(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-500344
(P2025-500344A)
(43)公表日　令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/4545(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/137(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/137	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/5375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5375	
Ａ６１Ｋ	*31/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全96頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-537375(P2024-537375)
(86)(22)出願日　令和4年12月20日(2022.12.20)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月19日(2024.8.19)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/086965
(87)国際公開番号　WO2023/118123
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　21216872.8
(32)優先日　令和3年12月22日(2021.12.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　313006625
バイエル・アクチエンゲゼルシヤフト
ドイツ連邦共和国、５１３７３・レーフエルクーゼン、カイザー－ヴイルヘルム－アレー・１
(74)代理人　100114188
弁理士　小野 誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山 賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉 道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森 一輝
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤 健司

最終頁に続く

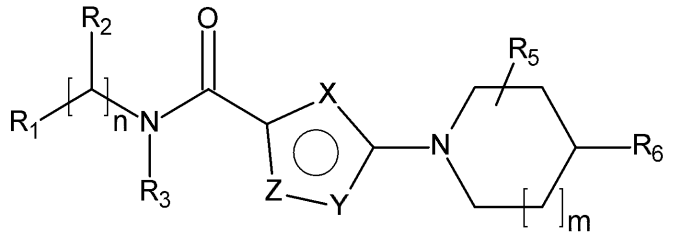
(54)【発明の名称】　睡眠時無呼吸の治療のためのα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストとノルエピネフリン再取込み阻害薬との組合せ

(57)【要約】
本発明は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性睡眠時無呼吸および中枢性睡眠時無呼吸およびびいびきの治療および／または予防のための、ノルアドレナリン再取込み阻害薬およびα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニスト、特に式（Ｉ）の置換複素環式カルボキサミドの組合せに関する。
【選択図】なし

10

20

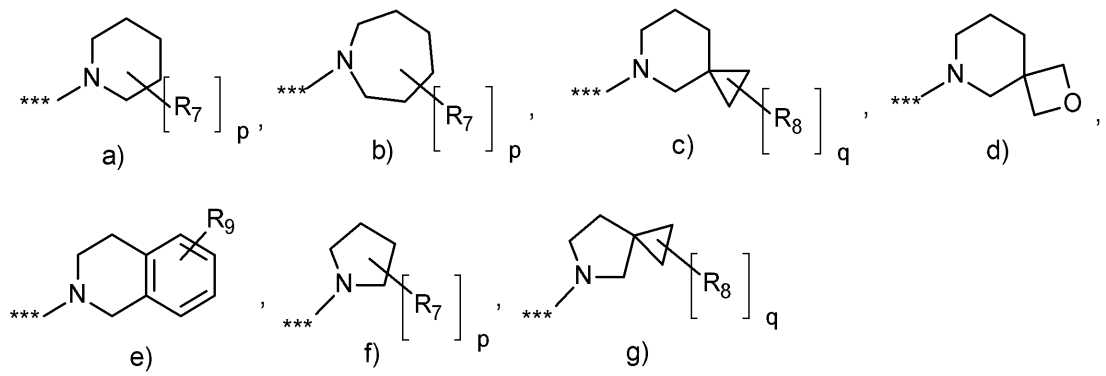
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

〔式中、
Ｘは、Ｓ、ＮまたはＯを表し；
Ｙは、Ｎ、ＳまたはＯを表し、
ここで、Ｘが、Ｓを表す場合、Ｙは、Ｎを表し；
ここで、Ｘが、Ｏを表す場合、Ｙは、Ｎを表し；
Ｚは、ＣＲ$_4$、ＯまたはＮＲ$_4$を表し、
ここで、Ｘが、Ｎを表し、Ｙが、Ｎを表す場合、Ｚは、Ｏを表し；
ここで、Ｘが、Ｓを表す場合、Ｚは、ＣＲ$_4$またはＮＲ$_4$を表し、
Ｒ$_1$は、５員または６員のヘテロアリール、フェニルを表し、
ここで、５～６員のヘテロアリールは、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルコキシ、ハロゲンの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく；
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルコキシは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
ここで、フェニルは、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_5$）－シクロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲンの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく；
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
Ｒ$_2$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルを表し；
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
または
Ｒ$_2$が結合している炭素原子とともに（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルキル環を形成し、
Ｒ$_3$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルを表し、
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
Ｒ$_4$は、ＣＲ$_4$中、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルキル、フェニル、ハロゲンを表し；
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、フェニルは、ハロゲンで置換されていてもよく、
ＮＲ$_4$中、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルキル、フェニルを表し；
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、フェニルは、ハロゲンで置換されていてもよく、
Ｒ$_5$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルコキシ、ハロゲンを表し、
Ｒ$_6$は、式ａ）、ｂ）、ｃ）、ｄ）、ｅ）、ｆ）またはｇ）の基を表し、

【化２】



ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、R_7は、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシ、フェニルを表し、

ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシで置換されていてもよく、ハロゲンで三置換までされていてもよく、

ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシは、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルで置換されていてもよく、ハロゲンで三置換までされていてもよく、

ここで、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよく、ハロゲンで二置換までされていてもよく、

ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシは、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルで置換されていてもよく、ハロゲンで三置換までされていてもよく、

ここで、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルは、ハロゲンで一置換または二置換されていてもよく、

ここで、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシは、ハロゲンで二置換までされていてもよく、

ここで、R_8は、水素またはフッ素を表し、

ここで、R_9は、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、ハロゲンを表し；

ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシで置換されていてもよく、

ｎは、０または１を表し、

ｍは、０、１または２を表し、

ｐは、０、１または２を表し、および

ｑは、０、１または２を表す〕

の化合物

および

ノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

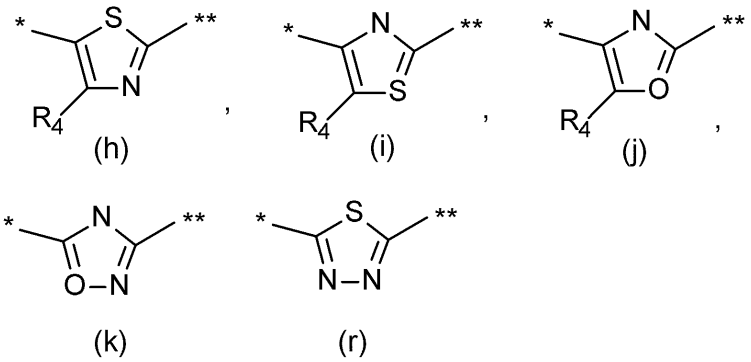
【請求項２】

請求項１に記載の、式（Ｉ）

〔式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ）、ｉ）、ｊ）、ｋ）または（ｒ）を有するように選択され、

【化３】



ここで、＊は、カルボニル基への結合を示し、＊＊は、隣接するピペリジン環の窒素原子への結合を示し、

R_1は、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニル、フェニルを表し、

ここで、ピリジニルは、（C_1－C_2）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、ピラゾリルは、（C_1－C_2）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、チアゾリルは、塩素で置換されていてもよく、

ここで、チエニルは、フッ素で置換されていてもよく、

ここで、フェニルは、（C_1－C_2）－アルキル、（C_3－C_4）－シクロアルキル、メトキシ、シアノ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく；

R_2は、水素、メチルを表し、

または

R_2が結合している炭素原子とともにシクロプロピル環を形成し、

R_3は、水素、（C_1－C_2）－アルキルを表し；

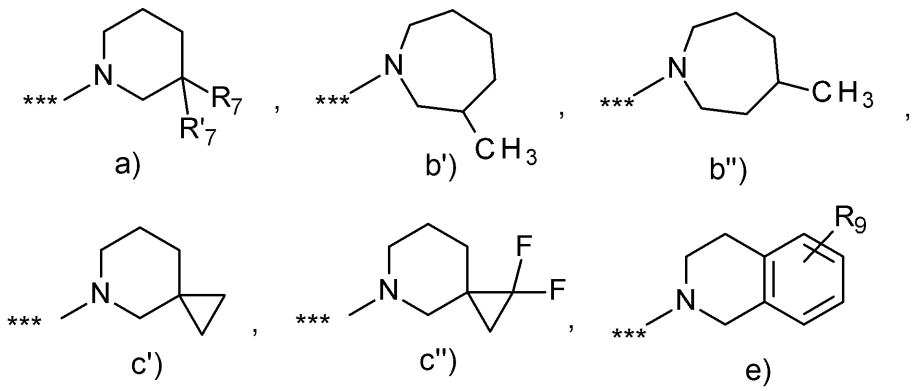
R_4は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、臭素、塩素、フェニルを表し；

ここで、フェニルは、塩素で置換されていてもよく、

R_5は、水素、フッ素を表し；

R_6は、式ａ）、ｂ’）、ｂ’’）、ｃ’）、ｃ’’）またはｅ）の基を表し、

【化４】

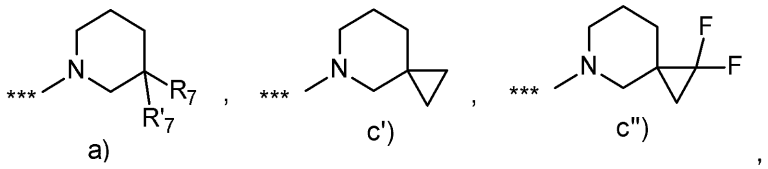


ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、（C_1－C_4）－アルキル、（C_3－C_4）－シクロアルキル、（C_1－C_2）－アルコキシ、（C_3－C_4）－シクロ

アルコキシ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、フェニルを表し、
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、メトキシ、ｎ－ブトキシ、シクロプロピル、シクロブトキシで置換されていてもよく、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、メトキシは、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、
ここで、シクロプロピルは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、
ここで、シクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、ｎ－ブトキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルコキシは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブトキシ、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、および
ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルコキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、Ｒ$_9$は、水素、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、メトキシメチル、フッ素、塩素を表し；
ｎは、０または１を表し、および
ｍは、１または２を表す〕
の化合物
および
ノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。
【請求項３】
Ｘ、ＹおよびＺが、１，３－チアゾリル、１，３－オキサゾリル、または１，２，４－オキサジアゾリルを形成するためにＳ、Ｎ、ＯおよびＣの群から選択され；
Ｒ$_1$が、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；
Ｒ$_2$が、水素またはメチルを表し；
Ｒ$_3$が、水素またはメチルを表し；
Ｒ$_4$が、水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；
Ｒ$_5$が、水素またはフルオロを表し；
Ｒ$_6$が、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、

【化５】



式中、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピル－メトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチル－メトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピル－メトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシまたはフルオロを表し；
ｎが、０または１を表し、
ｍが、１を表し、
および
ノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン、ロルタラミン、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、アメダリンおよびビロックスを含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択され、
または
ノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスベンラファキシン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン、タペンタドール、テニロキサジン、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択される、請求項１または２に記載の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項４】
式（Ｉ）の化合物が、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドからなる群から選択され、
および

ノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン、ロルタラミン、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、アメダリンおよびビロックスを含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択され、
または
ノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスベンラファキシン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン、タペンタドール、テニロキサジン、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択される、請求項１に記載の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項５】

式（Ｉ）の化合物が、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドであり、
および
ノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン、ロルタラミン、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム、タルスプラム、タンダミン、アメダリンおよびビロックスを含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択され、
または
ノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール、デシプラミン、デスベンラファキシン、デクスメチルフェニデート、ジエチルプロピオン、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン、プロトリプチリン、ラダファキシン、タペンタドール、テニロキサジン、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択される、請求項１に記載の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項６】

式（Ｉ）の化合物が、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドであり、
およびノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アトモキセチン、レボキセチンまたはデシプラミンである、請求項１に記載の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項７】

式（Ｉ）の化合物が、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドであり、
およびノルアドレナリン再取込み阻害薬が、アトモキセチンである、請求項１に記載の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項８】

呼吸器障害、睡眠関連呼吸器障害、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防の方法における使用のための、請求項１～７のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項９】

呼吸器障害、睡眠関連呼吸器障害、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための医薬の製造のための、請求項１～７のいずれか一項に記載の組合せの使用。

【請求項１０】

請求項１～７のいずれか一項に記載の組合せを、１つ以上の不活性で、非毒性の薬学的に好適な賦形剤と組み合わせて含む医薬。

【請求項１１】

請求項１～７のいずれか一項に記載の組合せを、ムスカリン受容体アンタゴニスト、５－ＨＴ２受容体アンタゴニスト、セロトニン再取込み阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、利尿剤およびコルチコステロイドからなる群から選択される１つ以上のさらなる活性成分と組み合わせて含む医薬。

【請求項１２】

呼吸器障害、睡眠関連呼吸器障害、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための、請求項１０または１１に記載の医薬。

【請求項１３】

請求項１～７のいずれか一項に定義される少なくとも１つの組合せの有効量、または請求項１０～１２のいずれか一項に定義される医薬の有効量の投与による、ヒトおよび動物における呼吸器障害、睡眠関連呼吸器障害、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防の方法。

【請求項１４】

睡眠関連呼吸障害が、閉塞性睡眠時無呼吸および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきである、請求項８に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための、α２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニスト、特に式（Ｉ）の置換複素環式カルボキサミドとノルエピネフリン（ノルアドレナリン）再取込み阻害薬との組合せに関する。

【背景技術】

【０００２】

<u>発明の背景</u>

閉塞性睡眠時無呼吸（ＯＳＡ）は、上気道の閉塞の反復エピソードを特徴とする睡眠関連呼吸器障害である。呼吸するとき、上気道の開存性は、２つの対向する力の相互作用によって保証される。上気道の筋肉組織の拡張作用は、管腔を収縮させる陰性の管腔内圧に対抗する。横隔膜および他の補助呼吸筋の能動的な収縮は気道内に陰圧を生成し、したがって、呼吸の原動力を構成する。上気道の安定性は、上気道の拡張筋の協調および収縮特性によって実質的に決定される。

【０００３】

ＯＳＡにおける上気道虚脱（Ｕｐｐｅｒ　ａｉｒｗａｙ　ｃｏｌｌａｐｓｅ）は、いくつかの上気道拡張筋の活動の減少のために、睡眠開始時に起こると考えられ、その結果、解剖学的に脆弱な気道を開いた状態に維持することができない。しかしながら、上気道の拡張筋のうち最も重要なものであり、舌下神経によって神経支配される、オトガイ舌筋を含むいくつかの上気道拡張筋は、呼吸刺激に応答して睡眠中の活動を増加させることができ、潜在的に、睡眠開始時にこれらの変化のうちのいくつかに対抗する。ＯＳＡ患者は、頻回の閉塞性無呼吸を伴う睡眠期と比較して、オトガイ舌筋活動がわずか２５～４０％高い無呼吸間隔を有することが観察された（Ｊｏｒｄａｎ　ＡＳ、Ｗｈｉｔｅ　ＤＰ、ＬｏＹＬら、Ａｉｒｗａｙ　ｄｉｌａｔｏｒ　ｍｕｓｃｌｅ　ａｃｔｉｖｉｔｙ　ａｎｄ　ｌｕｎｇ　ｖｏｌｕｍｅ　ｄｕｒｉｎｇ　ｓｔａｂｌｅ　ｂｒｅａｔｈｉｎｇ　ｉｎ　ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ　ｓｌｅｅｐ　ａｐｎｅａ．Ｓｌｅｅｐ　２００９、３２（３）：３

６１－８）。ノルアドレナリンは、舌下運動ニューロン活動の最も強力な神経調節因子の１つである（Ｈｏｒｎｅｒ Ｒ．Ｌ．Ｎｅｕｒｏｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｙｐｏｇｌｏｓｓａｌ ｍｏｔｏｎｅｕｒｏｎｓ ｄｕｒｉｎｇ ｓｌｅｅｐ．Ｒｅｓｐｉｒ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２００８、１６４（１－２）：１７９－１９６）。ノルアドレナリン作動性駆動の減少は、睡眠依存性の舌下運動ニューロン興奮性の減少をもたらし、その結果、上気道拡張筋活動の減少、特に、オトガイ舌筋活動の減少をもたらすと考えられている。

【０００４】

アルファ２Ｃアドレナリン受容体は、中枢ノルアドレナリン作動性ニューロンからのノルアドレナリンの放出を調節し、それらは、ノルアドレナリンのシナプス前フィードバック阻害に関与する自己受容体である（Ｈｅｉｎ Ｌｅｔら、Ｔｗｏ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌｌｙ ｄｉｓｔｉｎｃｔ ａｌｐｈａ ２－ａｄｒｅｎｅｒｇｉｃ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｒｅｇｕｌａｔｅ ｓｙｍｐａｔｈｅｔｉｃ ｎｅｕｒｏｔｒａｎｓｍｉｓｓｉｏｎ Ｎａｔｕｒｅ １９９９、４０２（６７５８）：１８１－１８４）。アルファ２ｃアドレナリン受容体拮抗作用を介した舌下神経の運動ニューロンの活動の増加は、上気道を安定化させ、それらを虚脱および閉塞から保護することができる。さらに、いびきも、上気道の安定化の機構によって抑制することができる(Ｈｏｒｎｅｒ Ｒ．Ｌ．Ｎｅｕｒｏｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｙｐｏｇｌｏｓｓａｌ ｍｏｔｏｎｅｕｒｏｎｓ ｄｕｒｉｎｇ ｓｌｅｅｐ．Ｒｅｓｐｉｒ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２００８、１６４（１－２）：１７９－１９６)。

【０００５】

単純ないびきの場合、上気道の閉塞はない。上気道の狭窄により、吸気および呼気の流速が増加する。これは、弛緩した筋肉と共に、気流中の口及び咽喉の軟組織のばたつきを引き起こす。このわずかな振動が、典型的ないびき音を発生させた。

【０００６】

閉塞性いびき（上気道抵抗症候群、重度のいびき、低呼吸症候群）は、睡眠中の上気道の再発性部分閉塞によって引き起こされる。これは、気道抵抗の増加をもたらし、したがって、著しい胸腔内圧力変動を伴う呼吸の仕事量の増加をもたらす。吸気中の陰性の胸腔内圧の発生は、それによって、ＯＳＡにおける完全な気道閉塞の結果として生じる値に達し得る。心臓、循環および睡眠の質に対する病態生理学的影響は、閉塞性睡眠時無呼吸と同じである。病因は、おそらくＯＳＡと同じである。閉塞性いびきは、しばしばＯＳＡの前兆となる（Ｈｏｌｌａｎｄｔ Ｊ．Ｈ．ら、Ｕｐｐｅｒ ａｉｒｗａｙ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｓｙｎｄｒｏｍｅ（ＵＡＲＳ）－ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ ｓｎｏｒｉｎｇ．ＨＮＯ ２０００、４８（８）：６２８－６３４）。

【０００７】

中枢性睡眠時無呼吸（ＣＳＡ）は、脳機能障害または呼吸調節障害の結果として生じる。ＣＳＡは、睡眠中に呼吸するための駆動の欠如を特徴とし、その結果、換気が不十分または欠如している期間が繰り返され、ガス交換が損なわれる。ＣＳＡにはいくつかの症状があるに。これらは、高度誘発周期性呼吸、特発性ＣＳＡ（ＩＣＳＡ）、麻薬誘発性中枢性無呼吸、肥満低換気症候群（ＯＨＳ）、およびチェーン・ストークス呼吸（ＣＳＢ）が含まれる。様々なタイプのＣＳＡに関与する正確な誘発機構はかなり異なる可能性があるが、睡眠中の不安定な換気駆動が主要な根本的特徴である（Ｅｃｋｅｒｔ Ｄ．Ｊ．ら、Ｃｅｎｔｒａｌ ｓｌｅｅｐ ａｐｎｅａ：Ｐａｔｈｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ．Ｃｈｅｓｔ ２００７、１３１（２）：５９５－６０７）。

【０００８】

ＵＳ２０１８／０２３５９３４Ａ１は、舌下運動ニューロン興奮性を促進するための薬剤を使用して、閉塞性睡眠時無呼吸などの障害を治療するための方法を記載している。舌下運動ニューロン興奮性を促進する薬剤として、中枢ノルアドレナリンニューロンの脱抑制薬および／または刺激薬について記載している。いくつかの実施形態では、中枢ノルアドレナリン作動性ニューロンの脱抑制薬は、ヨヒンビンなどのアルファ２－アドレナリン

受容体アンタゴニストまたはアルファ２－アドレナリン受容体サブタイプＡ（アルファ－２Ａ）アンタゴニストまたはアルファ２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストである。アルファ２－アドレナリン受容体アンタゴニストは、アチパメゾール、ＭＫ－９１２、ＲＳ－７９９４８、ＲＸ８２１００２、［３Ｈ］２－メトキシ－イダゾキサンおよびＪＰ－１３０２からなる群から選択される。

【０００９】

アルファ２Ｃアドレナリン受容体は、Ｇタンパク質共役受容体のファミリーに属する。異なるアルファ１－アドレナリン受容体の他に、３つの異なるアルファ２－アドレナリン受容体サブタイプ（アルファ２Ａ、アルファ２Ｂおよびアルファ２Ｃ）が存在する。それらは、シナプスまたは血液のいずれかに由来する内因性カテコールアミン（エピネフリン、ノルエピネフリン）による刺激に際して、様々な組織におけるいくつかの多様な生理学的効果の媒介に関与する。アルファ２アドレナリン受容体は、主に心血管系および中枢神経系において重要な生理学的役割を果たす。アルファ２Ａ－およびアルファ２Ｃ－アドレナリン受容体は、中枢神経系におけるノルアドレナリンのシナプス前フィードバック阻害に関与する主要な自己受容体である。アルファ２Ｃ－アドレナリン受容体におけるノルアドレナリンの効力および親和性は、アルファ２Ａ－アドレナリン受容体に対するものよりも高い。アルファ２Ｃ－アドレナリン受容体は、ノルアドレナリンの内因性濃度が低い場合にノルアドレナリン放出を阻害し、一方、アルファ２Ａ－アドレナリン受容体は、内因性ノルアドレナリン濃度が高い場合にノルアドレナリン放出を阻害する（Ｕｙｓ Ｍ．Ｍ．ら、Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅｌｙ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ α２Ｃ－Ａｄｒｅｎｏｃｅｐｔｏｒ ｉｎ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ，Ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ，ａｎｄ Ｓｃｈｉｚｏｐｈｒｅｎｉａ－Ｎｅｗ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅ．Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１７年８月１４日；８：１４４．ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｐｓｙｔ．２０１７．００１４４．ｅＣｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ２０１７）。

【００１０】

内因性ノルアドレナリンのレベルを増加させるさらなる機構は、ノルエピネフリントランスポーター（ＮＥＴ）の阻害を介するものである。ノルエピネフリントランスポーターは、ノルアドレナリン作動性ニューロンの原形質膜に位置し、そこでシナプスに放出されたノルエピネフリン（ＮＥ）の取込みを調節する。ＮＥＴタンパク質によるＮＥの再取込みは、シナプスにおけるＮＥの生物学的効果が終結する主要な機構である。ノルエピネフリン再取込み阻害薬は、ＮＥのシナプス利用能を増加させる（Ｚｈｏｕ Ｊ Ｎｏｒｅｐｉｎｅｐｈｒｉｎｅ ｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ．Ｄｒｕｇｓ Ｆｕｔｕｒｅ ２００４ Ｄｅｃ；２９（１２）：１２３５－１２４４）。

【００１１】

ノルアドレナリン再取込み阻害薬は、うつ病および注意欠陥／多動性障害の治療のための薬剤として文献に記載されている（Ｋｅｎｔ Ｊ．Ｍ．ＳＮａＲＩｓ、ＮａＳＳＡｓ、ａｎｄ ＮａＲＩｓ：ｎｅｗ ａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ．Ｌａｎｃｅｔ ２０００ Ｍａｒ １１；３５５（９２０７）：９１１－８，Ｋｒａｔｏｃｈｖｉｌ Ｃ．Ｊ．ら、Ａｔｏｍｏｘｅｔｉｎｅ：ａ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｎｏｒａｄｒｅｎａｌｉｎｅ ｒｅｕｐｔａｋｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ａｔｔｅｎｔｉｏｎ－ｄｅｆｉｃｉｔ／ｈｙｐｅｒａｃｔｉｖｉｔｙ ｄｉｓｏｒｄｅｒ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ ２００３ Ｊｕｌ；４（７）：１１６５－７４）

ＷＯ２０１８／２００７７５およびＷＯ２０１９／１５２４７５には、ノルエピネフリン再取込み阻害薬（ＮＲＩ）およびムスカリン受容体アンタゴニストの投与を含む、被験者が非完全意識状態にある間の咽頭気道筋虚脱に関連する状態、例えば睡眠時無呼吸およびいびきの治療のための組成物が記載されている。

α２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストとしてのア

リールピペラジン、ならびにそれらの調製および医薬としての使用は、ＷＯ０３／０８２８６６Ａ１から知られており、ここで、化合物は、ストレスによって伝播する障害、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、注意欠陥多動性障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、トゥレット症候群、眼瞼痙攣または他の限局性ジストニア、精神病を伴う側頭葉てんかん、薬物誘発性精神病、ハンチントン病、性ホルモンのレベルの変動によって引き起こされる障害、パニック障害、アルツハイマー病または軽度認知障害などの障害の治療に有用であると開示されている。睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療におけるこれらの化合物の使用については何も開示されていない。

【００１２】

ＷＯ２０２１０８９６８３は、アドレナリン受容体ＡＤＲＡ２Ｃの阻害薬としての置換複素環式カルボキサミド、ならびに疾患の治療および／または予防、特に中枢性および閉塞性睡眠時無呼吸、いびきなどの睡眠誘発性呼吸困難を含む呼吸困難の治療および／または予防のためのそれらの使用を記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１３】

【特許文献１】米国特許出願公開第２０１８／０２３５９３４号

【特許文献２】国際公開第２０１８／２００７７５号

【特許文献３】国際公開第２０１９／１５２４７５号

【特許文献４】国際公開第０３／０８２８６６号

【特許文献５】国際公開第２０２１０８９６８３号

【非特許文献】

【００１４】

【非特許文献１】Ｊｏｒｄａｎ　ＡＳ、Ｗｈｉｔｅ　ＤＰ、Ｌｏ　ＹＬら、Ｓｌｅｅｐ　２００９、３２（３）：３６１－８

【非特許文献２】Ｈｏｒｎｅｒ　Ｒ．Ｌ．Ｒｅｓｐｉｒ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ　２００８、１６４（１－２）：１７９－１９６

【非特許文献３】Ｈｅｉｎ　Ｌｅｔら、Ｎａｔｕｒｅ　１９９９、４０２（６７５８）：１８１－１８４

【非特許文献４】Ｈｏｒｎｅｒ　Ｒ．Ｌ．Ｒｅｓｐｉｒ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ　２００８、１６４（１－２）：１７９－１９６

【非特許文献５】Ｈｏｌｌａｎｄｔ　Ｊ．Ｈ．ら、ＨＮＯ　２０００、４８（８）：６２８－６３４

【非特許文献６】Ｅｃｋｅｒｔ　Ｄ．Ｊ．ら、Ｃｈｅｓｔ　２００７、１３１（２）：５９５－６０７

【非特許文献７】Ｕｙｓ　Ｍ．Ｍ．ら、Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ　２０１７年８月１４日；８：１４４．ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｐｓｙｔ．２０１７．００１４４．ｅＣｏｌｌｅｃｔｉｏｎ　２０１７

【非特許文献８】Ｚｈｏｕ　Ｊ、Ｄｒｕｇｓ　Ｆｕｔｕｒｅ　２００４　Ｄｅｃ；２９（１２）：１２３５－１２４４

【非特許文献９】Ｋｅｎｔ　Ｊ．Ｍ．、Ｌａｎｃｅｔ　２０００　Ｍａｒ　１１；３５５（９２０７）：９１１－８

【非特許文献１０】Ｋｒａｔｏｃｈｖｉｌ　Ｃ．Ｊ．ら、Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ　２００３　Ｊｕｌ；４（７）：１１６５－７４

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１５】

ＯＳＡ患者に対する現在のゴールドスタンダードな治療は、持続的気道陽圧（ＣＰＡＰ）である。エアフロ―タービンポンプスプリントによって生成される正の空気流圧は、上

気道を開き、咽頭虚脱の全ての潜在的な原因を逆転させ、それによって、呼吸低下、無呼吸、および睡眠断片化を防止する。残念ながら、ＯＳＡ患者の最大５０人％が、長期間のＣＰＡＰに耐えられない（Ｍ．Ｋｏｈｌｅｒ、Ｄ．Ｓｍｉｔｈ、Ｖ．Ｔｉｐｐｅｔｔら、Ｔｈｏｒａｘ ２０１０ ６５（９）：８２９－３２：Ｐｒｅｄｉｃｔｏｒｓ ｏｆ ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｃｏｍｐｌｉａｎｃｅ ｗｉｔｈ ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ ｐｏｓｉｔｉｖｅ ａｉｒｗａｙ ｐｒｅｓｓ）。したがって、閉塞性睡眠時無呼吸などの睡眠関連呼吸障害の治療および／または予防のための有効な治療薬を見出す必要性が依然として存在する。したがって、本発明の目的は、睡眠関連呼吸障害、例えば閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための有効な治療剤を提供することである。

【００１６】

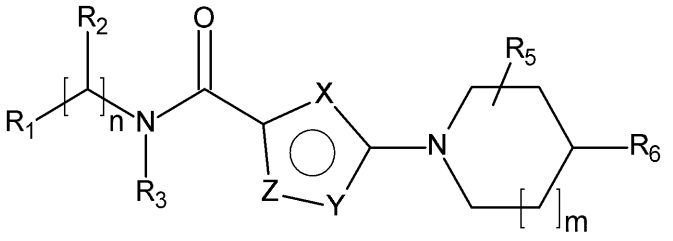
驚くべきことに、α２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストとノルアドレナリン再取込み阻害薬との組合せは、上気道の虚脱性を相乗効果で抑制し、したがって、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防における使用のための薬剤の製造に適していることが今回見出された。α２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストとノルアドレナリン再取込み阻害薬との組合せの相乗作用は、各治療の用量を減らすことを可能にすることが見出された。

【課題を解決するための手段】

【００１７】

本発明は、式（Ｉ）

【化１】



（Ｉ）

【００１８】

〔式中、

Ｘは、Ｓ、ＮまたはＯを表し；

Ｙは、Ｎ、ＳまたはＯを表し、

ここで、Ｘが、Ｓを表す場合、Ｙは、Ｎを表し；

ここで、Ｘが、Ｏを表す場合、Ｙは、Ｎを表し；

Ｚは、ＣＲ４、ＯまたはＮＲ４を表し、

ここで、Ｘが、Ｎを表し、Ｙが、Ｎを表す場合、Ｚは、Ｏを表し；

ここで、Ｘが、Ｓを表す場合、Ｚは、ＣＲ４またはＮＲ４を表し、

Ｒ１は、５員または６員のヘテロアリール、フェニルを表し、

ここで、５～６員のヘテロアリールは、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、ハロゲンの群から互いに独立して選択される１～２個の置換基で置換されていてもよく；

ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、

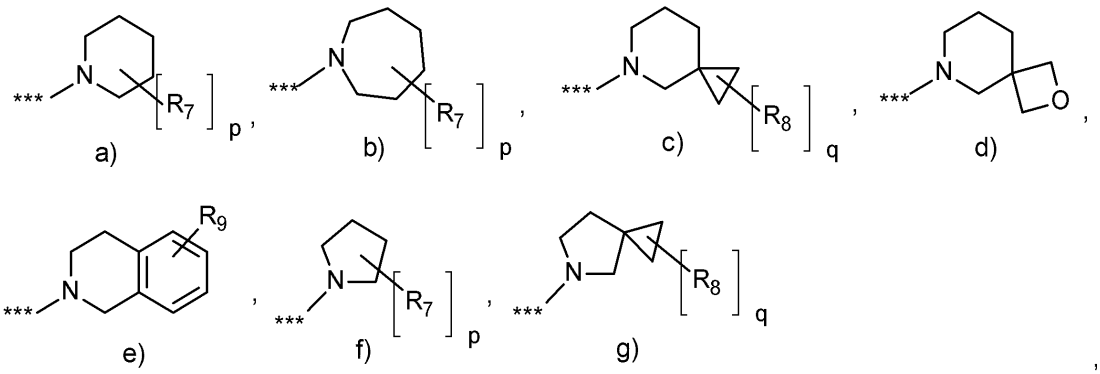
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、

ここで、フェニルは、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３－Ｃ５）－シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲンの群から互いに独立して選択される１～２個の置換基で置換されていてもよく；

ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、

Ｒ２は、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルを表し；
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
または
Ｒ２が結合している炭素原子とともに（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル環を形成し、
Ｒ３は、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルを表し、
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
Ｒ４は、ＣＲ４中、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル、フェニル、ハロゲンを表し；
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、フェニルは、ハロゲンで置換されていてもよく、
ＮＲ４中、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル、フェニルを表し；
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、ハロゲンで三置換までされていてもよく、フェニルは、ハロゲンで置換されていてもよく、
Ｒ５は、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、ハロゲンを表し、
Ｒ６は、式ａ）、ｂ）、ｃ）、ｄ）、ｅ）、ｆ）またはｇ）の基を表し、

【化２】



【００１９】
ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
ここで、Ｒ７は、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシ、フェニルを表し、
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシで置換されていてもよく、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシは、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルで置換されていてもよく、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよく、ハロゲンで二置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシは、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルで置換されていてもよく、ハロゲンで三置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキルは、ハロゲンで一置換または二置換されていてもよく、
ここで、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシは、ハロゲンで二置換までされていてもよく、
ここで、Ｒ８は、水素またはフッ素を表し、
ここで、Ｒ９は、水素、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキル、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシ、

ハロゲンを表し；
　　ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、（Ｃ１－Ｃ４）－アルコキシで置換されていてもよく、
　ｎは、０または１を表し、
　ｍは、０、１または２を表し、
　ｐは、０、１または２を表し、および
　ｑは、０、１または２を表す〕
の化合物
および
ノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
　本発明の化合物は、式（Ｉ）に包含され、以下に記載される化合物がすでに塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でない場合、式（Ｉ）の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物であり、式（Ｉ）に包含され、以下に記載される式の化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物であり、ならびに式（Ｉ）に包含され、実施例として以下に挙げられる化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。
【００２１】
　本発明の化合物は同様に、式（Ｉ）の化合物のＮ－オキシドおよびＳ－オキシドならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。
【００２２】
　本発明における好ましい塩は、本発明による化合物の生理学的に許容される塩である。また、それ自体は医薬用途に適していないが、例えば、本発明の化合物の単離、精製または貯蔵に使用することができる塩も包含される。
【００２３】
　本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩は例えば、鎖または環中に十分に塩基性の窒素原子を有する本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸との酸付加塩または「鉱酸」、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、重硫酸、リン酸または硝酸との酸付加塩、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ショウノウ酸、ケイ皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、３－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチン酸、３－フェニルプロピオン酸、ピバリン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、イタコン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、Ｄ－グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸またはチオシアン酸などの有機酸との酸付加塩である。
【００２４】
　さらに、本発明の十分に酸性の化合物の別の好適な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属、例えば、カルシウム、マグネシウムもしくはストロンチウム塩、またはアルミニウム塩または亜鉛塩、またはアンモニアから誘導されるアンモニウム塩もしくは１～２０個の炭素原子を有する第一級、第二級もしくは第三級アミン、例えば、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、プロカイン、ジベンジルアミ

ン、Ｎ－メチルモルホリン、アルギニン、リシン、１，２－エチレンジアミン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルグルカミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルグルカミン、Ｎ－エチルグルカミン、１，６－ヘキサンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、２－アミノ－１，３－プロパンジオール、３－アミノ－１，２－プロパンジオール、４－アミノ－１，２，３－ブタントリオールから誘導されるアンモニウム塩、または１～２０個の炭素原子を有する第四級アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ（ｎ－プロピル）アンモニウムイオン、テトラ（ｎ－ブチル）アンモニウム、Ｎ－ベンジル－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウム、コリンまたはベンザルコニウムとの塩である。

【００２５】

当業者は、特許請求される化合物の酸付加塩が多くの公知の方法のいずれかを介して、化合物と好適な無機または有機酸との反応によって調製されることが可能であることをさらに認識するであろう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩が種々の公知の方法を介して本発明の化合物を好適な塩基と反応させることによって調製される。

【００２６】

本発明は、本発明の化合物の全ての可能な塩を、単一の塩として、または任意の比の前記塩の任意の混合物として含む。

【００２７】

本明細書において、特に、本発明の中間体および実施例の合成のための実験セクションにおいて、化合物が対応する塩基または酸との塩形態として言及される場合、それぞれの調製および／または精製プロセスによって得られる前記塩形態の正確な化学量論組成は、ほとんどの場合、未知である。別段の指定がない限り、「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」、または「ｘＨＣｌ」、「ｘCF_3COOH」、「ｘNa^+」などの塩に関する化学名または構造式の接尾辞は例えば、塩形態を意味し、この塩の化学量論は特定されていない。これは、合成中間体またはその実施例化合物もしくは塩が記載された調製および／または精製プロセスによって、溶媒和物、例えば水和物として得られた場合にも同様に当てはまる。

【００２８】

溶媒和物は、本発明において、溶媒分子との配位によって固体または液体状態で錯体を形成する本発明による化合物の形態として記載される。水和物は、配位が水とのものである溶媒和物の特定の形態である。本発明において好ましい溶媒和物は、水和物である。

【００２９】

本発明の化合物は、それらの構造に応じて、異なる立体異性体形態で、すなわち立体配置異性体の形態で、または適切であれば立体配座異性体（アトロプ異性体の場合を含むエナンチオマーおよび／またはジアステレオマー）として存在し得る。したがって、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにそれらのそれぞれの混合物を包含する。エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーのこのような混合物から、既知の方法で立体異性的に均質な成分を単離することが可能である。この目的のためにクロマトグラフィー法、特にアキラルまたはキラル分離相でのＨＰＬＣクロマトグラフィーを使用することが好ましい。中間体または最終生成物としてのカルボン酸の場合、キラルアミン塩基を使用するジアステレオマー塩を介して分離することも可能である。

【００３０】

本発明において、「エナンチオマーに関して純粋である」という用語は、キラル中心の絶対配置に関して問題の化合物が９５％超、好ましくは９８％超のエナンチオマー過剰率で存在するという効果を意味すると理解される。エナンチオマー過剰率ｅｅは、ここでは以下の式を用いてキラル相でのＨＰＬＣ分析クロマトグラムを評価することによって計算される：

【数１】

$$ee = \left| \frac{\text{エナンチオマー1(面積百分率)- エナンチオマー2(面積百分率)}}{\text{エナンチオマー1(面積百分率)+ エナンチオマー2(面積百分率)}} \right| \times \quad 100\%$$

【００３１】
本発明の化合物が互変異性形態で存在し得る場合、本発明は、全ての互変異性形態を包含する。
【００３２】
本発明はまた、本発明の化合物の全ての好適な同位体変異体を包含する。本発明による化合物の同位体変種はここでは本発明による化合物内の少なくとも１つの原子が同じ原子番号の別の原子と交換されているが、通常または主に自然界に存在する原子質量とは異なる原子質量を有する化合物を意味すると理解される（「非天然画分（ｕｎｎａｔｕｒａｌ ｆｒａｃｔｉｏｎ）」）。「非天然画分」という表現は、その自然の存在比（ｎａｔｕｒａｌ ｆｒｅｑｕｅｎｃｙ）よりも高いそのような同位体の画分を意味すると理解される。これに関連して使用される同位体の自然の存在比は、「Ｉｓｏｔｏｐｉｃ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ １９９７」、Ｐｕｒｅ Ａｐｐｌ．Ｃｈｅｍ．、７０（１）、２１７－２３５、１９９８を参照されたい。本発明による化合物に組み込むことができる同位体の例は水素、炭素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、例えば、^{2}Ｈ（重水素）、^{3}Ｈ（トリチウム）、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{33}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、^{36}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{82}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{129}Ｉおよび^{131}Ｉの同位体である。本発明による化合物の特定の同位体変異体、特に、１つ以上の放射性同位体が組み込まれているものは例えば、体内での作用機序または活性成分の分配の試験に有利であり得る；比較的容易な調製可能性および検出可能性のため、特に、^{3}Ｈまたは^{14}Ｃ同位体で標識された化合物はこのために好適である。加えて、同位体、例えば重水素の取込みは、化合物のより大きな代謝安定性の結果として、特定の治療上の利益、例えば体内での半減期の延長または必要とされる活性用量の減少をもたらし得る；したがって、本発明の化合物のそのような修飾もまた、おそらく、本発明の好ましい実施形態を構成し得る。本明細書で特定される障害の治療および／または予防に関して、一般式（Ｉ）の化合物の同位体変異体は、好ましくは重水素を含有する（「一般式（Ｉ）の重水素含有化合物」）。^{3}Ｈまたは^{14}Ｃのような１つ以上の放射性同位体が組み込まれている、一般式（Ｉ）の化合物の同位体変異体は例えば、薬剤および／または基質組織分布研究において有益である。それらの容易な組み込み性および検出性のために、これらの同位体が特に好ましい。^{18}Ｆまたは^{11}Ｃのような陽電子放出同位体を、一般式（Ｉ）の化合物に組み込むことができる。一般式（Ｉ）の化合物のこれらの同位体変異体は、インビボイメージング用途での使用に好適である。一般式（Ｉ）の重水素含有および^{13}Ｃ含有化合物はマススペクトロメトリー分析における前臨床または臨床研究の範囲内で使用することができる（Ｈ．Ｊ．Ｌｅｉｓら、Ｃｕｒｒ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９９８、２、１３１）。本発明の化合物の同位体変異体は、それぞれの試薬および／または出発化合物の対応する同位体修飾を使用することによって、当業者に公知の一般的に使用される方法によって、例えば、さらに下に記載される方法および実施例に記載される手順によって調製することができる。
【００３３】
一般式（Ｉ）の化合物の同位体変異体は一般に、試薬を試薬の同位体変異体、好ましくは重水素含有試薬と置き換えることによって、本明細書に記載のスキームおよび／または実施例に記載されるように、当業者に公知のプロセスによって調製することができる。所望の重水素化部位によれば、場合によっては、D_2Oからの重水素を化合物に直接的に、またはそのような化合物の合成に使用することができる試薬に組み込むことができる（Ｅｓａｋｉら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、２００６、６２、１０９５４；Ｅｓａｋｉら、Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．、２００７、１３、４０５２）。光化学的重水素化およびトリチウム化法も記載されている（Ｙ．Ｙ．Ｌｏｈら、Ｓｃｉｅｎｃｅ １０．１１２６／ｓｃｉ

ｅｎｃｅ．ａａｐ９６７４（２０１７））。重水素を分子に組み込むための別の有用な試薬は、重水素ガスである。重水素を取り込むための迅速な経路は、オレフィン結合（Ｈ．Ｊ．Ｌｅｉｓら、Ｃｕｒｒ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９９８、２、１３１；Ｊ．Ｒ．Ｍｏｒａｎｄｉら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９６９、３４（６）、１８８９）およびアセチレン結合（Ｎ．Ｈ．Ｋｈａｎ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、１９５２、７４（１２）、３０１８；Ｓ．Ｃｈａｎｄｒａｓｅｋｈａｒら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、２０１１、５２、３８６５）の触媒重水素化である。官能基を含む炭化水素中の水素の重水素との直接交換のために、重水素ガスの存在下で金属触媒（すなわち、Ｐｄ、ＰｔおよびＲｈ）を使用することも可能である（Ｊ．Ｇ．Ａｔｋｉｎｓｏｎら、米国特許第３９６６７８１号）。種々の重水素化試薬および合成単位は例えば、Ｃ／Ｄ／Ｎ　Ｉｓｏｔｏｐｅｓ、Ｑｕｅｂｅｃ、Ｃａｎａｄａ；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｉｓｏｔｏｐｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｃ．、Ａｎｄｏｖｅｒ、ＭＡ、ＵＳＡ；およびＣｏｍｂｉＰｈｏｓ　Ｃａｔａｌｙｓｔｓ、Ｉｎｃ．、Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ、ＮＪ、ＵＳＡのような会社から市販されている。重水素－水素交換に関する先行技術に関するさらなる情報は例えば、Ｈａｎｚｌｉｋら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９９０、５５、３９９２－３９９７；Ｒ．Ｐ．Ｈａｎｚｌｉｋら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．、１９８９、１６０、８４４；Ｐ．Ｊ．Ｒｅｉｄｅｒら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９８７、５２、３３２６－３３３４；Ｍ．Ｊａｒｍａｎら、Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ、１９９３、１６（４）、６８３－６８８；Ｊ．Ａｔｚｒｏｄｔら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．、Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００７、４６、７７４４；Ｋ．Ｍａｔｏｉｓｈｉら、２０００、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ、Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．、１５１９－１５２０；Ｋ．Ｋａｓｓａｈｕｎら、ＷＯ２０１２／１１２３６３に見出され得る。

【００３４】

用語「一般式（Ｉ）の重水素含有化合物」は、一般式（Ｉ）の化合物であって、１個以上の水素原子が１個以上の重水素原子で置き換えられており、一般式（Ｉ）の化合物における全ての重水素化位置における重水素の存在比が重水素の自然の存在比（約０．０１５％）よりも高い、一般式（Ｉ）の化合物として定義される。より詳細には一般式（Ｉ）の重水素含有化合物において、一般式（Ｉ）の化合物中の全ての重水素化位置における重水素の存在比はこの位置またはこれらの位置において、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％または８０％より高く、好ましくは９０％、９５％、９６％または９７％より高く、さらにより好ましくは９８％または９９％より高い。全ての重水素化位置における重水素の存在比は、他の重水素化位置における重水素の存在比とは無関係であることが明らかであろう。

【００３５】

一般式（Ｉ）の化合物への１個以上の重水素原子の選択的取込みは、物理化学的特性（例えば、酸性度［Ａ．Ｓｔｒｅｉｔｗｉｅｓｅｒら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、１９６３、８５、２７５９；Ｃ．Ｌ．Ｐｅｒｒｉｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、２００７、１２９、４４９０］、塩基性度［Ｃ．Ｌ．Ｐｅｒｒｉｎ　ら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、２００３、１２５、１５００８；Ｃ．Ｌ．Ｐｅｒｒｉｎ　ｉｎ　Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ｐｈｙｓｉｃａｌ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、４４、１４４；Ｃ．Ｌ．Ｐｅｒｒｉｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、２００５、１２７、９６４１］、親油性［Ｂ．Ｔｅｓｔａら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．、１９８４、１９（３）、２７１］）および／または分子の代謝プロファイルを変更することが可能であり、親化合物と代謝物の比率または生成される代謝物の量に変化を引き起こす。そのような変化は、特定の治療上の利益をもたらし得、したがって、特定の状況下で好ましい。代謝物の比率が変化する代謝および代謝スイッチングの速度の低下が報告されている（Ｄ．Ｊ．Ｋｕｓｈｎｅｒら、Ｃａｎ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、１９９９、７７、７９；Ａ．Ｅ．Ｍｕｔｌｉｂら、Ｔｏｘｉｃｏｌ．Ａｐｐｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、２０００、１６９、１０２）。親化合物および代謝産物への曝露におけるこれらの変化は、一般式（Ｉ）の重水素含有化合物の薬力学、耐容性および有効性に関して重要な結果を有

し得る。場合によっては、重水素置換によって、望ましくない代謝物または有毒な代謝物の生成が低減または排除され、所望の代謝物の生成が促進される（例えば、ネビラピン：Ａ．Ｍ．Ｓｈａｒｍａら、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．、２０１３、２６、４１０；Ｕｅｔｒｅｃｈｔら、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｉｎ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ、２００８、２１、９、１８６２；エファビレンツ：Ａ．Ｅ．Ｍｕｔｌｉｂら、Ｔｏｘｉｃｏｌ．Ａｐｐｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、２０００、１６９、１０２）。他の場合には、重水素化の主な効果が全身クリアランスの速度を低下させることである。その結果、化合物の生物学的半減期が増加する。潜在的な臨床的有益性には、ピークレベルの低下およびトラフレベルの上昇を伴って、同様の全身曝露を維持する能力が含まれる。これは、特定の化合物の薬物動態学的／薬力学的関係に依存して、より低い副作用および増強された効力をもたらし得る。インディプロン（Ａ．Ｊ．Ｍｏｒａｌｅｓら、Ａｂｓｔｒａｃｔ ２８５、Ｔｈｅ １５ｔｈ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｘｅｎｏｂｉｏｔｉｃｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ、Ｏｃｔｏｂｅｒ １２－１６、２００８）、ＭＬ－３３７（Ｃ．Ｊ．Ｗｅｎｔｈｕｒら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０１３、５６、５２０８）、およびオダナカチブ（Ｋ．Ｋａｓｓａｈｕｎら、ＷＯ２０１２／１１２３６３）は、この重水素効果の例である。全身クリアランスの速度を変化させることなく、代謝の速度の低下が薬物の曝露の増加をもたらす、さらに他のケースが報告されている（例えば、ロフェコキシブ：Ｆ．Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒら、Ａｒｚｎｅｉｍ．Ｆｏｒｓｃｈ．Ｄｒｕｇ．Ｒｅｓ．、２００６、５６、２９５；テラプレビル：Ｆ．Ｍａｌｔａｉｓら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２００９、５２、７９９３）。この効果を示す重水素化薬物は投薬必要量を減少させることができ（例えば、所望の効果を達成するために、より少ない投薬回数またはより少ない投薬量）、および／またはより低い代謝物負荷を生じることができる。

【００３６】

一般式（Ｉ）の化合物は、代謝のための複数の潜在的な攻撃部位を有し得る。物理化学的特性および代謝プロファイルに対する上記の効果を最適化するために、１つまたは複数の重水素－水素交換の特定のパターンを有する一般式（Ｉ）の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式（Ｉ）の重水素含有化合物の重水素原子は、炭素原子に結合しており、および／または例えばチトクロムＰ$_{450}$のような代謝酵素の攻撃部位である一般式（Ｉ）の化合物のそれらの位置に位置している。

【００３７】

本発明はさらに、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。用語「プロドラッグ」とは、本明細書ではそれ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、体内に存在する間に、例えば代謝経路または加水分解経路によって本発明の化合物に変換される化合物を指す。

【００３８】

本発明において、特に明記しない限り、置換基は以下のように定義される：

本発明におけるアルキルは、特定の数の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基である。例としては：メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、１－メチルプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、１－エチルプロピル、１－メチルブチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、ｎ－ヘキシル、１－メチルペンチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、３，３－ジメチルブチル、１－エチルブチル、２－エチルブチル、１，４－ジメチルペンチル、４，４－ジメチルペンチルおよび１，４，４－トリメチルペンチルが挙げられる。

【００３９】

本発明におけるアルコキシは、特定された炭素原子の特定の数を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ基である。例としては：メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、１－メチルプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられる。

【００４０】

本発明におけるシクロアルコキシは、特定された炭素原子の特定の数を有する環状アルコキシ基である。例としては：シクロプロポキシまたはシクロブトキシが挙げられる。

【００４１】

本発明におけるシクロアルキルまたは炭素環は、全部で３～８個の環原子を有する単環式、多環式またはスピロ環式、好ましくは単環式または二環式の飽和炭素環である。単環式飽和炭素環は、同義的にシクロアルキルと称される。例としては：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、スピロ［２．３］ヘキシル、スピロ［２．４］ヘプチル、スピロ［２．５］オクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［４．１．０］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、トリシクロ［３．３．１．１３，７］デシルが挙げられる。３～５個の炭素原子を有する単環式シクロアルキルが好ましい。例としては：シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルが挙げられる。

【００４２】

本発明における、５員または６員のヘテロアリールは、全部で５または６個の環原子を有する単環式芳香族複素環（ヘテロ芳香族）であり、一連のＮ、Ｏおよび／またはＳからの最大３個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有し、環炭素原子を介して、または場合により環窒素原子を介して結合している。例としては：フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはピラジニルが挙げられる。

【００４３】

一般に、特に明記しない限り、ヘテロアリール基は、全ての可能な異性体形態、例えば、互変異性体および分子の残りの部分への結合点に関する位置異性体を含む。したがって、ピリジルという用語は非限定的な例として、２－ピリジル、３－ピリジルおよび４－ピリジルを包含し、またはチエニルという用語は、２－チエニルおよび３－チエニルを包含する。

【００４４】

本発明におけるハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。塩素またはフッ素が好ましい。

【００４５】

本発明の化合物中の基が置換されている場合、基は、別段の指定がない限り、一置換または多置換されていてもよい。本発明において、２回以上出現する全ての基は、互いに独立して定義される。本発明の化合物中の基が置換されている場合、基は、別段の指定がない限り、一置換または多置換されていてもよい。１個の置換基または２個の同一もしくは異なる置換基による置換が好ましい。

【００４６】

本発明において、用語「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「治療すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」は、疾患、状態、障害、傷害もしくは健康問題、またはそのような状態および／もしくはそのような状態の症状の発症、経過もしくは進行の抑制、遅延、チェック、緩和、減弱、制限、低減、抑制、忌避もしくは治癒を含む。「治療（ｔｈｅｒａｐｙ）」という用語は、本明細書では「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語と同義であると理解される。

【００４７】

「予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」、「予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｘｉｓ）」および「排除（ｐｒｅｃｌｕｓｉｏｎ）」という用語は、本発明において同義的に使用され、疾患、状態、障害、傷害または健康問題を発症する、経験する、苦しむ、または有するリスク、またはそのような状態および／またはそのような状態の症状の発症または進行の回避または減少を意味する。

【００４８】

疾患、状態、障害、傷害または健康問題の治療または予防は、部分的または完全であり得る。

【００４９】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、

Ｘは、ＳまたはＮを表し；

Ｙは、Ｎ、ＳまたはＯを表し、

ここで、Ｘが、Ｓを表す場合、Ｙは、Ｎを表し；

Ｚは、ＣＲ$_4$、ＮまたはＯを表し、

ここで、Ｘが、Ｎを表し、Ｙが、Ｎを表す場合、Ｚは、Ｏを表し；

ここで、Ｘが、Ｓを表す場合、Ｚは、ＮまたはＣＲ$_4$を表し、

Ｒ$_1$は、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニル、フェニルを表し、

ここで、ピリジニルは、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、ピラゾリルは、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、チアゾリルは、フッ素、塩素の群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、チエニルは、フッ素、塩素の群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、フェニルは、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルキル、メトキシ、シアノ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく；

Ｒ$_2$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルキルを表し、

または

Ｒ$_2$が結合している炭素原子とともにシクロプロピル環を形成し、

Ｒ$_3$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルキルを表し；

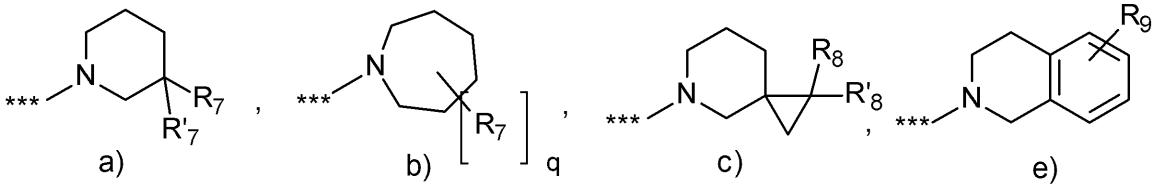
Ｒ$_4$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルキル、トリフルオロメチル、臭素、塩素、フェニルを表し；

ここで、フェニルは、ハロゲンで置換されていてもよく、

Ｒ$_5$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルキル、メトキシ、フッ素を表し；

Ｒ$_6$は、式ａ）、ｂ）、ｃ）またはｅ）の基を表し、

【化３】



【００５０】

ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、Ｒ$_7$またはＲ’$_7$は、互いに独立して、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルコキシ、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルコキシ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、フェニルを表し、

ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキルは、メトキシ、ｎ－ブトキシ、シクロプロピル、シクロブトキシで置換されていてもよく、フッ素で二置換までされていてもよく、

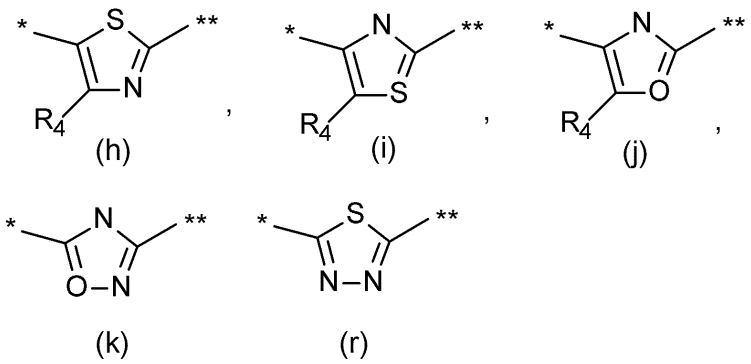
ここで、メトキシは、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、

ここで、シクロプロピルは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、
ここで、シクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、ｎ－ブトキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルコキシは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブトキシ、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、および
ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$）－シクロアルコキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、Ｒ$_8$またはＲ’$_8$は、互いに独立して、水素またはフッ素を表し、
ここで、Ｒ$_9$は、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$）－アルコキシ、メトキシエチル、フッ素、塩素を表し；
ｎは、０または１を表し、および
ｍは、１または２を表し、
ｑは、０または２を表す〕
の化合物
および
アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン（Ｅｓｒｅｂｏｘｅｔｉｎｅ）、ロルタラミン（Ｌｏｒｔａｌａｍｉｎｅ）、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム（Ｔａｌｏｐｒａｍ）、タルスプラム（Ｔａｌｓｕｐｒａｍ）、タンダミン、アメダリンおよびビロックス（Ｖｉｌｏｘ）を含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
または
アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール（Ｃｉｃｌａｚｉｎｄｏｌ）、デシプラミン、デスベンラファキシン（Ｄｅｓｖｅｎｌａｆａｘｉｎｅ）、デクスメチルフェニデート（Ｄｅｘｍｅｔｈｉｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ）、ジエチルプロピオン（Ｄｉｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎ）、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン（Ｌｅｖｏｍｉｌｎａｃｉｐｒａｎ）、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン（Ｎｅｆａｚｏｄｏｎｅ）、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン（Ｐｈｅｎｄｉｍｅｔｒａｚｉｎｅ）、プロトリプチリン（Ｐｒｏｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、ラダファキシン（Ｒａｄａｆａｘｉｎｅ）、タペンタドール（Ｔａｐｅｎｔａｄｏｌ）、テニロキサジン（Ｔｅｎｉｌｏｘａｚｉｎｅ）、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

【００５１】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）
〔式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ）、ｉ）、ｊ）、ｋ）または（ｒ）を有するように選択され、

【化４】



【００５２】

式中、＊は、カルボニル基への結合を示し、＊＊は、隣接するピペリジン環の窒素原子への結合を示し、および

R_1は、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニル、フェニルを表し、

ここで、ピリジニルは、（C_1－C_2）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、ピラゾリルは、（C_1－C_2）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、チアゾリルは、塩素で置換されていてもよく、

ここで、チエニルは、フッ素で置換されていてもよく、

ここで、フェニルは、（C_1－C_2）－アルキル、（C_3－C_4）－シクロアルキル、メトキシ、シアノ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく；

R_2は、水素、メチルを表し、

または

R_2が結合している炭素原子とともにシクロプロピル環を形成し、

R_3は、水素、（C_1－C_2）－アルキルを表し；

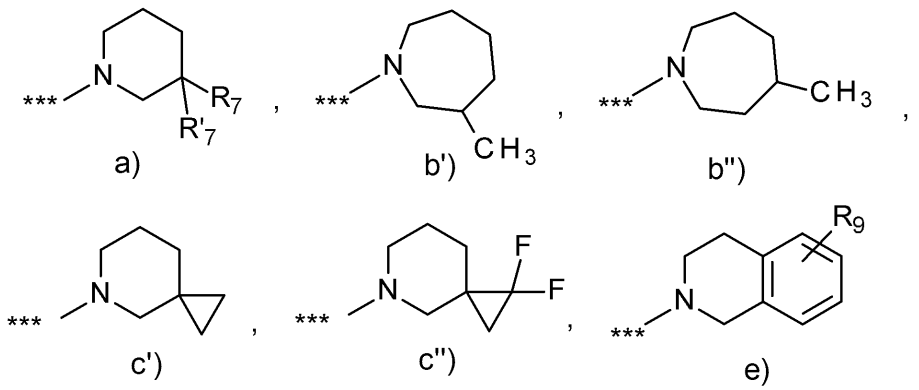
R_4は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、臭素、塩素、フェニルを表し；

ここで、フェニルは、塩素で置換されていてもよく、

R_5は、水素、フッ素を表し；

R_6は、式ａ）、ｂ’）、ｂ’’）、ｃ’）、ｃ’’）またはｅ）の基を表し、

【化５】



【００５３】

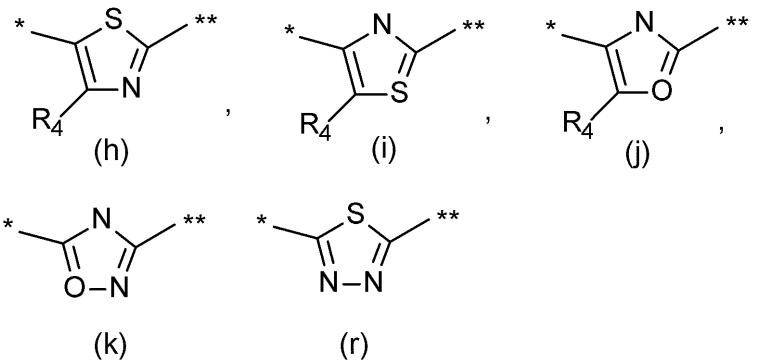
ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、（C_1－C_4）－アルキル、（C_3－C_4）－シクロアルキル、（C_1－C_2）－アルコキシ、（C_3－C_4）－シクロアルコキシ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、フェニルを表し、
ここで、（C_1－C_4）－アルキルは、メトキシ、ｎ－ブトキシ、シクロプロピル、シクロブトキシで置換されていてもよく、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、メトキシは、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、
ここで、シクロプロピルは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、
ここで、シクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、ｎ－ブトキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、（C_1－C_2）－アルコキシは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブトキシ、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、および
ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、（C_3－C_4）－シクロアルコキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、
ここで、R_9は、水素、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、メトキシメチル、フッ素、塩素を表し；
ｎは、０または１を表し、および
ｍは、１または２を表す〕
の化合物
および
アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン（Ｅｓｒｅｂｏｘｅｔｉｎｅ）、ロルタラミン（Ｌｏｒｔａｌａｍｉｎｅ）、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム（Ｔａｌｏｐｒａｍ）、タルスプラム（Ｔａｌｓｕｐｒａｍ）、タンダミン、アメダリンおよびビロックス（Ｖｉｌｏｘ）を含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬、
または
アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール（Ｃｉｃｌａｚｉｎｄｏｌ）、デシプラミン、デスベンラファキシン（Ｄｅｓｖｅｎｌａｆａｘｉｎｅ）、デクスメチルフェニデート（Ｄｅｘｍｅｔｈｉｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ）、ジエチルプロピオン（Ｄｉｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎ）、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン（Ｌｅｖｏｍｉｌｎａｃｉｐｒａｎ）、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン（Ｎｅｆａｚｏｄｏｎｅ）、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン（Ｐｈｅｎｄｉｍｅｔｒａｚｉｎｅ）、プロトリプチリン（Ｐｒｏｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、ラダファキシン（Ｒａｄａｆａｘｉｎｅ）、タペンタドール（Ｔａｐｅｎｔａｄｏｌ）、テニロキサジン（Ｔｅｎｉｌｏｘａｚｉｎｅ）、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

【００５４】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）
〔式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ）、ｉ）、ｊ）、ｋ）または（ｒ）を有するように選択され、

【化６】



【００５５】

式中、＊は、カルボニル基への結合を示し、＊＊は、隣接するピペリジン環の窒素原子への結合を示し、および

R_1は、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニル、フェニルを表し、

ここで、ピリジニルは、（C_1－C_2）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、ピラゾリルは、（C_1－C_2）－アルキル、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、チアゾリルは、塩素で置換されていてもよく、

ここで、チエニルは、フッ素で置換されていてもよく、

ここで、フェニルは、（C_1－C_2）－アルキル、（C_3－C_4）－シクロアルキル、メトキシ、シアノ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチルの群から選択される互いに独立した１～２個の置換基で置換されていてもよく；

R_2は、水素、メチルを表し、

または

R_2が結合している炭素原子とともにシクロプロピル環を形成し、

R_3は、水素、（C_1－C_2）－アルキルを表し；

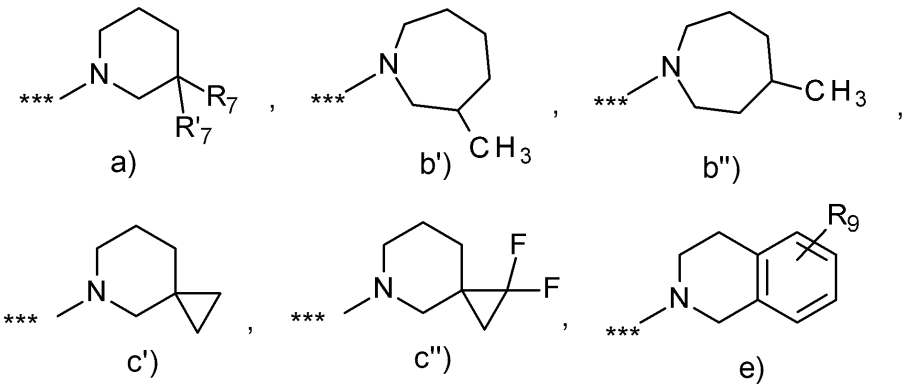
R_4は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、臭素、塩素、フェニルを表し；

ここで、フェニルは、塩素で置換されていてもよく、

R_5は、水素、フッ素を表し；

R_6は、式ａ）、ｂ’）、ｂ’’）、ｃ’）、ｃ’’）またはｅ）の基を表し、

【化７】



【００５６】

ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、（C_1－C_4）－アルキル、（

Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルキル、（Ｃ１－Ｃ２）－アルコキシ、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、フェニルを表し、

ここで、（Ｃ１－Ｃ４）－アルキルは、メトキシ、ｎ－ブトキシ、シクロプロピル、シクロブトキシで置換されていてもよく、フッ素で二置換までされていてもよく、

ここで、メトキシは、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、

ここで、シクロプロピルは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、

ここで、シクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、

ここで、ｎ－ブトキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、

ここで、（Ｃ１－Ｃ２）－アルコキシは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブトキシ、トリフルオロメチルで置換されていてもよく、および

ここで、シクロプロピルおよびシクロブチルは、フッ素で二置換までされていてもよく、

ここで、（Ｃ３－Ｃ４）－シクロアルコキシは、フッ素で二置換までされていてもよく、

ここで、Ｒ９は、水素、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、メトキシメチル、フッ素、塩素を表し；

ｎは、０または１を表し、および

ｍは、１または２を表す〕

の化合物

および

アトモキセチンの組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

【００５７】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、１，３－チアゾリル、１，３－オキサゾリルまたは１，２，４－オキサジアゾリルを形成するためにＳ、Ｎ、ＯおよびＣの群から選択され、

Ｒ１は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；

Ｒ２は、水素またはメチルを表し；

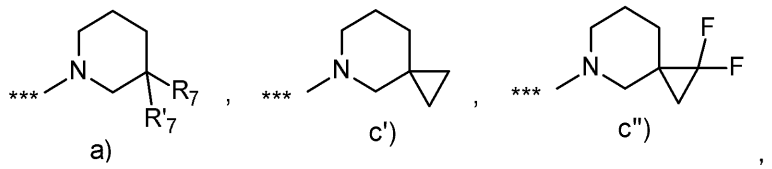
Ｒ３は、水素またはメチルを表し；

Ｒ４は、水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；

Ｒ５は、水素またはフルオロを表し；

Ｒ６は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、

【化８】



【００５８】

式中、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピル－メトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチル－メトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピル－メトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシまたはフルオロを表し；

ｎは、０または１を表し、

ｍは、１を表す〕

の化合物

および

ノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

【００５９】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、１，３－チアゾリル、１，３－オキサゾリルまたは１，２，４－オキサジアゾリルを形成するためにＳ、Ｎ、ＯおよびＣの群から選択され、

R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；

R_2は、水素またはメチルを表し；

R_3は、水素またはメチルを表し；

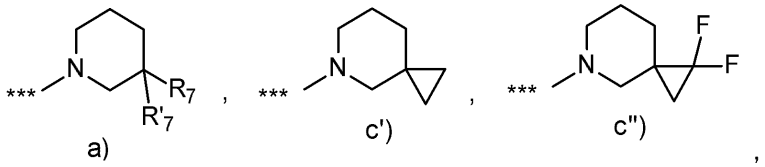
R_4は、水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；

ここで、フェニルは、クロロで置換されていてもよく、

R_5は、水素またはフルオロを表し；

Ｒ$_6$は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、

【化９】



,

【００６０】

ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、Ｒ$_7$またはＲ’$_7$は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピル－メトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチル－メトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピル－メトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシまたはフルオロを表し；

ｎは、０または１を表し、

ｍは、１を表す〕

の化合物

および

アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン（Ｅｓｒｅｂｏｘｅｔｉｎｅ）、ロルタラミン（Ｌｏｒｔａｌａｍｉｎｅ）、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム（Ｔａｌｏｐｒａｍ）、タルスプラム（Ｔａｌｓｕｐｒａｍ）、タンダミン、アメダリンおよびビロックス（Ｖｉｌｏｘ）を含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬

または

アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール（Ｃｉｃｌａｚｉｎｄｏｌ）、デシプラミン、デスベンラファキシン（Ｄｅｓｖｅｎｌａｆａｘｉｎｅ）、デクスメチルフェニデート（Ｄｅｘｍｅｔｈｉｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ）、ジエチルプロピオン（Ｄｉｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎ）、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン（Ｌｅｖｏｍｉｌｎａｃｉｐｒａｎ）、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン（Ｎｅｆａｚｏｄｏｎｅ）、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン（Ｐｈｅｎｄｉｍｅｔｒａｚｉｎｅ）、プロトリプチリン（Ｐｒｏｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、ラダファキシン（Ｒａｄａｆａｘｉｎｅ）、タペンタドール（Ｔａｐｅｎｔａｄｏｌ）、テニロキサジン（Ｔｅｎｉｌｏｘａｚｉｎｅ）、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬

の組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

【００６１】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、１，３－チアゾリル、１，３－オキサゾリルまたは１，２，４－オキサジアゾリルを形成するためにＳ、Ｎ、ＯおよびＣの群から選択され、

Ｒ$_1$は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；

Ｒ$_2$は、水素またはメチルを表し；

Ｒ$_3$は、水素またはメチルを表し；

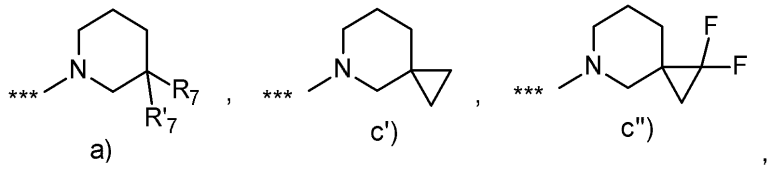
Ｒ$_4$は、水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；

ここで、フェニルは、クロロで置換されていてもよく、

Ｒ$_5$は、水素またはフルオロを表し；

Ｒ$_6$は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、

【化１０】



【００６２】

ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、Ｒ$_7$またはＲ’$_7$は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピル－メトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチル－メトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピル－メトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシまたはフルオロを表し；

ｎは、０または１を表し、

ｍは、１を表す〕

の化合物

および

アトモキセチンまたは４－ヒドロキシアトモキセチンの組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

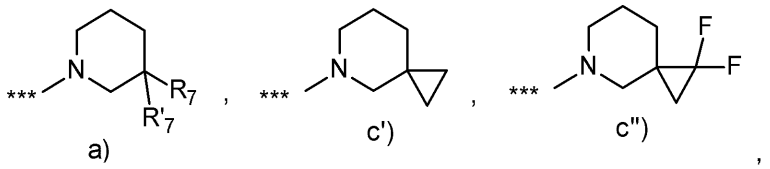
【００６３】

本発明のさらなる実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、

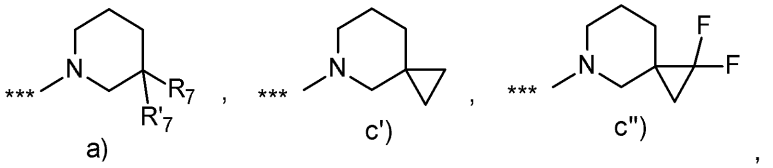
Ｘ、ＹおよびＺは、１，３－チアゾリル、１，３－オキサゾリルまたは１，２，４－オ

キサジアゾリルを形成するためにＳ、Ｎ、ＯおよびＣの群から選択され、
　R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；
　R_2は、水素またはメチルを表し；
　R_3は、水素またはメチルを表し；
　R_4は、水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；
　　ここで、フェニルは、クロロで置換されていてもよく、
　R_5は、水素またはフルオロを表し；
　R_6は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、
【化１１】



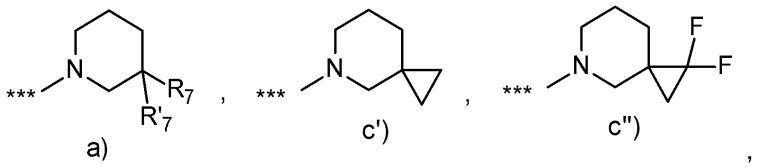
【００６４】
　　ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
　　ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピル－メトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチル－メトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピル－メトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシまたはフルオロを表し；
　ｎは、０または１を表し、
　ｍは、１を表す〕
の化合物
および
アトモキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。
【００６５】
　本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）
〔式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、１，３－チアゾリル、１，３－オキサゾリルまたは１，２，４－オキサジアゾリルを形成するためにＳ、Ｎ、ＯおよびＣの群から選択され、
R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；
R_2は、水素またはメチルを表し；
R_3は、水素またはメチルを表し；
R_4は、水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；
ここで、フェニルは、クロロで置換されていてもよく、
R_5は、水素またはフルオロを表し；
R_6は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、
【化１２】



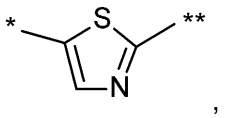
【００６６】
ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピル－メトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチル－メトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピル－メトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシまたはフルオロを表し；
ｎは、０または１を表し、
ｍは、１を表す〕
の化合物
および
レボキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。
【００６７】
本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、１，３－チアゾリル、１，３－オキサゾリルまたは１，２，４－オキサジアゾリルを形成するためにＳ、Ｎ、ＯおよびＣの群から選択され、
R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；
R_2は、水素またはメチルを表し；
R_3は、水素またはメチルを表し；
R_4は、水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルを表し；
ここで、フェニルは、クロロで置換されていてもよく、
R_5は、水素またはフルオロを表し；
R_6は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、
【化１３】



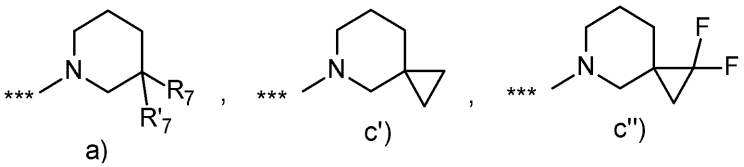
【００６８】
ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピル－メトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチル－メトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピル－メトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシまたはフルオロを表し；
ｎは、０または１を表し、
ｍは、１を表す〕
の化合物
および
デシプラミンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。
【００６９】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）
〔式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ’）を有するように選択され、
【化１４】



(h')

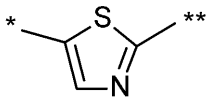
【００７０】
Ｒ$_1$は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；
Ｒ$_2$は、水素またはメチルを表し；
Ｒ$_3$は、水素を表し；
Ｒ$_5$は、水素またはフッ素を表し；
Ｒ$_6$は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、
【化１５】



a) c') c'')

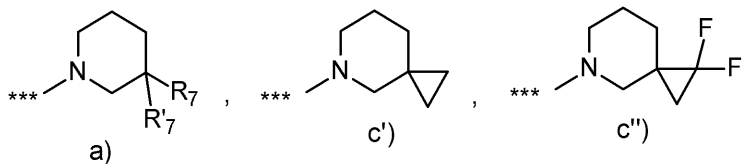
【００７１】
ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
ここで、Ｒ$_7$またはＲ’$_7$は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルメトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、フルオロを表し；
ｎは、０または１を表し、および

ｍは、１を表す〕
の化合物
および
ノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、
およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。
【００７２】
本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）
〔式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ’）を有するように選択され、
【化１６】



(h')

【００７３】
R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；
R_2は、水素またはメチルを表し；
R_3は、水素を表し；
R_5は、水素またはフッ素を表し；
R_6は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、
【化１７】



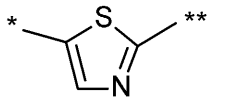
a)　　c')　　c'')

【００７４】
ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルメトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，

３－ジフルオロシクロブチルメトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、フルオロを表し；
　ｎは、０または１を表し、および
　ｍは、１を表す〕
の化合物
および
アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン（Ｅｓｒｅｂｏｘｅｔｉｎｅ）、ロルタラミン（Ｌｏｒｔａｌａｍｉｎｅ）、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム（Ｔａｌｏｐｒａｍ）、タルスプラム（Ｔａｌｓｕｐｒａｍ）、タンダミン、アメダリンおよびビロックス（Ｖｉｌｏｘ）を含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
または
アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール（Ｃｉｃｌａｚｉｎｄｏｌ）、デシプラミン、デスベンラファキシン（Ｄｅｓｖｅｎｌａｆａｘｉｎｅ）、デクスメチルフェニデート（Ｄｅｘｍｅｔｈｉｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ）、ジエチルプロピオン（Ｄｉｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎ）、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン（Ｌｅｖｏｍｉｌｎａｃｉｐｒａｎ）、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン（Ｎｅｆａｚｏｄｏｎｅ）、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン（Ｐｈｅｎｄｉｍｅｔｒａｚｉｎｅ）、プロトリプチリン（Ｐｒｏｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、ラダファキシン（Ｒａｄａｆａｘｉｎｅ）、タペンタドール（Ｔａｐｅｎｔａｄｏｌ）、テニロキサジン（Ｔｅｎｉｌｏｘａｚｉｎｅ）、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

【００７５】

　本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）
〔式中、
　Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ’）を有するように選択され、
【化１８】



,

(h')

【００７６】

　R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－ク

ロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；

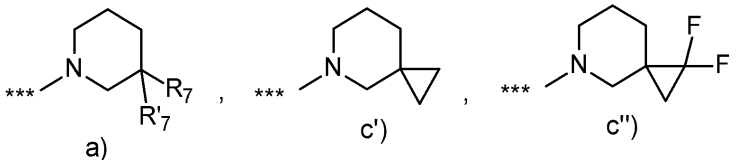
R_2は、水素またはメチルを表し；

R_3は、水素を表し；

R_5は、水素またはフッ素を表し；

R_6は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、

【化１９】



【００７７】

ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルメトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、フルオロを表し；

ｎは、０または１を表し、および

ｍは、１を表す〕

の化合物

および

アトモキセチンまたは４－ヒドロキシアトモキセチンの組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

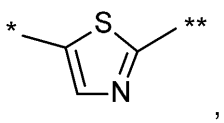
【００７８】

本発明のさらなる実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ’）を有するように選択され、

【化２０】



(h')

【００７９】

R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ

－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；

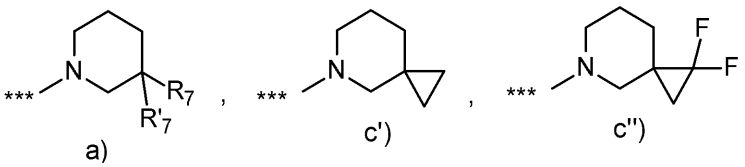
Ｒ$_2$は、水素またはメチルを表し；

Ｒ$_3$は、水素を表し；

Ｒ$_5$は、水素またはフッ素を表し；

Ｒ$_6$は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、

【化２１】



【００８０】

ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、Ｒ$_7$またはＲ’$_7$は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルメトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、フルオロを表し；

ｎは、０または１を表し、および

ｍは、１を表す〕

の化合物

および

アトモキセチンの組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

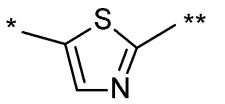
【００８１】

本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）

〔式中、

Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ’）を有するように選択され、

【化２２】



(h')

【００８２】

Ｒ$_1$は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；

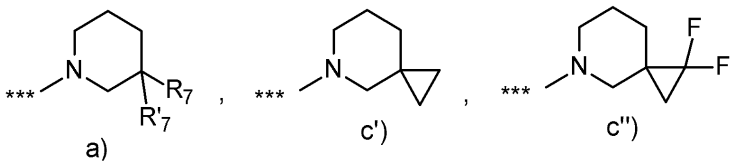
Ｒ$_2$は、水素またはメチルを表し；

Ｒ$_3$は、水素を表し；

Ｒ$_5$は、水素またはフッ素を表し；

Ｒ$_6$は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、

【化２３】



a) c') c'')

【００８３】

ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、

ここで、Ｒ$_7$またはＲ’$_7$は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルメトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、フルオロを表し；

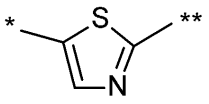
ｎは、０または１を表し、および

ｍは、１を表す〕

の化合物

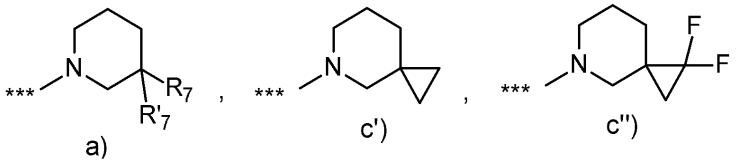
および

レボキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。
【００８４】
本発明のさらなる一実施形態は、式（Ｉ）
〔式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ’）を有するように選択され、
【化２４】



(h')

【００８５】
R_1は、ピリジニル、２－エチルピリジニル、４，６－ジメチルピリジニル、３，５－ジフルオロピリジニル、３－フルオロピリジニル、４－トリフルオロメチルピリジニル、６－トリフルオロメチルピリジニル、５－クロロ－３－フルオロピリジニル、３－クロロ－５－フルオロピリジニル、３－メチルピリジニル、４－メチルピリジニル、６－メチルピリジニル、３－クロロピリジニル、５－クロロピリジニル、６－トリフルオロメトキシピリジニル、フェニル、２－メチルフェニル、３－メチルフェニル、４－メチルフェニル、３－メトキシフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロフェニル、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、３－ヒドロキシフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル、５－フルオロ－２－メトキシフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、２－クロロ－５－フルオロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－シアノ－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピルフェニル、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾリル、５－クロロ－１，３－チアゾリル、５－フルオロ－２－チエニルを表し；
R_2は、水素またはメチルを表し；
R_3は、水素を表し；
R_5は、水素またはフッ素を表し；
R_6は、式ａ）、ｃ’）またはｃ’’）の基を表し、
【化２５】



a) c') c'')

【００８６】
ここで、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、
ここで、R_7またはR'_7は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルメトキシメチル、シクロブチルオキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、２，２－ジフルオロシクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、３，３－ジフルオロシクロブチルオキシ、フルオロメチルシクロプロ

ピルメトキシ、ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシ、フルオロを表し；
　ｎは、０または１を表し、および
　ｍは、１を表す〕
の化合物
および
デシプラミンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。
【００８７】
　本発明の好ましい一実施形態は、式（Ｉ）の化合物としてのＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（フルオロメチル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－エチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサ

ミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（４－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロ－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１

，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－３－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｓ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（フルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（｛［１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３，３－ジメチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメトキシ）［

１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロブチルオキシ）メチル］－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛４－［（３Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル］アゼパン－１－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（６－メチルピリジン－３－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［３－フルオロブチル］オキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（３－｛［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］メチル｝［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－４－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メトキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２，５－ジフルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－ヒドロキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（２Ｒ）－２－フェニルプロピル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－

カルボキサミド、Ｎ－（２－シクロプロピルフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－イソプロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｓ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｒ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｓ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｒ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルオキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）オキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾ

ール－５－カルボキサミド、４－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－ブロモ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－プロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－シクロプロピル－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｓ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｒ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ギ酸－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２－フルオロエチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｓ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｒ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－フェニル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００８８】

本発明の好ましい一実施形態は、式（Ｉ）の化合物としてのＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

２－［３－（シクロプロピルメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（フルオロメチル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－エチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（４－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリ

ジン－２－イル）メチル］－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロ－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－３－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロ

ピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｓ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（フルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（｛［１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３，３－ジメチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロブチルオキシ）メチル］－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛４－［（３Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル］アゼパン－１－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（６－メチルピリジン－３－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフル

オロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［３－フルオロブチル］オキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（３－｛［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］メチル｝［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－４－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メトキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２，５－ジフルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－ヒドロキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（２Ｒ）－２－フェニルプロピル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－シクロプロピルフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カ

ルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－イソプロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｓ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｒ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｓ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｒ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルオキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）オキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－ブロモ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－プロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－シクロプロピル－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｓ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾー

ル－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｒ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ギ酸－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２－フルオロエチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｓ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｒ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－フェニル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
および
アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン（Ｅｓｒｅｂｏｘｅｔｉｎｅ）、ロルタラミン（Ｌｏｒｔａｌａｍｉｎｅ）、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム（Ｔａｌｏｐｒａｍ）、タルスプラム（Ｔａｌｓｕｐｒａｍ）、タンダミン、アメダリンおよびビロックス（Ｖｉｌｏｘ）を含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
または
アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール（Ｃｉｃｌａｚｉｎｄｏｌ）、デシプラミン、デスベンラファキシン（Ｄｅｓｖｅｎｌａｆａｘｉｎｅ）、デクスメチルフェニデート（Ｄｅｘｍｅｔｈｉｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ）、ジエチルプロピオン（Ｄｉｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎ）、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン（Ｌｅｖｏｍｉｌｎａｃｉｐｒａｎ）、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン（Ｎｅｆａｚｏｄｏｎｅ）、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン（Ｐｈｅｎｄｉｍｅｔｒａｚｉｎｅ）、プロトリプチリン（Ｐｒｏｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、ラダファキシン（Ｒａｄａｆａｘｉｎｅ）、タペンタドール（Ｔａｐｅｎｔａｄｏｌ）、テニロキサジン（Ｔｅｎｉｌｏｘａｚｉｎｅ）、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００８９】

本発明の好ましい一実施形態は、式（Ｉ）の化合物としてのＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（フルオロメチル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－エチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３－メチルピリ

ジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（４－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロ－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－

カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－３－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｓ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（フルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（｛［１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３，３－ジメチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロブチルオキシ）メチル］－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛４－［（

３Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル］アゼパン－１－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（６－メチルピリジン－３－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［３－フルオロブチル］オキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（３－｛［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］メチル｝［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－４－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メトキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２，５－ジフルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－ヒドロキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（２Ｒ）－２－フェニルプロピル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－シクロプロピルフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’

－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－イソプロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｓ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｒ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｓ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｒ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルオキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）オキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－ブロモ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－プロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、

４－シクロプロピル－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｓ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｒ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ギ酸－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２－フルオロエチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｓ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｒ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－フェニル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
および
アトモキセチンまたは４－ヒドロキシアトモキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９０】

本発明の好ましい一実施形態は、式（Ｉ）の化合物としてのＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（フルオロメチル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チ

アゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－エチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（４－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３

－クロロ－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－３－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｓ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］

－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（フルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（｛［１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３，３－ジメチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロブチルオキシ）メチル］－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛４－［（３Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル］アゼパン－１－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（６－メチルピリジン－３－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［３－フルオロブチル］オキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（３－｛［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］メチル｝［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－４－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）［１，４’－ビ

ピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メトキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２，５－ジフルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－ヒドロキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（２Ｒ）－２－フェニルプロピル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－シクロプロピルフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－イソプロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｓ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｒ）－４－メチルアゼパン－１－イル

）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｓ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｒ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルオキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）オキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－ブロモ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－プロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－シクロプロピル－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｓ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｒ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ギ酸－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２－フルオロエチル

）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｓ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｒ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（３－フェニル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド

および

アトモキセチンの組合せ、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９１】

本発明の好ましい一実施形態は、式（Ｉ）の化合物としてのＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（フルオロメチル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジ

ン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－エチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（４－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロ－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－（ジ

フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－３－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｓ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（フルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チ

アゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（｛［１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３，３－ジメチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロブチルオキシ）メチル］－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛４－［（３Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル］アゼパン－１－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（６－メチルピリジン－３－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［３－フルオロブチル］オキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（３－｛［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］メチル｝［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－４－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メトキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２，５－ジフルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－ヒドロキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（２Ｒ）－２－フェニルプロピル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビ

ピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－シクロプロピルフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－イソプロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｓ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｒ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｓ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｒ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルオキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）オキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５

－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－ブロモ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－プロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－シクロプロピル－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｓ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｒ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ギ酸－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２－フルオロエチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｓ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｒ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－

２－（３－フェニル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
および
レボキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９２】
本発明の好ましい一実施形態は、式（Ｉ）の化合物としてのＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（フルオロメチル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）メチル］－４－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－５－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（ジフルオロメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－エチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－

カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（４－メチルピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－クロロ－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］メチル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－メチルベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（ジフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（フルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛

（３Ｓ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－３－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ｅｎｔ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ），（３’Ｓ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（フルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（｛［１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３，３－ジメチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピ

ペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロブチルオキシ）メチル］－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛４－［（３Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル］アゼパン－１－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（６－メチルピリジン－３－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（｛［３－フルオロブチル］オキシ｝メチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（３－｛［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］メチル｝［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３－フルオロピリジン－４－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－メトキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２，５－ジフルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－ヒドロキシベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（２Ｒ）－２－フェニルプロピル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（４－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル

）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－シクロプロピルフェニル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（３－クロロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）エチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－（２－エチルピリジン－４－イル）－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｓ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｓ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛（３Ｒ）－３－［（シクロブチルオキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－イソプロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｓ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［４－（（４Ｒ）－４－メチルアゼパン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｓ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－｛（３Ｒ）－３－［（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［３－（シクロブチルオキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）オキシ］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－オキサゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロプロピルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－｛３－［（シクロプロピルメトキシ）メチル］［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル｝－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カ

ルボキサミド、Ｎ－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－２－［（３Ｒ）－３’－フルオロ－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－ブロモ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－プロピル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－シクロプロピル－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｓ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（（３Ｒ）－３－エトキシ［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｓ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［（３Ｒ）－３－（シクロブチルメトキシ）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、ギ酸－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［３－（２－フルオロエチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－４－エチル－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｓ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（３Ｒ）－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－（３－フェニル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
およびデシプラミンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９３】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド

、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドからなる群から選択される式（Ｉ）の化合物
およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９４】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドからなる群から選択される式（Ｉ）の化合物
および
アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン（Ｅｓｒｅｂｏｘｅｔｉｎｅ）、ロルタラミン（Ｌｏｒｔａｌａｍｉｎｅ）、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム（Ｔａｌｏｐｒａｍ）、タルスプラム（Ｔａｌｓｕｐｒａｍ）、タンダミン、アメダリンおよびビロックス（Ｖｉｌｏｘ）を含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
または
アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール（Ｃｉｃｌａｚｉｎｄｏｌ）、デシプラミン、デスベンラファキシン（Ｄｅｓｖｅｎｌａｆａｘｉｎｅ）、デクスメチルフェニデート（Ｄｅｘｍｅｔｈｉｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ）、ジエチルプロピオン（Ｄｉｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎ）、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン（Ｌｅｖｏｍｉｌｎａｃｉｐｒａｎ）、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン（Ｎｅｆａｚｏｄｏｎｅ）、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン（Ｐｈｅｎｄｉｍｅｔｒａｚｉｎｅ）、プロトリプチリン（Ｐｒｏｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、ラダファキシン（Ｒａｄａｆａｘｉｎｅ）、タペンタドール（Ｔａｐｅｎｔａｄｏｌ）、テニロキサジン（Ｔｅｎｉｌｏｘａｚｉｎｅ）、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９５】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチ

ル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドからなる群から選択される式（Ｉ）の化合物
および
アトモキセチンまたは４－ヒドロキシアトモキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９６】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドからなる群から選択される式（Ｉ）の化合物
および
アトモキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９７】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドからなる群から選択される式（Ｉ）の化合物
および
レボキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９８】

本発明の別の好ましい一実施形態は、

Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドからなる群から選択される式（Ｉ）の化合物
および
デシプラミンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【００９９】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
および
ノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【０１００】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
および
アトモキセチン、４－ヒドロキシアトモキセチン、ＣＰ－３９，３３２、ダレダリン、エディボキセチン、エスレボキセチン（Ｅｓｒｅｂｏｘｅｔｉｎｅ）、ロルタラミン（Ｌｏｒｔａｌａｍｉｎｅ）、ニソキセチン、レボキセチン、タロプラム（Ｔａｌｏｐｒａｍ）、タルスプラム（Ｔａｌｓｕｐｒａｍ）、タンダミン、アメダリンおよびビロックス（Ｖｉｌｏｘ）を含むノルエピネフリン選択的再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
または
アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シクラジンドール（Ｃｉｃｌａｚｉｎｄｏｌ）、デシプラミン、デスベンラファキシン（Ｄｅｓｖｅｎｌａｆａｘｉｎｅ）、デクスメチルフェニデート（Ｄｅｘｍｅｔｈｉｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ）、ジエチルプロピオン（Ｄｉｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎ）、ドキセピン、デュロキセチン、イミプラミン、レボミルナシプラン（Ｌｅｖｏｍｉｌｎａｃｉｐｒａｎ）、マニファキシン、マプロチリン、メチルフェニデート、ミルナシプラン、ネファゾドン（Ｎｅｆａｚｏｄｏｎｅ）、ノルトリプチリン、フェンジメトラジン（Ｐｈｅｎｄｉｍｅｔｒａｚｉｎｅ）、プロトリプチリン（Ｐｒｏｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、ラダファキシン（Ｒａｄａｆａｘｉｎｅ）、タペンタドール（Ｔａｐｅｎｔａｄｏｌ）、テニロキサジン（Ｔｅｎｉｌｏｘａｚｉｎｅ）、およびベンラファキシンを含む非選択的ノルエピネフリン再取込み阻害薬の群から選択されるノルアドレナリン再取込み阻害薬
の組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【０１０１】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチ

ル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびアトモキセチン、レボキセチンまたはデシプラミンであるノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【０１０２】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびアトモキセチンまたは４－ヒドロキシアトモキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【０１０３】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびアトモキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【０１０４】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびレボキセチンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

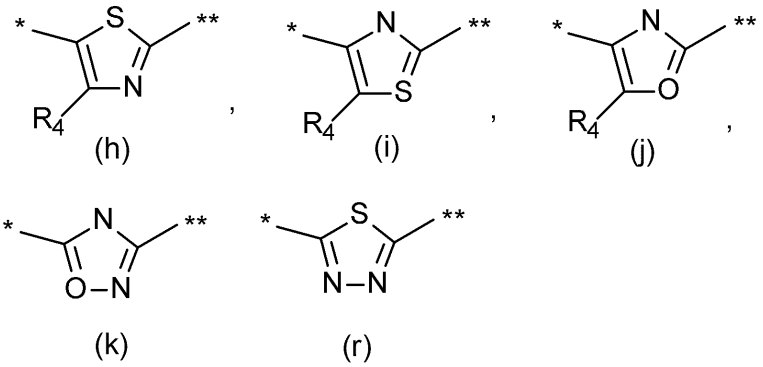
【０１０５】

本発明の別の好ましい一実施形態は、
Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドおよびデシプラミンの組合せ、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【０１０６】

式Ｉの化合物の可能なサブグループにおいて、
Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式ｈ）、ｉ）、ｊ）、ｋ）または（ｒ）を有するように選択され；

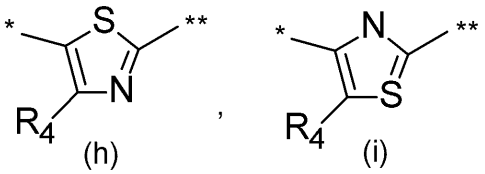
【化２６】



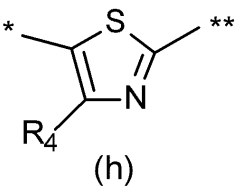
【０１０７】

ここで、＊は、カルボニル基への結合を示し、＊＊は、隣接するピペリジン環の窒素原子への結合を示し、および
R_4は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、臭素、塩素、フェニルを表し；
ここで、フェニルは、塩素で置換されていてもよい、

ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。
【０１０８】
式Ｉの化合物の可能なサブグループにおいて、
Ｘ、ＹおよびＺは、芳香族５員環が構造式（ｈ）またはｉ）を有するように選択され；
【化２７】

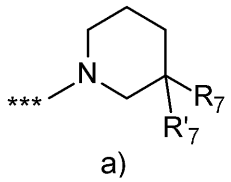


【０１０９】
ここで、＊は、カルボニル基への結合を示し、＊＊は、隣接するピペリジン環の窒素原子への結合を示し、および
R_4は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、臭素、塩素、フェニルを表し；
ここで、フェニルは、塩素で置換されていてもよい、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。
【０１１０】
式Ｉの化合物の可能なサブグループにおいて、
Ｘは、Ｓを表し、
Ｙは、Ｎを表し、
および
Ｚは、Ｃを表し、
ここで、式（ｈ）の得られる基において、
【化２８】



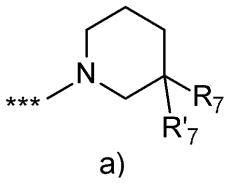
【０１１１】
式中、＊は、カルボニル基への結合を示し、＊＊は、隣接するピペリジン環のＮ原子への結合を示し、
R_4は、水素またはクロロを表す、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。
【０１１２】
式Ｉの化合物の別の可能なサブグループにおいて、
R_1は、ピリジニルまたはフェニルを表し、
ここで、ピリジニルは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシの群から独立して選択される１または２個の置換基で置換されていてもよく；
ここで、フェニルは、メチル、シクロプロピル、メトキシ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルの群から独立して選択される１または２個の置換基で置換されていてもよく、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。
【０１１３】
式Ｉの化合物の別の可能なサブグループにおいて、
R_1は、３，５－ジフルオロピリジン－２－イルを表す。

【０１１４】
式Ｉの化合物の別の可能なサブグループにおいて、
Ｒ$_2$は、水素を表し；
または
Ｒ$_2$が結合している炭素原子とともにシクロプロピル環を形成し、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。
【０１１５】
式Ｉの化合物の別の可能なサブグループにおいて、
Ｒ$_6$は、式ａ）の基を表し、
【化２９】



a)

【０１１６】
式中、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を意味し、
および
Ｒ$_7$は、水素を表し、
Ｒ’$_7$は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、エトキシ、メトキシメチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、シクロプロピルメチル、１－フルオロメチルシクロプロピルメトキシメチル、１－ジフルオロメチルシクロプロピルメトキシメチル、１－トリフルオロメチルシクロプロピルメトキシメチル、シクロブチルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、３，３－ジフルオロシクロブチルメトキシメチル、３－フルオロブチルオキシメチル、２．２－ジフルオロシクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、３．３－ジフルオロシクロブチルオキシ、２－フルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、２－メトキシエチルまたはｔｅｒｔ－ブチルを表し、
または
Ｒ$_7$およびＲ’$_7$は、互いに結合しており、それらが結合している炭素原子と一緒になってシクロプロピル環を形成し、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。
【０１１７】
式Ｉの化合物の別の可能なサブグループにおいて、
Ｒ$_6$は、式ａ）の基を表し、
【化３０】



a)

【０１１８】
式中、＊＊＊は、隣接するピペリジン環への結合を示し、および
Ｒ$_7$は、水素を表し、
Ｒ’$_7$は、メチルを表し、
または
Ｒ$_7$およびＲ’$_7$は、互いに結合しており、それらが結合している炭素原子と一緒に

なってシクロプロピル環を形成し、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。
【０１１９】
式Ｉの化合物の別の可能なサブグループにおいて、ｎは、１である。
【０１２０】
式Ｉの化合物のさらなる可能なサブグループにおいて、ｍは、１である。
【０１２１】
式Ｉの化合物のさらに別の可能なサブグループにおいて、ｐは、１である。
【０１２２】
式Ｉの化合物のさらに別の可能なサブグループにおいて、ｑは、２である。
【０１２３】
式Ｉの化合物のさらなる可能なサブグループにおいて、化合物は、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、２－［４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）ピペリジン－１－イル］－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ＊）－３－（メトキシメチル）［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド、４－クロロ－Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドまたはＮ－［１－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）シクロプロピル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドであり、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。
【０１２４】
式（Ｉ）の好ましい化合物は、Ｎ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドであり、
ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。
【０１２５】
式（Ｉ）の化合物、その製造およびそのアドレナリン受容体ＡＤＲＡ２Ｃの選択的阻害薬としての作用、または中枢性および閉塞性睡眠時無呼吸、いびき（原発性および閉塞性いびき）、嚥下障害などの睡眠誘発性呼吸困難、糖尿病性微小血管症および末梢血管障害を含む末梢および心臓血管障害、ならびに神経変性障害および神経炎症性障害を含む中枢神経系を含む呼吸困難の治療および／または予防は、一般にＷＯ２０２１０８９６８３Ａ１に開示されており、特に該化合物は本発明の記載の明示的部分であり、参照により本明細書に組み込まれる。
【０１２６】
本明細書で使用される有効量という用語は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防に有効な、式（Ｉ）の化合物とノルアドレナリン再取込み阻害薬との組合せの量を指す。
【０１２７】
本発明は、呼吸器障害、睡眠関連呼吸器障害、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防の方法における使用のための、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せに関する。
【０１２８】
本発明はまた、呼吸器障害、睡眠関連呼吸器障害、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための医薬の生産のための、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せの使用に関する。
【０１２９】

さらに、本発明は、睡眠関連呼吸障害を治療するための医薬組成物を調製するための、１つ以上のα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストと組み合わせた１つ以上のノルアドレナリン再取込み阻害薬の使用に関する。

【０１３０】

本発明のさらなる主題は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための方法における、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せと１つ以上の他の活性化合物の使用である。

【０１３１】

本発明のさらなる主題は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための方法において使用するための、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の少なくとも１つの組合せを、１つ以上の不活性な非毒性の薬学的に好適な賦形剤と組み合わせて含む医薬である。

【０１３２】

本発明はさらに、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための方法において使用するための、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の少なくとも1つの組合せを、１つ以上の他の活性化合物と、１以上の不活性な非毒性の薬学的に好適な賦形剤と組み合わせて含む医薬に関する。

【０１３３】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の少なくとも１つの組合せ、または不活性で非毒性の薬学的に許容可能な添加剤と組み合わせた本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の少なくとも１つの組合せを含む医薬の治療上の有効量を全身的および／または局所的に投与することによる、睡眠関連呼吸障害の治療および／または予防のための方法である。

【０１３４】

本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せは単独で、または必要に応じて、１つ以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて使用することができるが、ただし、この組合せは望ましくない許容できない副作用をもたらさない。睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきを治療する目的に好適な組合せの好ましい例としては以下のものが含まれる：

・　呼吸刺激薬、例えば、そして好ましくは、テオフィリン、ドキサプラム、ニケタミドまたはカフェイン；

・　精神刺激薬、例えば、そして好ましくは、モダフィニルまたはアルモダフィニル；

・　アンフェタミンおよびアンフェタミン誘導体、例えば、そして好ましくは、アンフェタミン、メタンフェタミンまたはメチルフェニデート；

・　セロトニン再取込み阻害薬、例えば、そして好ましくは、フルオキセチン、パロキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、セルトラリンまたはフルボキサミン；

・　５－ＨＴ２受容体アンタゴニストおよびセロトニン再取込み阻害薬、例えば、好ましくは、トラゾドン；

・　セロトニン前駆体、例えば、そして好ましくは、Ｌ－トリプトファン；

・　ノルアドレナリン作動性および特異的セロトニン作動性抗うつ薬、例えば、そして好ましくは、ミルタザピン；

・　三環系抗うつ薬、例えば、そして好ましくは、アミトリプチリン、プロトリプチリン、ドキセピン、トリミプラミン、イミプラミン、クロミプラミンまたはデシプラミン；

・　ムスカリン受容体アンタゴニスト、例えば、そして好ましくは、オキシブチニンまたは（Ｒ）－オキシブチニン；

・　ＧＡＢＡ受容体作動薬、例えば、好ましくは、バクロフェン；

・　グルココルチコイド、例えば、そして好ましくは、フルチカゾン、ブデソニド、ベ

クロメタゾン、モメタゾン、チキソコルトールまたはトリアムシノロン；
・ カンナビノイド受容体作動薬；
・ カルボアンヒドラーゼ阻害薬、例えば、そして好ましくは、アセタゾラミド、メタゾラミドまたはジクロフェナミド；
・ オピオイドおよびベンゾジアゼピン受容体アンタゴニスト、例えば、そして好ましくは、フルマゼニル、ナロキソンまたはナルトレキソン；
・ コリンエステラーゼ阻害薬、例えば、そして好ましくは、ネオスチグミン、ピリドスチグミン、フィゾスチグミン、ドネペジル、ガランタミンまたはリバスチグミン；
・ 食欲抑制薬、例えば、そして好ましくは、シブトラミン、オピラマート、フェンテルミン、リパーゼ阻害薬またはカンナビノイド受容体アンタゴニスト；
・ ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト。

【０１３５】

本発明の好ましい主題は、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せを、ムスカリン受容体アンタゴニスト、５－ＨＴ２受容体アンタゴニストおよびセロトニン再取込み阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、利尿剤、コルチコステロイドからなる群から選択される１つ以上のさらなる活性化合物と組み合わせて含む医薬である。

【０１３６】

本発明の好ましい主題は、呼吸器障害、睡眠関連呼吸器障害、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸およびいびきを治療および／または予防のための、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せを含む医薬である。

【０１３７】

本発明の好ましい主題は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきを治療および／または予防する方法に使用するための、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せ、およびムスカリン受容体アンタゴニスト、５－ＨＴ２受容体アンタゴニストおよびセロトニン再取込み阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、利尿剤、コルチコステロイドからなる群から選択される１つ以上の他の活性化合物を含む組合せである。

【０１３８】

本発明の別の好ましい主題は、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せを、ムスカリン受容体アンタゴニストからなる群から選択される１つ以上のさらなる活性化合物と組み合わせて含む医薬である。

【０１３９】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明の組合せは、ムスカリン受容体アンタゴニスト、例えば、そして好ましくはオキシブチニンまたは（Ｒ）－オキシブチニンと組み合わせて投与される。

【０１４０】

本発明の好ましい一実施態様において、本発明の組合せは、ムスカリン受容体アンタゴニスト、例えば、そして好ましくは（Ｒ）－オキシブチニンと組み合わせて投与される。

【０１４１】

本発明の別の好ましい主題は、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せを、５－ＨＴ２受容体アンタゴニストおよびセロトニン再取込み阻害薬からなる群から選択される１つ以上の他の活性化合物と組み合わせて含む医薬である。

【０１４２】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明の組合せは、５－ＨＴ２受容体アンタゴニストおよびセロトニン再取込み阻害薬、例として、そして好ましくはトラゾドンと組み合わせて投与される。

【０１４３】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明の組合せは、ミネラルコルチコイド受容

体アンタゴニスト、例えば、そして好ましくはスピロノラクトン、エプレレノンまたはフィネレノンと組み合わせて投与される。

【０１４４】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明の組合せは、利尿剤、例えば、そして好ましくはフロセミド、ブメタニド、トラセミド、ベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メトラゾン、キネタゾン、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、グリセロール、イソソルビド、マンニトール、アミロライドまたはトリアムテレンと組合せて投与される。

【０１４５】

本発明の好ましい一実施形態において、本発明の化合物は、コルチコステロイド、例えば、そして好ましくは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニドまたはフルチカゾンと組み合わせて投与される。

【０１４６】

必要に応じて、本発明による式（Ｉ）のアリールピペラジン類は、１つ以上の医療技術デバイスまたは補助剤の使用と併せて使用することもできるが、ただし、これは望ましくない許容できない副作用をもたらさない。そのような併用用途に適した医療装置および補助剤は、例として、好ましくは以下のものである：

・　気道陽圧換気装置のための装置、例えば、そして好ましくは、ＣＰＡＰ（持続的気道陽圧）装置、ＢｉＰＡＰ（バイレベル気道陽圧）装置およびＩＰＰＶ（間欠的陽圧換気）装置；
・　舌下神経の神経刺激装置；
・　口腔内補助具、例えば、好ましくは、突出ブレース；
・　鼻用使い捨てバルブ；
・　鼻腔ステント。

【０１４７】

本発明による式（Ｉ）の置換複素環式カルボキサミドおよびノルアドレナリン再取込み阻害薬は、全身的および／または局所的に作用することができる。この目的のために、それらは、好適な様式で、例えば、経口、非経口、経肺、肺内（吸入）、鼻、鼻腔内、咽頭、舌、舌下、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜もしくは耳経路によって、またはインプラントもしくはステントとして、投与され得る。

【０１４８】

本発明のさらなる主題は、経口、非経口、肺、肺内（吸入）、経鼻、鼻腔内、咽頭、舌、舌下、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜もしくは耳経路による、またはインプラントもしくはステントとしての、全身投与および／または局所投与のための、本発明による式（Ｉ）の化合物およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の組合せを含む医薬組成物である。好ましい投与は、経口経路である。

【０１４９】

これらの投与経路について、本発明による化合物は、好適な投与形態で投与することができる。

【０１５０】

経口投与に関しては、最新技術に従って、本発明による化合物を急速におよび／または変更された様式で放出し、本発明による化合物を結晶性および／または非晶質および／または溶解した形態で含有する投与形態、例えば、錠剤（コーティングされていないまたはコーティングされた錠剤、例えば、胃液耐性または遅延溶解または不溶性コーティングを有し、本発明による化合物の放出を制御する）、口腔内で急速に崩壊する錠剤またはフィルム／ウエハース、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、ハードゼラチンカプセルまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、エマルジョン、懸濁液、エアロゾルまたは溶液が、好適である。

【０１５１】
非経口投与は、吸収工程を省略して（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内投与）、または吸収を伴う（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内投与）ことによって行うことができる。非経口投与に好適な投与形態には、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態の注射および注入調製物が含まれる。
【０１５２】
他の投与経路としては、例えば、吸入製剤（粉末吸入器およびネブライザーを含む）、点鼻薬、液剤またはスプレー、咽頭スプレー、舌、舌下または口腔投与用の錠剤、錠剤、フィルム／ウエハースまたはカプセル、坐剤、経口または眼科用製剤、膣カプセル、水性懸濁液（ローション、振盪可能な混合物）、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、プラスター）、ミルク、ペースト、発泡体、ダスティングパウダー、インプラントまたはステントが、好適である。
【０１５３】
経口投与が、好ましい。
【０１５４】
本発明による化合物は、記載の投与形態に変換することができる。これは、それ自体公知の方法で、不活性で非毒性の薬学的に好適な添加剤と混合することによって行うことができる。これらの添加剤としては、担体（例えば、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、オレイン酸ポリオキシソルビタン）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、アスコルビン酸などの酸化防止剤）、着色剤（例えば、酸化鉄などの無機顔料）、ならびに風味または臭気補正剤が挙げられる。
【０１５５】
一般に、経口投与において有効な結果を達成するために、約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１～１０ｍｇ／ｋｇ体重の量を投与することが有利であることが見出されている。経鼻または咽頭投与において、投与量は、約０．０１μｇ／ｋｇ～１０００μｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１～１０μｇ／ｋｇ体重である。それにもかかわらず、時には、前記量から逸脱すること、すなわち、体重、投与経路、活性物質に対する個々の応答、調製物の性質、および投与が行われる時間または間隔に応じて逸脱することが必要であり得る。したがって、場合によっては上記の最小量未満で管理することで十分であり得るが、他の場合には記載された上限を超えなければならない。より大量の投与の場合、これらを１日を通していくつかの個々の投与に分割することが推奨され得る。
【０１５６】
好ましい投与は、式（Ｉ）の化合物の経口経路およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の経口経路である。
【０１５７】
経口投与に関しては、最新技術に従って、本発明による化合物を急速におよび／または変更された様式で放出し、本発明による化合物を結晶性および／または非晶質および／または溶解した形態で含有する投与形態、例えば、錠剤（コーティングされていないまたはコーティングされた錠剤、例えば、胃液耐性または遅延溶解または不溶性コーティングを有し、本発明による化合物の放出を制御する）、口腔内で急速に崩壊する錠剤またはフィルム／ウエハース、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、ハードゼラチンカプセルまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、エマルジョン、懸濁液、エアロゾルまたは溶液が、好適である。
【実施例】
【０１５８】
Ｃ．実験方法－α２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストとノルアドレナリン再取込み阻害薬との組合せ
α２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストとノルアド

レナリン再取込み阻害薬との組合せの有利な薬理学的特性は、以下の方法によって決定することができる。

【０１５９】

睡眠時無呼吸における本発明によるα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストとノルアドレナリン再取込み阻害薬との組合せの治療可能性は、閉塞性睡眠時無呼吸（ＯＳＡ）のブタモデルにおいて前臨床的に評価することができる。

【０１６０】

陰圧を使用すると、麻酔された自発呼吸するブタにおいて、上気道の虚脱、したがって閉塞を誘導することが可能である（Ｗｉｒｔｈ　Ｋ．Ｊ．ら、Ｓｌｅｅｐ　３６（５）（２０１３）ｐｐ．６９９－７０８）。

【０１６１】

このモデルにはドイツのランドレース豚が用いられる。豚を麻酔し、気管切開する。２つの気管カニューレが気管内に挿入され、一方は気管の吻側部分に挿入され、他方は尾側部分に挿入される。接続部品を使用して、吻側カニューレは、陰圧デバイスおよび遠位気管カニューレへのチューブに接続される。遠位気管カニューレは自由気管呼吸に役立ち、上気道を迂回する接続部品を介して、開放端を有するチューブにさらに接続される。これらのチューブの適切な開放およびクランプによって、呼吸を鼻呼吸から、上気道を迂回させ、尾側気管カニューレを通した呼吸に切り替え、（隔離された）上気道を陰圧デバイスに接続し、吸気方向に気流を生じさせることができる。

【０１６２】

特定の時点で、ブタを、尾側カニューレを介して呼吸させ、－５０、－１００および－１５０ｃｍ水頭（ｃｍＨ２Ｏ）の陰圧を上気道に加えることによって、上気道の虚脱性を試験する。これは上気道を虚脱させ、これは気流の遮断およびチューブシステム内の圧力降下として現れる。この試験は、被験物質の投与前、および被験物質の投与後一定の間隔で実施する。適切に有効な被験物質は、吸気フェーズにおける気道のこの虚脱を防ぐことができる。

【０１６３】

このＯＳＡブタモデルにおいて、式（Ｉ）のα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニスト、例えばＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドの０．０１ｍｇ／ｋｇの十二指腸内投与による全身投与により、全てのブタにおいて－５０、－１００および－１５０ｃｍヘッド（ｃｍＨ$_2$Ｏ）の全ての陰圧において、上気道虚脱性が抑制された十二指腸内投与後の時点はなかった。十二指腸内投与の１２０分後の時点で、上気道虚脱性は、－５０ｃｍヘッド（ｃｍＨ２Ｏ）および－１００ｃｍヘッド（ｃｍＨ２Ｏ）の陰圧で抑制され、十二指腸内投与の１５０分後の時点で、上気道虚脱性は、－５０ｃｍヘッド（ｃｍＨ２Ｏ）の陰圧で抑制された（表１、２および３ならびに図１を参照されたい）。ノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンを２０μｇ／ｋｇのボーラス注射とそれに続く４時間の１２．５μｇ／ｋｇ／ｈの静脈内注入により全身投与することにより、全てのブタにおいて－５０、－１００および－１５０ｃｍヘッド（ｃｍＨ$_2$Ｏ）の全ての陰圧において、上気道虚脱性が抑制された時点はなかった（表４、５および６ならびに図２を参照されたい）。この非有効用量のα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストである式（Ｉ）のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドと、この非有効用量のノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンとの組合せは、－５０、－１００および－１５０ｃｍヘッド（ｃｍＨ$_2$Ｏ）の全ての陰圧において、５時間半を超えて上気道虚脱性を抑制する（表７、８および９ならびに図３を参照されたい）。

【０１６４】

図１：異なる陰圧レベルでの上気道虚脱性に対する、０分の時点での０．０１ｍｇ／ｋｇ

の式（Ｉ）のα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストであるＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドの十二指腸内投与の効果。虚脱のない豚の割合を示す。平均値。

【０１６５】

表１：　－５０ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧での、０．０１ｍｇ／ｋｇのα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストである式（Ｉ）のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドの十二指腸内投与

【表１】

	時間、分	虚脱のないブタの割合 -50 ｃｍ H_2O、％
	0	0
	３０	0
	６０	２５
	９０	７５
	１２０	１００
	１５０	１００
	１８０	７５
	２４０	５０
	２７０	２５
	３００	２５

【０１６６】

表２：　－１００ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧での、０．０１ｍｇ／ｋｇのα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストである式（Ｉ）のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドの十二指腸内投与

【表２】

	時間、分	虚脱のないブタの割合 -100 cm H_2O、%
	0	0
	30	0
	60	0
	90	75
	120	100
	150	75
	180	50
	240	25
	270	25
	300	0

【０１６７】

表３：　－１５０ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧での、０．０１ｍｇ／ｋｇのα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストである式（Ｉ）のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドの十二指腸内投与

【表３】

	時間、分	虚脱のないブタの割合 -150 cm H_2O、%
	0	0
	30	0
	60	0
	90	0
	120	50
	150	25
	180	0
	240	0
	270	0
	300	0

【０１６８】
表４、５および６、ならびに図２：異なるレベルの陰圧での上気道虚脱性に対する、０分の時点でのノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンの２０μｇ／ｋｇのボーラス注射の静脈内投与とそれに続く４時間の１２．５μｇ／ｋｇ／ｈの静脈内注入の効果。虚脱のない豚の割合を示す。平均値。
【０１６９】
表４：　－５０ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧でのノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンの２０μｇ／ｋｇのボーラス注射の静脈内投与とそれに続く４時間の１２．５μｇ／ｋｇ／ｈの静脈内注入

【表４】

時間、分	虚脱のないブタの割合 -50 cm H_2O、%
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

【０１７０】

表５：　－１００ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧でのノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンの２０μｇ／ｋｇのボーラス注射の静脈内投与とそれに続く４時間の１２．５μｇ／ｋｇ／ｈの静脈内注入

【表５】

時間、分	虚脱のないブタの割合 -100 cm H_2O、%
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

【０１７１】

表６：　－１００ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧でのノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンの２０μｇ／ｋｇのボーラス注射の静脈内投与とそれに続く４時間の１２．５μｇ／ｋｇ／ｈの静脈内注入

【表６】

時間、分	虚脱のないブタの割合 -150 cm H_2O、%
0	0
10	0
30	0
60	0
120	0
180	0
240	0

【０１７２】

表７：　非有効用量のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドと非有効用量のノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンとの組合せは、－５０ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧で上気道虚脱性を抑制する

【表７】

	時間、分	虚脱のないブタの割合 -50 cm H_2O、%
	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

【０１７３】

表８：　非有効用量のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドと非有効用量のノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンとの組合せは、－１００ｃｍヘッド（ｃｍH_2O）の陰圧で上気道虚脱性を抑制する

【表８】

	時間、分	虚脱のないブタの割合 -100 cm H_2O、%
	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

【０１７４】

表９：　非有効用量のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドと非有効用量のノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンとの組合せは、－１５０ｃｍヘッド（ｃｍ$Ｈ_2Ｏ$）の陰圧で上気道虚脱性を抑制する

【表９】

	時間、分	虚脱のないブタの割合 -150 cm H_2O、%
	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	0
	240	0
	300	50
	360	100

【０１７５】

非有効用量のアドレナリン受容体ＡＤＲＡ２Ｃ阻害薬と非有効用量のノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンとの組合せは、各治療単独と比較して、相乗的有効性で

上気道虚脱性を抑制することが見出された。上記のデータから、式（Ｉ）のアドレナリン受容体ＡＤＲＡ２Ｃ阻害薬とノルアドレナリン再取込み阻害薬との組合せが、各治療単独と比較して相乗的有効性で上気道虚脱性を抑制し、したがって睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきを治療するのに適していることが推測され得る。

【図面の簡単な説明】

【０１７６】

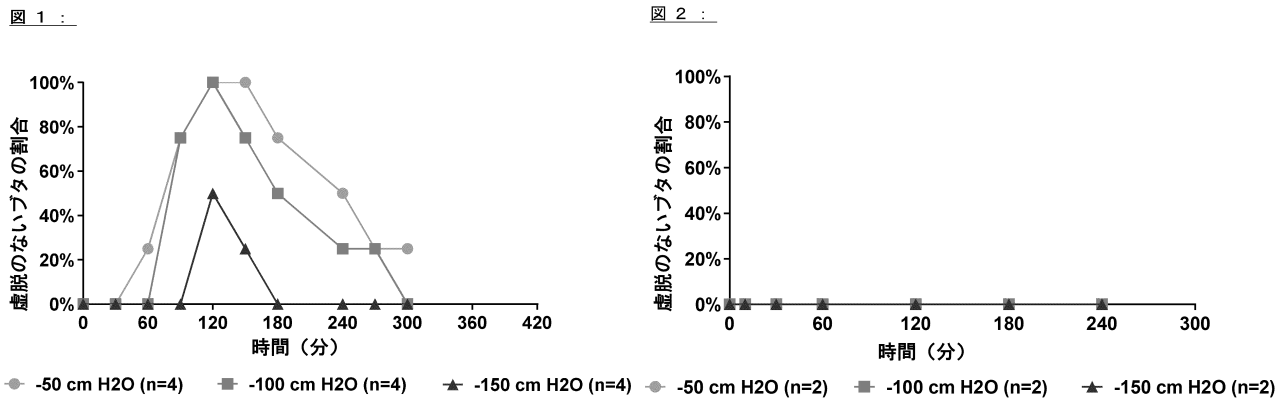
【図１】異なる陰圧レベルでの上気道虚脱性に対する、０分の時点での０．０１ｍｇ／ｋｇの式（Ｉ）のα２－アドレナリン受容体サブタイプＣ（アルファ－２Ｃ）アンタゴニストであるＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドの十二指腸内投与の効果。虚脱のない豚の割合を示す。平均値。

【図２】異なるレベルの陰圧での上気道虚脱性に対する、０分の時点でのノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンの２０μｇ／ｋｇのボーラス注射の静脈内投与とそれに続く４時間の１２．５μｇ／ｋｇ／ｈの静脈内注入の効果。虚脱のない豚の割合を示す。平均値。

【図３】非有効用量のＮ－［（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メチル］－２－［（３Ｒ）－３－メチル［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドと非有効用量のノルアドレナリン再取込み阻害薬のアトモキセチンとの組合せによる、上気道虚脱性を抑制効果。

【図面】

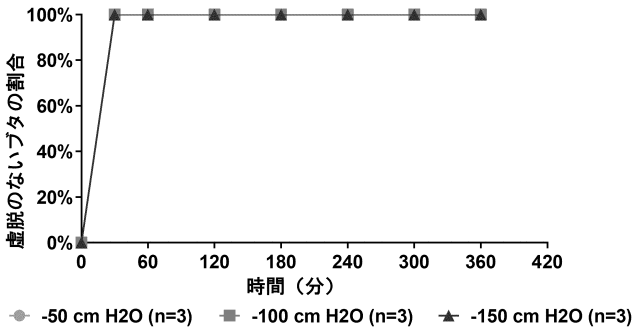
【図１】



【図２】

【図３】

図３：


100%
80%
60%
40%
20%
0%
虚脱のないブタの割合
0
60
120
180
240
300
360
420
時間（分）
-50 cm H2O (n=3)
-100 cm H2O (n=3)
-150 cm H2O (n=3)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/086965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/138 A61K31/4425 A61K45/06 A61P11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/089683 A1 (BAYER AG [DE]) 14 May 2021 (2021-05-14) cited in the application	1,10,12
Y	claims 1-16 page 6, lines 2-4 pages 58-59 examples 1, 64, 99, 100, 120, 129 page 52, line 8 - line 10 page 250 - page 256; example B	2-6,8,9, 11,13,14
Y	WO 2020/091862 A1 (APNIMED INC DELAWARE [US]) 7 May 2020 (2020-05-07) claims 1, 13, 14 , 19 and 20	2-6,8,9, 11,13,14
Y	WO 2018/200775 A1 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL INC [US]) 1 November 2018 (2018-11-01) cited in the application claims 1-6 and 17-18	2-6,8,9, 11,13,14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 March 2023	03/04/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rodrigues Neibecker

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/086965

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021089683 A1	14-05-2021	AR 120404 A1	09-02-2022
		AU 2020377470 A1	26-05-2022
		BR 112022008146 A2	19-07-2022
		CA 3160035 A1	14-05-2021
		CN 114929694 A	19-08-2022
		CO 2022005783 A2	20-05-2022
		CR 20220195 A	24-06-2022
		EC SP22035103 A	30-06-2022
		EP 4021905 A1	06-07-2022
		IL 292656 A	01-07-2022
		JP 2023500263 A	05-01-2023
		KR 20220098160 A	11-07-2022
		PE 20221025 A1	16-06-2022
		TW 202132292 A	01-09-2021
		WO 2021089683 A1	14-05-2021
WO 2020091862 A1	07-05-2020	AU 2019370091 A1	27-05-2021
		CA 3117766 A1	07-05-2020
		CN 112930179 A	08-06-2021
		EP 3873454 A1	08-09-2021
		JP 2022506113 A	17-01-2022
		KR 20210084481 A	07-07-2021
		US 2021401790 A1	30-12-2021
		WO 2020091862 A1	07-05-2020
WO 2018200775 A1	01-11-2018	AU 2018260666 A1	14-11-2019
		AU 2022241471 A1	27-10-2022
		BR 112019022483 A2	12-05-2020
		CA 3061468 A1	01-11-2018
		CN 110799181 A	14-02-2020
		CO 2019013180 A2	07-02-2020
		CR 20190546 A	08-04-2020
		DO P2019000274 A	30-12-2019
		EC SP19084058 A	31-01-2020
		EP 3615016 A1	04-03-2020
		GE P20227387 B	10-06-2022
		JP 2020517719 A	18-06-2020
		KR 20190140019 A	18-12-2019
		MA 49069 A	04-03-2020
		NI 201900110 A	18-03-2020
		PH 12019502427 A1	05-10-2020
		SG 10202111623T A	30-12-2021
		SG 11201909973U A	28-11-2019
		US 2020054583 A1	20-02-2020
		US 2021401777 A1	30-12-2021
		WO 2018200775 A1	01-11-2018
		ZA 201907158 B	29-09-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	

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

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川嵜 洋祐
(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
(74)代理人 100216839
弁理士 大石 敏幸
(74)代理人 100228980
弁理士 副島 由加里
(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 デルベック，マルティナ
ドイツ国、４２５７９・ハイリゲンハウス、ミューラーヴェーク・１０
(72)発明者 ハーン，ミヒャエル
ドイツ国、４０７６４・ランゲンフェルト、リーターバッハ・４２デー

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 AA23 MA02 NA05 NA14 ZA021 ZA591 ZA832 ZC412 ZC422 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC73 BC82 DA27 GA08 GA09 GA16 MA02 MA03 MA04 NA05 NA14 ZA02 ZA59 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA10 MA02 MA03 MA04 MA12 NA05 NA14 ZA02 ZA59 ZC75