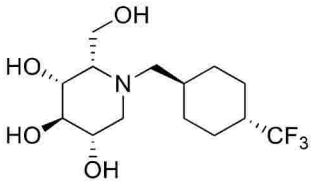
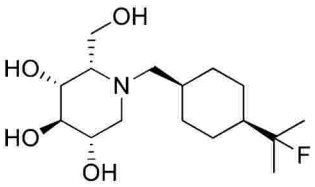
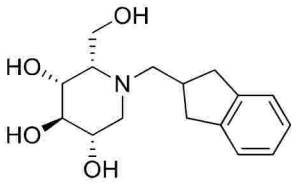
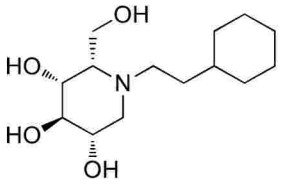
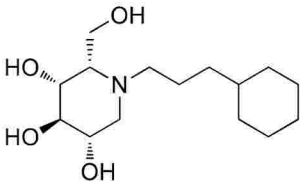
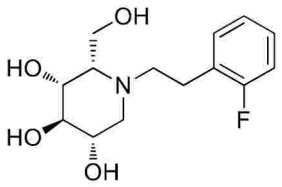
【００６８】

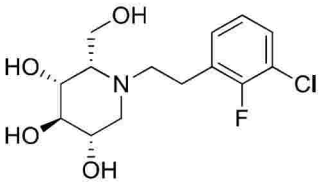
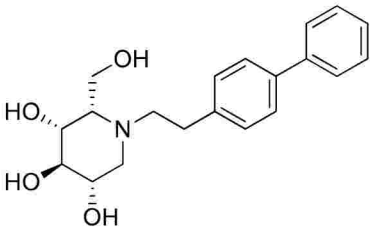
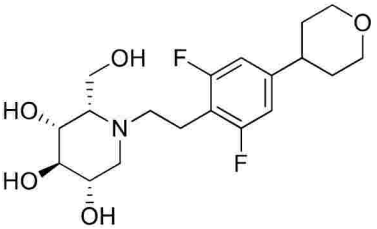
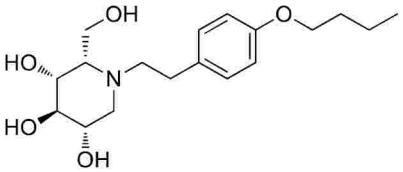
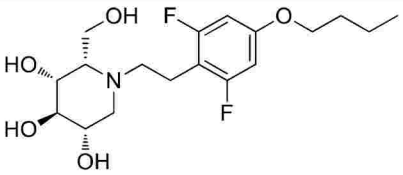
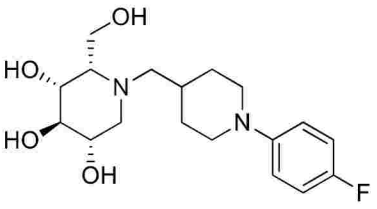
本発明の特定の実施形態では、式(I)による化合物には、表1に記載の化合物が含まれる。

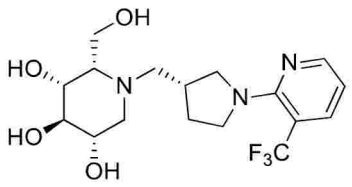
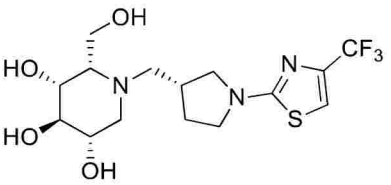
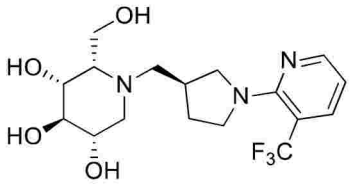
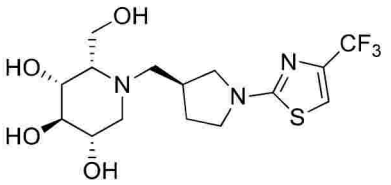
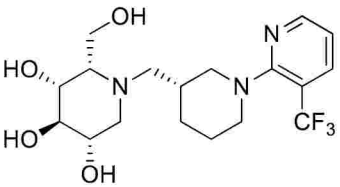
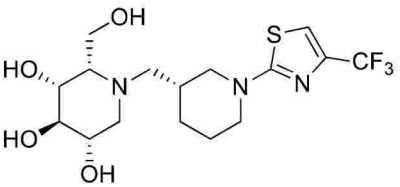
表1

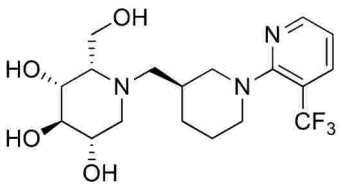
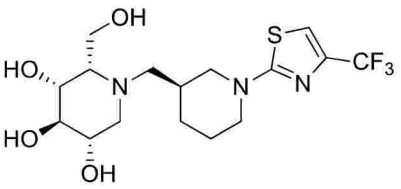
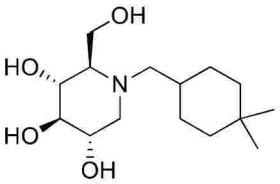
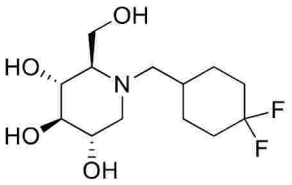
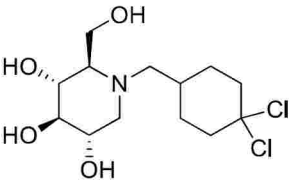
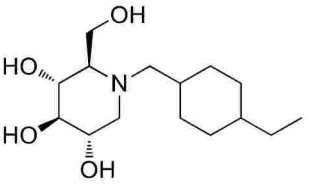
実施例	名称	構造式
1	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
2	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
3	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
4	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
5	2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
6	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

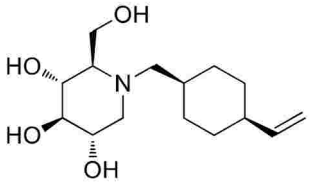
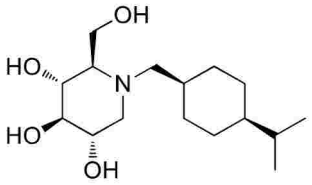
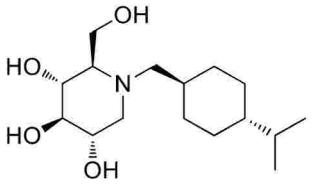
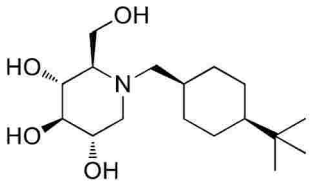
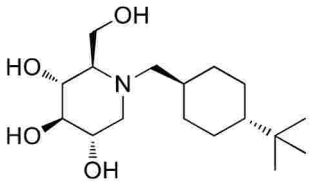
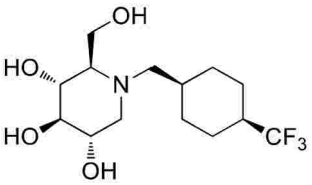
実施例	名称	構造式
7	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
8	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
9	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
10	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
11	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
12	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

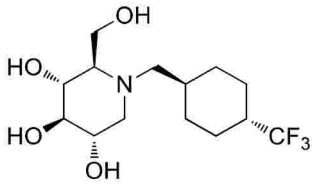
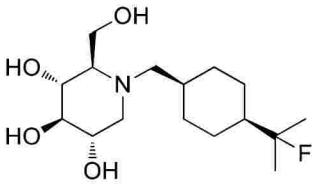
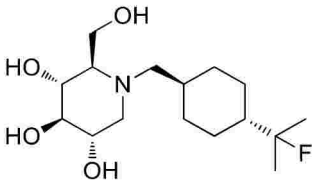
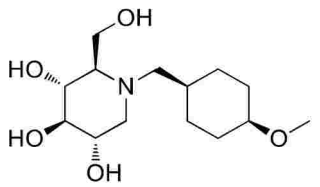
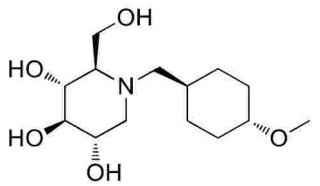
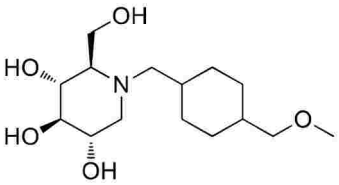
実施例	名称	構造式
13	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r, 4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
14	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
15	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
16	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
17	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
18	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

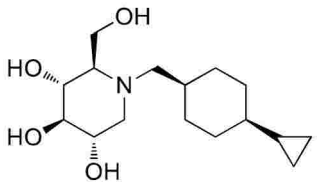
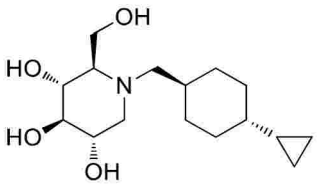
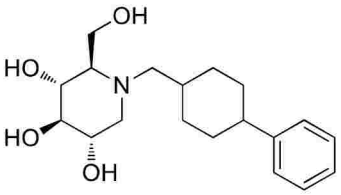
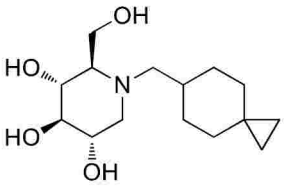
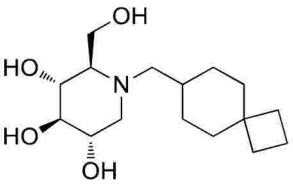
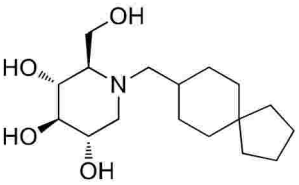
実施例	名称	構造式
19	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
20	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
21	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
22	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-ブトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
23	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-ブトキシ-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
24	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

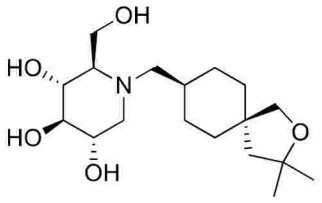
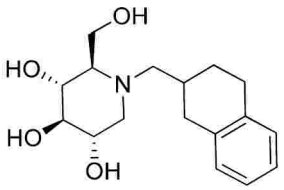
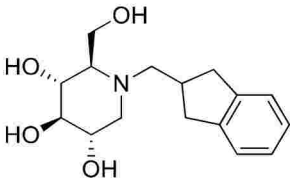
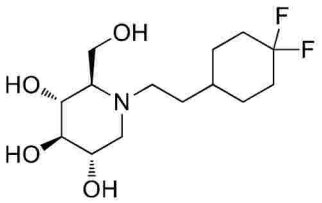
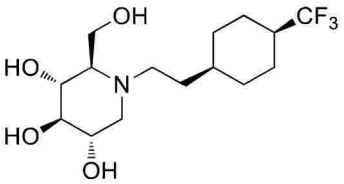
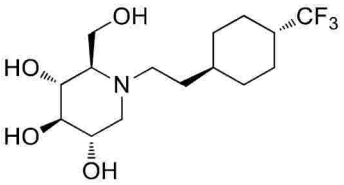
実施例	名称	構造式
25	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
26	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
27	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
28	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
29	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
30	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4,5-トリオール	

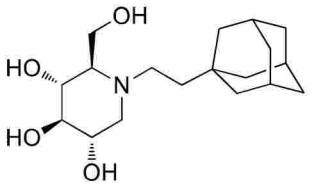
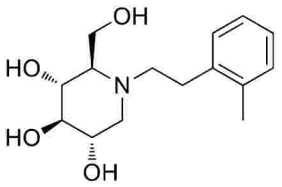
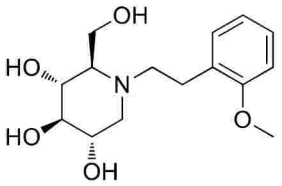
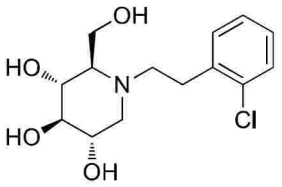
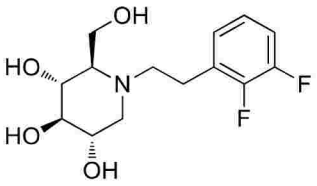
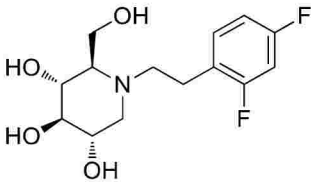
実施例	名称	構造式
31	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
32	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
33	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((4, 4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
34	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
35	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((4, 4-ジクロロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
36	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((4-エチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

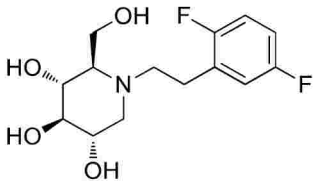
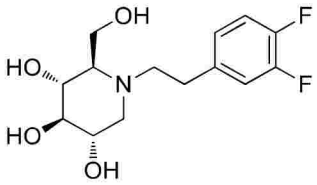
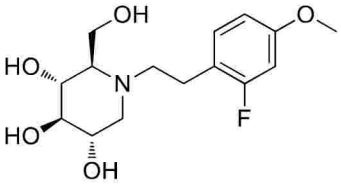
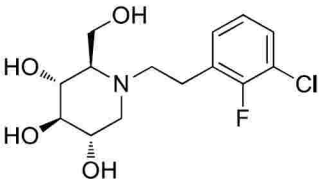
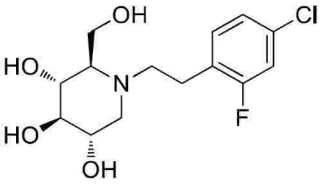
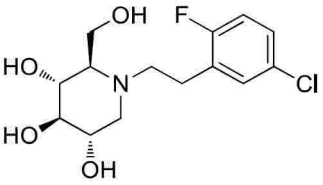
実施例	名称	構造式
37	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
38	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
39	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r, 4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
40	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
41	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
42	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

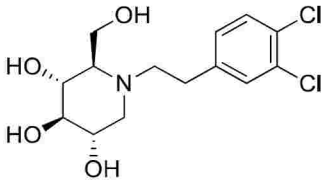
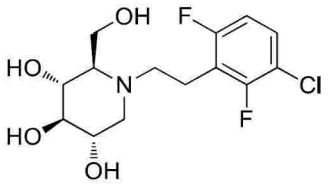
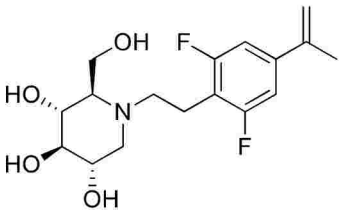
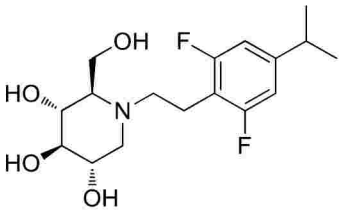
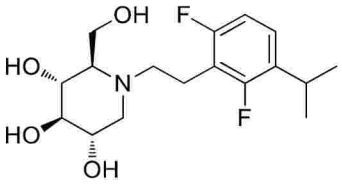
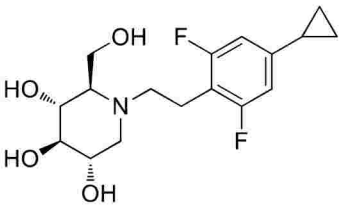
実施例	名称	構造式
43	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r, 4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
44	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
45	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
46	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
47	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
48	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

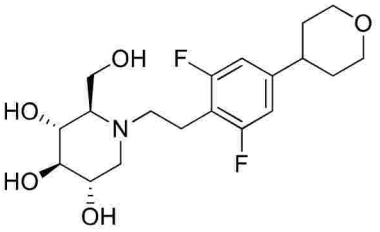
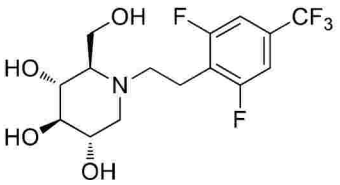
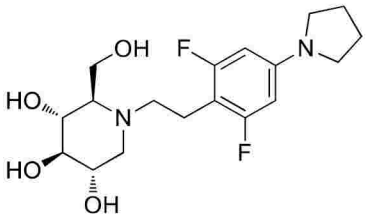
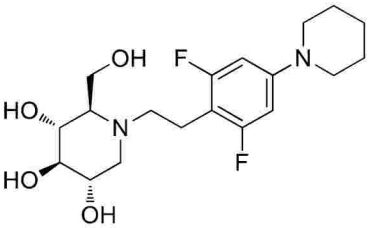
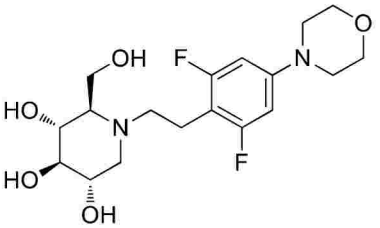
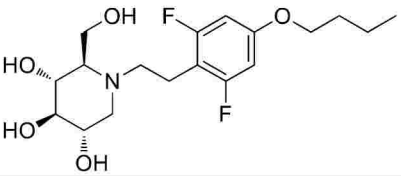
実施例	名称	構造式
49	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
50	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
51	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-フェニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
52	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
53	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
54	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

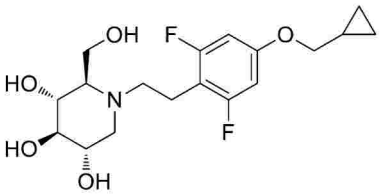
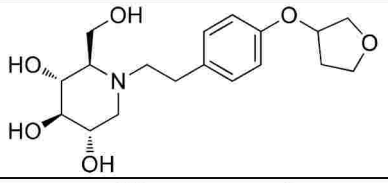
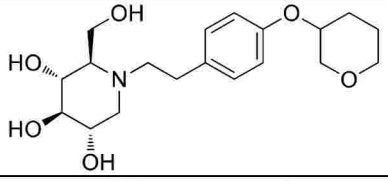
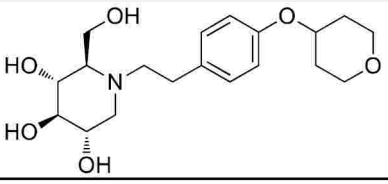
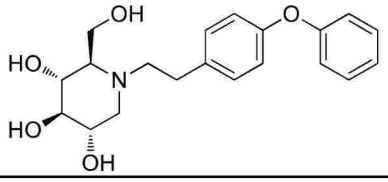
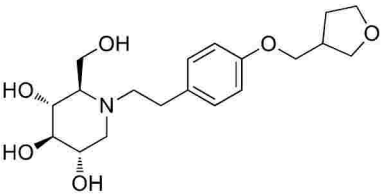
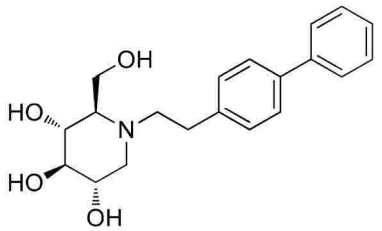
実施例	名称	構造式
55	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((5S, 8s)-3, 3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3、 4, 5-トリオール	
56	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
57	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
58	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
59	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1s, 4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
60	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1r, 4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

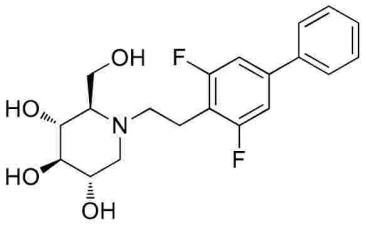
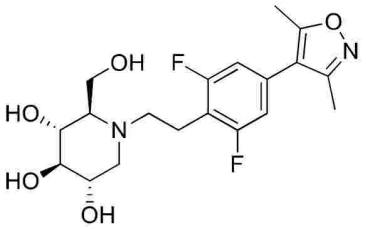
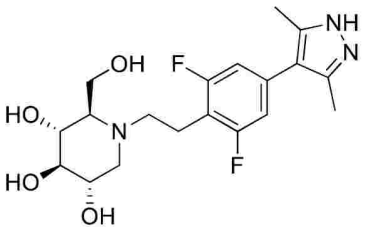
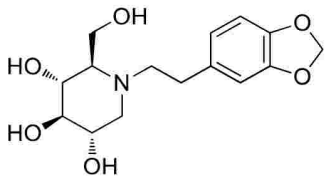
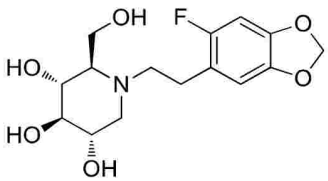
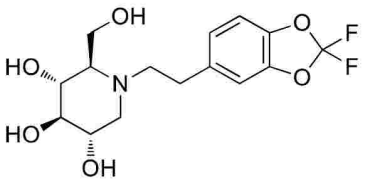
実施例	名称	構造式
61	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
62	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メチルフェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
63	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メトキシフェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
64	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-クロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
65	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 3-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
66	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

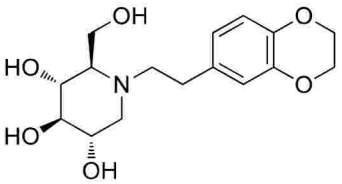
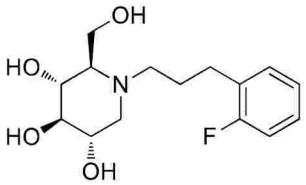
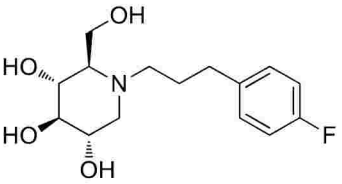
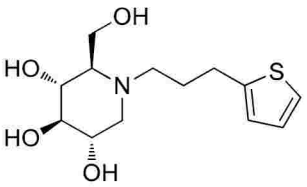
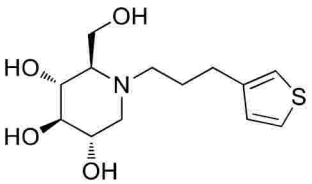
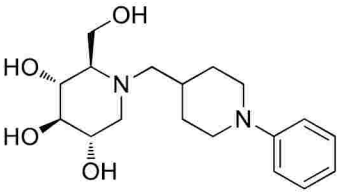
実施例	名称	構造式
67	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 5-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
68	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3, 4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
69	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
70	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
71	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
72	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

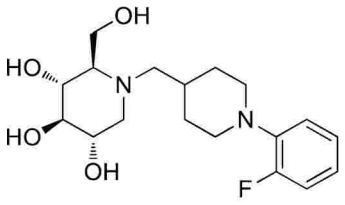
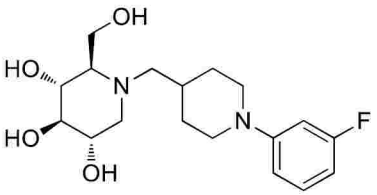
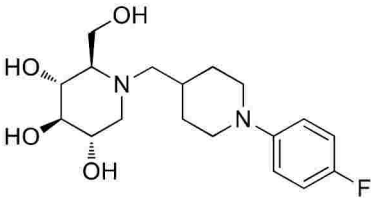
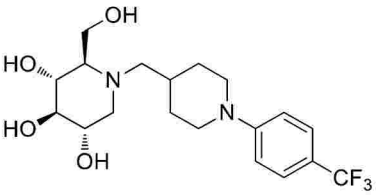
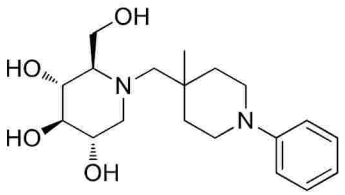
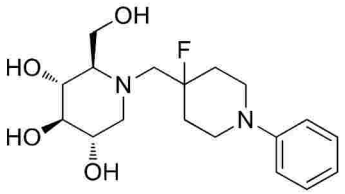
実施例	名称	構造式
73	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3, 4-ジクロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
74	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
75	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
76	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
77	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
78	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(4-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

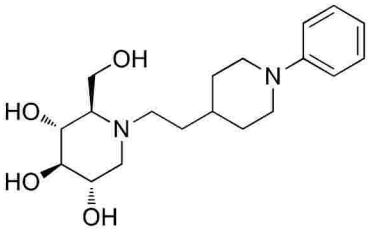
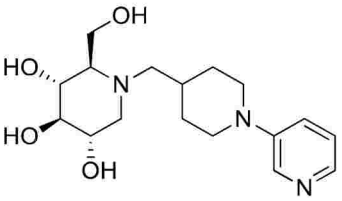
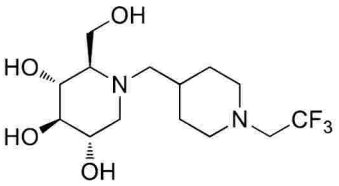
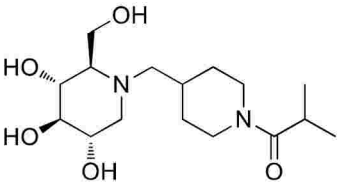
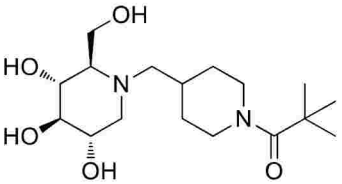
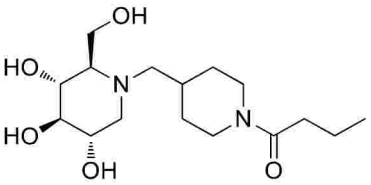
実施例	名称	構造式
79	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
80	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
81	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
82	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
83	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
84	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(4-ブトキシ-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

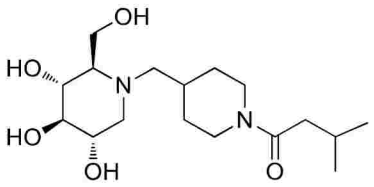
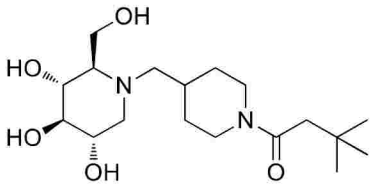
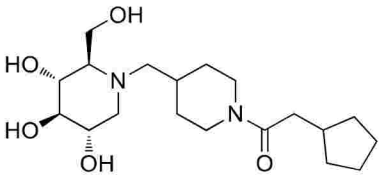
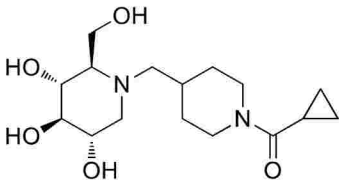
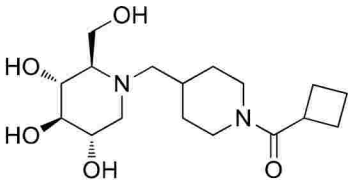
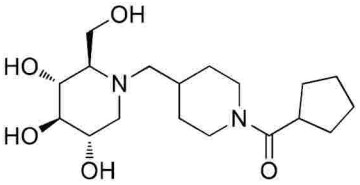
実施例	名称	構造式
85	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
86	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
87	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
88	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
89	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
90	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
91	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

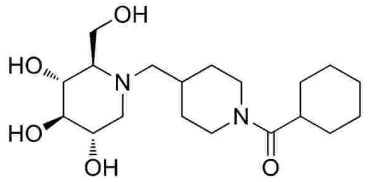
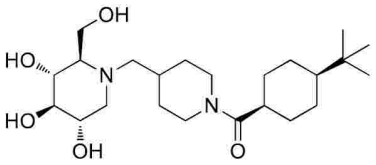
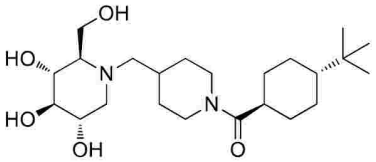
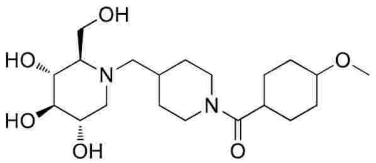
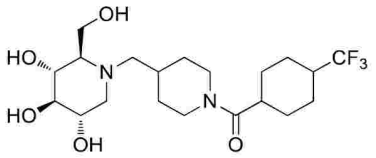
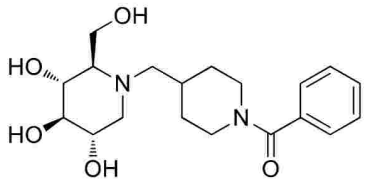
実施例	名称	構造式
92	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5 -トリオール	
93	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
94	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
95	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
96	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
97	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5 -トリオール	

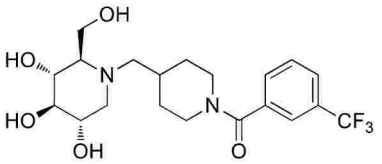
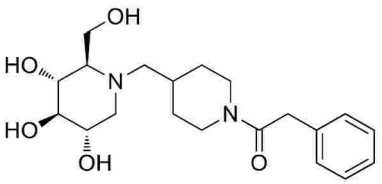
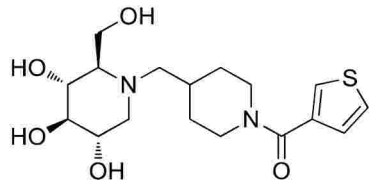
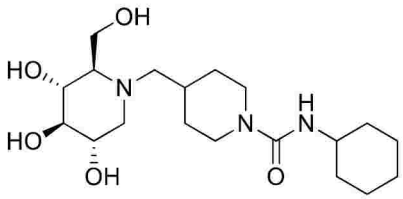
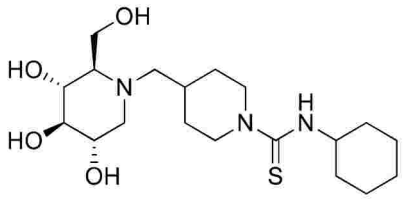
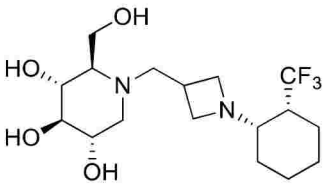
実施例	名称	構造式
98	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-6-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5 -トリオール	
99	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
100	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
101	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-2-イル)プロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
102	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-3-イル)プロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
103	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

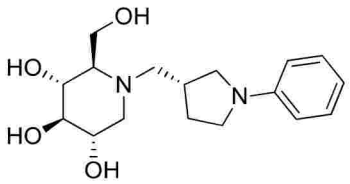
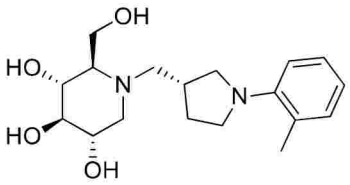
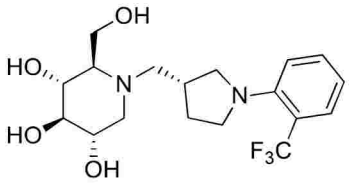
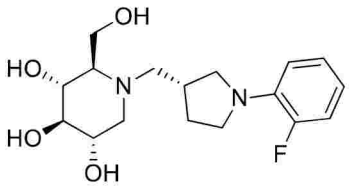
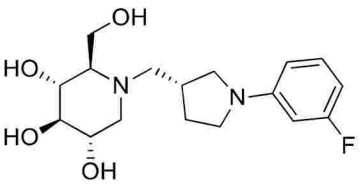
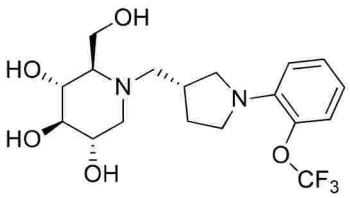
実施例	名称	構造式
104	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
105	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
106	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
107	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
108	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
109	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-((4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

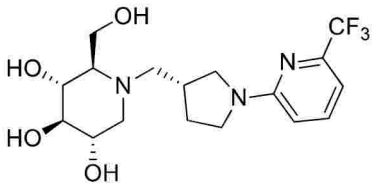
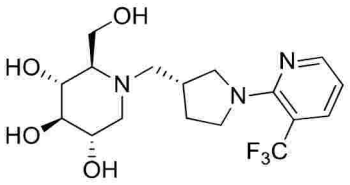
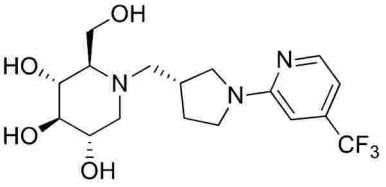
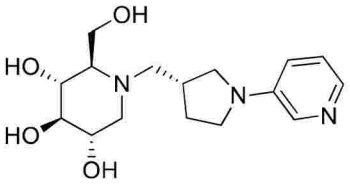
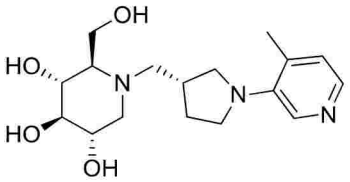
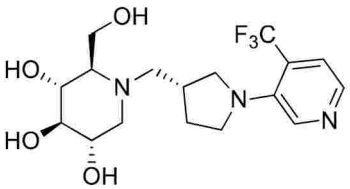
実施例	名称	構造式
110	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
111	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
112	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
113	2-メチル-1-(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン- 1-オン	
114	2, 2-ジメチル-1-(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) プロパン-1-オン	
115	1-(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン	

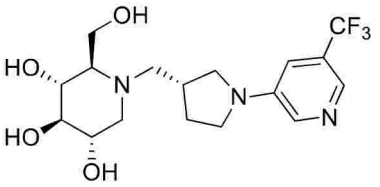
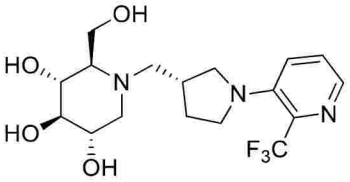
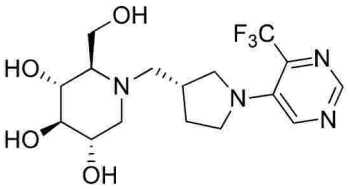
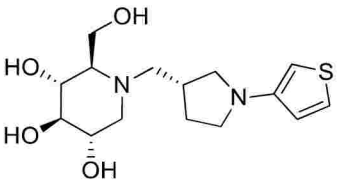
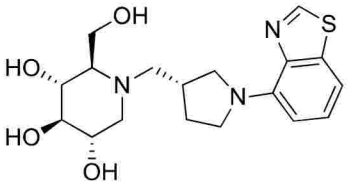
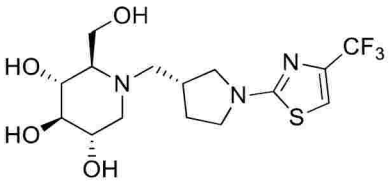
実施例	名称	構造式
116	3-メチル-1-(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン- 1-オン	
117	3, 3-ジメチル-1-(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) ブタン-1-オン	
118	2-シクロペンチル-1-(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
119	シクロプロピル(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
120	シクロブチル(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
121	シクロペンチル(4-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	

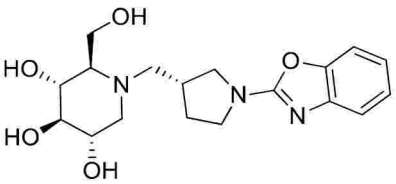
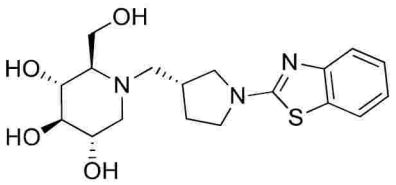
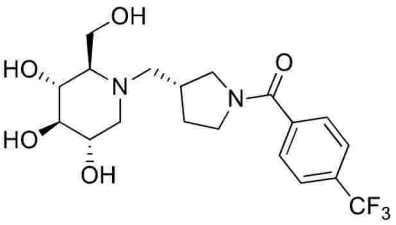
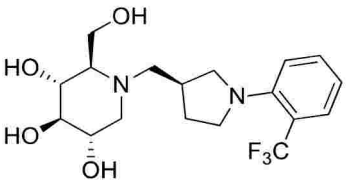
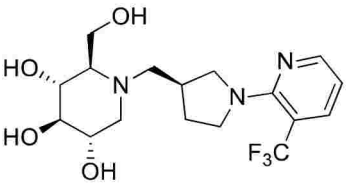
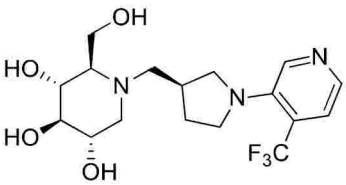
実施例	名称	構造式
122	シクロヘキシル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
123	((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
124	((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
125	(4-メトキシシクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
126	(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) メタノン	
127	フェニル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	

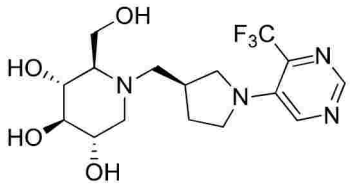
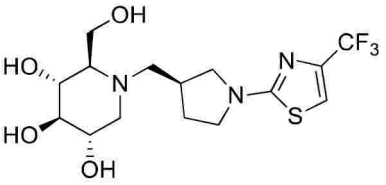
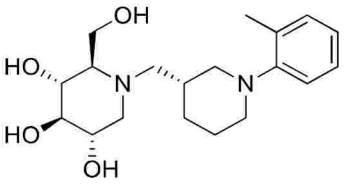
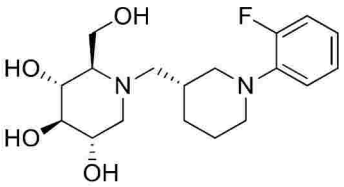
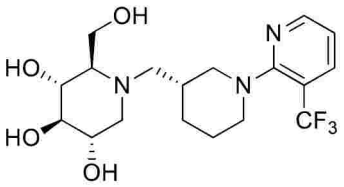
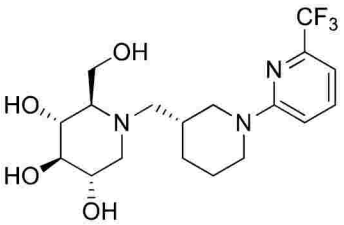
実施例	名称	構造式
128	(3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) メタノン	
129	2-フェニル-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
130	チオフェン-3-イル(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
131	N-シクロヘキシル-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	
132	N-シクロヘキシル-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボチオアミド	
133	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-((1S,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4, 5-トリオール	

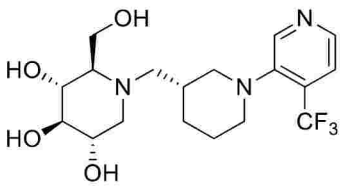
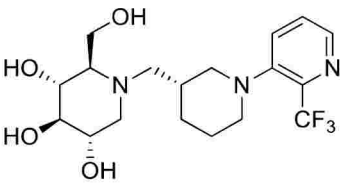
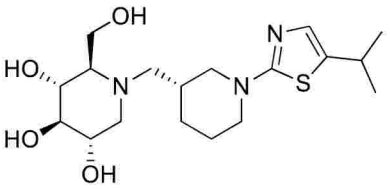
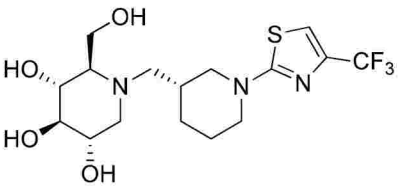
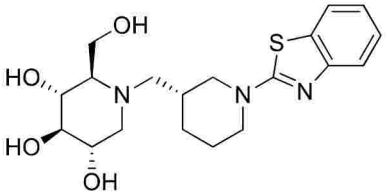
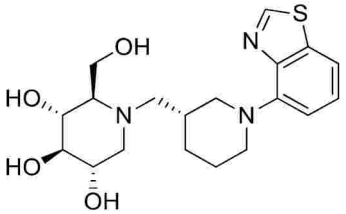
実施例	名称	構造式
134	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
135	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
136	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5- トリオール	
137	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
138	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
139	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

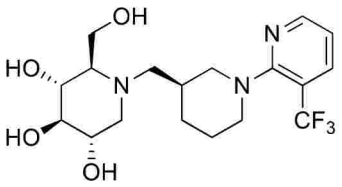
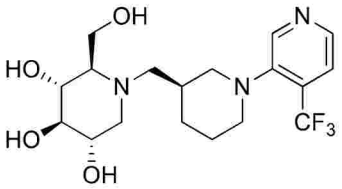
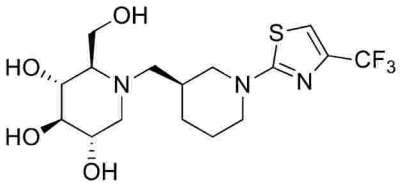
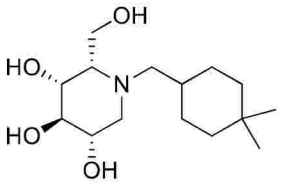
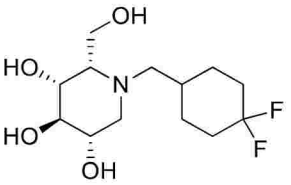
実施例	名称	構造式
140	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
141	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
142	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
143	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
144	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5 -トリオール	
145	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

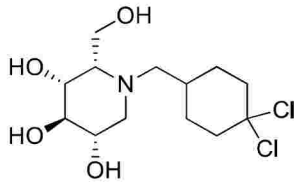
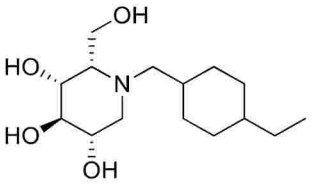
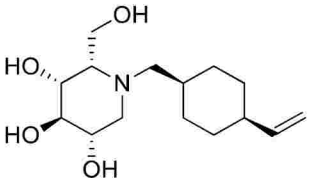
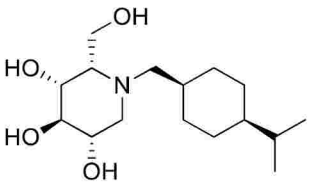
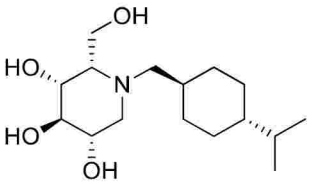
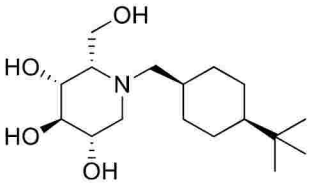
実施例	名称	構造式
146	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
147	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
148	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
149	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
150	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
151	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

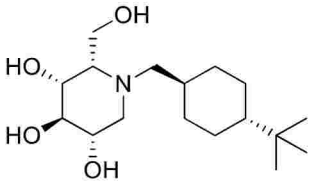
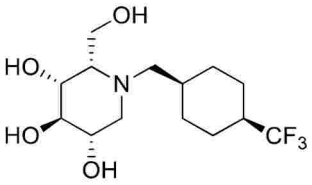
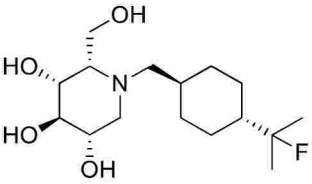
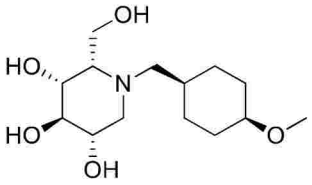
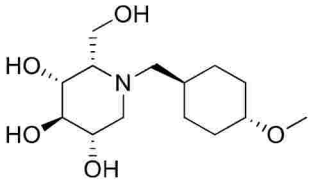
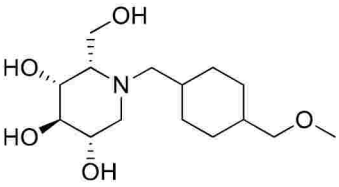
実施例	名称	構造式
152	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
153	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
154	(4-(トリフルオロメチル)フェニル)((R)-3-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メタノン	
155	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
156	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
157	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	

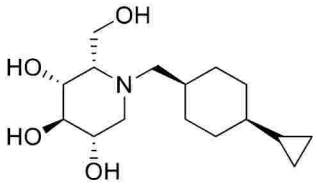
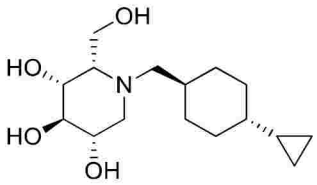
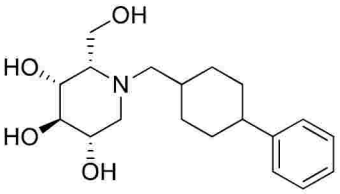
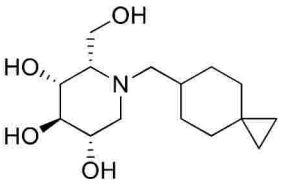
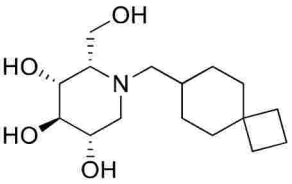
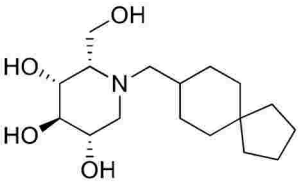
実施例	名称	構造式
158	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
159	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
160	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
161	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
162	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
163	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

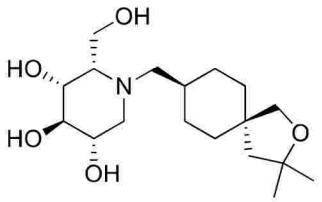
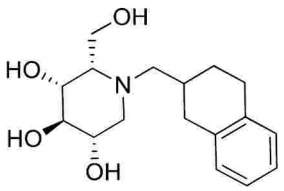
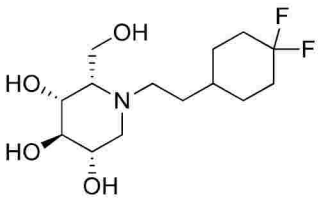
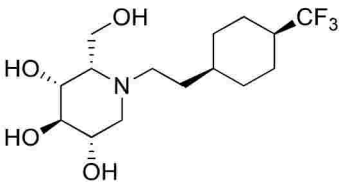
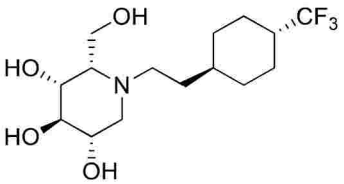
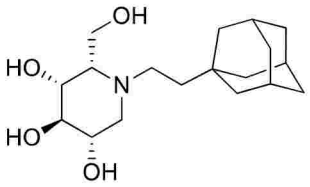
実施例	名称	構造式
164	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
165	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
166	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
167	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
168	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
169	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	

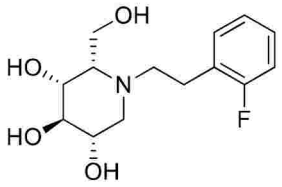
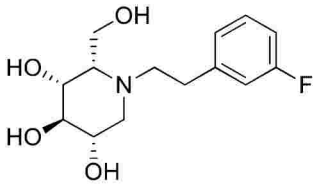
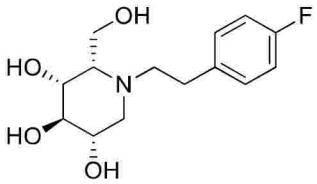
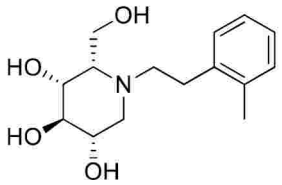
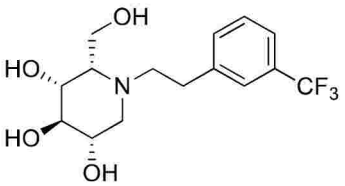
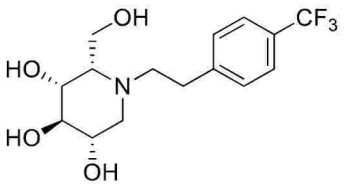
実施例	名称	構造式
170	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
171	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
172	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
173	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
174	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((4, 4-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
175	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

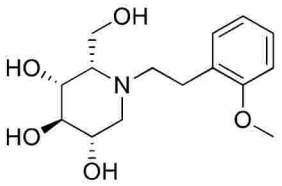
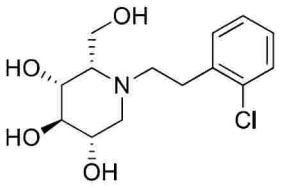
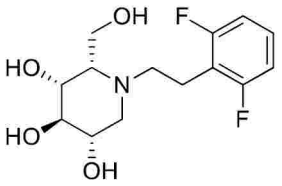
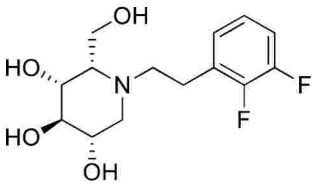
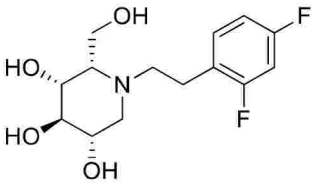
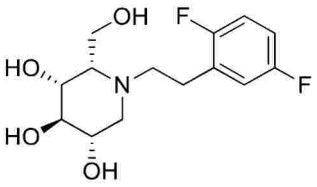
実施例	名称	構造式
176	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((4, 4-ジクロロシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
177	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((4-エチルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
178	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-ビニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
179	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
180	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r, 4R)-4-イソプロピルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
181	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

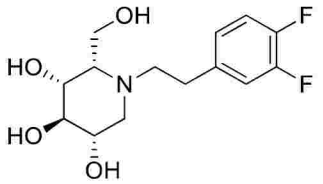
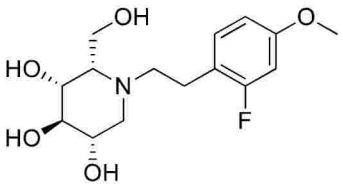
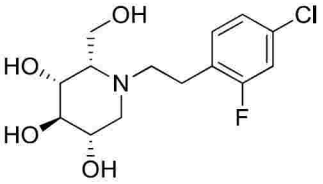
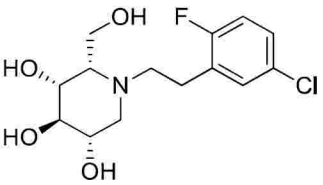
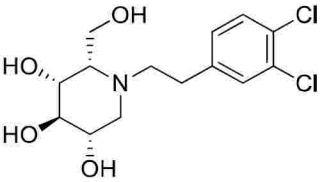
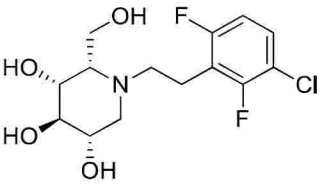
実施例	名称	構造式
182	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
183	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
184	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
185	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1s, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
186	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
187	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

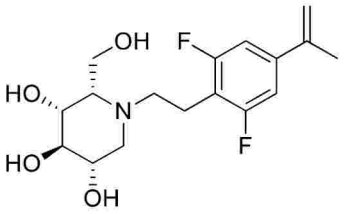
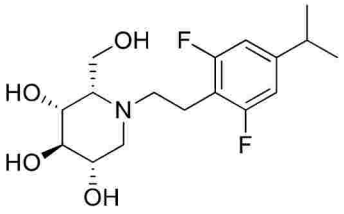
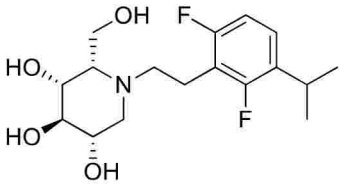
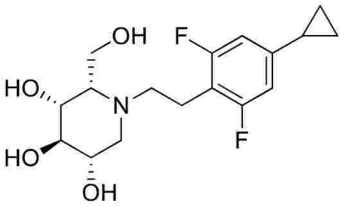
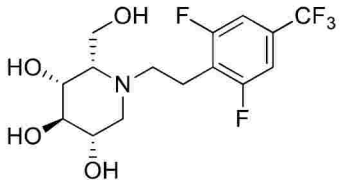
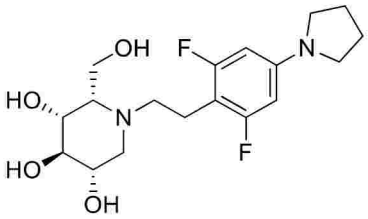
実施例	名称	構造式
188	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4S)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
189	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4R)-4-シクロプロピルシクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
190	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-フェニルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
191	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
192	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
193	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(スピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

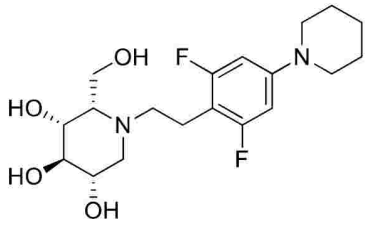
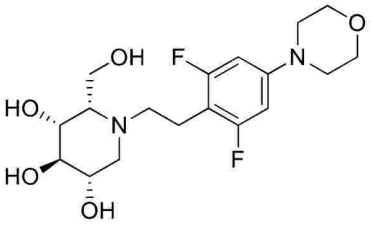
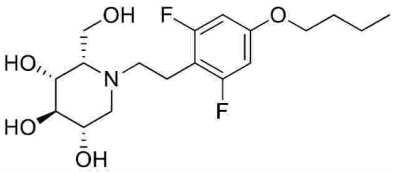
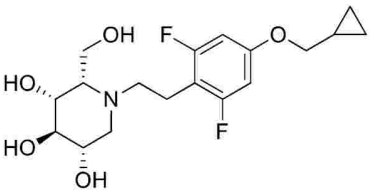
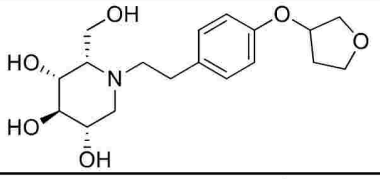
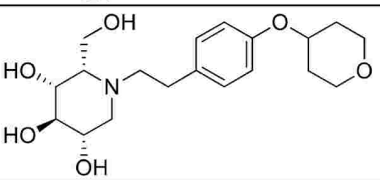
実施例	名称	構造式
194	(2S,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-ジメチル-2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
195	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
196	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
197	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1s,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
198	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
199	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-アダマンタン-1-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	

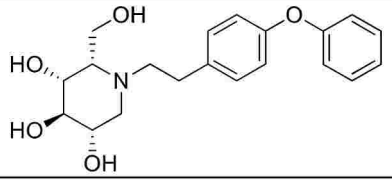
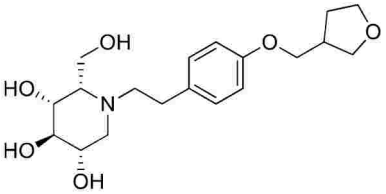
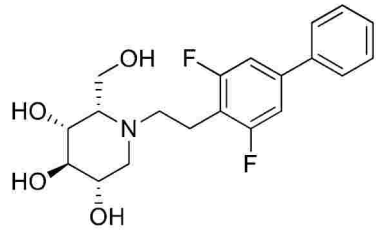
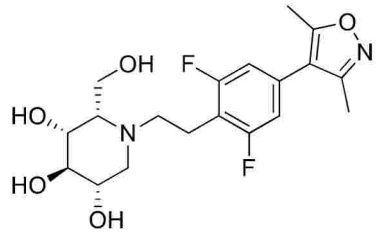
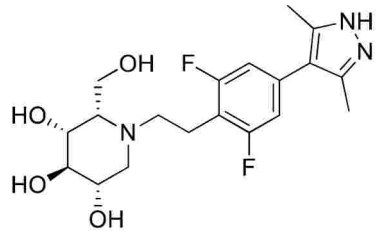
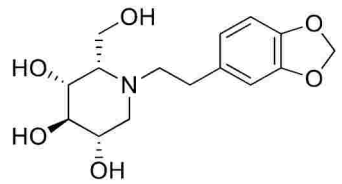
実施例	名称	構造式
200	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
201	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
202	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
203	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メチルフェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
204	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
205	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

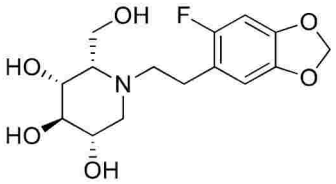
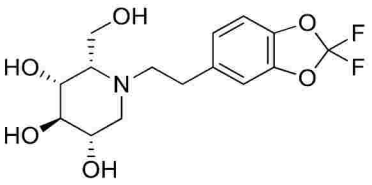
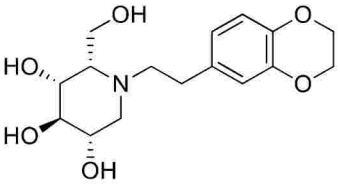
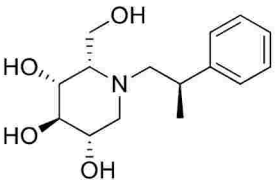
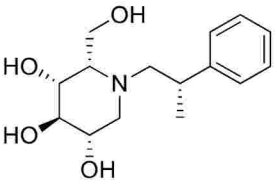
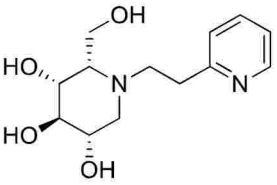
実施例	名称	構造式
206	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-メトキシフェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
207	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-クロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
208	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
209	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 3-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
210	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
211	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 5-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

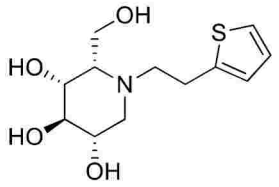
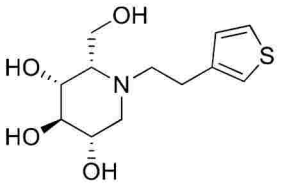
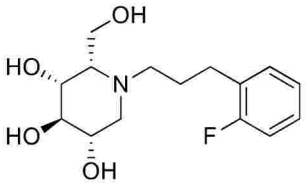
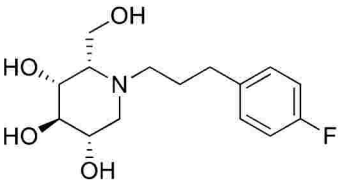
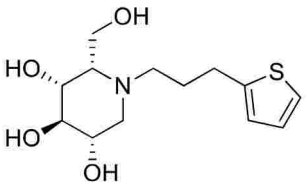
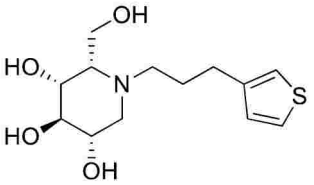
実施例	名称	構造式
212	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3, 4-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
213	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
214	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
215	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
216	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3, 4-ジクロロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
217	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

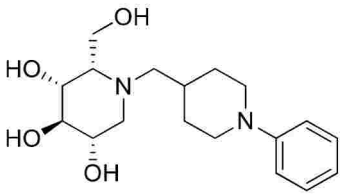
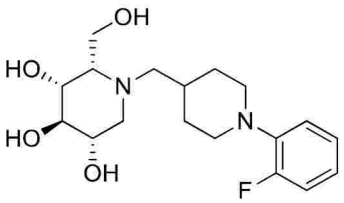
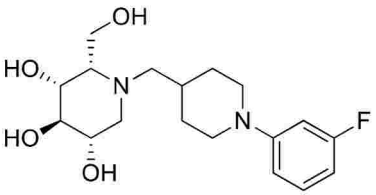
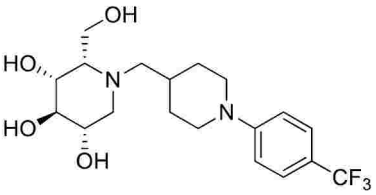
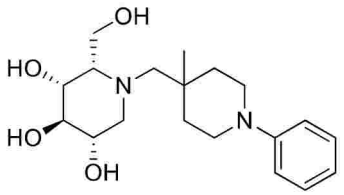
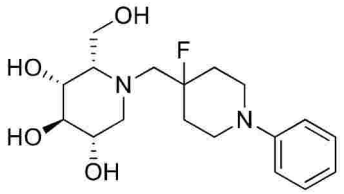
実施例	名称	構造式
218	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
219	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
220	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-3-イソプロピルフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
221	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
222	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
223	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2, 6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

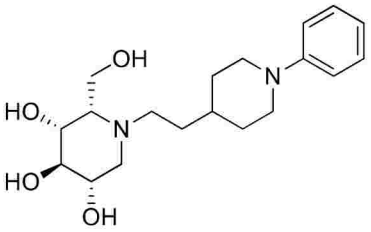
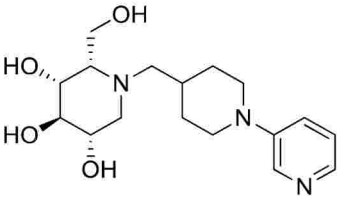
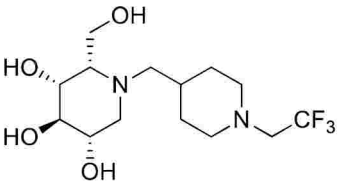
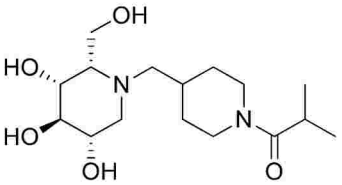
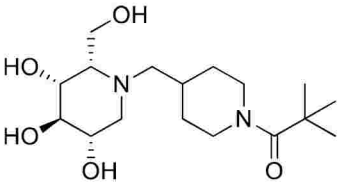
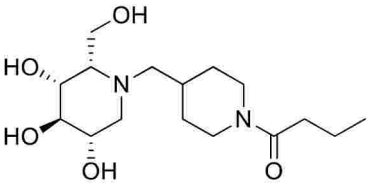
実施例	名称	構造式
224	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
225	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-モルホリノフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
226	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
227	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
228	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
229	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
230	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	

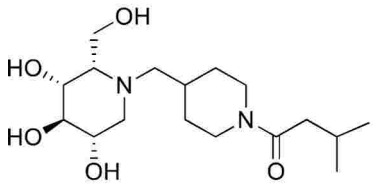
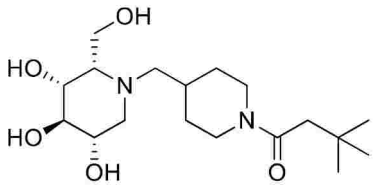
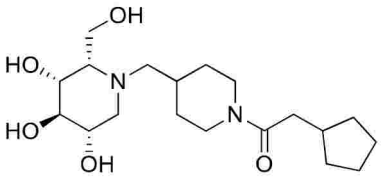
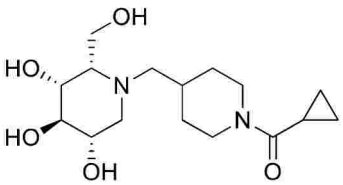
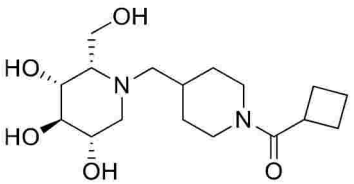
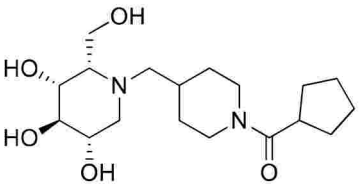
実施例	名称	構造式
231	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェノキシフェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
232	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェネチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
233	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-(3, 5-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5 -トリオール	
234	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
235	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
236	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

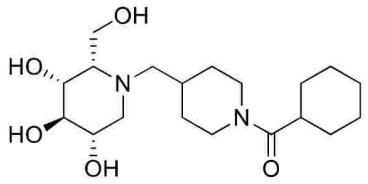
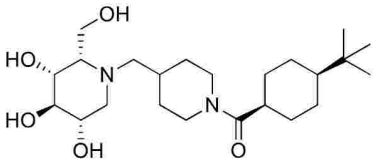
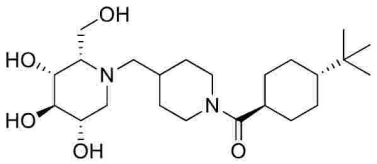
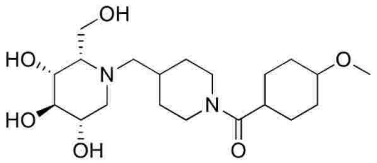
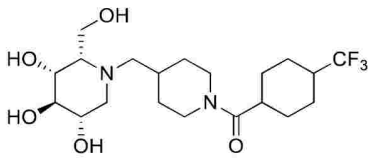
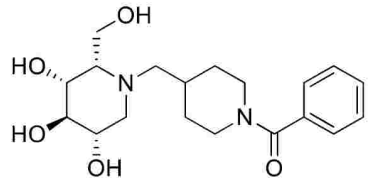
実施例	名称	構造式
237	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-(6-フルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
238	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5 -トリオール	
239	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(2-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-6-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5 -トリオール	
240	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
241	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
242	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

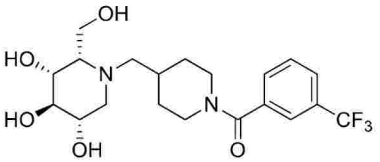
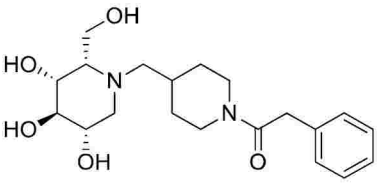
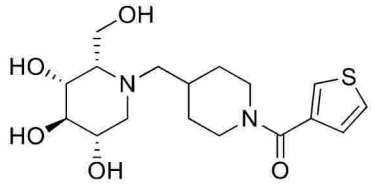
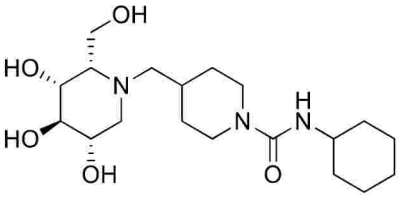
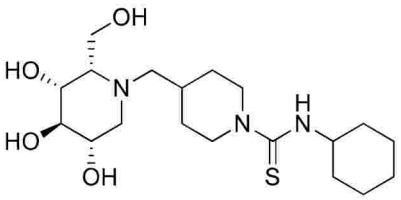
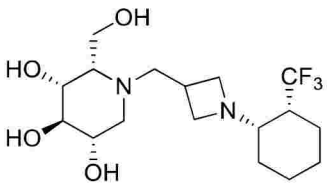
実施例	名称	構造式
243	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
244	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
245	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
246	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
247	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-2-イル)プロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
248	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(チオフェン-3-イル)プロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

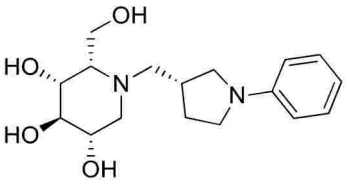
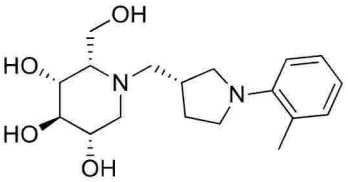
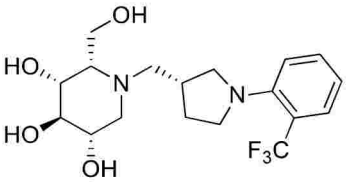
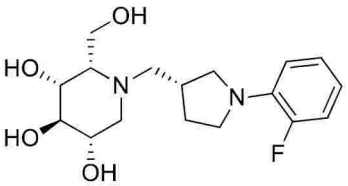
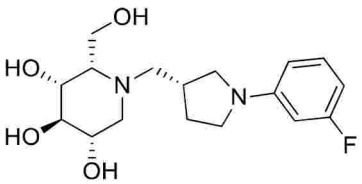
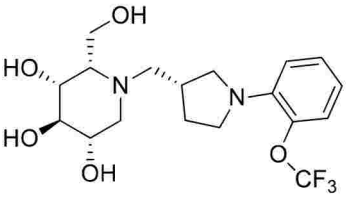
実施例	名称	構造式
249	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
250	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
251	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
252	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
253	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((4-メチル-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
254	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-((4-フルオロ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

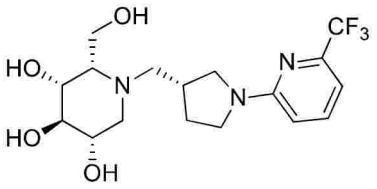
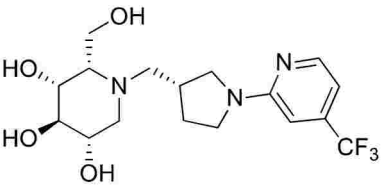
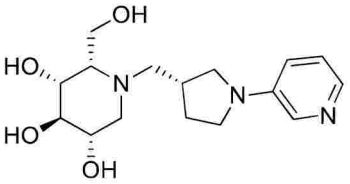
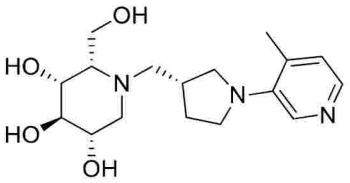
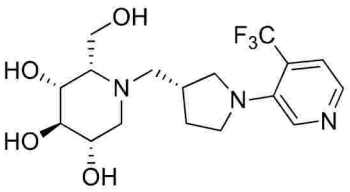
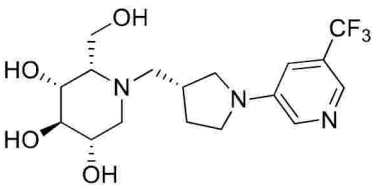
実施例	名称	構造式
255	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(1-フェニルピペリジン-4-イル)エチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
256	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
257	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
258	2-メチル-1-(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン- 1-オン	
259	2, 2-ジメチル-1-(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) プロパン-1-オン	
260	1-(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン	

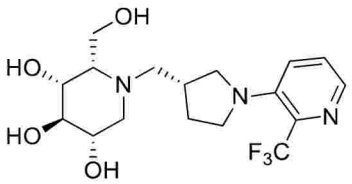
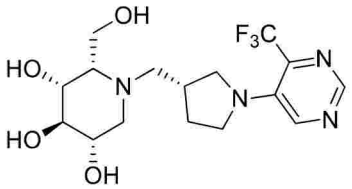
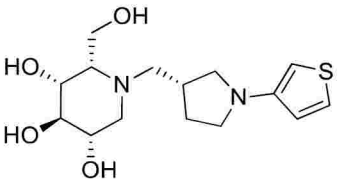
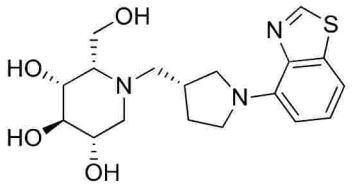
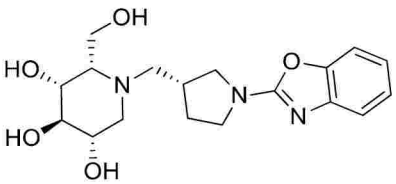
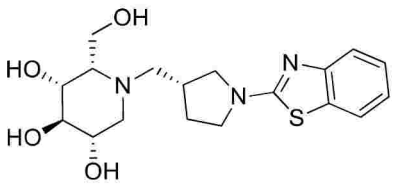
実施例	名称	構造式
261	3-メチル-1-(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタン- 1-オン	
262	3, 3-ジメチル-1-(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) ブタン-1-オン	
263	2-シクロペンチル-1-(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
264	シクロプロピル(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
265	シクロブチル(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
266	シクロペンチル(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	

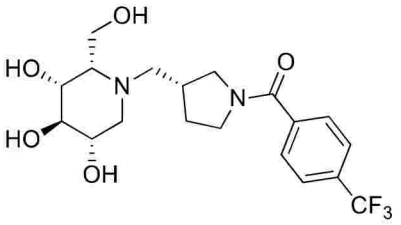
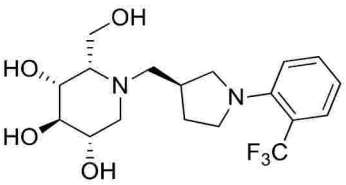
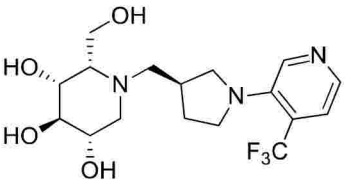
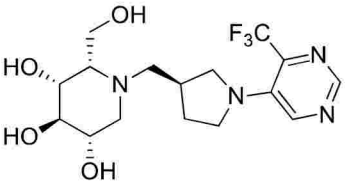
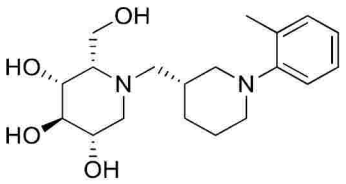
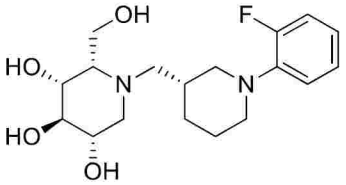
実施例	名称	構造式
267	シクロヘキシル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
268	((1s,4S)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
269	((1r,4R)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
270	(4-メトキシシクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
271	(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) メタノン	
272	フェニル(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	

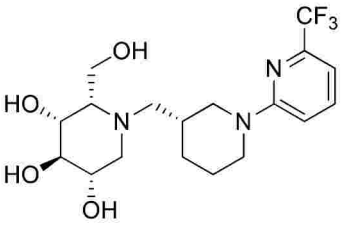
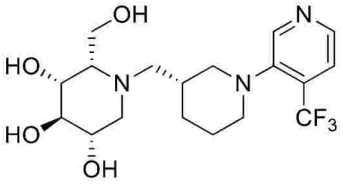
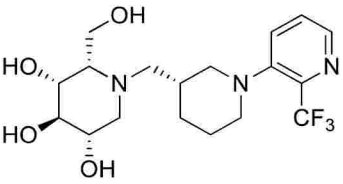
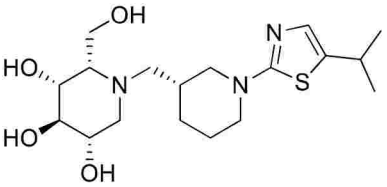
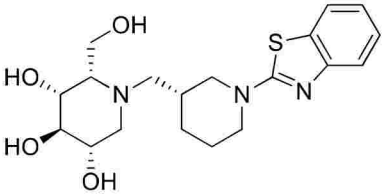
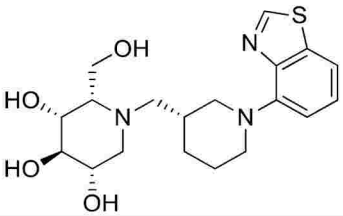
実施例	名称	構造式
273	(3-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル) メタノン	
274	2-フェニル-1-(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン	
275	チオフェン-3-イル(4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
276	N-シクロヘキシル-4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	
277	N-シクロヘキシル-4-(((2S, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボチオアミド	
278	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((1-((1S, 2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

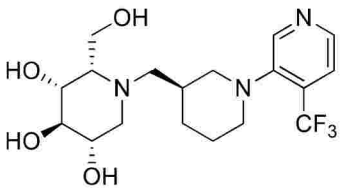
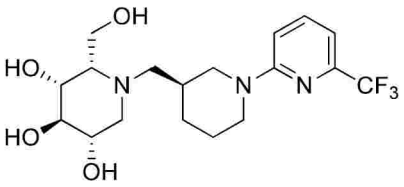
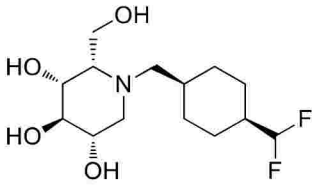
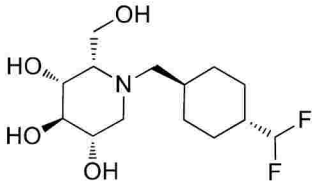
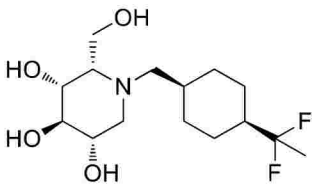
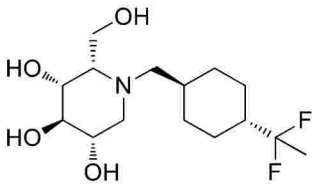
実施例	名称	構造式
279	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
280	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
281	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5- トリオール	
282	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
283	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
284	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

実施例	名称	構造式
285	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
286	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
287	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
288	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5 -トリオール	
289	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
290	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

実施例	名称	構造式
291	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
292	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
293	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(チオフェン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
294	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
295	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
296	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	

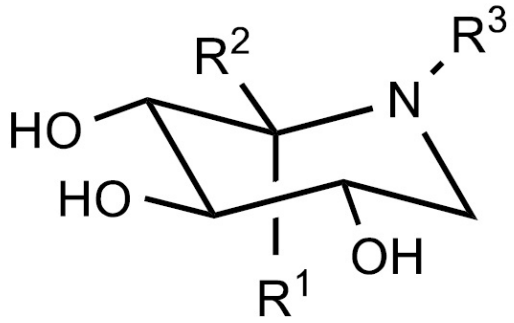
実施例	名称	構造式
297	(4-(トリフルオロメチル)フェニル)((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メタノン	
298	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
299	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
300	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
301	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(o-トリル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	
302	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	

実施例	名称	構造式
303	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
304	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
305	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
306	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
307	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
308	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

実施例	名称	構造式
309	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
310	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
311	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
312	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
313	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1s, 4R)-4-(1, 1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
314	(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(((1r, 4S)-4-(1, 1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

【００６９】

当業者に理解されるように、上記の式(I)を以下のように代替的に表すこともできる。

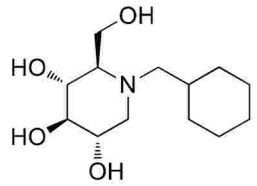
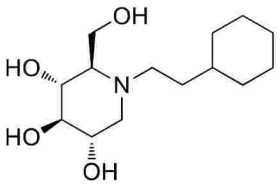
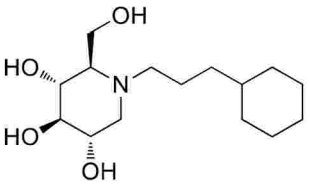
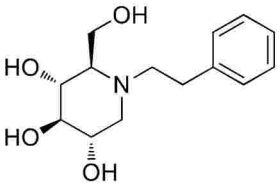
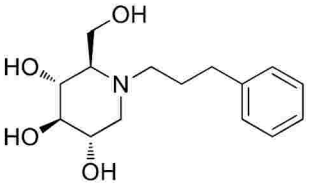
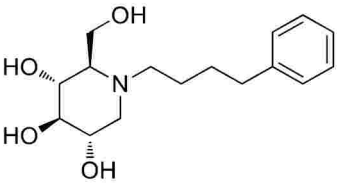


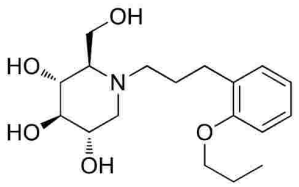
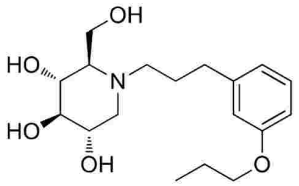
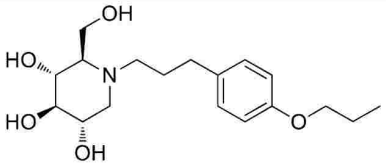
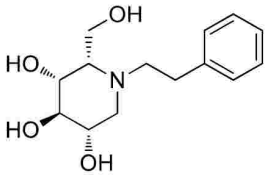
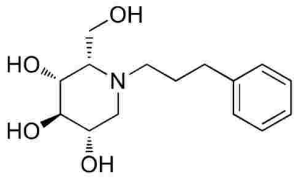
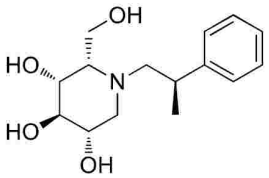
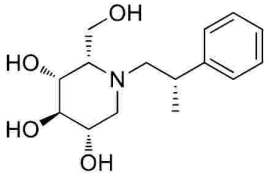
(I)

【００７０】

本発明の別の実施形態では、表2中の1つ又は複数の化合物は、式(I)又は式(Ia)～(Iv)のいずれかに記載の化合物から特別に除外される。

表2

化合物	名称	構造式
A	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
B	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
C	(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
D	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-フェネチルピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
E	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
F	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-フェニルブチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

化合物	名称	構造式
G	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(2-プロポキシフェニル)プロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
H	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(3-プロポキシフェニル)プロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
I	(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(4-プロポキシフェニル)プロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
J	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-フェネチルピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
K	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
L	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	
M	(2S, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオール	

【００７１】

本明細書で使用されるとき、単数形「a」、「and」及び「the」は、文脈から特に明示されない限り、複数の参照対象を含む。例えば、「化合物(a compound)」は1つ又は複数のそのような化合物を指し、「酵素(the enzyme)」は、特定の酵素のみならず、当業者に既知の他のファミリーメンバー同等物も含む。

【００７２】

本出願の全体にわたって、用語「化合物(compound)」又は「化合物(compounds)」は、本明細書に考察されている化合物を指し、該化合物の前駆体及び誘導体を含み、アシル保護誘導体、並びに該化合物、前駆体、及び誘導体の薬剤的に許容される塩が含まれる。

本発明は、化合物のプロドラッグ、化合物及び薬剤的に許容される担体を含む医薬組成物、並びに化合物のプロドラッグ及び薬剤的に許容される担体を含む医薬組成物も含む。

【００７３】

本発明の化合物は、式(Ia)～(Iv)のうちの任意の1つ又は複数が含まれる式(I)に特定されているもの以外に1つ以上の追加の不斉中心を含有することができ、故に、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、及び個別のジアステレオマーとして生じ得る。そのような追加の不斉中心は、分子における様々な置換基の性質に応じて存在し得る。そのような追加の不斉中心は、それぞれ、独立して2つの光学異性体を生成し、混合物中のそのような可能な光学異性体及びジアステレオマー、並びに純粋な、又は部分的に精製された化合物は、全て本発明の範囲内に含まれることが意図される。追加の不斉中心について特定の立体化学を特定しない本明細書に記載されている化合物の任意の式、構造、又は名称は、上記に記載された存在する異性体及び任意の割合のそれらの混合物をいずれも全て包含することが意図される。追加の不斉中心の立体化学が特定される場合、本発明は、その特定の異性体を純粋な形態として、又は他の異性体との任意の割合での混合物の一部として包含することが意図される。

【００７４】

「アルキル」は、炭素及び水素原子のみから構成され、不飽和を含有しない直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖基を指し、例えば、1～10個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の炭素原子を含み、単結合により分子の残りの部分に結合している。別の実施形態では、アルキル基は、1～8個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、6、7、又は8個の炭素原子を含有し得る。別の実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を含有し得る。別の実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、又は5個の炭素原子を含有し得る。本明細書に特定的に記述されない限り、アルキル基は、本明細書に記載されている1つ又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい。本明細書に特定的に記述されない限り、前記置換は、アルキル基の任意の炭素に生じ得ることが理解される。

【００７５】

「シクロアルキル」は、炭素及び水素原子のみから構成され、例えば、3～15個の炭素原子を有し、飽和され、単結合により分子の残りの部分に結合している安定した一価の単環式、二環式、又は三環式炭化水素基を指す。別の実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の炭素原子、例えば、3、4、5、又は6個の炭素原子を含有し得る。本明細書に特定的に記述されない限り、用語「シクロアルキル」は、本明細書に記載されているように任意に置換されてもよいシクロアルキル基を含むことが意図される。

【００７６】

「アルコキシ」は、式-OR_aの基を指し、式中、R_aは、独立して本明細書に記載のC_{1-10}アルキル、又はC_{1-6}アルキル、又はC_{1-5}アルキル基である。アルコキシ基は、本明細書に記載のように任意に置換されてもよい。

【００７７】

「任意の」又は「してもよい」は、後に続いて記載される事象又は状況が起こっても起こらなくてもよいこと、及びその記載が、その事象又は状況が１回もしく数回起こる場合と起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「置換されていてもよいアルキル」は、アルキル基が置換されても、置換されなくてもよいこと、及びその記載が置換アルキル基と置換基を有さないアルキル基の両方を含むこと、及びアルキル基が１回又は複数回置換されてもよいことを意味する。任意に置換されたアルキル基の例には、限定されることなく、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が含まれる。適切な任意の置換基の例には、限定されることなく、H、F、Cl、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、及びCNが含まれる。

治療適応症

【００７８】

本発明は、GBA2酵素又はGBA2酵素活性レベルによって直接的又は間接的に調節される

状態、例えば、GBA2酵素を阻害する、又はGBA2酵素活性レベルを低減することによって利益を受ける状態を治療する方法を一部提供する。そのような状態には、限定されることなく、神経疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキング病、多発性硬化症、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)、リソソーム蓄積症、例えば、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病C型、ムコリピドーシスIV型、及びサンドホフ病、並びに肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が含まれてもよい。故に、本発明の１つ又は複数の化合物を使用して、様々な神経疾患又は他の疾患を発症するリスクのある被験者、又はそれらが既に診断されている被験者を治療することができる。用語「治療すること」は、本明細書で使用されるとき、治療、予防、及び／又は寛解を含んでもよい。

【００７９】

別の実施形態では、本発明の１つ又は複数の化合物は、GBA2の欠乏もしくは過剰発現、又はグリコシルセラミドの蓄積もしくは枯渇に関連する疾患又は障害、或いはグリコシダーゼ阻害剤療法又はグリコシダーゼ阻害療法に応答する任意の疾患又は障害の治療にも有用であり得る。そのような疾患及び障害には、神経疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキング病、多発性硬化症、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)、リソソーム蓄積症、例えば、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病C型、ムコリピドーシスIV型、及びサンドホフ病、並びに肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が含まれてもよいが、これらに限定されない。そのような疾患及び障害には、酵素のグルコシルセラミドシンターゼの蓄積もしくは欠乏、又はスフィンゴ糖脂質代謝及び／もしくは恒常性の調節不全に関連する疾患又は障害も含まれてもよい。また、その調節不全が疾患又は病態を生じ得る、GBA2を発現する標的細胞を保護又は処理する方法も含まれる。

【００８０】

別の実施形態では、本発明は、動物被験者、例えば、家畜及びヒト被験者においてGBA2酵素活性のレベルを低減する方法を提供する。このGBA2活性レベルの低減は、神経又は神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS))を予防又は治療すること、神経保護効果を提供すること、ドーパミン作動性ニューロンへの損傷を予防すること、リソソーム蓄積症（例えば、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病C型、ムコリピドーシスIV型、及びサンドホフ病）を予防又は治療すること、並びに肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH))を予防又は治療することに有用であり得る。

【００８１】

別の実施形態では、本発明は、動物被験者、例えば、家畜及びヒト被験者においてGBA2酵素を阻害する方法を提供する。

【００８２】

別の実施形態では、本発明は、動物被験者、例えば、家畜及びヒト被験者においてCNS炎症を低減する方法を提供する。目的の疾患状態には、神経炎症が病因に関連する神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)が含まれてもよい。ある実施形態では、本発明の化合物を用いてGBA2酵素活性レベルを低減させることによって、神経炎症を予防し、治療し、又は寛解させ、これにより治療利益を提供することができる。

【００８３】

別の実施形態では、本発明は、動物被験者、例えば、家畜及びヒト被験者においてαシヌクレインタンパク質の凝集を阻害する、又はレビー小体の形成を阻害する方法を提供する。目的の疾患状態には、αシヌクレインタンパク質の異常な凝集が病因に関連するパーキンソン病(PD)及び関連する神経変性シヌクレイン病が含まれてもよい。ある実施形態では、本発明の化合物を用いてGBA2酵素活性レベルを低減させることによって、αシヌクレインタンパク質の異常な凝集を遮断し、これにより治療利益を提供することができる。

【００８４】

本発明の化合物により治療され得る神経疾患には、限定されることなく、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認

知機能障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSci)、依存症、不安症、嗜銀顆粒性認知症、毛細血管拡張性運動失調症(A-T)、注意欠陥／多動障害(ADHD)、自閉症スペクトラム障害(ASD)、ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)、双極性障害(BD)、血管雑音性疾患、小脳性運動失調症、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、慢性疲労症候群、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ボクサー認知症、レビー小体型認知症(DLB)、デジェリン・ソッタス病、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)、てんかん、本態性振戦(ET)、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、線維筋痛症、17番染色体に関連し、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、フリートライヒ運動失調症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、緑内障、グアドループ・パーキンソニズム、ギラン・バレー症候群、ハラーホルデン・スパッツ症（脳内鉄蓄積１型を伴う神経変性症）、不眠症、ランバート・イートン筋無力症症候群(LEMS)、大うつ病性障害(MDD)、片頭痛、軽度認知機能障害(MCI)、多発脳梗塞性認知症 、多系統萎縮症(MSA)、重症筋無力症、筋緊張性ジストロフィー（DM1及びDM2型を含む）、神経セロイドリポフスチン沈着症(1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10型を含む)、神経障害（末梢神経障害、自律神経障害、神経炎、及び糖尿病性神経障害を含む）、眼咽頭型筋ジストロフィー、疼痛、淡蒼球橋脳黒質変性症、グアム島のパーキンソン認知症複合、ピック病(PiD)、脳炎後パーキンソニズム(PEP)、原発性側索硬化症(PLS)、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、致死性家族性不眠症、及びクールー病を含む）、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、リチャードソン症候群、統合失調症、発作、脊髄障害、脊髄性筋萎縮症(SMA)、脊髄小脳失調症(1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、22、23、25、26、27、28、及び29型を含む)、卒中、亜急性硬化性全脳炎、原線維変化優位型認知症、遅発性ジスキネジア、トゥレット症候群(TS)、血管性認知症、又はウィルソン病が含まれる。

【００８５】

本発明の化合物により治療され得るリソソーム蓄積症には、限定されることなく、ゴーシェ病(I、II、及びIII型を含む)、ニーマン・ピック病（A、B、及びC型を含む）、ムコリピドーシス(I、II、III、IV、VI、及びVII型を含む)、脳腱黄色腫症、ファブリー病、ファーバー病、GM1ガングリオシドーシス、クラッベ病、異染性白質ジストロフィー(MLD)、多種スルファターゼ欠損症、ポンペ病、サンドホフ病、又はテイ・サックス病が含まれてもよい。

【００８６】

本発明の化合物により治療され得る肝疾患には、限定されることなく、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アラジール症候群、アルコール関連肝疾患、α１アンチトリプシン欠損症、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆管炎、良性肝腫瘍、胆道閉鎖症、硬変、クリグラー・ナジャー症候群、薬物性肝障害(DILI)、ガラクトース血症、ジルベール症候群、ヘモクロマトーシス、肝性脳症、肝細胞癌(HCC)、妊娠性肝内胆汁うっ滞(ICP)、リソソーム酸リパーゼ欠損症(LAL-D)、肝嚢胞、肝臓がん、新生児黄疸、原発性硬化性胆管炎(PBC)、原発性胆汁性胆管炎(PSC)、ライ症候群、糖原病Ｉ型、又はウイルス性肝炎(A、B、C、D、及びE型を含む)が含まれてもよい。

【００８７】

ある実施形態では、本発明の化合物は、GBA2酵素活性レベルの調節が関係する障害、又は本明細書に記載されている任意の状態の治療に有用であり得る。

【００８８】

１つ又は複数の本発明の化合物を使用して治療され得る他の状態は、GBA2酵素活性のレベルに誘発される、影響を受ける、又は任意の別の方法で相関する状態である。本発明の１つ又は複数の化合物は、そのような状態、特に、パーキンソン病、ニューロンセロイドリポフスチン症（バッテン病）、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病C型、ムコリピドーシスIV型、及びサンドホフ病であるが、これらに 限定されない状態の治療に有用であり得ることが予想される。

医薬組成物＆家畜用組成物、投与量、及び投与

【００８９】

本発明の化合物を含む医薬組成物、又は本発明による使用のための医薬組成物は、本発明の範囲内であると考慮される。ある実施形態では、有効量の、式(Ia)～(Iv)のいずれか1つ又は複数が含まれる式(I)の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【００９０】

式(Ia)～(Iv)のいずれか1つ又は複数が含まれる式(I)の化合物、及びその薬剤的許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物、又は誘導体は、ヒトを含む動物において薬理活性を有し得るため、有用であり得る。ある実施形態では、本発明による1つ又は複数の化合物は、ヒト等の被験者に投与されたときに血漿中で安定であり得る。

【００９１】

一般に、本発明の化合物は、例えば、細胞又は試料を、式(Ia)～(Iv)のいずれか1つ又は複数を包含する式(I)による治療有効量の化合物を含む医薬組成物と接触させることによって、それを必要とする被験者に投与することができる。

【００９２】

ある実施形態では、本発明の化合物、又は本発明により使用される化合物は、任意の他の活性剤又は医薬組成物と組み合わせて提供されてもよく、そのような併用療法は、GBA2活性レベルを阻害して、例えば、神経疾患、又はリソソーム蓄積症、又は肝疾患、又は本明細に記載されている任意の状態を治療するのに有用であり得る。ある実施形態では、本発明の化合物、又は本発明により使用される化合物は、パーキンソン病の予防又は治療に有用な１種又は複数の薬剤と組み合わせて提供されてもよい。そのような薬剤の例には、限定されることなく、以下が含まれてもよい。

・レボドパ(L-DOPA)、
・末梢DOPAデカルボキシラーゼ阻害剤(DDCI)、例えば、カルビドパ(Lodosyn (登録商標)、
・カルビドパ／レボドパ合剤（Kinson（登録商標）、Sinemet（登録商標）、Parcopa（登録商標）、Atamet（登録商標)
・カルビドパ／レボドパ／エンタカポン合剤（Stalevo（登録商標)、
・アマンタジン（Symmetrel（登録商標)、
・ドーパミンアンタゴニスト、例えば、ブロモクリプチン（Cycloset（登録商標）、Parlodel（登録商標)、ペルゴリド（Permax（登録商標)、プラミペキソール（Mirapexin（登録商標）、Sifrol（登録商標）、Mirapex（登録商標)、ロピニロール（Ronirol（登録商標）、Adartrel（登録商標）、Requip（登録商標)、ピリベジル（Trivastal Retard（登録商標）、Trastal（登録商標）、Trivastan（登録商標）、Clarium（登録商標）、Pronoran（登録商標)、カベルゴリン（Cabaser（登録商標）、Dostinex（登録商標)、アポモルヒネ（Ixense（登録商標）、Spontane（登録商標）、Uprima（登録商標）、Apokyn（登録商標)、Lisuride（登録商標）（Dopergin（登録商標）、Proclacam（登録商標）、Revanil（登録商標)、ロチゴチン（Neupro（登録商標)、Ciladopa（登録商標）（AY-27,110）、Dihydrexidine（登録商標）（DAR-0100）、Dinapsoline（登録商標）、Doxanthrine（登録商標）、エピクリプチン（βジヒドロエルゴクリプチン）、N-n-プロピルノルアポモルフィン（(NPA）、キナゴリド（Norprolac（登録商標)、Roxindole（登録商標）（EMD-49,980）、Sumanirole（登録商標）（PNU-95,666）、パルドプルノクス、アプリンドル等、
・モノアミンオキシダーゼＢ（MAO-B）阻害剤、例えば、セレギリン（Anipryl（登録商標）、L-deprenyl（登録商標）、Eldepryl（登録商標）、Emsam（登録商標）、Zelapar（登録商標）、ラサギリン（Azilect（登録商標）、AGN 1135）、サフィナミド等、
・抗コリン薬、例えば、ベンザトロピン（ベンズトロピン、Cogentin（登録商標)、ジフェンヒドラミン（Benadryl（登録商標）、Dimedrol（登録 商標）、Daedalon（登録商標）、Nytol（登録商標)、オルフェナドリン（Norflex（登録商標）、Mephenamin（登録商標）、Disipal（ 登録商標）、Banflex（登録商標）、Flexon（登録商標）、Biorp

hen（登録商標）、Brocasipal（登録商標）、Dolan（登録商標）、Norgesic（登録商標）、OrfenAce（登録商標)、トリヘキシフェニジル（Artane（登録商標）、Apo-Trihex（登録商標）、Parkin（登録商標 ）、Pacitane（登録商標）、ベンズヘキサオール、トリ ヘックス等、
・カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤、例えば、エンタカ ポン（COMTan（登録商標)、トルカポン（Tasmar（登録商標)、ニテカポン、ネビカポン等、
・アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニスト、例えば、イストラデフィリン（KW-6002）、プレラデナント、フィパメゾール（JP-1730）、SCH-420814、BIIA-014、 Lu AA4707等、
・代謝型グルタミン酸受容体5（mgluR5）モジュレーター、例えば、ジプラグル ラント等、
・AMPA受容体アンタゴニスト、例えば、ペランパネル（Fycompa（登録商標)等、
・抗けいれん薬、例えば、ゾニサミド（Tremode（登録商標)等、
・ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）アゴニスト、例えば、ニコチン、ABT-418、WAY-317,538(SEN-12333)、EVP-6124、MEM 3454、ネフィラセタム等、
・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（AChEIs）、例えば、Aricept（登録商標）（Donepezil）、Exelon（登録商標）（Rivastigmine）、Razadyne（登録商標）（Razadyne ER（登録商標）、Reminyl（登録商標）、Nivalin（登録商標）、ガランタミン）、Cognex（登録商標）（タクリン）、フペルジンA、フェンセリン、Debio-9902 SR(ZT-1 SR)、ザナペジル（TAK0147）、ガンスチグミン、NP7557等、
・非定型抗精神病薬、例えばクロザピン等、又は
・モダフィニル（Alertec（登録商標）、Modavigil（登録商標）、Provigil（登録商標）。

【００９３】

理解されたいこととして、本発明による、又は本発明により使用される化合物とパーキンソン病の治療に有用な薬剤との組み合わせは、本明細書に記載されている例に限定されず、パーキンソン病の治療に有用な任意の薬剤との組み合わせが含まれてもよい。本発明による、又は本発明により使用される化合物とパーキンソン病の治療に有用な他の薬剤との組み合わせは、別々又は一緒に投与されてもよい。１つの薬剤の投与は、他の薬剤の投与の前、投与と同時、又は投与の後であってもよい。

【００９４】

ある実施形態では、本発明による、又は本発明により使用される化合物は、ゴーシェ病の予防又は治療に有用な1種又は複数の薬剤と組み合わせて提供されてもよい。そのような薬剤の例には、限定されることなく、以下が含まれてもよい。
・組み合わせヒトGCase酵素補充療法、例えば、イミグルセラーゼ（Cerezyme（登録商標)、ベラグルセラーゼアルファ（VPRIV（登録商標)、タリグルセラーゼアルファ（Elelyso（登録商標)等、
・グルコシルセラミドシンターゼ阻害剤、例えば、EXEL-0346、Genz-123346、 Eliglustat（登録商標）（Genz-112638）等、
・ビスホスホネート、例えば、ゾレドロネート（Zometa（登録商標）、Zomera（登録商標）、Aclasta（登録商標）、Reclast（登録商標）、アレンドロン酸ナトリウム（Fosamax（登録商標)、エチドロネート（Didronel（登録商標)、クロドロネート（Bonefos（登録商標）、Loron（登録商標）、チルドロネート（Skelid（登録商標)、パミドロネート（APD（登録商標）、Aredia（登録商標）、ネリドロネート（Nerixia（登録商標)、オルパドロネート、イバンドロネート（Boniva（登録商標)、リセドロネート（Actonel（登録商標）等、
・抗てんかん薬、例えば、Tegretol（登録商標）（Carbatrol（登録商標）、カルバマゼピン）、Zarontin（登録商標）（エトスクシミド）、Felbato（登録商標）（フェルバメート）、Gabitril（登録商標）（チアガビン）、Keppra（登録商標）（レベチラセタム）、Lamictal（登録商標）（ラモトリギン）、Lyrica（登録商標）（プレガバリン）、Neu

rontin（登録商標）（ガバペンチン）、Dilantin（登録商標）（フェニトイン）、Topamax（登録商標）（トピラマート）、Trileptal（登録商標）（オクスカルバゼピン）、Depakene（登録商標）（Depakote（登録商標）、バルプロ酸塩、バルプロ酸）、Zonegran（登録商標）（ゾニサミド）、Valium（登録商標）（ジアゼパム）、Ativan（登録商標）（ロラゼパム）、Klonopin（登録商標）（クロナゼパム）、Fycompa（登録商標）（ペランパネル）、Oxtellar XR（登録商標）（オクスカルバゼピン）等、又は
・遺伝子療法。

【００９５】

理解されたいこととして、本発明による、又は本発明により使用される化合物とゴーシェ病の治療に有用な薬剤との組み合わせは、本明細書に記載されている例に限定されず、ゴーシェ病の治療に有用な任意の薬剤との組み合わせが含まれてもよい。本発明による、又は本発明により使用される化合物とゴーシェ病の治療に有用な他の薬剤との組み合わせは、別々又は一緒に投与されてもよい。１つの薬剤の投与は、他の薬剤の投与の前、投与と同時、又は投与の後であってもよい。

【００９６】

別の実施形態では、本発明の化合物は、被験者に投与された後で化合物を放出する、「プロドラッグ」又は保護された形態で供給されてもよい。例えば、化合物は保護基を担持することができ、これは体液、例えば血流中の加水分解により分離され、それによって活性化合物を放出する、又は体液中で酸化もしくは還元されて化合物を放出する。従って、「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、又は加溶媒分解により、本発明の生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を示すことが意図される。故に、用語「プロド ラッグ」は、薬剤的に許容される本発明の化合物の代謝前駆体を指す。プロドラッグは、それを必要とする被験者に投与されたときは不活性であってもよいが、in vivoでは本発明の活性化合物に変換され得る。プロドラッグは、典型的にはin vivoで、例えば、血中での加水分解によって急速に形質転換されて、本発明の親化合物を生じる。多くの場合には、プロドラッグ化合物は、被験者において、溶解度、組織適合性、又は遅延放出の利点をもたらす。

【００９７】

用語「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが被験者に投与されるとき、in vivoで本発明の活性化合物を放出する任意の共有結合担体を含むことも意図される。修飾がルーチン操作又はin vivoのいずれかで親化合物から切断されるように、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することによって、本発明の化合物のプロドラッグを調製してもよい。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基が、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳動物被験者に投与された場合に開裂して、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ又は遊離メルカプト基を形成する任意の基に結合している本発明の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、本発明の１つ又は複数の化合物における酢酸塩、ギ酸塩、アルコール及びアセトアミドの安息香酸誘導体、ホルムアミド、及びアミン官能基のベンズアミド誘導体等が含まれるが、これらに限定されない。

【００９８】

プロドラッグに関する考察は、“Smith and Williams’ Introduction to the Principles of Drug Design,” H.J. Smith, Wright, Second Edition, London (1988); Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7‑9, 21‑24 (Elsevier, Amsterdam); The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996); A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); Higuchi, T., et al., "Pro‑drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; or in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に見出すことができる。

【００９９】

本発明の化合物の1つ又は複数の適切なプロドラッグ形態は、式(Ia)～(Iv)のいずれか1

つ又は複数が含まれる式(I)に記載の1つ又は複数のOH基がOC(O)Rとして保護されてもよく、Rが任意に置換されたC_{1-6}アルキルであってもよい実施形態を含むことができる。これらの場合、エステル基は、in vivo(例えば、体液中)で加水分解され、OH基を遊離し、活性化合物を放出することができる。本発明の好ましいプロドラッグの実施形態は、１つ又は複数のOH基が酢酸塩、例えば、$OC(O)CH_3$によって保護されてもよい、式(Ia)～(Iv)のいずれか１つ又は複数が含まれる式(I)の化合物を含んでもよい。

【０１００】

本発明の化合物、又は本発明により使用される化合物は、単独で、或いは他の化合物と、リポソーム、ナノ粒子、アジュバント、又は任意の薬剤的に許容される担体、希釈剤、もしくは賦形剤の存在下で組み合わせて、例えば哺乳動物、例えば、ヒト、ウシ、ヒツジ等の被験者への投与に適した形態で提供されてもよい。望ましい場合には、本発明の化合物による治療を、本明細に記載されている治療適応症のための伝統的で現存の療法と組み合わせることができる。本発明の化合物は、慢性的又は断続的に提供されてもよい。「慢性」投与は、初期の治療効果（活性）が長期間にわたって維持されるように、急性様式に対して連続様式による化合物の投与を指す。「断続」投与は、中断しないで連続的に行われるのではなく、むしろ周期的な性質の治療である。理解されるべきこととして、用語「投与」、「投与可能」、又は「投与する」は、本明細書で使用されるとき、本発明の化合物を治療の必要な被験者に提供することを意味する。

【０１０１】

「薬剤的許容される担体、希釈剤、又は賦形剤」は、限定されることなく、例えば、米国食品医薬品局又は他の政府機関により、ヒト又は飼育動物への使用が許容されると承認されている任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定性、等張剤、溶媒、又は乳化剤を含んでもよい。

【０１０２】

本発明の化合物は、薬剤的許容される塩の形態で投与されてもよい。そのような場合、本発明による医薬組成物は、当技術分野で知られているように、そのような化合物の塩、好ましくは生理学的に許容される塩を含むことができる。ある実施形態では、用語 「薬剤的に許容される塩」は、本明細書で使用されるとき、塩の形態で使用される、式(Ia)～(Iv)のいずか１つ又は複数が含まれる式(I)の化合物を含む活性成分を意味し、特に、この塩形態は、活性成分の遊離形又は他の以前に開示されている塩形態と比較して、改善された薬物動態特性を活性成分に付与する。

【０１０３】

「薬剤的許容される塩」には、酸と塩基の両方の付加塩が含まれてもよい。「薬学的に許容される酸付加塩」は、生物学的にも、それ以外で望ましくないものでもない遊離塩基の生物学的有効性及び特性を維持し、かつ、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）及び有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等）と共に形成され得る塩を指す。

【０１０４】

「薬剤的許容される塩基付加塩」は、生物学的にも、それ以外で望ましくないものでもない生物学的有効性及び特性を維持し得る塩を指す。これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に添加することにより調製することができる。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等が含まれてもよいが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムの塩であってもよい。有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオ ン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、

トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等が含まれてもよいが、これらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインであってもよい。

【０１０５】

故に、用語「薬剤的許容される塩」は、酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、重酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、亜硝酸メチル、エデト酸カルシウム、硫酸メチル、カンシラート、ムチン酸塩、炭酸塩、ナプシラート、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N-メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、エストレート、パルミチン酸塩、エシレート、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクツロ酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシル酸塩、イセチオン酸塩、トリエトヨージド、乳酸塩、パノエート、吉草酸塩等が含まれるが、これらに限定されない全ての許容される塩を包含する。

【０１０６】

本発明の化合物の薬剤的許容される塩は、溶解度もしくは加水分解の特徴を修飾する投与量として使用されてもよく、又は持続放出製剤もしくはプロドラッグ製剤に使用されてもよい。また、本発明の化合物の薬剤的に許容される塩には、陽イオン（例えば、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛）から形成されるもの、及び塩基（例えば、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルタミン、リジン、アルギニン、オルチニン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチル-アミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、及びテトラメチルアンモニウムヒドロキシド）から形成されるものが含まれてもよい。

【０１０７】

医薬組成物は、典型的には、調合剤の投与形態、例えば注射、吸入、局所投与、潅注、又は選択された治療に適した他の様式に許容される１種又は複数の担体を含んでもよい。適切な担体は、そのような投与形態に使用される当該技術分野に既知のものであってもよい。

【０１０８】

適切な医薬組成物は、当業者に既知の方法によって製剤化されてもよく、これらの投与形態及び用量は熟練技能者によって決定されてもよい。非経口投与では、滅菌水、又は食塩水、又は非水溶性化合物(例えば、ビタミンK)の投与に使用される薬剤的に許容される溶媒に化合物を溶解することができる。経腸投与では、化合物を錠剤、カプセル剤で投与することができ、又は化合物を液体形態に溶解することができる。前記錠剤又はカプセル剤は、腸溶性コーティングされてもよく、又は持続放出用の製剤にされてもよい。多くの適切な製剤が知られており、放出される化合物をカプセル化しているポリマーもしくはタンパク質微粒子、軟膏剤、ゲル剤、ヒドロゲル剤、又は液剤が含まれ、これらを局所的又は局在的に使用して、化合物を投与することができる。持続放出性パッチ剤又はインプラントを用いて、長期間にわたる放出を提供することができる。熟練技能者に既知の多くの技術が、Alfonso GennaroによるRemington: The Science & Practice of Pharmacy, 20th ed., Williams & Wilkins, (2000)に記載されている。非経口投与用の製剤は、例えば、賦形剤、ポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール、植物由来油

、又は水素化ナフタレンを含有してもよい。生体適合生分解性ラクチドポリマー、ラクチド／グリコリドコポリマー、又はポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーを使用して、化合物の放出を制御することができる。調節性化合物用の他の潜在的に有用な非経口送達システムには、エチレン－酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型輸液システム、及びリポソームが含まれてもよい。吸入用の製剤は、賦形剤、例えばラクトースを含有してもよく、又は例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココレート、及びデオキシコレートを含有する水性液剤であってもよく、又は点鼻薬の形態もしくはゲル剤として投与される油状液剤であってもよい。

【０１０９】

本発明の化合物又は医薬組成物は、経口経路、又は非経口、例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、大槽内注射もしくは点滴、皮下注射、経皮、もしくは経粘膜の経路で投与されてもよい。ある実施形態では、本発明による、又は本発明に使用される化合物又は医薬組成物は、医療装置又は機器、例えば、インプラント、移植片、装具、ステント等によって投与されてもよい。そのような化合物又は組成物を含有及び放出することが意図されるインプラントが考案され得る。一例は、化合物を長期間にわたって放出するように適合されたポリマー材料から作製されたインプラントである。化合物は、単独で、又は薬剤的に許容される担体との混合物、例えば、固体製剤（例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等）、液体製剤（例えば、シロップ剤、注射剤等）、注射剤、滴下剤、坐剤、膣坐薬として投与されてもよい。ある実施形態では、本発明による、又は本発明に使用される化合物又は医薬組成物は、吸入スプレー、経鼻、膣内、直腸内、舌下、又は局所経路で投与されてもよく、単独又は一緒に、それぞれの投与経路に適した従来の非毒性で薬剤的に許容される担体、アジュバント、及び溶媒を含有する適切な投与量単位製剤に製剤化されてもよい。

【０１１０】

本発明の化合物を使用して、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、及びサルが含まれる動物を治療することができる。しかし、本発明の化合物は、他の生物、例えば鳥類（例えば、ニワトリ）にも使用することができる。本発明の１つ又は複数の化合物は、ヒトにおける使用にも有効であり得る。用語「被験者」又は本発明において代替的に呼ばれる「患者」は、治療、観察、又は実験の対象である動物、好ましくは哺乳動物 、最も好ましくはヒトを指すことが意図される。しかし、本発明の１つ又は複数の化合物、方法、及び医薬組成物を動物の治療に使用することができる。従って、本明細書で使用されるとき、「被験者」は、ヒト、非ヒト霊長類、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ等であってもよい。前記被験者は、GBA2活性の阻害を必要とし得る状態を有し得るか、又はそのリスクを有し得る。

【０１１１】

本発明の化合物の「有効量」は、治療有効量又は予防有効量を含み得る。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成する、例えば、GBA2の阻害、GBA2酵素活性レベルの低減、αシヌクレインタンパク質凝集の阻害、又は本明細書に記載されている任意の状態を達成するために必要な投与量及び期間で有効である量を指す。化合物の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重、並びに化合物が所望の応答を個体に誘発する能力等の要因によって変動し得る。投与量レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整されてもよい。治療有効量は、治療上有益な作用が化合物の任意の毒性又は有害作用よりまさるものでもあり得る。「予防有効量」は、所望の予防結果を達成する、例えば、GBA2の阻害、GBA2酵素活性レベルの低減、αシヌクレインタンパク質凝集の阻害、 又は本明細書に記載されている任意の状態を達成するために必要な投与量及び期間で有効である量を指すことができる。典型的には、予防用量は、予防有効量が治療有効量より少なくなり得るように、疾患の前に又は初期段階で被験者に使用され得る。化合物の治療又は予防有効量の適切な範囲は、0.1 nM～0.1 M、0.1 nM～0.05 M、0.05 nM～15 μM、又は0.01 nM～10 μMの任意の整数であってもよい。

【０１１２】

別の実施形態では、GBA2活性の阻害を必要とし得る状態の治療又は予防では、 適切な

投与量レベルは、一般に、被験者の体重1 kgあたり１日に約0.01～500 mgであってもよく、単回又は多回用量で投与されてもよい。ある実施形態では、投与量レベルは、1日に約0.1～約250 mg/kgであってもよい。任意の特定の患者への投与量の特定の用量レベル及び頻度は変わり得ること、並びに使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与形態及び時間、排出速度、薬物併用、特定の状態の重篤度、及び療法を受ける患者を含む様々な要因に依存し得ることが理解されるであろう。

【０１１３】

投与量の値は、緩和される状態の重症度によって変わり得ることが留意されるべきである。任意の特定の被験者において、特定の投与量レジメンは、個体の必要性及び組成物を投与する、又は投与を指導する人の専門的な判断に従って、経時的に調整されてもよい。本明細書に記載されている投与量範囲は、単なる例示であり、医師により選択され得る投与量範囲を制限しない。組成物中の活性化合物の量は、被験者の疾患状態、年齢、性別、及び体重等の要因に応じて変わり得る。投与量レジメンは、最適な治療応答を提供するために調整されてもよい。例えば、単回で急速投与することができ、いくつかの分割用量を経時的に投与することができ、又は治療状況の緊急事態による指示に応じて用量を低減又は増加することができる。投与の容易さ、及び投与量の均一性のために、単位剤形で非経口組成物を製剤化することが有利であり得る。一般に、本発明の化合物は、実質的な毒性を引き起こすことなく使用されるべきであり、本明細書に記載されているように、１つ又は複数の化合物は、治療用途に適した安全プロファイルを示すことができる。本発明の化合物の毒性は、標準的な技術を使用して、例えば、細胞培養物又は実験動物により試験し、治療指数、即ち、LD50（個体群の50%に致死的である用量）とLD100（個体群の100%に致死的である用量）の比を測定することによって、測定することができる。しかし、一部の状況では、例えば重症の疾患状態では、実質的に過剰量の組成物を投与することが必要であり得る。

【０１１４】

式(Ia)～(Iv)のいずか１つ又は複数が含まれる一般式(I)の化合物において、原子は、天然の同位体存在量を示すことができ、又は１個又は複数の原子には、同じ原子番号を有するが、主に天然に見出される原子質量もしくは質量数と異なる原子質量もしくは質量数を有する特定の同位体が人工的に濃縮され得る。本発明は、式(Ia)～(Iv)のいずか１つ又は複数が含まれる一般式(I)の化合物の適切な同位体変型を全て含むことが意図される。例えば、水素(H)の異なる同位体形態には、プロチウム(^{1}H)、ジュウテリウム(^{2}H)、及びトリチウム(^{3}H)が含まれる。プロチウムは、天然に見出される主な水素同位体である。ジュウテリウムの濃縮は、特定の治療利益、例えば、in vivo半減期の増大もしくは所要の投与量の低減をもたらすことができ、又は生体試料の特徴づけのための標準として有用な化合物を提供することができる。式(Ia)～(Iv)のいずか１つ又は複数が含まれる一般式(I)の範囲内の同位体濃縮化合物は、当業者に既知の従来技術によって、又は適切に同位体濃縮された試薬及び／もしく は中間体を使用して本明細書のスキーム及び実施例に記載されている方法に類似したものによって調製され得る。

他の使用

【０１１５】

別の実施形態では、本発明の1つ又は複数の化合物は、GBA2の生理学的な役割を細胞及び生物体レベルで研究するために使用されてもよい。ある実施形態では、前記1つ又は複数の化合物は、GBA2の欠乏、GBA2の過剰発現、グルコシルセラミドの蓄積、グルコシルセラミドの枯渇、スフィンゴ糖脂質の蓄積、スフィンゴ糖脂質の枯渇に関連し得る疾患及び障害の治療を研究するための動物モデルの開発に、また、GBA2の欠乏もしくは過剰発現、又はグルコシルセラミドの蓄積もしくは枯渇、又はスフィンゴ糖脂質の蓄積もしくは枯渇に関連し得る疾患又は障害の研究に有用であり得る。そのような疾患及び障害には、限定されることなく、アルツハイマー病、パーキング病、多発性硬化症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ニューロンセロイドリポフスチン症（バッテン病）、ゴー

シェ病、ニーマン・ピック病C型、ムコリピドーシスIV型、及びサンドホフ病を含むリソソーム蓄積症; 又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む肝疾患が含まれてもよい。

【０１１６】

リソソーム蓄積症（例えば、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病C型、ムコリピドーシスIV型、又はサンドホフ病）に関連する病態を治療する化合物の有効性は、標準的な技術を使用して、例えば、確立された細胞及び／又は遺伝子導入の動物疾患モデルにおいて、疾患の症状を予防する、治療する、又は寛解させる化合物の能力を試験することによって確認することができる[13、14、16、17、27]。

【０１１７】

本発明の様々な代替的な実施形態及び実施例が本明細書に記載されている。これらの実施形態及び実施例は、説明のためのものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【０１１８】

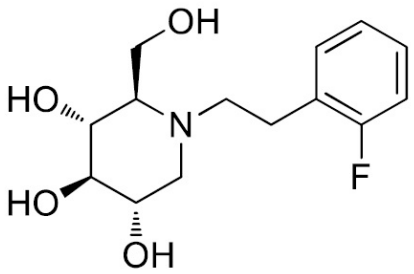
以下の実施例は、本発明の実施形態を説明することが意図され、制限的であると解釈されることが意図されない。

略語

DCM = ジクロロメタン
DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン
DMA = ジメチルアセトアミド
DMF = N,N-ジメチルホルムアミド
EtOH = エタノール
HOAc = 酢酸
MeOH = メタノール
RT = 室温
TFA = 2,2,2-トリフルオロ酢酸

実施例1

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１１９】

密閉管内で、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(100 mg、0.19 mmol)及び1-(2-ブロモエチル)-2-フルオロベンゼン(194 mg、0.95 mmol)のDMF溶液(5 mL)にK_2CO_3(210 mg、1.52 mmol)を加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、環境温度まで冷却した。該反応混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(2-フルオロフェニルエチル)ピペリジンを白色の固体として得た(63 mg、51%)。ESI MS m/z 646.32 $[M + H]^+$。

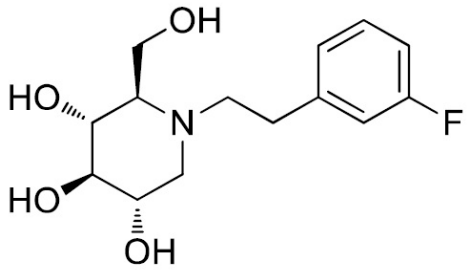
【０１２０】

上記物質(63 mg、0.098 mmol)のEtOH溶液(10 mL)に$Pd(OH)_2/C$(20重量%、8.6

mg、0.012 mmol)及び6N HCl(0.1 mL)を加えた。該混合物を水素(1気圧)で18時間処理した。触媒をセライトで濾過して除去し、該溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2R,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(21 mg、75%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (tdd, J = 7.4, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.7, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 10.4, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.05-2.81 (m, 4H), 2.43 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 286.14 $[M + H]^+$。

実施例2

(2R,3R,4R,5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【0121】

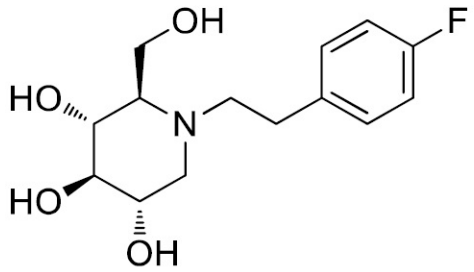
密閉管内で、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(100 mg、0.19 mmol)及び1-(2-ブロモエチル)-3-フルオロベンゼン(194 mg、0.95 mmol)のDMF溶液(5 mL)にK_2CO_3(210 mg、1.52 mmol)を加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、環境温度まで冷却した。該反応混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(3-フルオロフェニルエチル)ピペリジンを白色の固体として得た(71 mg、58%)。ESI MS m/z 646.32 $[M + H]^+$。

【0122】

上記物質(71 mg、0.11 mmol)のEtOH溶液(10 mL)に$Pd(OH)_2/C$(20重量%、8.6 mg、0.012 mmol)及び6N HCl(0.1 mL)を加えた。該混合物を水素(1気圧)で18時間処理した。触媒をセライトで濾過して除去し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2R,3R,4R,5S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(22 mg、70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (td, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 10.4, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.05-2.74 (m, 4H), 2.38 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29 (dt, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 286.14 $[M + H]^+$。

実施例3

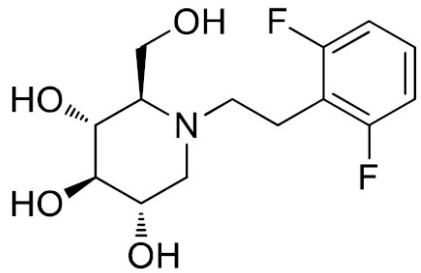
(2R,3R,4R,5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１２３】
密閉管内で、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(100 mg、0.19 mmol)及び1-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン(194 mg、0.95 mmol)のDMF溶液(5 mL)にK_2CO_3(210 mg、1.52 mmol)を加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、環境温度まで冷却した。該反応混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(4-フルオロフェニルエチル)ピペリジンを白色の固体として得た(70 mg、57%)。ESI MS m/z 646.32 $[M + H]^+$。

【０１２４】
上記物質(70 mg、0.11 mmol)のEtOH溶液(10 mL)に$Pd(OH)_2/C$(20重量%、8.6 mg、0.012 mmol)及び6N HCl(0.1 mL)を加えた。該混合物を水素(1気圧)で18時間処理した。触媒をセライトで濾過して除去し、該溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2R,3R,4R,5S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(16 mg、51%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.19 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 10.4, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.05-2.72 (m, 4H), 2.37 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 286.14 $[M + H]^+$。

実施例4
(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１２５】
密閉管内で、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.30 g、0.57mmol)、2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(0.40 g、1.8 mmol)、及びDIPEA (0.35 g、2.7 mmol)の無水DMF溶液(5 mL)の混合物を85℃で16時間撹拌した。該反応混合物を室温まで冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。EtOAc(3×20 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を鹹水(2×30 mL)で洗浄

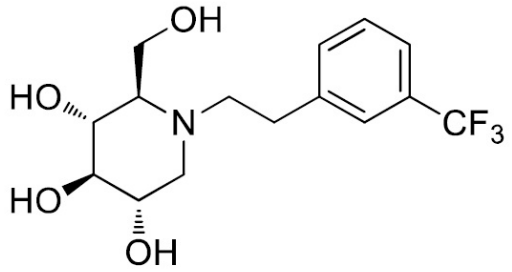
し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：6～1：3)によるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.10 g、26%)。ESI MS m/z 664.364 $[M + H]^+$。

【０１２６】

-78℃及びN_2下で、上記物質(0.10 g、0.15 mmol)の無水DCM溶液(3 mL)にBCl_3(1.0M DCM溶液、1.5 mL、1.5 mmol)を加え、該混合物を0℃で3時間撹拌した。該反応混合物を-78℃まで冷却し、MeOHでクエンチした後、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(1M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：4)によるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.040 g、87%)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33-7.24 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.72-.67 (m, 3H), 4.15 (dd, J = 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.20 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 304.129 $[M + H]^+$。

実施例5

2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１２７】

密閉管内で、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(100 mg、0.19 mmol)及び1-(2-ブロモエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(240 mg、0.95 mmol)のDMF溶液(5 mL)にK_2CO_3(210 mg、1.52 mmol)を加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、環境温度まで冷却した。該反応混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジンを白色の固体として得た(70 mg、53%)。ESI MS m/z 696.33 $[M + H]^+$。

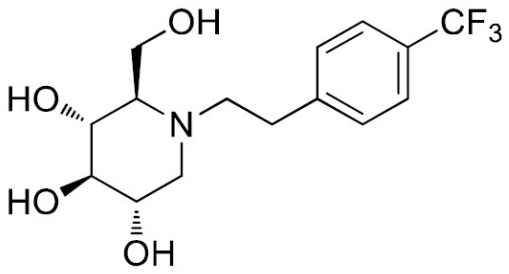
【０１２８】

撹拌された上記物質(70 mg、0.10 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にBCl_3(1M DCM溶液、1.0 mL、1.0 mmol)を-78℃及びN_2下で加えた。該混合物を0℃で2時間撹拌し、無水MeOH(1 mL)でクエンチした。該混合物を環境温度で10分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(21 mg、63%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.44 (m, 4H), 3.97 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 10.4, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.09-2.84 (m, 4H), 2.42 (t, J = 1

0.8 Hz, 1H), 2.34 (dt, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 336.14 [M + H]$^+$。

実施例6

(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１２９】

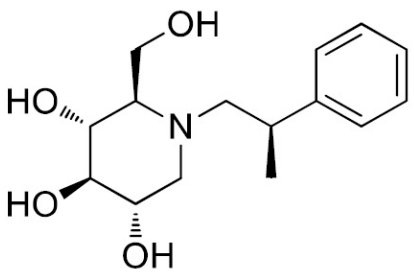
密閉管内で、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(100 mg、0.19 mmol)及び1-(2-ブロモエチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(193 mg、0.76 mmol)のDMF溶液(8m L)にIPEA(0.35 mL、1.9 mmol)を加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、環境温度まで冷却した。該反応混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジンを白色の固体として得た(76 mg、61%)。

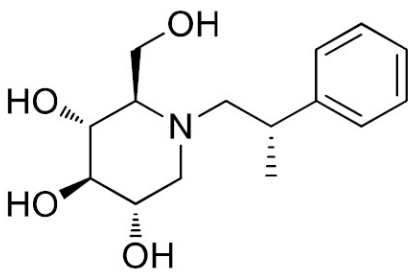
【０１３０】

-78℃及びAr下で、上記物質(70 mg、0.1 mmol)の無水DCM溶液(2 mL)にBCl_3(1M DCM溶液、1.0 mmol)を加えた。該混合物を-78で2時間撹拌し、0℃で2時間撹拌した。MeOH(20 mL)を加えた。該混合物を0℃でさらに2時間撹拌し、回転させながら乾固まで蒸発させた。残留物を10% MeOH及び2% NH_3のDCM溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、フェニル(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の泡沫として得た(26 mg、70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 10.4, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.10-2.71 (m, 5H), 2.38 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 336.1 [M + H]$^+$。

実施例7及び8

(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール及び(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール





【０１３１】

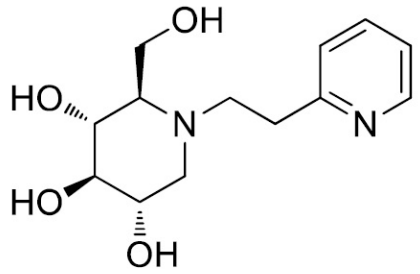
Ar下で、2-フェニルプロパナール(78 mg、0.57 mmol)、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(200 mg、0.38 mmol)、及びHOAc(3滴)の無水MeOH溶液(10 mL)に$NaBH_3CN$(38 mg、95%、0.57 mmol)を加えた。該混合物を室温で18時間撹拌し、$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)を加え、該混合物をEtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を30%EtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(2-フェニルプロピル)ピペリジン(2つの異性体の比は1：3であった)を得た(207 mg、85%)。

【０１３２】

-78℃及びAr下で、上記物質(155 mg、0.24 mmol、2つの異性体の比1：3)の無水DCM溶液(2 mL)にBCl_3(3.0 mL、1MのDCM溶液、3.0 mmol)を加えた。該混合物を-78で2時間撹拌し、0℃で2時間撹拌した。MeOH(20 mL)を加えた。該混合物を0℃でさらに2時間撹拌し、回転させながら乾固まで蒸発させた。残留物を10% MeOH及び2% NH_3のDCM溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、フェニル(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の泡沫として得た(14.5 mg、87%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.22 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.94-3.61 (m, 2H), 3.48 (td, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.36 -3.32 (m, 1H), 3.27-2.86 (m, 4H), 2.49 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.10 (q, J = 10.2, 9.5 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 5.6 Hz, 3H); ESI MS m/z 282.2 [M + H]$^+$。また、(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオールも白色の泡沫として単離した(34 mg、67%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68-6.63 (m, 5H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.27-2.94 (m, 5H), 2.66-2.43 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.03 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 282.2 [M + H]$^+$。各化合物は、フェニルプロピル基の立体化学がランダムに割り当てられた単一のジアステレオマーとして単離された。

実施例9

(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１３３】

密閉管内で、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(300 mg、0.57 mmol)及び2-(2-ブロモエチル)ピリジン(900 mg、4.86 mmol)のDMF溶液(15 mL)にK_2CO_3(1000 mg、7.24 mmol)を加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、環境温度まで冷却した。該反応混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、2-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピリジンを白色の固体として得た(340

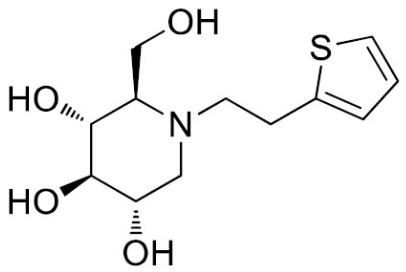
mg、95%)。ESI MS m/z 629.34 $[M + H]^+$。

【０１３４】

撹拌された上記物質(183 mg、0.29 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にBCl_3(1MのDCM溶液、2.1 mL、2.1 mmol)を-78℃及びN_2下で加えた。該混合物を0℃で2時間撹拌し、無水MeOH (1 mL)でクエンチした。該混合物を環境温度で10分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(63 mg、81%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51-8.45 (m, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.59 (ddd, J = 10.5, 8.9, 4.8 Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 3H), 3.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H); ESI MS m/z 269.15 $[M + H]^+$。

実施例10

(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１３５】

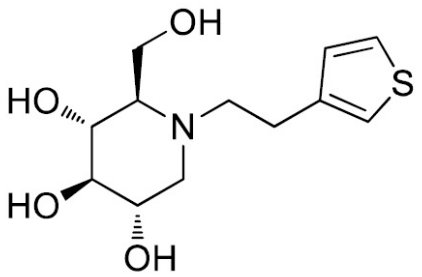
Ar下で、2-(チオフェン-2-イル)アセトアルデヒド(80 mg、0.63 mmol)、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(221 mg、0.42 mmol)、及びHOAc(3滴)の無水MeOH溶液(10 mL)に$NaBH_3CN$(50 mg、95%、0.62 mmol)を加えた。該混合物を室温で18時間撹拌し、$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)を加え、該混合物をEtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を30%EtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジンを得た(175 mg、66%)。

【０１３６】

-78℃及びAr下で、上記物質(175 mg、0.27 mmol)の無水DCM溶液(2 mL)にBCl_3(3.0 mL、1MのDCM溶液、3.0 mmol)を加えた。該混合物を-78で2時間撹拌し、0℃で2時間撹拌した後、MeOH(20 mL)を加えた。該混合物を0℃でさらに2時間撹拌し、回転させながら乾固まで蒸発させた。残留物を、10%MeOH及び2% NH_3のDCM溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、フェニル(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の泡沫として得た(63 mg、85%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.05-6.67 (m, 2H), 3.95 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 10.6, 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.31-3.01 (m, 6H), 2.88-2.44 (m, 2H); ESI MS m/z 274.1 $[M + H]^+$。

実施例11

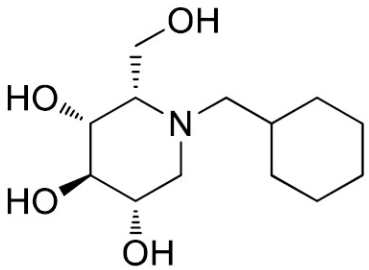
(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１３７】
Ar下で、2-(チオフェン-3-イル)アセトアルデヒド(85 mg、0.67 mmol)、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(221 mg、0.42 mmol)、及びHOAc(3滴)の無水MeOH溶液(10 mL)に$NaBH_3CN$(50 mg、95%、0.63 mmol)を加えた。該混合物を室温で18時間撹拌し、$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)を加え、該混合物をEtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を30%EtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジンを得た(181 mg、68%)。

【０１３８】
-78℃及びAr下で、上記物質(181 mg、0.28 mmol)の無水DCM溶液(2 mL)にBCl_3(6.0 mL、1MのDCM溶液、6.0 mmol)を加えた。該混合物を-78で2時間撹拌し、0℃で2時間撹拌し、MeOH(20 mL)を加えた。該混合物を0℃でさらに2時間撹拌し、回転させながら乾固まで蒸発させた。残留物を10%MeOH及び2% NH_3のDCM溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、フェニル(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の泡沫として得た(23 mg、29%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.92 (qd, J = 12.2, 2.8 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.42 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H); ESI MS m/z 274.3 $[M + H]^+$。

実施例12
(2S,3R,4R,5S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１３９】
密閉管内及びAr下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.20 g、0.38 mmol)、(ブロモメチル)シクロヘキサン(0.18 g、1.0 mmol)、及びDIPEA(0.20 g、1.6 mmol)のの無水DMF溶液(5 mL)の混合物を85℃で16時間撹拌した。該反応混合物をRTに冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。EtOAc(2×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を鹹水(2×20 mL)で洗浄し、無

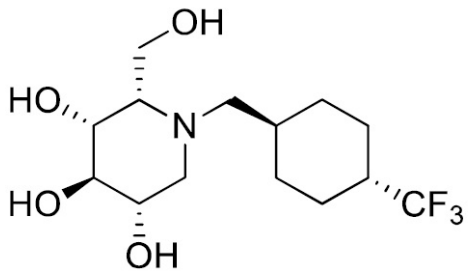
水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.17 g、71%)。

【０１４０】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.17 g、0.27 mmol)の無水DCM溶液(8 mL)にBCl_3(1.0MのDCM溶液、2.0 mL、2.0 mmol)を加え、該混合物を0℃で3時間撹拌した。該反応混合物を-78℃に冷却し、MeOHでクエンチした後、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5 M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.059 g、83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.65-3.56 (m,2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.46-1.33 (m, 1H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.85-0.70 (m, 2H); ESI MS m/z 260.187 $[M + H]^+$。

実施例13

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１４１】

撹拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(400 mg、0.76 mmol)、(1r,4r)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド(274 mg、1.52 mmol)の無水DCM溶液(10 mL)にHOAc(0.2 mL)を加え、該混合物を30分間撹拌した。$NaBH_3$(340 mg、1.60 mmol)を加え、得られた混合物をRTで18時間攪拌した。0℃で該反応を$NaHCO_3$溶液でクエンチした。該混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(((1r,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-メチル)ピペリジンを油として得た(375 mg、72%)。ESI MS m/z 688.35 $[M + H]^+$。

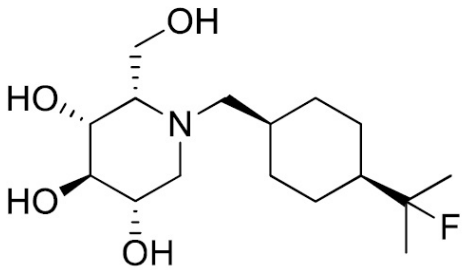
【０１４２】

撹拌された上記物質(240 mg、0.35 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にBCl_3溶液(1MのDCM溶液、1.75 mL、1.75 mmol)を-78℃及びN_2下で加えた。該混合物を0℃で4時間撹拌し、無水MeOH(1 mL)でクエンチした。該混合物をRTで10分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r、4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(78 mg、68%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.88-3.77 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.39 -3.34 (m, 1H), 2.99 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 12.6, 5.4, 1.0 Hz, 1H), 2.64-2.46 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.

56-1.44 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.04-0.85 (m, 2H); ESI MS m/z 328.17 [M + H]$^+$。

実施例14

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１４３】

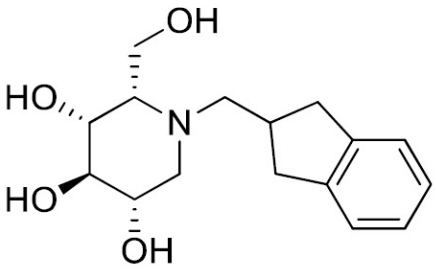
Ar下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.25 g、0.50 mmol)、cis-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド(0.12 g、0.70 mmol)、及びNaBH(0.21 g、1.0 mmol)のDCM溶液(15 mL)の混合物をRTで3日間撹拌した。該反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)で希釈し、DCM(3×15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：7～1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(((1s、4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.31 g、91%)。

【０１４４】

上記物質(0.31 g、0.45 mmol)、$Pd(OH)_2/C$(重量で20%Pd、0.10 g、0.19 mmol)及び6滴の濃HClのMeOH溶液(20 mL)の混合物を1気圧の圧力下で終夜撹拌した。該混合物をセライトケーキで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を0℃で無水ピリジン(3 mL)に溶解し、これにAc_2O(0.5 mL)を加えた。該混合物をRTで16時間撹拌し、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。EtOAc(2×20 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：4～1：3)によるシリカゲルで精製し、透明な油を得た。RTで該透明な油を1M NH_3のMeOH溶液(5 mL)で16時間処理した。減圧下で濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s、4R)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.057 g、39%、3ステップ)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.86-3.78 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.35 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 5H), 1.27 (d, J = 21.8 Hz, 6H), 1.26-1.10 (m, 2H); ESI MS m/z 320.233 [M + H]$^+$。

実施例15

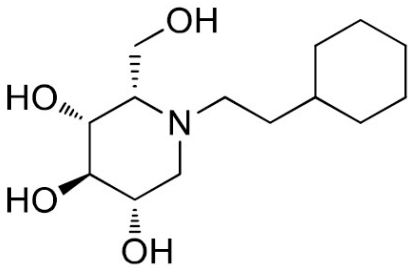
(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１４５】
撹拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(130 mg、0.23 mmol)及び2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボアルデヒド(40 mg、0.27 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にHOAc(0.1 mL)を加え、30分間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$(73 mg、0.35 mmol)を加え、得られた混合物をRTで18時間攪拌した。0℃で該反応を$NaHCO_3$溶液でクエンチした。該混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10 m L)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インダン-2-イル)メチル)ピペリジンを油として得た(90 mg、60%)。ESI MS m/z 654.35 $[M + H]^+$。

【０１４６】
撹拌された上記物質(90 mg、0.14 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にBCl_3溶液(1M DCM溶液、0.69 mL、0.69 mmol)を-78℃及びN_2下で加えた。該混合物を0℃で4時間撹拌し、無水MeOH (1 mL)でクエンチした。該混合物をRTで10分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インダン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(23 mg、56%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.14 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 3H), 2.85-2.60 (m, 7H); ESI MS m/z 294.17 $[M + H]^+$。

実施例16
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１４７】
Ar下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.20 g、0.38 mmol)、(2-ブロモエチル)シクロヘキサン(0.19 g、1.0 mmol)、及びDIPEA(0.20 g、1.6 mmol)の無水DMF溶液(5 mL)の混合物を密閉管内及び85℃で16時間撹拌した。該反応混合物をRTに冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈

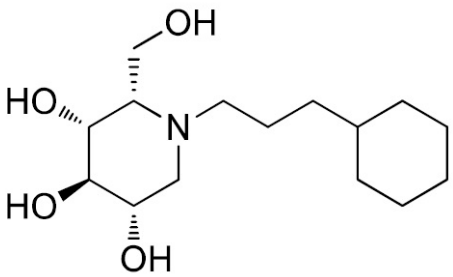
した。EtOAc(2×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を鹹水(2×20 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.17 g、71%)。

【０１４８】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.17 g、0.27 mmol)の無水DCM溶液(8 mL)にBCl_3(1.0MのDCM溶液、2.0 mL、2.0 mmol)を加え、該混合物を0℃で3時間撹拌した。該反応混合物を-78℃に冷却し、MeOHでクエンチした後、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.054 g、74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (s, br., 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 5H), 1.35-1.04 (m, 6H), 0.93-0.80 (m, 2H); ESI MS m/z 274.202 $[M + H]^+$。

実施例17

(2S,3R,4R,5S)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



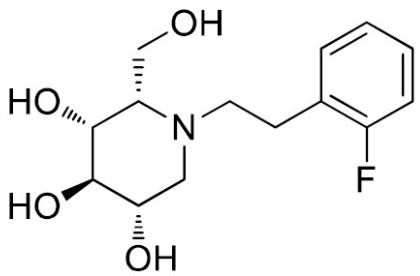
【０１４９】

Ar下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.20 g、0.38 mmol)、(3-ブロモプロピル)シクロヘキサン(0.21 g、1.0 mmol)、及びDIPEA (0.20 g、1.6 mmol)のの無水DMF溶液(5 mL)の混合物を密閉管内及び85℃で16時間撹拌した。該反応混合物をRTに冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。EtOAc(2×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を鹹水(2×20 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.25 g、100%)。

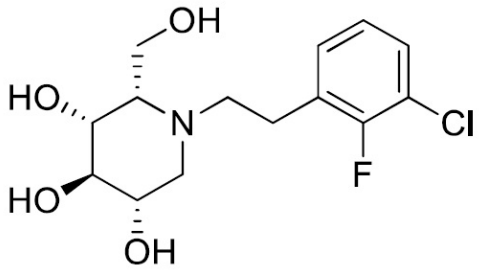
【０１５０】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.25 g、0.38 mmol)の無水DCM溶液(8 mL)にBCl_3(1.0MのDCM溶液、3.0 mL、3.0 mmol)を加え、該混合物を0℃で3時間撹拌した。該反応混合物を-78℃に冷却し、MeOHでクエンチした後、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.095 g、87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.81-4.61 (m, 3H), 4.09 (s, br., 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.63-2.32 (m, 4H), 1.70-1.54 (m, 5H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.25-1.08 (m, 6H), 0.91-0.78 (m, 2H); ESI MS m/z 288.218 $[M + H]^+$。

実施例18
(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１５１】
(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(7.50 g、14.3 mmol)(J.Am Chem.Soc.2017,139,14192-14197)、1-(2-ブロモエチル)-2-フルオロベンゼン(4.14 g、20.4 mmol)(Tetrahedron Asymmetry,2001,12,4,585-596)、テトラブチルアンモニウムヨージド(Bu_4NI)(0.450 g、1.22 mmol)、及びK_2CO_3(4.14 g、30.0 mmol)の無水DMF溶液(40 mL)の混合物を100℃で16時間撹拌した。該反応混合物をRTに冷却し、水(300 mL)で希釈した。Et_2O(2×100 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を鹹水(3×100 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：10～1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(3.60 g、39%)。
【０１５２】
-78℃及びN_2下で、上記物質(3.60 g、5.57 mmol)の無水DCM溶液(40 mL)にBCl_3(1.0MのDCM溶液、33 mL、33 mmol)を加え、該混合物を0℃で3時間撹拌した。該反応混合物を-78℃に冷却し、MeOHでクエンチした後、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(1M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(1.48 g、93%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 9.5, 8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H); ESI MS m/z 286.139 $[M + H]^+$。
実施例19
(2S,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１５３】

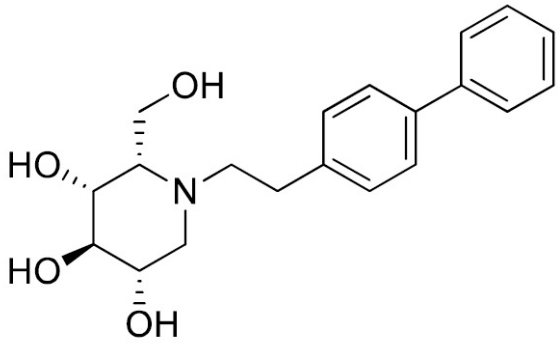
Ar下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.35 g、0.67 mmol)、2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアルデヒド(0.14 g、0.81 mmol)、及び$NaBH(OAc)_3$(0.20 g、0.94 mmol)のDCM溶液(10 mL)の混合物をRTで16時間撹拌した。該反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)で希釈し、DCM(3×15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：9～1：6)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.43 g、94%)。

【０１５４】

-78℃及びArで、上記物質(0.43 g、0.63 mmol)の無水DCM溶液(10 mL)にBCl_3(1.0 MのDCM溶液、4.0 mL、4.0 mmol)を加え、該混合物を0℃で3時間撹拌した。該反応混合物を-78℃に冷却し、MeOHでクエンチした後、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.15 g、74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.44 (dd, J = 11.9, 9.4 Hz, 1H); ESI MS m/z 320.109 $[M + H]^+$。

実施例20

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１５５】

Ar下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.20 g、0.38 mmol)、4-(2-ブロモエチル)-1,1'-ビフェニル(0.25 g、0.96 mmol)、及びDIPEA (0.20 g、1.6 mmol)のの無水DMF溶液(5 mL)の混合物を密閉管内及び85℃で16時間撹拌した。該反応混合物をRTに冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。EtOAc(2×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を鹹水(2×20 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.18 g、67%)。

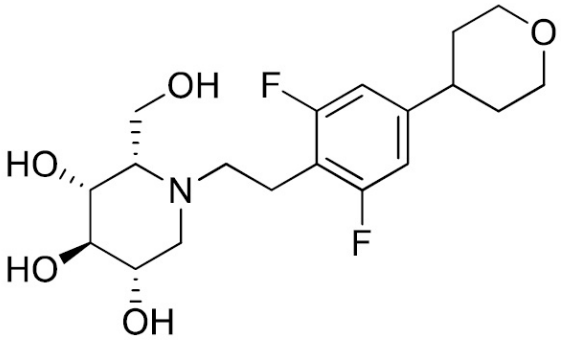
【０１５６】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.18 g、0.26 mmol)の無水DCM溶液(8 mL)にBCl_3(1.0MのDCM溶液、2.0 mL、2.0 mmol)を加え、該混合物を0℃で3時間撹拌した。該反応混合物を-78℃に冷却し、MeOHでクエンチした後、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3：MeOH/DCM、1：5)

によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1、1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.031 g、35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 4.48-4.60 (m, 3H), 4.19 (s, br., 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 1H), .3.35-3.23 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.53-2.44 (m, 1H); ESI MS m/z 344.185 [M + H]。

実施例21

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１５７】

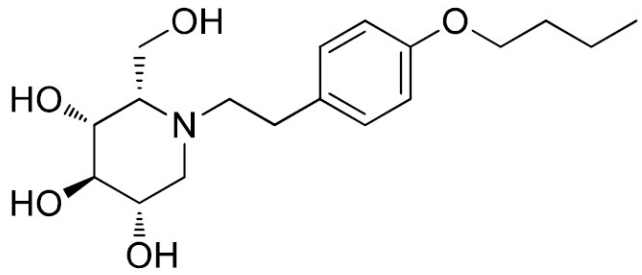
Ar下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.20 g、0.38 mmol)、2-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)アセトアルデヒド(0.12 g、0.50 mmol)、及び$NaBH(OAc)_3$(0.15 g、0.71 mmol)のDCM溶液(10 mL)の混合物をRTで16時間撹拌した。該反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)で希釈し、DCM(3×15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：6～1：4)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジフルオロフェニルエチル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.27 g、75%)。

【０１５８】

上記物質(0.27 g、0.36 mmol)、$Pd(OH)_2/C$ (重量で20%Pd、0.070 g、0.13 mmol)、及び5滴の濃HClのMeOH溶液(20 mL)の混合物を1気圧の圧力下で終夜撹拌した。該混合物をセライトケーキで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.12 g、86%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.98-6.92 (m, 2H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.14 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.72-3.51 (m, 2H), 3.39 (td, J = 11.5, 2.8 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.98-2.56 (m, 7H), 2.42 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.81-1.42 (m, 4H); ESI MS m/z 388.193 $[M + H]^+$。

実施例22

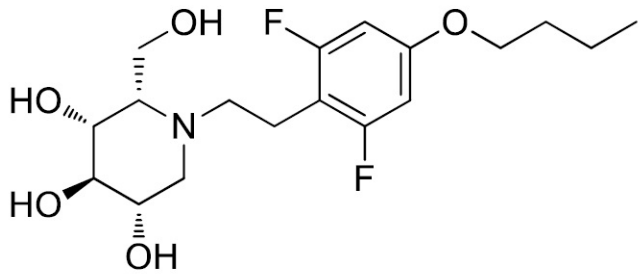
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１５９】
Ar下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.20 g、0.38 mmol)、2-(4-ブトキシフェニル)アセトアルデヒド(0.12 g、0.62 mmol)、及び$NaBH(OAc)_3$(0.15 g、0.71 mmol)のDCM溶液(10 mL)の混合物をRTで3日間撹拌した。該反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)で希釈し、DCM(3×15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：9～1：6)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(4-ブトキシフェニルエチル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(0.23 g、86%)。

【０１６０】
上記物質(0.23 g、0.33 mmol)、$Pd(OH)_2/C$(重量で20%Pd、0.10 g、0.19 mmol)、及び5滴の濃HClのMeOH溶液(20 mL)の混合物を1気圧の圧力下で終夜撹拌した。該混合物をセライトケーキで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.051 g、46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16-7.01 (m, 2H), 6.90-6.73 (m, 2H), 4.87-4.51 (m, 3H), 4.14 (s, br. 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.50-2.39 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ESI MS m/z 340.212 $[M + H]^+$。

実施例23
(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１６１】
N_2下で、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(1.20 g、2.29 mmol)、2-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)アセトアルデヒド(0.68 g、3.0 mmol)、及び$NaBH(OAc)_3$(0.85 g、4.0 mmol)のDCM溶液(30 mL)の混合物をRTで3日間撹拌した。該反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)で希釈し

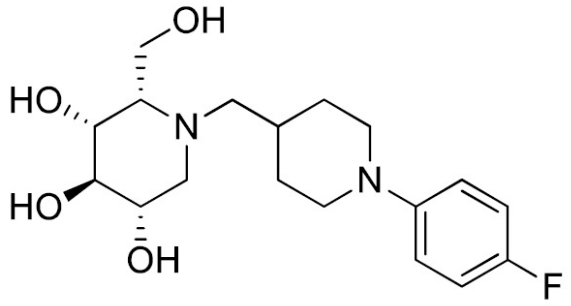
、DCM(3×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェニルエチル)ピペリジンを淡黄色の油として得た(1.3 g、77%)。ESI MS m/z 736.3689 $[M + H]^+$。

【０１６２】

上記物質(1.30 g、1.76 mmol)、$Pd(OH)_2/C$(重量で20%Pd、0.25 g、0.47 mmol)、及び濃HCl(0.5 m L)のMeOH溶液(80 mL)の混合物を水素及び1気圧の圧力下で終夜撹拌した。該混合物をセライトケーキで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：4)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.58 g、88%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.53-6.47 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 9.5, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 3H), 2.61 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ESI MS m/z 376.1604 $[M + H]^+$。

実施例24

(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１６３】

撹拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(600 mg、1.06 mmol)及びtert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(272 mg、1.28 mmol)の無水DCM溶液(10 mL)にHOAc (0.2 mL)を加え、該混合物を30分間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$(337 mg、1.59 mmol)を加え、得られた混合物をRTで18時間攪拌した。0℃で該反応を$NaHCO_3$溶液でクエンチした。該混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、tert-ブチル4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを油として得た(740 mg、97%)。ESI MS m/z 721.42 $[M + H]^+$。

【０１６４】

TFA(3 mL)を0℃に冷却し、前記物質(740 mg、1.03 mmol)のDCM溶液(6 mL)に加えた。該混合物を0℃で10分間撹拌した後、RT で2時間撹拌した。真空下でTFA及びDCMを除去した。残留物をEtOAc(50 mL)に溶解し、$NaHCO_3$溶液(2×20 mL)で洗浄し、次いで水で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン(624 mg、98%)をさらなる精製をせず、次のステッ

プで直接に使用した。ESI MS m/z 621.37 [M + H]$^+$。

【０１６５】

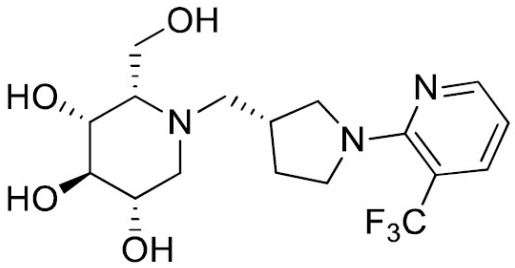
撹拌された上記物質(228 mg、0.37 mmol)及び4-ブロモフルオロベンゼン(128 mg、0.74 mmol)のトルエン溶液(10 mL)に$Pd_2(dba)_3$(34 mg、0.037 mmol)及びRuPhos(35 mg、0.074 mmol)を加え、Ar下でCs_2CO_3(361 mg、1.11 mmol)を加えた。該混合物を100℃で18時間撹拌し、次いで0℃で水を加えた。該混合物をEtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジンを油として得た(208 mg、79%)。ESI MS m/z 715.39 [M + H]$^+$。

【０１６６】

撹拌された上記物質(110 mg、0.15 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にBCl_3溶液(1MのDCM溶液、0.75 mL、0.75 mmol)を-78℃及びN_2下で加えた。該混合物を0℃で4時間撹拌し、無水MeOH(1 mL)でクエンチした。該混合物をRTで10分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(25 mg、47%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04-6.93 (m, 4H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.74 -3.69 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.80-2.56 (m, 6H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.41-1.26 (m, 2H); ESI MS m/z 355.20 [M + H]$^+$。

実施例25

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１６７】

(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.78 g、1.5 mmol)のDCM溶液(20 mL)に(S)-tert-ブチル3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(0.45 g、2.25 mmol)及びHOAc(0.5 mL)を加えた。RTで10分間撹拌した後、$NaBH(OAc)_3$(0.5 g、2.5 mmol)を加え、該混合物をRTで終夜撹拌した。該反応混合物を濃縮した後、DCM(25 mL)で希釈した。有機物を$NaHCO_3$飽和水溶液及び鹹水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、3：7)によるシリカゲルで精製し、(R)-tert-ブチル3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを油として得た(1.0 g、94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (m, 20H), 4.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.71-4.62 (m, 3H), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 6.8, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 3.59-3.42 (m, 3H), 3.39-3.25 (m, 3H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.88-1.80

(bs, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); ESI MS m/z 707.404 [M + H]$^+$。

【０１６８】

上記物質(1.0 g、1.45 mmol)を0℃で3：7のTFA：DCM溶液(16 mL)に加え、30分間撹拌した。該反応混合物をRTに2時間加熱し、濃縮乾固した。これをEtOAc(30 mL)で希釈し、有機物を$NaHCO_3$飽和水溶液(2×50 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((S)-ピロリジン-3-イルメチル)ピペリジンを油として得た(0.8 g、90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.26 (m, 20H), 4.88 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.76-4.62 (m, 4H), 4.56-4.49 (m, 3H), 3.85 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.34 (td, J = 6.6, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 3.06-2.91 (m, 3H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.80-2.44 (m, 4H), 2.31 (tt, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 1.84 (dtd, J = 13.2, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.42 (dq, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H); ESI MS m/z 607.350 [M + H]$^+$。

【０１６９】

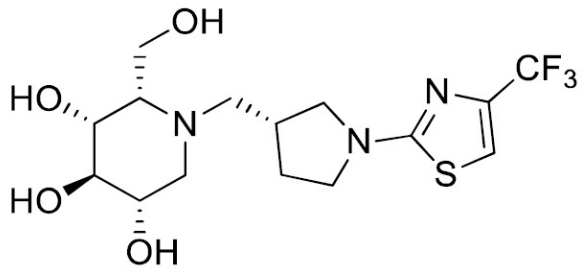
上記物質(0.19 g、0.31 mmol)及び2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.11 g、0.62 mmol)の乾燥DMF溶液(5 mL)にK_2CO_3(0.12 g、0.93 mmol)を加え、該反応混合物を120℃で終夜加熱した。該反応混合物はEtOAc(50 mL)と水との間で分配した。有機物を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、2：8)によるシリカゲルで精製し、3-(トリフルオロメチル)-2-((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)ピリジンを油として得た(0.1 g、43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 20H), 6.66 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 3.72-3.49 (m, 6H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.88 (dt, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.40 (dq, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 1.63 (dq, J = 12.3, 8.0 Hz, 1H); ESI MS m/z 752.362 [M + H]$^+$。

【０１７０】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.1 g、0.13 mmol)のDCM溶液(8 mL)にBCl_3(1.0M のDCM溶液、0.8 mL、0.8 mmol)を加え、浴温が0℃に達した状態で該混合物を3時間撹拌した。次に、該混合物を-78℃に冷却し、MeOH(3 mL)を慎重に加えた。RTで30分間撹拌した後、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を1M NH_3のMeOH溶液(2×5 mL)で中和し、減圧下で再度濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1：9)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.031 g、60.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 3H), 3.53 (ddd, J = 10.0, 8.5, 5.2 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.06 (p, J = 6.1, 5.7 Hz, 1H), 2.90-2.73 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.53 (h, J = 7.6 Hz, 1H), 2.10 (dq, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.71 (dq, J = 12.1, 7.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 392.176 [M + H]$^+$。

実施例26

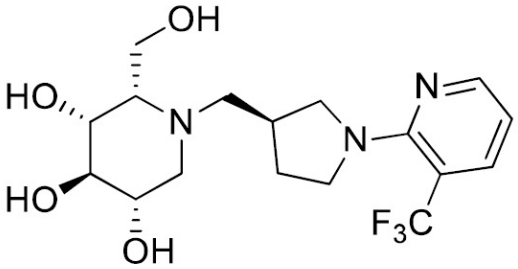
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１７１】
搅拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((S)-ピロリジン-3-イルメチル)ピペリジン(0.14 g、0.23 mmol)及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(0.1 g、0.46 mmol)のDMA溶液(5 mL)にCs_2CO_3(0.22 g、0.69 mmol)をAr下で加えた。該混合物を80℃で18時間搅拌し、次いで0℃で水を加えた。該混合物をEtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、4-(トリフルオロメチル)-2-((S)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)チアゾールを油として得た(0.11 g、63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.27 (m, 20H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.70-4.68 (m, 2H), 4.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.60-3.42 (m, 5H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.76-2.46 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.72 (dq, J = 12.7, 7.5 Hz, 1H); ESI MS m/z 758.321 $[M + H]^+$。

【０１７２】
-78℃及びAr下で、上記物質(0.11 g、0.15 mmol)のDCM溶液(5 mL)にBCl_3(1.0MのDCM溶液、0.75 mL、0.75 mmol)を加え、浴温が0℃に達した状態で該混合物を3時間搅拌した。次に、該混合物を-78℃に冷却し、MeOH(3 mL)を慎重に加えた。RTで30分間搅拌した後、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を1M NH_3のMeOH溶液(2×5 mL)で中和し、減圧下で再度濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1：9)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.04 g、67%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (s, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 4H), 3.37 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 3.06 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.20 (dtd, J = 12.2, 6.9, 4.9 Hz, 1H), 1.86 (dq, J = 12.4, 7.6 Hz, 1H); ESI MS m/z 398.132 $[M + H]^+$。

実施例27
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１７３】

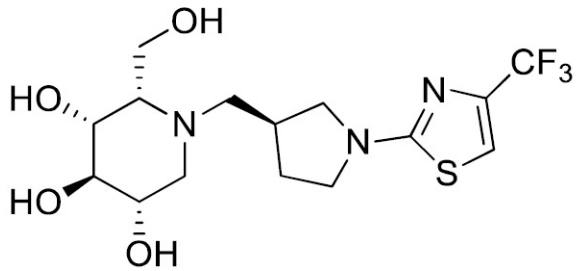
撹拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((R)-ピロリジン-3-イルメチル)ピペリジン(210 mg、0.35 mmol)及び2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(127 mg、0.70 mmol)のDMF溶液(5 mL)にDIPEA(0.24 mL、1.39 mmol)を加えた。該混合物を100℃で18時間撹拌し、次いで0℃で水を加えた。該混合物をEtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10m L)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、3-(トリフルオロメチル)-2-((S)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)ピリジンを油として得た(100 mg、38%)。ESI MS m/z 752.36 $[M + H]^+$。

【０１７４】

撹拌された上記物質(95 mg、0.13 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にBCl_3溶液(1MのDCM溶液、0.63 mL、0.63 mmol)を-78℃及びN_2下で加えた。該混合物を0℃で4時間撹拌し、無水MeOH(1 mL)でクエンチした。該混合物をRTで10分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(30 mg、59%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H); ESI MS m/z 392.17 $[M + H]^+$。

実施例28

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１７５】

撹拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(1.42 g、2.71 mmol)及び(R)-tert-ブチル3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(0.60 g、3.01 mmol)の無水DCM溶液(20 mL)にHOAc(0.2 mL)を加え、該混合物を30分間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$(745 mg、3.51 mmol)を加え、得られた混合物

をRTで18時間撹拌した。0℃で該反応を$NaHCO_3$溶液でクエンチした。該混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(S)-tert-ブチル3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを油として得た(1.51 g、79%)。ESI MS m/z 707.41 $[M + H]^+$。

【０１７６】

TFA(7 mL)を0℃に冷却し、上記物質(1.51 g、2.13 mmol)のDCM溶液(20 mL)に加えた。該混合物を0℃で10分間撹拌した後、RT で2時間撹拌した。真空下でTFA及びDCMを除去した。残留物をEtOAc(80 mL)に溶解し、$NaHCO_3$溶液(2×20 mL)で洗浄し、次いで水で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((R)-ピロリジン-3-イルメチル)ピペリジンを油として得た(886 mg、68%)。ESI MS m/z 607.35 $[M + H]^+$。

【０１７７】

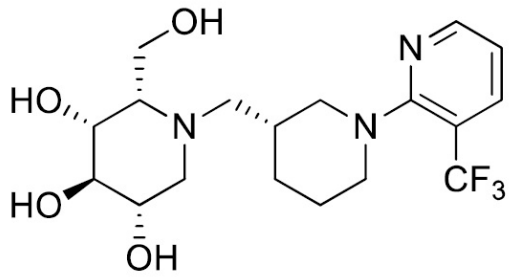
撹拌された上記物質(210 mg、0.35 mmol)及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(162 mg、0.70 mmol)のDMA溶液(5 mL)にCs_2CO_3(457 mg、2.40 mmol)を加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、次いで0℃で水を加えた。該混合物をEtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、4-(トリフルオロメチル)-2-((S)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)チアゾールを油として得た(161 mg、61%)。ESI MS m/z 758.32 $[M + H]^+$。

【０１７８】

撹拌された上記物質(150 mg、0.35 mmol)の無水DCM溶液(5 mL)にBCl_3溶液(1MのDCM溶液、1.0 mL、1.0 mmol)を-78℃及びN_2下で加えた。該混合物を0℃で4時間撹拌し、無水MeOH(1 mL)でクエンチした。該混合物をRTで10分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を1M NH_3のMeOH溶液(10 mL)に溶解し、さらに10分間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(50 mg、63%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.13 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.94-2.60 (m, 5H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H); ESI MS m/z 398.13 $[M + H]^+$。

実施例29

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１７９】

(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン

(0.8 g、1.5 mmol)のDCM溶液(30 mL)に(S)-tert-ブチル3-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(0.42 g、2.0 mmol)、及びHOAc(0.5 mL)を加えた。RTで10分間撹拌した後、$NaBH(OAc)_3$(0.48 g、2.26 mmol)を加え、該混合物をRTで終夜撹拌した。該反応混合物を濃縮し、DCM(25 mL)で希釈した。有機物を$NaHCO_3$飽和水溶液及び鹹水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、3：7)によるシリカゲルで精製し、(R)-tert-ブチル3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを油として得た(1.0 g、94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 20H), 4.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 3H), 4.57-4.49 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.66-2.51 (m, 3H), 2.44 (dd, J = 13.0, 5.6 Hz, 1H), 1.73-1.57 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.07 (q, J = 10.1 Hz, 1H); ESI MS m/z 721.421 $[M + H]^+$。

【０１８０】

上記物質(1.0 g、1.4 mmol)を3：7のTFA：DCM(16 mL)溶液に0℃で加え、30分間撹拌した。該反応混合物をRTに2時間加熱した後、濃縮乾固した。これをEtOAc(30 mL)で希釈し、有機物を$NaHCO_3$飽和水溶液(2×50 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((S)-ピペリジン-3-イルメチル)ピペリジンを油として得た(0.8 g、92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (bs, 1H), 7.39-7.27 (m, 20H), 4.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 4H), 4.56-4.45 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 12.7, 3.7 Hz, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.72 (ddt, J = 16.3, 11.7, 5.2 Hz, 1H), 2.65-2.49 (m, 3H), 2.41 (dd, J = 13.1, 10.6 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.11-0.96 (m, 1H); ESI MS m/z 621.362 $[M + H]^+$。

【０１８１】

上記物質(0.155 g、0.25 mmol)及び2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.09 g、0.5 mmol)の乾燥DMF溶液(6 mL)にK_2CO_3(0.1 g、0.75 mmol)を加え、該反応混合物を120℃で終夜加熱した。該反応混合物はEtOAc(50 mL)と水との間で分配した。有機物を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、2：8)によるシリカゲルで精製し、3-(トリフルオロメチル)-2-((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジンを油として得た(0.1 g、52.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 20H), 6.95 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 3H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 3.77-3.63 (m, 3H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.25 (td, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 1.90 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 1.84-1.58 (m, 3H), 1.14-1.01 (m, 1H); ESI MS m/z 766.378 $[M + H]^+$。

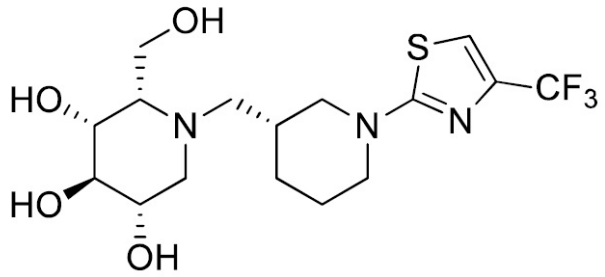
【０１８２】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.1 g、0.13 mmol)のDCM(6 mL)の溶液にBCl_3(1.0MのDCM溶液、0.65 mL、0.65 mmol)を加え、浴温が0℃に達した状態で該混合物を3時間撹拌した。次に、該混合物を-78℃に冷却し、MeOH(3 mL)を慎重に加えた。RTで30分間撹拌した後、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を1M NH_3のMeOH溶液(2×5 mL)で中和し、減圧下で再度濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1：9)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-

3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.033 g、62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 2.63-2.50 (m, 3H), 1.93 (dt, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 1H); ESI MS m/z 406.189 $[M + H]^+$。

実施例30

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



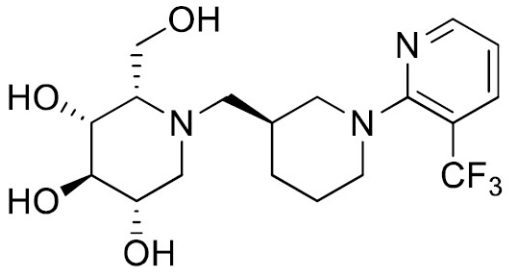
【０１８３】

撹拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((S)-ピペリジン-3-イルメチル)ピペリジン(0.16 g、0.25 mmol)及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(0.11 g、0.50 mmol)のDMA溶液(5 mL)にCs_2CO_3(0.24 g、0.75 mmol)をAr下で加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、次いで0℃で水を加えた。該混合物をEtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、4-(トリフルオロメチル)-2-((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)チアゾールを油として得た(0.11 g、59.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.27 (m, 20H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.72-4.63 (m, 3H), 4.58-4.50 (m, 2H), 3.96 (dt, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 3.81-3.69 (m, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.54 (q, J = 9.9, 9.1 Hz, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.61 (qd, J = 10.6, 10.0, 4.6 Hz, 1H), 1.18 (q, J = 10.7 Hz, 1H); ESI MS m/z 772.331 $[M + H]^+$。

【０１８４】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.11 g、0.14 mmol)のDCM(8 mL)の溶液にBCl_3(1.0MのDCM溶液、1.1 mL、1.1 mmol)を加え、浴温が0℃に達した状態で該混合物を3時間撹拌した。該混合物を-78℃に冷却し、MeOH(3 mL)を慎重に加えた。RTで30分間撹拌した後、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を1M NH_3のMeOH溶液(2×5 mL)で中和し、減圧下で再度濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1：9)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.049g、85%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (s, 1H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 3.54 (ddd, J = 10.2, 8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.20 (ddd, J = 13.4, 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.02 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 13.0, 9.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 2.74-2.55 (m, 3H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H); ESI MS m/z 412.144 $[M + H]^+$。

実施例31
(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１８５】
(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.91 g、1.7 mmol)のDCM溶液(30 mL)に(R)-tert-ブチル3-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(0.54 g、2.5 mmol)及びHOAc(0.5 mL)を加えた。RTで10分間撹拌した後、$NaBH(OAc)_3$(0.6 g、2.9 mmol)を加え、該混合物をRTで終夜撹拌した。該反応混合物を濃縮した後、DCM(25 mL)で希釈した。有機物を$NaHCO_3$飽和水溶液及び鹹水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、3：7)によるシリカゲルで精製し、(S)-tert-ブチル3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを油として得た(1.0 g、81%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 20H), 4.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 3H), 4.65 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.37 (tt, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 1H), 1.80-1.72 (bs, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45-1.34 (m, 1H),1.02 (q, J = 11.2 Hz, 1H); ESI MS m/z 721.417 $[M + H]^+$。

【０１８６】
上記物質(1.0 g、1.4 mmol)を3：7のTFA：DCM溶液(16m L)に0℃で加え、30分間撹拌した。該反応混合物をRTで2時間加熱し、濃縮乾固した。これをEtOAc(30 mL)で希釈し、有機物を$NaHCO_3$飽和水溶液(2×50 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((R)-ピペリジン-3-イルメチル)ピペリジンを油として得た(0.85 g、93%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (bs, 1H), 7.38-7.26 (m, 20H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 3H), 4.51 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 3H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 3H), 0.99 (q, J = 11.0 Hz, 1H); ESI MS m/z 621.368 $[M + H]^+$。

【０１８７】
上記物質(0.18 g、0.29 mmol)及び2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.10 g、0.58 mmol)の乾燥DMF溶液(6 mL)にK_2CO_3(0.12 g、0.87 mmol)を加え、該反応混合物を120℃で終夜加熱した。該反応混合物はEtOAc(50 mL)と水との間で分配した。有機物を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、2：8)によるシリカゲルで精製し、3-(トリフルオロメチル)-2-((S)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジンを油として得た(0.1 g、46.8%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1

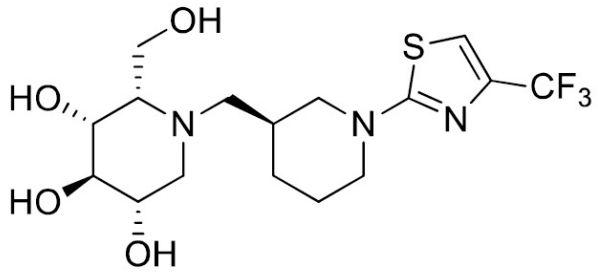
H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 20H), 6.94 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 4 H), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.2, 6. 7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.6 5-3.60 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 4H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.6 3-2.46 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 12.7, 8.6 Hz, 1 H), 1.97 (bs, 1H), 1.81-1.56 (m, 3H), 1.10-0.97 (m, 1H); ESI MS m/z 766.37 $[M + H]^+$。

【０１８８】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.1 g、0.13mmol)のDCM溶液(6 mL)にBCl_3(1.0M のDCM溶液、1.0 mL、1.0 mmol)を加え、浴温が0℃に達した状態で該混合物を3時間撹拌した。次に、該混合物を-78℃に冷却し、MeOH(3 mL)を慎重に加えた。RTで30分間撹拌した後、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を1M NH_3のMeOH溶液(2×5 mL)で中和し、減圧下で再度濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1：9)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.03 g、62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 1 H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.13-3.06(m, 1H), 2.96 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H).2.78-2.43 (m, 4H), 2.08-1. 98 (m, 1H),1.94-1.84 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.23-1.1 2 (m, 1H); ESI MS m/z 406.194 $[M + H]^+$。

実施例32

(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１８９】

撹拌された(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((R)-ピペリジン-3-イルメチル)ピペリジン(0.15 g、0.24 mmol)及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(0.11 g、0.48 mmol)のDMA溶液(5 mL)にCs_2CO_3(0.23 g、0.72 mmol)をAr下で加えた。該混合物を80℃で18時間撹拌し、次いで0℃で水を加えた。該混合物をEtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20 mL)で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによるシリカゲルで精製し、4-(トリフルオロメチル)-2-((S)-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)チアゾールを油として得た(0.12 g、64.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.27 (m, 20H), 6.90 (s, 1H), 4.90 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.78-4.64 (m, 4H), 4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4. 51 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.96-3.80 (m, 3H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.61 (ddd, J = 10.2, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.14 (ddd, J = 13.7, 11.1, 3.1 Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 3H), 2.65 (dd, J = 11.9, 10.3 Hz, 1 H), 2.40 (dd, J = 12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.6

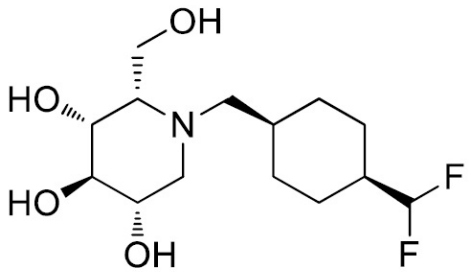
6-1.54 (m, 1H), 1.14 (ddd, J = 18.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H); ESI MS m/z 772.329 [M + H]$^+$。

【０１９０】

-78℃及びAr下で、上記物質(0.12 g、0.15 mmol)のDCM溶液(8 mL)にBCl_3(1.0MのDCM溶液、1.3 mL、1.3 mmol)を加え、浴温が0℃に達した状態で該混合物を3時間撹拌した。該混合物を-78℃に冷却し、MeOH(3 mL)を慎重に加えた。RTで30分間撹拌した後、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を1M NH_3のMeOH溶液(2×5 mL)で中和し、減圧下で再度濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1：9)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.056 g、90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 9.3, 8.2, 5.5 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 12.9, 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.05 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.0, 9.8 Hz, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.80 (dt, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H); ESI MS m/z 412.154 [M + H]$^+$。

実施例311

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１９１】

0℃に冷却したシクロヘキサン-1,4-ジニルジメタノール(2.00 g、13.9 mmol)の無水DCM溶液(60 mL)にDIPEA (2.06 g、16.0 mmol)及び塩化ベンゾイル(1.97 g、14.0 mmol)をAr下で加えた。該混合物をRTで16時間撹拌した後、$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)で希釈した。DCM(3×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：3～1：2)によるシリカゲルで精製し、(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)安息香酸メチルを淡黄色の油として得た(1.51 g、43%)。

【０１９２】

上記物質(0.950 g、3.83 mmol)とDMP(2.12 g、5.0 mmol)とのDCM混合物(30 mL)をRTで1時間撹拌し、白色懸濁液を形成した。ヘキサン(40 mL)を加え、懸濁液をセライトケーキで濾過した。濾液を収集し、真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：4)によるシリカゲルで精製し、(4-ホルミルシクロヘキシル)安息香酸メチルを無色の油として得た(0.50 g、53%)。

【０１９３】

-78℃で冷却された上記物質(0.50 g、2.0 mmol)の無水DCM溶液(10 mL)にDAST (0.80 g、5.0 mmol)をAr下で加え、該混合物を-78℃で30分間撹拌し、次いでRTで5時間撹拌した。該混合物を-78℃に冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)でクエンチした。有機層を収集し、水層をDCM (3×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Et

OAc/ヘキサン、1：10)によるシリカゲルで精製し、(4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)安息香酸メチルを無色の油として得た(0.40 g、75%)。

【０１９４】

上記物質(0.40 g、1.5 mmol)とK_2CO_3(0.45 g、0.33 mmol)とのMeOH混合物(25 mL)を16時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：2)によるシリカゲルで精製し、(4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノールを透明な液として得た(0.21 g、86%)。

【０１９５】

0℃に冷却した上記物質(0.21 g、1.3 mmol)のアセトン溶液(25 mL)に0℃に予冷したCrO_3(0.60 g 6.0 mmol)の2.0M H_2SO_4水溶液(6 mL)を加えた。該混合物を0℃で1時間撹拌した後、RTで16時間撹拌した。その後、イソプロパノール(5 mL)を加え、該混合物をさらに1時間撹拌した。真空下で濃縮した後、該混合物を水(50 mL)で希釈し、DCM(3×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：1～3：1)によるシリカゲルで精製し、4-(ジフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸を白色の固体として得た(0.22 g、96%)。^{1}H NMRは、該固体がシス：トランス=0.32：0.68の比率のシス及びトランス異性体の混合物を含むことを示した。

【０１９６】

4-(ジフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸(0.050 g、0.28 mmol)、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.147 g、0.281 mmol)(Lahav et al J Am Chem Soc 2017,139,14192-14197)、HATU(0.20 g、0.53 mmol)、及びDIPEA(0.11 g、0.85 mmol)のDMF溶液(5 mL)の混合物をRTで16時間撹拌した。該混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を鹹水(2×20 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を精製し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：5～1：3)によるシリカゲルで分離し、((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.13 g、68%)及び((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.055 g、29%)をいずれも白色の固体として得た。ESI MS m/z 684.352 $[M + H]^+$。

【０１９７】

0℃に冷却した((1r,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.14 g、0.20 mmol)の無水Et_2O溶液(10 mL)にLAH(0.050 g、1.3 mmol)をAr下で加え、該混合物を0℃で4時間撹拌した。該反応を水でクエンチし、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。Et_2O(3×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジンを無色の油として得た(0.10 g、73%)。ESI MS m/z 670.372 $[M + H]^+$。

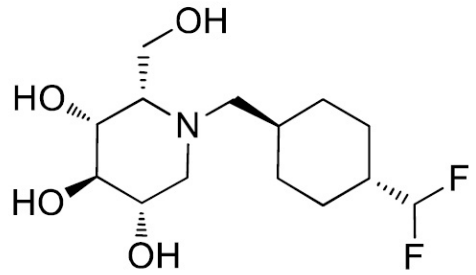
【０１９８】

上記物質(0.10 g、0.15 mmol)、$Pd(OH)_2$/C(重量で20%Pd、0.050 g、0.094 mmol)及び2滴の濃HClのMeOH溶液(15 mL)の混合物を水素及び1気圧下で終夜撹拌した。該混合物をセライトケーキで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5))によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.033 g、72%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 5.75 (td, J = 57.1, 5

.3 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 8H); ESI MS m/z 310.184 $[M + H]^+$。

実施例312

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０１９９】

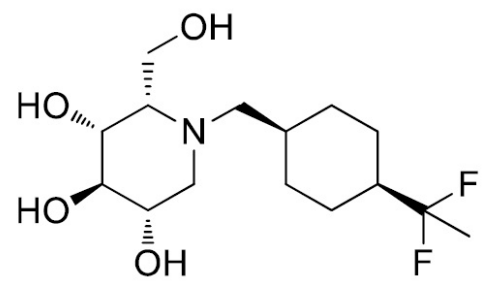
0℃に冷却した((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.25 g、0.37 mmol)の無水THF溶液(10 mL)にLAH(0.050 g、1.3 mmol)をAr下で加え、該混合物を0℃で4時間撹拌した。次に、該反応を水でクエンチし、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。Et_2O(3×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジンを無色の油として得た(0.075 g、30%)。ESI MS m/z 670.377 $[M + H]^+$。

【０２００】

上記物質 (0.075 g、0.11 mmol)、$Pd(OH)_2/C$ (重量で20%Pd、0.050 g、0.094 mmol)、及び2滴の濃HClのMeOH溶液(20 mL)の混合物を水素及び1気圧下で終夜撹拌した。該混合物をセライトケーキで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.021 g、60%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.71 (td, J = 57.1, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 2.65-2.46 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 2H); ESI MS m/z 310.183 $[M + H]^+$。

実施例313

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０２０１】
シス/トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸(3.20 g、20.2 mmol)の無水MeOH溶液(50 mL)に$SOCl_2$(4.8 g、40 mmol)を滴加し、該混合物をRTで4時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を$NaHCO_3$飽和水溶液(40 mL)で希釈した。DCM(3×40 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、透明な液体を得た。該液体を無水DMF(30 mL)に溶解し、0℃に冷却した後、イミダゾール(2.72 g、40.0 mmol)及びTBDMSCl(4.52 g、30.0 mmol)を加えた。RTで16時間撹拌した後、該混合物を鹹水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を鹹水(2×100 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：9)によるシリカゲルで精製し、無色の油を得た。該油をAr下で無水THF(50 mL)に溶解し、該溶液を0℃に冷却した。LAH(1.00 g、26.3 mmol)を数回で加え、該混合物を0℃で1時間撹拌した。湿式硫酸ナトリウム七水和物(50 g)を加えて、反応をクエンチし、懸濁液を30分間撹拌した。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：4～1：2)によるシリカゲルで精製し、シス及びトランス-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)メタノールの混合物を無色の油として得た(4.6 g、88%、3ステップ)。

【０２０２】
-78℃に冷却したDMSO(1.95 g、25.0 mmol)の無水DCM溶液(80 mL)にオキサリル塩化物(1.93 g、15.0 mmol)の無水DCM溶液(20 mL)をAr下で加えた。添加後、該混合物を-78℃で1時間撹拌した後、上記物質(2.58 g、10.0 mmol)の無水DCM溶液(20 mL)を加えた。該混合物を-78℃で1時間撹拌した後、Et_3N(5.4 mL、40 mmol)を加え、該混合物を-78℃で30分間撹拌した後、RTで30分間撹拌した。次いで、該混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)で希釈し、有機層を収集した。水層をDCM(50 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：9)によるシリカゲルで精製し、4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-シクロヘキサンカルバルデヒドを無色の油として得た(2.30 g、90%)。

【０２０３】
0℃に冷却した上記物質(2.30 g、9.00 mmol)の無水THF溶液(40 mL)にMeMgCl (3.0MのTHF溶液、4.0 mL、12 mmol)をAr下で加え、該混合物をRTで16時間撹拌した。該混合物を氷水でクエンチし、NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：4)によるシリカゲルで精製し、1-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)エタノールを無色の油として得た(2.40 g、98%)。

【０２０４】
上記物質(2.40 g、8.80 mmol)とDMP(5.60 g、13.2 mmol)とのDCM混合物(50 mL)をRTで3時間撹拌し、白色懸濁液を形成した。ヘキサン(50 mL)を加え、該懸濁液をセライトケーキで濾過した。濾液を収集し、真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：15～1：6)によるシリカゲルで精製し、1-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)エタノンを無色の油として得た(2.11 g、89%)。

【０２０５】
0℃に冷却した上記物質(2.11 g、7.8 mmol)の無水THF溶液(30 mL)にTBAF (1.0MのTHF溶液、10.0 mL、10.0 mmol)をAr下で加え、該混合物をRTで3時間撹拌した。$NaHCO_3$水溶液(40 mL)で希釈した後、該混合物をEtOAc(2×30 mL)で抽出し、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、2：3～1：1)によるシリカゲルで精製し、1-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)エタノンを透明な液として得た(1.10 g、92%)。

【０２０６】
0℃で冷却された上記物質(1.10 g、7.20 mmol)の無水DCM溶液(25 mL)にDMAP(0.25 g、2.0 mmol)、DIPEA(1.93 g、15.0 mmol)、及びベンゾイル塩化物(1.40 g、10.0 mmol)をAr下で加えた。該混合物をRTで16時間撹拌し、$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)で希釈した。DCM(3×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：6～1：3)によるシリカゲルで精製し、(4-アセチルシクロヘキシル)安息香酸メチルを淡黄色の油として得た(1.85 g、99%)。
【０２０７】
上記物質(1.70 g、6.53 mmol)の無水DCM溶液(15 mL)にDAST (5.74 g、35.9 mmol)をAr下で加え、該混合物をRTで1時間撹拌した後、還流して4日間加熱した。該混合物を-78℃に冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)でクエンチした。DCM (2×50 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：11～1：9)によるシリカゲルで精製し、(4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)安息香酸メチルを淡黄色の油として得た(1.45 g、79%)。
【０２０８】
上記物質(1.45 g、5.13 mmol)とK_2CO_3(1.5 g、11 mmol)とのMeOH混合物(40 mL)を16時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：4～1：2)によるシリカゲルで精製し、(4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メタノールを透明な液として得た(0.85 g、93%)。
【０２０９】
0℃に冷却した上記物質(0.85 g、4.8 mmol)のアセトン溶液(40 mL)に0℃に予冷したCrO_3(1.5 g、15 mmol)の2.0M H_2SO_4水溶液(10 mL)を加えた。該混合物を0℃で1時間撹拌した後、RTで16時間撹拌した。次に、イソプロパノール(5 mL) を加え、該混合物をさらに1時間撹拌した。真空下で濃縮した後、該混合物を水(50 mL)で希釈し、DCM(3×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で蒸発させ、4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキサンカルボン酸を白色の固体として得た(0.90 g、98%)。^{1}H NMRは、該固体がシス：トランス=0.35：0.65の比率のシス及びトランス異性体の混合物を含むことを示した。
【０２１０】
4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキサンカルボン酸(0.192 g、1.00 mmol)及び(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン(0.340 g、0.649 mmol)、HATU(0.46 g、1.2 mmol)、及びDIPEA (0.19 g、1.5 mmol)のDMF混合物(10 mL)をRTで16時間撹拌した。該混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物を鹹水(2×20 mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を精製し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：6～1：4)によるシリカゲルで分離し、 ((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.28 g、62%)及び((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.13 g、29%)をいずれも白色の固体として得た。
【０２１１】
0℃に冷却した((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン- 1-イル)メタノン(0.13 g、0.19 mmol)の無水Et_2O溶液(15 mL)にLAH(0.050 g、1.3 mmol)をAr下で加え、該混合物を0℃で4時間撹拌した。次に、該反応を水でクエンチし、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。Et_2O(3×20 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィ

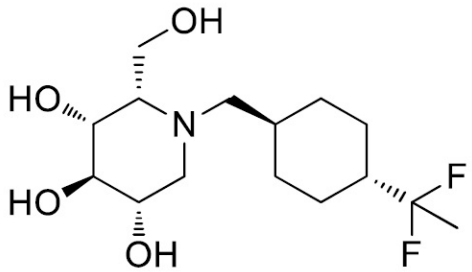
ー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジンを無色の油として得た(0.099 g、76%)。ESI MS m/z 684.385 $[M + H]^+$。

【０２１２】

上記物質 (0.099 g、0.14 mmol)、$Pd(OH)_2/C$(重量で20%Pd、0.050 g、0.094 mmol)、及び2滴の濃HClのMeOH溶液(20 mL)の混合物を水素及び1気圧下で終夜撹拌した。該混合物をセライトケーキで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.034 g、72%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 4.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 13.0, 8.3 Hz, 1H), 2.58-2.38 (m, 3H), 1.85-1.47 (m, 9H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H); ESI MS m/z 324.199 $[M + H]^+$。

実施例314

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール



【０２１３】

0℃に冷却した((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン- 1-イル)メタノン(0.27 g、0.39 mmol)の無水Et_2O溶液(20 mL)にLAH(0.080 g、2.1 mmol)をAr下で加え、該混合物を0℃で4時間撹拌した。該反応を水でクエンチし、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)で希釈した。Et_2O(3×30 mL)で抽出した後、合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：12～1：7)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジンを無色の油として得た(0.23 g、86%)。ESI MS m/z 684.381 $[M + H]^+$。

【０２１４】

上記物質(0.23 g、0.34 mmol)、$Pd(OH)_2/C$(重量で20%Pd、0.080 g、0.15 mmol)、及び3滴の濃HClのMeOH溶液(25 mL)の混合物を水素及び1気圧下で終夜撹拌した。該混合物をセライトで濾過し、濾液を収集し、濃縮乾固した。残留物を1M NH_3のMeOH溶液で中和し、フラッシュクロマトグラフィー(0.5M NH_3のMeOH溶液/DCM、1：5)によるシリカゲルで精製し、(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)-ピペリジン-3,4,5-トリオールを白色の固体として得た(0.092 g、85%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.1 Hz, 1H),

3.67-3.58 (m, 2H). 3.42 (dt, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.57-2.33 (m, 4H), 1.90-1.64 (m, 5H), 1.54 (t, J = 19.4 Hz, 3H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H); ESI MS m/z 324.198 $[M + H]^+$。

【０２１５】

表1に示すように、実施例33～310については、本明細書に概説されるスキーム及び実施例に類似した手順に従って合成した。

生物学的活性

細胞溶解物におけるGBA2の阻害についてのIC_{50}値を測定するアッセイ

【０２１６】

安定なGBA2発現HEK293T細胞を以下のように生成した。以下のプライマー： センス5`---CGC AAA TGG GCG GTA GGC GTG---3`及びアンチセンス5`---TAG TCA GCC ATG GGG CGG AGA ---3`)を使用してPCR増幅ヒトGBA2（GBA2ヌクレオチド受入番号BC011363）をABM Inc.によってpLenti-GIII-CMVにクローニングした。該構築物の精度を配列決定により検証した。HEK293T細胞中において第三世代Virus Packaging Mix（ABMカタログ番号LV053-G074）を使用して、pLenti-GIII-CMVプラスミドにおけるGBA2含有レンチウイルス粒子を調製し、ウイルス粒子懸濁液として供給した。該ウイルス懸濁液をHEK293T細胞の感染に使用した。ヒトGBA2を安定して発現する細胞集団を、活性アッセイ及びウエスタンブロットにより測定されるピューロマイシンを数週間使用して選択した。

【０２１７】

様々な濃度の試験化合物をDMSOで調製し、次いで100 mMクエン酸、1%v/v C10E6を含む200 mMリン酸二ナトリウム(pH 5.5)からなる緩衝液に希釈した。安定なHEK293T過剰発現GBA2細胞株の細胞ホモジネート(0.25 mg/mL)をGCaseの阻害剤(20 μM (6R,7R,8S)-8-エチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6,7-ジオール)と共に氷上で10分間プレインキュベートした。該反応溶液は、20 μLの同緩衝液中の750 μM 4-メチルウンベリフェロン-β-Dグルコピラノシドの5% DMSO溶液、20 μLの(6R,7R,8S)-8-エチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6,7-ジオールで前処理したGBA2細胞ホモジネート、及び20 μLの同緩衝液中の様々な濃度の試験化合物の10% DMSO溶液から構成された。反応中の最終濃度は、0.083 mg/mL GBA2 細胞ホモジネート、250 μM 4-メチルウンベリフェロン-β-Dグルコピラノシド、及び様々な濃度の阻害剤であった。前記阻害剤及びGBA2細胞ホモジネートを共に37℃で5分間プレインキュベートした。基質の添加により反応を開始させ、37℃で20分間進行させて、GBA2活性を評価した。等量(60 μL)の0.5 M NaOH及び0.3 M グリシン(pH 10.5)を加えて反応を停止させた。蛍光は、Biotek Synergy H4プレートリーダーを用いて、励起波長365 nm及び発光波長450 nmで測定した。酵素を加えない又は阻害剤を加えた場合のインキュベーションを使用して、酵素活性のないこと及び酵素活性の最大値をそれぞれ定義した。IC_{50}値は、GraphPad Prismを使用して、応答曲線に対する対数［阻害剤濃度］にデータを当てはめることによって測定した。IC_{50}値は、GBA2活性を50%阻害するのに必要な阻害剤の濃度として算出した。

【０２１８】

試験した本発明の化合物は、GBA2の阻害について0.1 nM～50 μMの範囲のIC_{50}値を示す。

【０２１９】

上記のGBA2阻害アッセイの代表的なデータを表3に示し、ここで、符号"***"は、IC_{50}〈100 nMを示し、符号"**"は、100 nM〈IC_{50}〈1 μMを示し、符号"*"は、1 μM〈IC_{50}〈25 μMを示す。

表3

実施例	名称	GBA2 IC_{50}
1	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
2	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
3	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
4	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
5	2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
6	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
7	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((R)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
8	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-2-フェニルプロピル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
9	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	**
10	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
11	(2R,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
12	(2S,3R,4R,5S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
13	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((1r,4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
14	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***

実施例	名称	GBA2 IC_{50}
15	(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
16	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
17	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
18	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
19	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
20	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
21	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
22	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
23	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェネチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
24	(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
25	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
26	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
27	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***

実施例	名称	GBA2 IC_{50}
28	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
29	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
30	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
31	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
32	(2S,3R,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
311	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
312	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(ジフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
313	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***
314	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)メチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール	***

【０２２０】

本発明は、１つ又は複数の実施形態を記載してきた。しかし、請求項に定義された本発明の範囲を逸脱することなく、多数の変更及び改変を行えることは当業者にとって明白であろう。

【０２２１】

従って、本発明の様々な実施形態が本明細書に開示されているが、当業者の共通の一般知識に従って、本発明の範囲内で多くの適合及び改変を行うことができる。このような改変には、実質的に同じ方法で同じ結果を達成するための、本発明の任意の態様を既知の等価物で置き換えることが含まれる。理解すべきこととして、特定の実施形態は、追加の実施形態を作成するために任意の方法及び任意の数で組み合わせることができ、実施形態の任意の順列及び組み合わせは、文脈が別段に示さない限り、本出願の明細書によって開示されるとみなされるべきである。数値範囲には、範囲を定義する数値が含まれる。本明細書における値の数値範囲の列挙は、範囲内に入る個々の値を個別に参照する簡単な方法として機能することを意図しているに過ぎない。本明細書で別段に示さない限り、各個別の値は、本明細書に個別に記載されているかのように、本明細書に組み込まれる。本発明を

説明する文脈で使用される「a」、「an」及び「the」という用語及び同様の参照物は、本明細書で別段に示さない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形の両方をカバーすると解釈されるべきである。本明細書において、「含む」という言葉は、「含むが、これに限定されない」という語句と実質的に同等であるオープンエンドの用語として使用され、「含む」という言葉は、対応する意味を有する。しかし、理解すべきこととして、「含むこと」又は「含む」という言葉、又は同じ語源を有する変形が本明細書で使用される場合、指定されていない要素、ステップ、又は成分を除外する「・・・からなること」又は「・・・からなる」への変形又は修正、又は、クレームされた発明の基本的及び新規な特徴に実質的に影響を与えないものと共に、特定の材料又は列挙されたステップに限定する「本質的に・・・からなること」又は「本質的に・・・からなる」への変形又は修正も企図される。本明細書における参考文献の引用は、そのような参考文献が本発明に対する先行技術であることを認めるものと解釈されるべきではない。全ての刊行物は、あたかも個々の刊行物が参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に示され、本明細書に完全に記載されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。本発明は、実施例を参照して実質的に前述した全ての実施形態及び変形を含む。

参考資料

1. Grabowski, G.A. Lancet 2008, 372, 1263-1271.
2. Massimo, A. et al. Neurochem Res 2016, 41, 210-20.
3. Woeste, M.A. et al. Front Mol Neurosci 2017, 10, 386.
4. Hayashi, Y. et al. J Biol Chem 2007, 282, 30889-30900.
5. Lahiri, S. et al. Cell Mol Life Sci 2007, 64, 2270-2284.
6. Mutoh, T. et al. CNS Neurol Disord Drug Targets 2006, 5, 375-380.
7. Kim, S. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2018, 115, 798-803.
8. Halmer, R. et al. Cell Physiol Biochem 2014, 34, 111-118.
9. Di Pardo, A. et al. Front Neurosci 2017, 11, 698.
10. Dodge, J.C. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2015, 112, 8100-5.
11. Somogyi, A. et al. Int J Mol Sci 2018, 19, 625.
12. Zervas, M. et al. Curr Biol 2001, 11, 1283-7.
13. Boudewyn, L.C. et al. Neurobiol Dis 2017, 105, 257-270.
14. Ashe, K.M. et al. PLoS One 2011, 6, e21758.
15. Ilan, Y. Am J Physiol-Gast Liver Physiol 2016, 310, G1102-G1117.
16. Marques, A.R. et al. PLoS One 2015, 10, e0135889.
17. Nietupski, J.B. et al. Mol Genet Metab 2012, 105, 621-8.
18. PCT Int. Appl. WO 2017/185010.
19. Mistry, P.K. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2014, 111, 4934-9.
20. Loberto, N. et al. PLoS One 2014, 9, e104763.
21. Margalit, M. et al. J Pharm Exp Ther 2006, 319, 105-110.
22. Margalit, M. et al. Am J Physiol-Gast Liver Physiol 2005, 289, G917-G925.
23. Zigmond, E. et al. Gut 2007, 56, 82-89.
24. Zhang, W. et al. Clin & Exp Immunol 2009, 157, 359-364.
25. Mizrahi, M. et al. J Clin Trans Hepatol 2018, 6, 127-134.
26. Ghisaidoobe, A.T. et al. J Med Chem 2014, 57, 9096-104.
27. Farfel-Becker, T. et al. Dis Model Mech 2011, 4, 746-752.

【配列表】

0007674389000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/454 (2006.01)		A61K	31/454	
A61K 31/4545 (2006.01)		A61K	31/4545	
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506	
A61K 31/5377 (2006.01)		A61K	31/5377	
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/16	
A61P 3/00 (2006.01)		A61P	3/00	
A61P 21/00 (2006.01)		A61P	21/00	
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00	
A61P 25/16 (2006.01)		A61P	25/16	
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	25/28	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	105
C07D 401/06 (2006.01)		C07D	401/06	
C07D 401/10 (2006.01)		C07D	401/10	
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	401/14	
C07D 405/06 (2006.01)		C07D	405/06	
C07D 405/10 (2006.01)		C07D	405/10	
C07D 405/12 (2006.01)		C07D	405/12	
C07D 409/06 (2006.01)		C07D	409/06	
C07D 409/14 (2006.01)		C07D	409/14	
C07D 413/10 (2006.01)		C07D	413/10	
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	413/14	
C07D 417/14 (2006.01)		C07D	417/14	
C12N 9/24 (2006.01)		C12N	9/24	
C12N 9/99 (2006.01)		C12N	9/99	ZNA

カナダ ヴイ５エイ ４ビー５ ブリティッシュ コロンビア、バーナビー、ネルソン ウェイ ８９９９、アレクトス セラピューティックス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ソン、ジャンユ
カナダ ヴイ５エイ ４ビー５ ブリティッシュ コロンビア、バーナビー、ネルソン ウェイ ８９９９、アレクトス セラピューティックス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ボカロ、デビッド ジェー.
カナダ ヴイ５エイ ４ビー５ ブリティッシュ コロンビア、バーナビー、ネルソン ウェイ ８９９９、アレクトス セラピューティックス インコーポレイテッド内

(72)発明者 シュー、イエンシ
カナダ ヴイ５エイ ４ビー５ ブリティッシュ コロンビア、バーナビー、ネルソン ウェイ ８９９９、アレクトス セラピューティックス インコーポレイテッド内

(72)発明者 シュ、ヨンボウ
カナダ ヴイ５エイ ４ビー５ ブリティッシュ コロンビア、バーナビー、ネルソン ウェイ ８９９９、アレクトス セラピューティックス インコーポレイテッド内

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献
国際公開第９１／０３２４２（WO，A１）
特開昭５５－４７６５５（ＪＰ，Ａ）
特開平２－１３１４２５（ＪＰ，Ａ）
特表２００１－５２２８３３（ＪＰ，Ａ）
特開平２－３０６９６２（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５３６５０３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
Ｃ１２Ｎ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）