

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6002155号  
(P6002155)

(45) 発行日 平成28年10月5日(2016.10.5)

(24) 登録日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C O 7 D 211/34 (2006.01)</b>	C O 7 D 211/34
<b>C O 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00
<b>A 6 1 P 37/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02

請求項の数 35 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-552684 (P2013-552684)	(73) 特許権者	398050098
(86) (22) 出願日	平成24年2月3日(2012.2.3)		バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2014-518541 (P2014-518541A)		Biogen MA Inc.
(43) 公表日	平成26年7月31日(2014.7.31)		アメリカ合衆国02142マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート250番
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/023799	(74) 代理人	100097456
(87) 国際公開番号	W02012/109108		弁理士 石川 徹
(87) 国際公開日	平成24年8月16日(2012.8.16)	(72) 発明者	ジェルマイネ トホマス
審査請求日	平成27年1月21日(2015.1.21)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02150 チェルセア リブラルイ ストリート 130
(31) 優先権主張番号	61/440, 254		
(32) 優先日	平成23年2月7日(2011.2.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 S 1 P 調節薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下からなる群から選択される化合物：

1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キナゾリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( 4 - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチ

10

20

ル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル )  
メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 -  
- イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) - 2 - ナフトイル )  
ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 4 - tert - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 -  
- イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 2 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 6  
- イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - 4 - プロピル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

{ 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - 酢酸 ;

1 - [ 7 - ( トランス - 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - イソキノリン - 3 -  
- イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 -  
- イル ) メチル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( シクロペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン -  
4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( シクロヘプチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン -  
4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル )  
メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 3 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル )  
メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メ  
チル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 及び

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル  
メチル ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸

またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 2】

1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キナゾリン -  
2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩であ  
る、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレ  
ン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、また  
はその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 4】

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 5】

1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 6】

1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

10

## 【請求項 7】

1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) - 2 - ナフトイル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 8】

1 - ( ( 6 - ( ( 4 - tert - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

20

## 【請求項 9】

1 - ( ( 2 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 10】

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 11】

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

30

## 【請求項 12】

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 13】

{ 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - 酢酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

40

## 【請求項 14】

1 - [ 7 - ( トランス - 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - イソキノリン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 15】

1 - ( ( 6 - ( シクロペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 16】

1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求

50

項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸、またはその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

前記化合物が S 1 P 4 受容体に対し選択的である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 19】

前記化合物が、S 1 P 1 受容体、S 1 P 2 受容体、S 1 P 3 受容体、または S 1 P 5 受容体に対するものよりも少なくとも 5 倍だけより大きな親和性を、S 1 P 4 受容体に対して有する、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩、および薬剂的に許容できる賦形剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 21】

哺乳動物における病的状態または症状の予防または治療のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 22】

哺乳動物における、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、またはインスリン非依存性糖尿病の予防または治療のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 23】

哺乳動物における神経疾患の予防または治療のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 24】

前記神経疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、運動神経細胞疾患、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経外傷、または脳虚血である、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記病的状態の予防または治療が、多発性硬化症に対する再ミエリン化および軸索再生、星状膠細胞症の防止、または神経炎症関連疾患に対する小膠細胞活性化を含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

哺乳動物における神経因性疼痛の予防または治療のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 27】

哺乳動物における自己免疫疾患の予防または治療のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 28】

前記自己免疫疾患が多発性硬化症である、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

ミエリン化または再ミエリン化を促進するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 30】

ミエリン化または再ミエリン化を、それを必要とする哺乳動物において促進するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 31】

多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、またはインスリン非依存性糖尿病の治療または予防で使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩。

10

【請求項 32】

多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、またはインスリン非依存性糖尿病を治療または予防するための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の使用。

20

【請求項 33】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩を含む医薬組成物であって、多発性硬化症の治療に使用される少なくとも 1 つのさらなる薬剤と組合せて、多発性硬化症の治療に使用される、前記医薬組成物。

【請求項 34】

前記さらなる薬剤が、ナタリズマブ、フマル酸ジメチル、インターフェロン、又は酢酸グラチラマーである、請求項 33 記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記インターフェロンが、ペグ化インターフェロン、非ペグ化インターフェロン、インターフェロン - 1 a、又はペグ化インターフェロン - 1 a である、請求項 34 記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本出願は、2011年2月7日に出願された米国仮特許出願番号第61/440,254号に基づく優先権を主張するものであり、その全体は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、S1P調節薬である化合物、並びにそのような化合物の作製法および使用方法に関する。

40

【背景技術】

【0003】

スフィンゴシン1-リン酸塩(S1P)は、内皮細胞分化遺伝子(EDG)受容体ファミリーの5つのメンバーを刺激することによって種々の細胞応答を誘起する、リゾリン脂質介在物質である。EDG受容体は、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)であり、刺激を受けると、ヘテロ三量体Gタンパク質(G)サブユニットおよび(G)二量体の活性化を介して、二次メッセンジャーシグナルを伝播する。最終的に、このS1Pが駆動するシグナル伝達は、細胞生存および細胞遊走増加をもたらし、しばしば、有糸分裂を誘発する。最近の、S1P受容体を標的とする作動薬の開発により、生理学的恒

50

常性における、このシグナル伝達系の役割に関する洞察が得られている。例えば、免疫調節剤である FTY720 (2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン1,3-ジオール) は、リン酸化後に、5つ中4つの S1P 受容体の作動薬となるが、これによって、S1P 受容体活性への影響が、リンパ球輸送に影響を及ぼすことが明らかにされた。さらに、S1P1 型受容体 (S1P<sub>1</sub>) 拮抗薬は肺毛細血管内皮の漏出を引き起こすが、このことは、S1P が、いくつかの組織層における内皮バリアーの完全性の維持に関わっている可能性があることを示している。S1P4 型受容体 (S1P<sub>4</sub>) は主に白血球で発現されており、特に、S1P<sub>4</sub> は、エフェクターサイトカインの増殖および分泌を阻害する一方で、抑制性サイトカイン IL-10 の分泌を増強することによって、S1P の免疫抑制作用を仲介する。例えば、Wang, W. et al., (2005) FASEB J. 19(12): 1731-3を参照されたい (その全体が参照によって本明細書に組み込まれる)。S1P5 型受容体 (S1P<sub>5</sub>) は、オリゴデンドロサイトおよびオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) でのみ発現され、細胞遊走に極めて重要である。S1P<sub>5</sub> の刺激は、脳の発達中に通常はかなりの距離を遊走する OPC 遊走を阻害する。例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる、Novgorodov, A. et al., (2007) FASEB J, 21: 1503-1514 を参照されたい。

10

## 【0004】

S1P は、多くの細胞プロセス、例えば血小板凝集、細胞増殖、細胞形態、腫瘍細胞浸潤、内皮細胞化学走性および血管新生をもたらす細胞プロセスを誘導することが示されている。これらの理由から、S1P 受容体は、創傷治癒、腫瘍増殖阻害、および自己免疫疾患等の治療的応用の良好な標的である。

20

## 【0005】

スフィンゴシン-1-リン酸塩は、S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>、および S1P<sub>5</sub> (以前は EDG1、EDG5、EDG3、EDG6 および EDG8) と命名された一連の G タンパク質共役型受容体を部分的に介して、細胞に信号を伝える。EDG 受容体は、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) であり、刺激を受けると、ヘテロ三量体 G タンパク質 (G) サブユニットおよび (G) 二量体の活性化を介して、二次メッセンジャーシグナルを伝播する。これらの受容体は、50~55% のアミノ酸配列同一性を共有しており、構造に関連があるリゾホスファチジン酸 (LPA) に対する、3つの他の受容体 (LPA<sub>1</sub>、LPA<sub>2</sub>、および LPA<sub>3</sub> (以前は EDG2、EDG4 および EDG7) とクラスターを形成している。

30

## 【0006】

リガンドが G タンパク質共役受容体 (GPCR) 受容体に結合すると、その受容体においてコンホメーション変化が引き起こされ、それにより、会合された G タンパク質のサブユニット上で GDP が GTP に置き換えられ、続いて、G タンパク質が細胞質中に放出される。その後、サブユニットはサブユニットから分離する。各サブユニットは、その後、エフェクタータンパク質と会合することができ、それによって、二次メッセンジャーを活性化し、細胞応答をもたらす。最終的に、G タンパク質上の GTP は、加水分解されて GDP となり、それらの G タンパク質サブユニットは互いに再会合した後に、受容体と再び会合する。増幅は、一般的な GPCR 経路において主要な役割を担っている。1つのリガンドの1つの受容体への結合によって、多くの G タンパク質の活性化がもたらされ、各々は、多くのエフェクタータンパク質と会合し、細胞応答の増幅を引き起こすことが可能である。

40

## 【0007】

S1P 受容体は、個々の受容体が組織特異性および反応特異性の両方を有するため、良好な薬物標的となる。ある受容体に選択的な作動薬または拮抗薬の開発は、その受容体を含む組織への細胞応答を限局化し、望まれない副作用を限定するため、S1P 受容体の組織特異性は望ましいものである。他の反応に影響を与えずにある細胞応答を惹起または抑制する作動薬または拮抗薬の開発を可能にするため、S1P 受容体の反応特異性もまた重要である。例えば、S1P 受容体の反応特異性は、細胞形態に影響を与えずに血小板

50

凝集を惹起する S 1 P 模倣物質を可能にし得る。

【 0 0 0 8 】

スフィンゴシン - 1 - リン酸塩は、スフィンゴシンキナーゼとの反応における、スフィンゴシンの代謝産物として形成され、高レベルのスフィンゴシンキナーゼが存在し、且つスフィンゴシンリアーゼが欠如している血小板の凝集塊に大量に蓄えられる。S 1 P は血小板の凝集の間に放出され、血清中に蓄積し、悪性腹水にも存在する。S 1 P の可逆的生分解は、エクトホスホヒドロラーゼ、特にスフィンゴシン - 1 - リン酸ホスホヒドロラーゼによる加水分解を介して進行する可能性が最も高い。S 1 P の非可逆的分解は、S 1 P リアーゼによって触媒され、エタノールアミンリン酸およびヘキサデセナールを生成する。

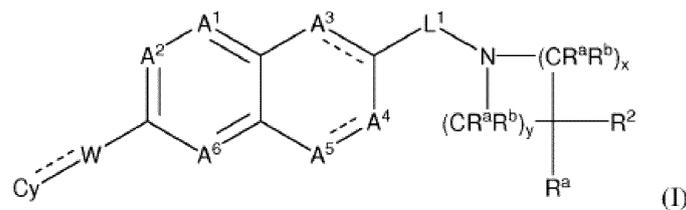
10

【発明の概要】

【 0 0 0 9 】

一つの態様では、化合物は式 ( I ) :

【化 1】



20

を有する場合があります、  
式中、

A<sup>1</sup> は - C H = または - N = であり得 ; A<sup>2</sup> は - C H = または - N = であり得 ; A<sup>3</sup> は - C H<sub>2</sub> - 、 - C H = 、または - N = であり得 ; A<sup>4</sup> は - C H<sub>2</sub> - 、 - C H = 、または - N = であり得 ; A<sup>5</sup> は - C H<sub>2</sub> - 、 - C H = 、または - N = であり得 ; A<sup>6</sup> は - C H = または - N = であり得る。

W は - O - 、 = C R<sup>5</sup> - 、または - C H R<sup>5</sup> - であり得る。

R<sup>5</sup> は水素、ハロ、アルキル、またはハロアルキルであり得る。

Cy は、4 ~ 7 員のシクロアルキル基、4 ~ 7 員のシクロアルケニルであり得、または Cy は、O であり得る 1 個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル基であり得 ; ここで、Cy は 1 ~ 4 個の R<sup>1</sup> で所望により置換されている場合がある。

30

各 R<sup>1</sup> は、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、トリアルキルシリル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、またはアリールであり得る。

または、2 つの R<sup>1</sup> は、一緒になって、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> のアルキレンであり得る。

L<sup>1</sup> は - C ( O ) - または - C ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub> - であり得る。

各 R<sup>3</sup> は、独立して、水素、アルキル、またはハロアルキルであり得る。

x は 0、1、2、3、4、または 5 であり得 ; y は 0、1、2、3、4 または 5 であり得 ; ここで、x および y の合計は 4 または 5 である。

各 R<sup>a</sup> および各 R<sup>b</sup> は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、- C O<sub>2</sub> R<sup>c</sup>、アルキル、またはアリールであり得る。

40

R<sup>2</sup> は - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - C O<sub>2</sub> R<sup>c</sup> であり得、ここで n は 0 または 1 である。

R<sup>c</sup> は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、またはアリールであり得る。

【 0 0 1 0 】

式 ( I ) は、化合物、1 - ( ( 2 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、1 - ( ( 2 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 R - カルボン酸、および 1 - ( ( 2 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 S - カルボン酸を除外し得る。

50

## 【0011】

本化合物は、薬剂的に許容できる塩の形態であり得る。

## 【0012】

一部の実施形態では、C<sub>y</sub>は4～7員のシクロアルキル基であり得、またはC<sub>y</sub>はOであり得る1個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル基であり得；ここでC<sub>y</sub>は1～4個のR<sup>1</sup>で所望により置換されている可能性があり、各R<sup>1</sup>は、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、もしくはアリールであり得、または2つのR<sup>1</sup>は、一緒になって、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>のアルキレンであり；各R<sup>a</sup>および各R<sup>b</sup>は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、またはアリールであり得る。

10

## 【0013】

一部の実施形態では、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>、およびA<sup>6</sup>のうち2つ以下が-N=であり得る。

## 【0014】

A<sup>1</sup>が-CH=である場合、A<sup>2</sup>は-CH=であり得、A<sup>5</sup>は-CH=であり得る。一部の実施形態では、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>、およびA<sup>6</sup>は-CH=であり得る。A<sup>3</sup>が-CH=である場合、A<sup>4</sup>は-CH=であり得、A<sup>5</sup>は-CH=であり得；またはA<sup>3</sup>が-N=である場合、A<sup>4</sup>は-CH=であり得、A<sup>5</sup>は-CH=であり得；またはA<sup>3</sup>が-N=である場合、A<sup>4</sup>は-N=であり得、A<sup>5</sup>は-CH=であり得；またはA<sup>2</sup>が-N=である場合、A<sup>6</sup>は-N=であり得；またはA<sup>1</sup>が-N=である場合、A<sup>6</sup>は-N=であり得；またはA<sup>3</sup>が-CH<sub>2</sub>-である場合、A<sup>4</sup>は-CH<sub>2</sub>-であり得、A<sup>5</sup>は-CH<sub>2</sub>-であり得る。

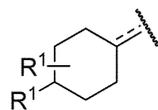
20

xおよびyの合計は4であり得る。xは2であり得、yは2であり得る。

C<sub>y</sub>は二環式またはスピロ二環式であり得る。

C<sub>y</sub>は、式

## 【化2】

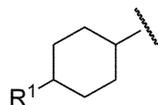


30

を有し得る。

一方のR<sup>1</sup>は水素であり得、もう一方のR<sup>1</sup>はエチル、イソプロピル、n-ブチル、もしくはt-ブチルであり得；または両方のR<sup>1</sup>が、一緒になって、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>のアルキレンであり得る。C<sub>y</sub>は式：

## 【化3】



を有し得る。

40

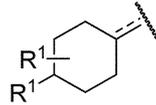
L<sup>1</sup>は-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-であり得、ここで、少なくとも1つのR<sup>3</sup>は水素である。L<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-であり得る。

Wは-O-であり得る。

## 【0015】

いくつかの場合において、A<sup>1</sup>は-CH=であり得、A<sup>2</sup>は-CH=であり得、A<sup>3</sup>は-CH=であり得、A<sup>4</sup>は-CH=であり得、A<sup>5</sup>は-CH=であり得、A<sup>6</sup>は-CH=であり得；L<sup>1</sup>は-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-であり得、ここで、少なくとも1つのR<sup>3</sup>は水素であり得；xおよびyの合計は4であり得；C<sub>y</sub>は式

## 【化4】



を有し；

Wは - O - であり得る。

## 【0016】

別の態様では、化合物またはその薬剂的に許容できる塩は、： 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キナゾリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( 4 - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) - 2 - ナフトイル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( ( 4 - tert - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 2 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - プロピル - ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸； 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸； { 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - 酢酸； 1 - [ 7 - ( トランス - 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - イソキノリン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( シクロペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( シクロヘプチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

## 【0017】

1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸； 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン 3

-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-[6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル]-ピペリジン-2-カルボン酸; 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(シス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(4-プロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-シクロプトキシナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(3-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸;

【0018】

1-(6-(4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(シス-4-(エトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸; 1-(6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン

酸；1 - ( ( 6 - ( ( 3 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( メトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( tert - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソプロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロペンチル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 3 - メチルシクロペンチル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 6 - ( ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 3 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 , 4 - ジカルボン酸；2 - ( 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 2 - イル ) 酢酸；1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸；

## 【 0 0 1 9 】

1 - [ 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - [ 6 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キナゾリン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸；1 - [ 7 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸；および 1 - ( ( 6 - ( ( ( トランス - 4 - ( トリメチルシリル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸からなる群から選択され得る。

## 【 0 0 2 0 】

本化合物は、S 1 P 受容体、例えば、S 1 P 4 受容体、S 1 P 1 受容体または S 1 P 5

10

20

30

40

50

受容体に対し選択的であり得る。本化合物は、S 1 P 1 受容体、S 1 P 2 受容体、S 1 P 3 受容体、またはS 1 P 5 受容体に対する親和性よりも少なくとも5倍より大きな、S 1 P 4 受容体に対する親和性を有し得る。本化合物は、一つまたは複数のS 1 P 受容体において、受容体作動薬または受容体拮抗薬としての活性を有し得る。

【0021】

別の態様では、医薬組成物は、式(I)または(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩、および薬剂的に許容できる賦形剤または担体を含み得る。

【0022】

別の態様における、該哺乳動物に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を投与することを含む、S 1 P 受容体の活性が関わる、哺乳動物における病的な状態または症状の予防または治療のための方法。

10

【0023】

別の態様では、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩は、ミエリン化または再ミエリン化を促進し得る。治療法は、式(I)または(II)の化合物を細胞に投与して、ミエリン化または再ミエリン化を促進することを含み得る。

【0024】

別の態様では、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス(lupus erythematosus)、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛(pain condition)、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患(inflammatory bowel condition)、インスリン依存性糖尿病、またはインスリン非依存性糖尿病の予防または治療のための方法は、前記哺乳動物に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を投与することを含み得る。

20

【0025】

別の態様では、哺乳動物における神経疾患の予防または治療のための方法は、該哺乳動物に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を投与することを含む。神経疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、運動神経細胞疾患、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経外傷(neuronal trauma)、または脳虚血であり得る。病的状態の予防または治療は、多発性硬化症に対しての再ミエリン化および軸索再生、星状膠細胞症の阻止、または神経炎症関連疾患に対しての小膠細胞活性化を含み得る。

30

【0026】

別の態様では、哺乳動物における神経因性疼痛の予防または治療のための方法は、該哺乳動物に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を投与することを含む。

【0027】

別の態様では、哺乳動物における自己免疫疾患の予防または治療のための方法は、該哺乳動物に、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の有効量を投与することを含む。

【0028】

別の態様における、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス(lupus erythematosus)、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛(pain condition)、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患(inflammatory bowel condition)、インスリン依存性糖尿病、またはインスリン非依存性糖尿病の治療または予防に使用するための、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩。

40

【0029】

別の態様における、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス(lupus er

50

ythematosis)、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛 (pain condition)、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel condition)、インスリン依存性糖尿病、またはインスリン非依存性糖尿病を治療または予防するための薬剤の製造のための、式 (I) もしくは (II) の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩の使用。

【0030】

他の特徴または利点は、いくつかの実施形態に関する以下の詳細な説明から、また添付の特許請求の範囲から、明らかになる。

【発明を実施するための形態】

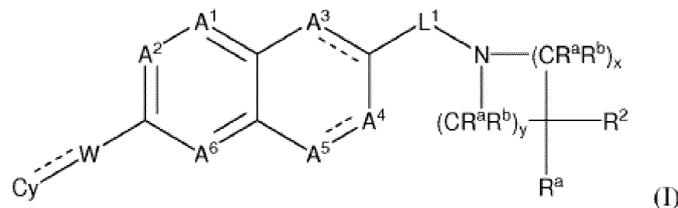
【0031】

開示される化合物は、一つまたは複数の S1P 受容体において、受容体作動薬または受容体拮抗薬としての活性を有し得る。具体的には、本化合物は S1P<sub>4</sub> 拮抗薬であり得る。

【0032】

化合物は式 (I) :

【化5】



を有する場合があります、

ここで：

A<sup>1</sup> は -CH= または -N= であり得、A<sup>2</sup> は -CH= または -N= であり得、A<sup>3</sup> は -CH<sub>2</sub>-、-CH=、または -N= であり得、A<sup>4</sup> は -CH<sub>2</sub>-、-CH=、または -N= であり得、A<sup>5</sup> は -CH<sub>2</sub>-、-CH=、または -N= であり得、A<sup>6</sup> は -CH= または -N= であり得る。W は -O-、=CR<sup>5</sup>-、または -CHR<sup>5</sup>- であり得る。R<sup>5</sup> は水素、ハロ、アルキル、またはハロアルキルであり得る。

Cy は 4 ~ 7 員のシクロアルキル基、4 ~ 7 員のシクロアルケニル基、または O である 1 つのヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり得；その中で、Cy は 1 ~ 4 個の R<sup>1</sup> によって所望により置換されており、ここで各 R<sup>1</sup> は、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、トリアルキルシリル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、もしくはアリーールであり得、または 2 つの R<sup>1</sup> が、一緒になって、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> のアルキレンであり得る。

L<sup>1</sup> は -C(O)- または -C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>- であり得る。各 R<sup>3</sup> は、独立して、水素、アルキル、またはハロアルキルであり得る。x は 0、1、2、3、4 または 5 であり得、y は 0、1、2、3、4、または 5 であり得、ここで、x および y の合計は 4 または 5 である。

各 R<sup>a</sup> および各 R<sup>b</sup> は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、アルキル、またはアリーールであり得る。

R<sup>2</sup> は -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup> であり得、ここで、n は 0 または 1 である。R<sup>c</sup> は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、またはアリーールであり得る。

【0033】

式 (I) は、化合物、1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 3 R - カルボン酸、および 1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチ

10

20

30

40

50

ルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-6-イル)メチル)ピペリジン-3-S-カルボン酸を除外し得る。

【0034】

本化合物は、薬剂的に許容できる塩の形態であり得る。

【0035】

いくつかの場合では、各  $R^1$  は、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、もしくはアリールであり、または2つの  $R^1$  が、一緒になって、 $C_2 \sim C_5$  のアルキレンであり；各  $R^a$  および各  $R^b$  は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、またはアリールであり； $R^2$  は  $-(CH_2)_n-CO_2R^c$  である。

10

【0036】

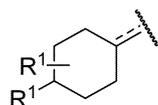
いくつかの場合では、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、および  $A^6$  のうち2つ以下が  $-N=$  である。いくつかの場合では、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、および  $A^6$  は  $-CH=$  である。ある化合物において、 $A^1$  は  $-CH=$  であり、 $A^2$  は  $-CH=$  であり、 $A^5$  は  $-CH=$  である。いくつかの化合物において、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、および  $A^6$  は  $-CH=$  である。いくつかの化合物においては、以下のうち1つがあてはまる： $A^3$  は  $-CH=$  であり、 $A^4$  は  $-CH=$  であり、 $A^5$  は  $-CH=$  であり；または、 $A^3$  は  $-N=$  であり、 $A^4$  は  $-CH=$  であり、 $A^5$  は  $-CH=$  であり；または、 $A^3$  は  $-N=$  であり、 $A^4$  は  $-N=$  であり、 $A^5$  は  $-CH=$  であり；または、 $A^2$  は  $-N=$  であり、 $A^6$  は  $-N=$  であり；または、 $A^1$  は  $-N=$  であり、 $A^6$  は  $-N=$  であり；または、 $A^3$  は  $-CH_2-$  であり、 $A^4$  は  $-CH_2-$  であり、 $A^5$  は  $-CH_2-$  である。

20

$x$  および  $y$  の合計は4であり得る。例えば、 $x$  が2であるとき、 $y$  は2である。

例えば、両方の  $R^1$  が、一緒になって、 $C_2 \sim C_5$  のアルキレンであるとき、 $Cy$  は二環式またはスピロ二環式であり得る。この場合において、両方の  $R^1$  が異なる原子に結合する場合、 $Cy$  は二環式であり；両方の  $R^1$  が同一の原子に結合する場合、 $Cy$  はスピロ二環式である。 $Cy$  は式：

【化6】



30

を有する場合がある。

【0037】

いくつかの場合、一方の  $R^1$  は水素であり得、他方の  $R^1$  はエチル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、もしくは  $t$ -ブチルであり得、または、両方の  $R^1$  が、一緒になって、 $C_2 \sim C_5$  のアルキレンであり得る。

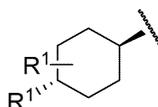
$L^1$  は  $-C(R^3)_2-$  であり得、ここで、少なくとも1つの  $R^3$  が水素である。 $L^1$  は  $-CH_2-$  であり得る。

$W$  は  $-O-$  であり得る。

【0038】

一部の実施形態では、 $W$  は  $-O-$  であり、 $Cy$  は式：

【化7】



40

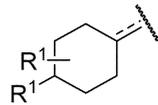
を有する。

【0039】

一部の実施形態では、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$  および  $A^6$  のそれぞれは  $-CH=$  であり； $L^1$  は  $-C(R^3)_2-$  であり、ここで、少なくとも1つの  $R^3$  は水素であり；

50

x および y の合計は 4 であり ; C y は式  
【化 8】

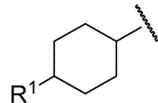


を有し ;  
W は - O - である。

【0040】

いくつかの場合では、C y は式 :

【化 9】

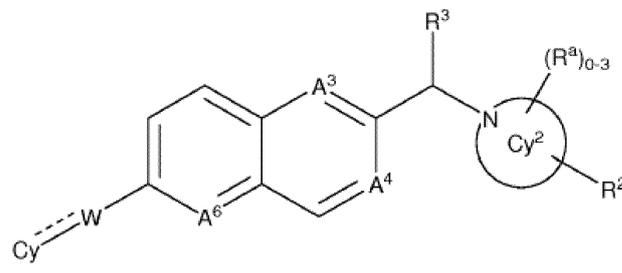


を有する場合がある。

【0041】

化合物は式 (II) :

【化 10】



(II)

を有する場合があり、

ここで、

A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、および A<sup>6</sup> のそれぞれは、独立して、-CH= または -N= であり ;

W は -O-、=CR<sup>5</sup>-、または -CHR<sup>5</sup>- であり ;

R<sup>5</sup> は水素、ハロ、アルキル、またはハロアルキルであり ;

Cy は 4 ~ 7 員のシクロアルキル基、または O である 1 つのヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基であり ; この中で、Cy は 1 ~ 4 個の R<sup>1</sup> によって所望により置換されており ;

各 R<sup>1</sup> は、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキルもしくはアリールであり、または 2 つの R<sup>1</sup> が、一緒になって、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> のアルキレンであり ;

R<sup>3</sup> は水素、アルキル、またはハロアルキルであり ;

Cy<sup>2</sup> は 6 または 7 員のシクロアルキル基であり ;

各 R<sup>a</sup> は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、またはアリールであり ;

R<sup>2</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup> であり、この中で、n は 0 または 1 であり ; R<sup>c</sup> は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、またはアリールであり ;

ただし、その化合物は 1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン - 6 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸でも、1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン - 6 - イル)メチル)ピペリジン - 3 R - カルボン酸でも、もしくは 1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン - 6 - イル)メチル)ピペリジン - 3 S - カルボン酸でもなく ;

またはそれらの薬剂的に許容できる塩でもない。

10

20

30

40

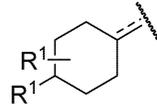
50

## 【0042】

いくつかの場合では、 $A^3$ 、 $A^4$ 、および $A^6$ のうち2つより多くが $-N=$ であることはない。例えば、ある実施形態では、 $A^3$ が $-N=$ であるとき、 $A^4$ は $-N=$ または $-CH=$ であり得、 $A^6$ は $-CH=$ であり得； $A^4$ が $-N=$ であるとき、 $A^3$ は $-N=$ または $-CH=$ であり得、 $A^6$ は $-CH=$ であり得；または、 $A^6$ が $-N=$ であるとき、 $A^3$ は $-CH=$ であり得、 $A^4$ は $-CH=$ であり得る。

Cyは式：

## 【化11】



10

を有する場合がある。

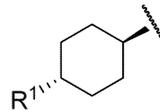
## 【0043】

いくつかの場合では、一方の $R^1$ は水素であり得、他方の $R^1$ はエチル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、もしくは $t$ -ブチルであり得、または、両方の $R^1$ が、一緒になって、 $C_2 \sim C_5$ のアルキレンであり得る。

## 【0044】

一部の実施形態では、Wは $-O-$ であり、Cyは式：

## 【化12】



20

を有する。

## 【0045】

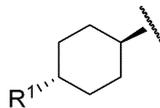
一実施形態では、本発明は、式IIの化合物、またはその薬剂的に許容できる塩を提供し、その中で、

$A^3$ 、 $A^4$ 、および $A^6$ のそれぞれは、独立して、 $-CH=$ であり；

Wは $-O-$ であり；

Cyは、

## 【化13】



30

であり；

$R^1$ はハロ、アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルであり；

$R^3$ は水素であり；

Cy<sup>2</sup>はピペリジニルであり；

各 $R^a$ は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、またはアリアルであり；

$R^2$ は $-(CH_2)_n-CO_2R^c$ であり、その中で $n$ は0または1であり； $R^c$ は水素またはアルキルである。

40

## 【0046】

本化合物は以下であり得る：

1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キナゾリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチ

50

- ル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( 4 - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) - 2 - ナフトイル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( ( 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 2 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル メチル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル メチル ] - 4 - プロピル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル メチル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
**【 0 0 4 7 】**  
 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル メチル ] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル メチル ] - ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル メチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 { 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル メチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - 酢酸 ;  
 1 - [ 7 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - イソキノリン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( シクロペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( シクロヘブチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン 3 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( tert - ペンチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( ( 1 R , 2 S , 5 R ) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

【 0 0 4 8 】

1 - ( ( 6 - ( ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - シクロプトキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 1 - ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) エチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ペンチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン 3 - イルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 3 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 4 - ( t e r t - ペンチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

10

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( エトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

## 【 0 0 4 9 】

1 - ( ( 6 - ( ( オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 3 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( メトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

20

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( t e r t - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( t e r t - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

30

1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソプロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ;

40

1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロペンチル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( ( 6 - ( ( 3 - メチルシクロペンチル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

## 【 0 0 5 0 】

50

- 1 - ( ( 6 - ( ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 , 4 - ジカルボン酸 ;
- 2 - ( 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 2 - イル ) 酢酸 ;
- 1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ;
- 1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - [ 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - [ 6 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キナゾリン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - [ 7 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; もしくは
- 1 - ( ( 6 - ( ( ( トランス - 4 - ( トリメチルシリル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- またはそれらの薬剂的に許容できる塩。

10

20

## 【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した分岐鎖または非分岐鎖炭化水素部分を意味する。

30

好ましくは、アルキルは、1 ~ 20 個の炭素原子、より好ましくは1 ~ 16 個の炭素原子、1 ~ 10 個の炭素原子、1 ~ 6 個の炭素原子、または1 ~ 4 個の炭素原子を含む。アルキルの代表例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、3 - メチルヘキシル、2 , 2 - ジメチルペンチル、2 , 3 - ジメチルペンチル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、またはn - デシルが挙げられる。

## 【 0 0 5 2 】

「アルキレン」とは、二価のアルキル基を意味する。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、n - ブチレン等が挙げられる。アルキレンは、単結合を介して分子の残りに結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。アルキレンの分子の残りおよびラジカル基への結合点は、炭素鎖内の1つの炭素または任意の2つの炭素を介したものであり得る。

40

## 【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、一つまたは複数の本明細書で定義されるハロ基によって置換されている、本明細書で定義されるアルキルを意味する。好ましくは、ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキルまたはペルハロアルキルを含むポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは、1つのヨード、プロモ、クロロまたはフルオロ置換基を有し得る。ジハロアルキルおよびポリハロアルキルは、2つ以上の同一のハロ原子で、または異なるハロ基の組み合わせで置換されている場合

50

がある。ハロアルキルの例としては、限定はされないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが挙げられる。ペルハロアルキルとは、全ての水素原子がハロ原子で置換されているアルキルを意味する。好ましいハロアルキル基は、トリフルオロメチルおよびジフルオロメチルである。

【 0 0 5 4 】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードであり得る。

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシャルキル」という用語は、一つまたは複数のヒドロキシ（すなわち、-OH）基によって置換されているアルキル基を意味する。

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を有するオレフィン系の不飽和の分岐鎖または直鎖基を意味する。アルケニル基としては、限定はされないが、1-プロペニル、2-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1-ブテニル、ヘキセニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等が挙げられる。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、アルキルが本明細書の上記で定義される、アルキル-O-を意味する。アルコキシの代表例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは、アルコキシ基は約1~6個の炭素原子を、より好ましくは約1~4個の炭素原子を有する。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、ハロアルキルが本明細書の上記で定義される、ハロアルキル-O-を意味する。ハロアルコキシ基の代表例は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、および1,2-ジクロロエトキシである。好ましくは、ハロアルコキシ基は、約1~6個の炭素原子を、より好ましくは約1~4個の炭素原子を有する。

【 0 0 5 9 】

本明細書で使用される場合、「アルコキシャルキル」という用語は、一つまたは複数の本明細書で定義されるアルコキシ基によって置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。

【 0 0 6 0 】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」という用語は、3~14個の炭素原子、好ましくは3~9個、またはより好ましくは3~8個の炭素原子から成る、飽和または部分不飽和の（しかし芳香族ではない）、単環式、二環式または三環式の炭化水素基を意味する。カルボシクリルとしては、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系が挙げられる。「カルボシクリル」という用語は、シクロアルキル基を包含する。「シクロアルキル」という用語は、3~12個の炭素原子、好ましくは3~9個、またはより好ましくは3~8個の炭素原子から成る、完全飽和の、単環式、二環式または三環式の、炭化水素基を意味する。単環式カルボシクリル基の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルが挙げられる。二環式カルボシクリル基の例としては、ボルニル、デカヒドロナフチル、ピシクロ[2.1.1]ヘキシル、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル、ピシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、ませはピシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられる。三環式カルボシクリル基の例としては、アダマンチルが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 1 】

本明細書で使用される場合、「ハロシクロアルキル」という用語は、一つまたは複数の本明細書で定義されるハロ基によって置換されている、本明細書で定義されるシクロアルキルを意味する。好ましくは、ハロシクロアルキルは、モノハロシクロアルキル、ジハロシクロアルキル、またはベルハロシクロアルキルを含むポリハロシクロアルキルであり得る。モノハロシクロアルキルは、1つのヨード、プロモ、クロロまたはフルオロ置換基を有し得る。ジハロシクロアルキルおよびポリハロシクロアルキル基は、2つ以上の同一のハロ原子または異なるハロ基の組み合わせで置換されている場合がある。

## 【 0 0 6 2 】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」という用語は、3 ~ 12個の炭素原子、好ましくは3 ~ 9個、またはより好ましくは3 ~ 8個の炭素原子から成り、一つまたは複数の二重結合を有する、オレフィン系の、不飽和の、単環式、二環式または三環式の、炭化水素基を意味する。単環式シクロアルケニル基の例としては、限定はされないが、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。二環式シクロアルケニル基の例としては、限定はされないが、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エニルおよびビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エニルが挙げられる。

10

## 【 0 0 6 3 】

本明細書で使用される場合、「シクロアルコキシ」という用語は、シクロアルキルが本明細書の上記で定義される、シクロアルキル-O-を意味する。

## 【 0 0 6 4 】

本明細書で使用される場合、「ハロシクロアルコキシ」という用語は、ハロシクロアルキルが本明細書の上記で定義される、ハロシクロアルキル-O-を意味する。

20

## 【 0 0 6 5 】

本明細書で使用される場合、「シクロアルコキシアルキル」という用語は、一つまたは複数の本明細書で定義されるシクロアルコキシ基によって置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。

## 【 0 0 6 6 】

「二環式」または「二環系」という用語は、本明細書で使用される場合、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系を含み得る。

## 【 0 0 6 7 】

「縮合環系」という用語は、本明細書で使用される場合、1辺を共有する、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環から独立して選択される2つまたは3つの環（好ましくは2つの環）を有する環系である。縮合環系は、4 ~ 15の環員、好ましくは5 ~ 10の環員を有し得る。縮合環系の例としては、オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジニル、およびデカヒドロイソキノリニル)が挙げられる。

30

## 【 0 0 6 8 】

「架橋環系」という用語は、本明細書で使用される場合、環の2つの非隣接原子が一つまたは複数の（好ましくは1 ~ 3個の）原子によって接続（架橋）されている、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を有する環系である。架橋環系は、環系（例えば、アダマンチル）の内部に2つ以上の架橋を有し得る。架橋環系は、6 ~ 10の環員、好ましくは7 ~ 10の環員を有し得る。架橋環系の例は、頑なに(adamantly)、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、(1R,5S)-ビシクロ[3.2.1]オクタニル、3-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、およびビシクロ[2.2.1]ヘプタニルを含む。より好ましくは、架橋環系は、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、およびビシクロ[2.2.2]オクタニルからなる群から選択される。

40

## 【 0 0 6 9 】

50

「スピロ環系」という用語は、本明細書で使用される場合、カルボシクリルまたはヘテロシクリルからそれぞれ独立して選択される2つの環を有し、その2つの環構造が共通の1つの原子を有する、環系である。スピロ環系は5～14の環員を有する。スピロ環系の例としては、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、スピロペンタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニル、6-オキサ-9-アザスピロ[4.5]デカニル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニル、5-アザスピロ[2.3]ヘキサニルおよび2,8-ジアザスピロ[4.5]デカニルが挙げられる。

【0070】

「アリール」という用語は、環部分に6～14個の炭素原子を有する、単環式、二環式または三環式の芳香族炭化水素基を意味する。一実施形態では、アリールという用語は、6～10個の炭素原子を有する、単環式および二環式の芳香族炭化水素基を意味する。アリール基の代表例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、およびアントラセニルが挙げられる。

【0071】

「アリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族であり、且つ1つまたは2つの非芳香族炭化水素環に縮合している、二環式または三環式の基をも意味する。例としては、限定はされないが、テトラヒドロナフタレン、ジヒドロナフタレニルおよびインダニルが挙げられる。

【0072】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、3～15の環員を有し、それらのうちの少なくとも1つがヘテロ原子であり、それらのうちの最大10個がヘテロ原子であり得、該ヘテロ原子がO、SおよびNから独立して選択され、NおよびSが種々の酸化状態に所望により酸化され得る、飽和または不飽和の、非芳香族の、単環式、二環式または三環式の、環系を意味する。一実施形態では、ヘテロシクリルは3～8員の単環式である。別の実施形態では、ヘテロシクリルは6～12員の二環式である。さらに別の実施形態では、ヘテロシクリル(heterocyclyl)は10～15員の三環式環系である。ヘテロシクリル基は、ヘテロ原子または炭素原子で結合し得る。ヘテロシクリルには縮合環系または架橋環系が含まれる。「ヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクロアルキル基を包含する。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、3～15の環員を含み、それらのうちの少なくとも1つがヘテロ原子であり、それらのうちの最大10個がヘテロ原子であり得、該ヘテロ原子がO、SおよびNから独立して選択され、NおよびSが種々の酸化状態に所望により酸化され得る、完全飽和の、単環式、二環式または三環式の、ヘテロシクリルを意味する。ヘテロシクリルの例としては、ジヒドロフラニル、[1,3]ジオキサラン、1,4-ジオキサソラン、1,4-ジチアン、ピペラジニル、1,3-ジオキサソラン、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピロリジン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサソラン、1,3-ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキサピニル、オキサゼピニルおよびジアゼピニルが挙げられる。

【0073】

「スピロヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、それが結合する基と共通して、1つの環原子を有するヘテロシクロアルキルである。スピロヘテロシクロアルキル基は、3～15の環員を有し得る。好ましい実施形態では、スピロヘテロシクロアルキルは、炭素、窒素、硫黄および酸素から選択される3～8個の環原子を有し、単環式である。

【0074】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、N、OまたはSから独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有し、NおよびSが種々の酸化状態に所望により酸化され得、環系における少なくとも1つの環が芳香族である、5～14員の、単環

10

20

30

40

50

式、二環式、または三環式の環系を意味する。一実施形態では、ヘテロアリアルは、単環式であり、5または6の環員を有する。単環式ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルおよびテトラゾリルが挙げられる。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、二環式であり、8～10の環員を有する。二環式ヘテロアリアル基の例としては、インドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズアミダゾリル、キノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンおよび6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジンが挙げられる。

【0075】

アミノは、式 $\text{NH}_2$ -を有する基である。N-アルキルアミノという用語は、水素原子の1つがアルキル基で置換されているアミノ基である。N, N-ジアルキルアミノという用語は、各水素原子が、同じであっても異なってもよいアルキル基で置換されている、アミノ基である。

【0076】

「トリアルキルシリル」という用語は、アルキル基のそれぞれが同じであっても異なってもよい、(アルキル)<sub>3</sub>-Si-を意味する。

【0077】

基中の炭素原子数は、本明細書では、xおよびxxが整数である接頭辞「C<sub>x-x</sub>」によって明示される。例えば、「C<sub>1-4</sub>アルキル」は1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり；C<sub>1-6</sub>アルコキシは1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基であり；C<sub>6-10</sub>アリアルは6～10個の炭素原子を有するアリアル基であり；C<sub>1-4</sub>ハロアルキルは1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基である。

【0078】

開示される化合物は、分子中に一つまたは複数の不斉中心を含有し得る。本開示においては、原子の立体配置(stereochemistry)を指定しないいかなる構造も、純粋な形態、または実質的に純粋な形態にある、あらゆる種々の光学異性体(例えば、ジアステレオマーおよび鏡像異性体)、並びにその混合物(ラセミ混合物、または鏡像異性体富化混合物(enantiomerically enriched mixture)等)を包含していると理解されたい。そのような光学活性体の調製法は、当該技術分野において周知である(例えば、再結晶技術によるラセミ体の分離、光学活性出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフ分離)。本化合物は、同位体で標識された化合物、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素、ヨウ素、または塩素の種々の同位元素を含む化合物であり得る。開示される化合物は、互変異性型の状態で存在している場合があり、混合物および別々の個々の互変異性体が企図される。さらに、いくつかの化合物は多形を示し得る。

【0079】

式(I)または(II)の化合物は、S1P受容体の活性を調節することができる。式(I)または(II)の化合物は、S1P受容体の作動薬または拮抗薬の活性を有し得る。本化合物は、S1P4受容体に対し選択的であり得る。本化合物は、選択的なS1P4拮抗薬であり得る。選択的であるということは、本化合物が混合物中で前記受容体(または関連する分子もしくはタンパク質の比較的小さなグループ)に結合すること、すなわち、種々の密接に関連している受容体型に暴露されたとき、本化合物がそれらの受容体型のうち1つのみに優先的に結合し得ることを意味し得る。本化合物は、S1P1受容体、S1P2受容体、S1P3受容体、またはS1P5受容体に対してよりも、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも10倍、少なくとも5倍、または少なくとも2倍だけより大きな、S1P4受容体に対する親和性を有し得る。

【0080】

S1P4仲介型活性の阻害剤は、S1Pの、S1P4受容体との相互作用を遮断し得る。例えば、前記阻害剤は、S1P4受容体の拮抗薬であり得る。拮抗薬は、前記受容体に

10

20

30

40

50

に対する親和性を有するが、その受容体から活性または比活性を誘導しない分子であり得る。前記拮抗薬は、1  $\mu$ M未満、750 nM未満、500 nM未満、250 nM未満、または100 nM未満のIC<sub>50</sub>値をもって、S1P4受容体と結合し得る。前記拮抗薬は、1 nM~1  $\mu$ M、1 nM~500 nM、10 nM~250 nM、25 nM~100 nM、または50 nM~100 nMの範囲にあるIC<sub>50</sub>値をもって、S1P4受容体と結合し得る。

【0081】

本化合物は、また、オリゴデンドロサイト前駆細胞の細胞分化を促進し得る。本化合物は、ミエリン化または再ミエリン化を促進し得る。

【0082】

「S1P調節薬」とは、実施例に記載される生物検定、当該技術分野において周知の生物検定等の所与のアッセイによって測定される場合に、*in vivo*または*in vitro*において、S1P受容体活性に検出可能な変化（例えば、S1P活性における少なくとも10%の増加または減少）を誘導することができる化合物または組成物を意味する。「S1P受容体」とは、特定のサブタイプが支持されない限り、S1P受容体の全てのサブタイプ（例えば、S1P受容体S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>、またはS1P<sub>5</sub>）を意味する。本明細書に記載の標準試験を用いて、または当該技術分野において周知の他の同様な試験を用いて、S1Pの作動薬または拮抗薬の活性を決定する方法は、当該技術分野において周知である。いくつかの場合、使用される細胞型および状態に応じて、S1P調節薬は、同一の受容体サブタイプにおいてでさえ、作動薬または拮抗薬の活性を有し得る。

【0083】

S1P調節薬の生物学的効果は、本化合物がS1P受容体の作動薬活性を有するかまたは拮抗薬活性を有するかによって、異なり得る。S1P調節薬の可能性のある用途には、限定はされないが、哺乳動物における病的な状態または症状の予防または治療が含まれる。例えば、前記状態には、喘息、炎症性神経障害、関節炎、エリテマトーデス（*lupus erythematosus*）、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛（*pain condition*）、急性ウイルス性疾患、またはインスリン依存性糖尿病、およびインスリン非依存性糖尿病が含まれ得る。前記状態は、神経因性疼痛、炎症によって引き起こされる疼痛（例えば、プロスタグランジンが関与する場合）の治療法、またはブドウ膜炎、I型糖尿病、関節リウマチ、慢性炎症性疾患、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、多発性硬化症等の自己免疫性の病態の治療法として、および薬剤溶出ステントにおいて、リンパ球輸送を変化させ得る。さらなる用途には、脳変性疾患、心疾患、がん、またはC型肝炎の治療が含まれ得る。例えば、国際公開番号第2005/085295号、同第2004/010987号、同第03/097028号、および同第2006/072562号を参照されたい（それぞれはその全体が参照によって本明細書に組み込まれる）。あるクラスのS1P受容体作動薬は、2007年8月15日に出願された米国仮特許出願番号第60/956,111号、および2008年8月15日に提出されたPCT/US第2008/073378号に記載されており、それぞれは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。2009年8月5日に提出された米国仮特許出願番号第61/231,539号、および2010年8月5日に提出されたPCT/US第2010/44607号も参照されたい（それぞれは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる）。

【0084】

S1P調節薬のさらなる可能な用途には、限定はされないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または治療が含まれる。例えば、前記状態には、オリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）の細胞遊走阻害が含まれ得る。S1P受容体拮抗薬、特にS1P<sub>4</sub>受容体型選択的拮抗薬の可能な用途には、限定はされないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または治療が含まれる。

【0085】

10

20

30

40

50

多発性硬化症の「治療」には、種々の形態（例えば再発寛解型、慢性進行性）の疾患を治療することが含まれ、S1P受容体の作動薬/拮抗薬は、単独で、または該疾患の徴候および症状を軽減するための他の薬剤と併用して、並びに予防的に、使用され得る。

【0086】

さらに、開示される化合物は、同種移植片生着を延長させるための方法（例えば固形臓器移植を含む移植、移植片対宿主病の治療、骨髄移植等）として、リンパ球輸送を変化させるために、使用され得る。

【0087】

さらに、開示される化合物は、S1Pリアーゼの阻害に有用であり得る。S1Pリアーゼは、S1Pを不可逆的に分解する細胞内酵素である。S1Pリアーゼの阻害は、リンパ球減少症を伴ってリンパ球輸送を混乱させる。従って、S1Pリアーゼ阻害剤は、免疫系機能の調節において有用であり得る。従って、開示される化合物は、S1Pリアーゼを阻害するのに使用され得る。この阻害は、S1P受容体活性と協調したものであってもよいし、またはいかなるS1P受容体での活性とも無関係なものであってもよい。

10

【0088】

さらに、開示される化合物は、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体の拮抗薬として有用であり得る。CB<sub>1</sub>拮抗作用は、体重減少および血液脂質プロファイルにおける改善と関連している。CB<sub>1</sub>拮抗作用は、S1P受容体活性と協調したものであってもよいし、またはいかなるS1P受容体での活性とも無関係なものであってもよい。

【0089】

20

さらに、開示される化合物は、IVA型細胞質型PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>)の阻害に有用であり得る。cPLA<sub>2</sub>は、エイコサン酸（例えば、アラキドン酸）の遊離を触媒する。エイコサン酸は、プロスタグランジンおよびロイコトリエン等の炎症誘発性エイコサノイドに変換される。従って、開示される化合物は、抗炎症剤として有用であり得る。この阻害は、S1P受容体活性と協調したものであってもよいし、またはいかなるS1P受容体での活性とも無関係なものであってもよい。

【0090】

さらに、開示される化合物は、複数基質脂質キナーゼ (multiple substrate lipid kinase, M u L K) の阻害に有用であり得る。M u L Kは、多くのヒト腫瘍細胞において高発現しており、それ故、その阻害は腫瘍の成長または拡散を減速し得る。

30

【0091】

医薬組成物は、式(I)または(II)の化合物を含み得る。より具体的には、そのような化合物は、当業者に知られている標準的な薬剤的に許容できる担体、充填剤、可溶性剤および安定剤を用いて、医薬組成物として製剤化され得る。例えば、本明細書に記載の、式(I)もしくは(II)の化合物、またはその塩、類似体、誘導体、もしくは変更形態を含む医薬組成物は、適切な化合物を対象に投与するために使用される。

【0092】

式(I)または(II)の化合物は、治療を必要とする対象への、治療的に許容できる量の式(I)もしくは(II)の化合物、または治療有効量の式(I)もしくは(II)の化合物、および薬剤的に許容できる担体を含む医薬組成物の投与を含む、疾患または障害の治療に有用である。

40

【0093】

式(I)または(II)の化合物は、例えば以下の、少なくとも1つのさらなる活性成分と併用して使用され得る：多発性硬化症の治療に使用される薬剤、例えば、T y s a b r i (登録商標)、フマル酸ジメチル、インターフェロン(ペグ化または非ペグ化インターフェロン、好ましくはインターフェロン-1aまたはペグ化インターフェロン-1a等)、酢酸グラチラマー、血管機能を向上する化合物(compound improving vascular function)、免疫調節薬(フィンゴリモド、シクロスポリン、ラパマイシンもしくはアスコマイシン、またはそれらの免疫抑制類似体、例えば、シクロスポリンA、シクロスポリンG、FK-506、ABT-281、ASM981、ラパマイシン、40-O-(2-

50

ヒドロキシ)エチル - ラパマイシン等) ; 副腎皮質ステロイド ; シクロホスファミド ; アザチオプリン ; ミトキサントロン、メトトレキサート ; レフルノミド ; ミゾリピン ; ミコフェノール酸 (mycophenolic acid) ; ミコフェノール酸モフェチル ; 15 - デオキシスペルグアリン (15-deoxyspergualine) ; 吉草酸ジフルコルトロン ; ジフルプレドナート ; ジプロピオン酸アルクロメタゾン ; アムシノニド ; アムサクリン ; アスパラギナーゼ ; アザチオプリン ; バシリキシマブ ; ジプロピオン酸ベクロメタゾン ; ベタメタゾン ; ジプロピオン酸ベタメタゾン ; リン酸ベタメタゾンナトリウム (betamethasone phosphate sodium) ; 吉草酸ベタメタゾン ; プデソニド ; カプトプリル ; クロルメチンクロル水和物 (chlormethine chlorhydrate) ; プロピオン酸クロベタゾール ; 酢酸コルチゾン ; コルチバゾール ; シクロホスファミド ; シタラピン ; ダクリズマブ ; ダクチノマイシン (dactinomycin) ; デソニド ; デスオキシメタゾン ; デキサメタゾン ; 酢酸デキサメタゾン ; イソニコチン酸デキサメタゾン ; メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム (dexamethasone metasulfobenzoate sodium) ; リン酸デキサメタゾン ; デキサメタゾンテブテート ; 酢酸ジクロリゾン ; ドキソルビシンクロル水和物 (doxorubicine chlorhydrate) ; エピルビシンクロル水和物 (epirubicine chlorhydrate) ; フルクロロンアセトニド ; 酢酸フルドロコルチゾン ; フルドロキシコルチド ; ピバル酸フルメタゾン ; フルニソリド ; フルオシノロンアセトニド ; フルオシノニド ; フルオコルトロン ; ヘキサノン酸フルオコルトロン ; ピバリン酸フルオコルトロン ; フルオロメトロン ; 酢酸フルプレドニデン ; プロピオン酸フルチカゾン ; ゲムシタピンクロル水和物 (gemcitabine chlorhydrate) ; ハルシノニド ; ヒドロコルチゾン ; 酢酸ヒドロコルチゾン ; 酪酸ヒドロコルチゾン ; ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン ; メルファラン ; メルファラン ; メルカプトプリン ; メチルプレドニゾロン ; 酢酸メチルプレドニゾロン ; ヘミコハク酸メチルプレドニゾロン ; ミソプロストール ; ムロモナブ - C D 3 ; ミコフェノール酸モフェチル ; 酢酸パラメタゾン (paramethasone acetate) ; プレドナゾリン (prednazoline) 、 プレドニゾロン ; 酢酸プレドニゾロン ; カプロン酸プレドニゾロン ; プレドニゾロンメタスルホ安息香酸ナトリウム (prednisolone metasulfobenzoate sodium) ; プレドニゾロンリン酸ナトリウム (prednisolone phosphate sodium) ; プレドニゾン ; プレドニリデン ; リファンピシン (rifampicine) ; リファンピシンナトリウム (rifampicine sodium) ; タクロリムス ; テリフルノミド ; サリドマイド ; チオテパ ; ピルビン酸チキソコルトール ; トリアムシノロン ; ヘミコハク酸トリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetonide hemisuccinate) ; トリアムシノロンベネトニド (triamcinolone benetonide) ; 二酢酸トリアムシノロン ; トリアムシノロンヘキサセトニド ; 免疫抑制モノクローナル抗体、例えば、白血球受容体、例えば、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD20 (例えば、リツキシマブおよびオクレリズマブ)、CD25、CD28、B7、CD40、CD45、CD56 (例えば、ダクリズマブ)、もしくはCD58、もしくはそれらのリガンドに対するモノクローナル抗体 ; または他の免疫調節化合物 (例えば、CTLA41g)、もしくは他の接着分子阻害剤 (例えば、セレクチン拮抗薬およびVLA-4拮抗薬 (Tysabri (登録商標)等)を含む、mAbまたは低分子阻害剤) ; B I I B 0 3 3等の再ミエリン化剤。式 ( I ) または式 ( I I ) の化合物は、ファンプリジン等の、多発性硬化症の症状を治療する薬剤とも併用して使用され得る。

#### 【 0 0 9 4 】

軸索および樹状突起は神経細胞から伸長し得る。伸長中の軸索または神経突起の遠位端は、成長円錐として知られている特定領域を含み得る。成長円錐は、局所環境を感知することができ、神経細胞の標的細胞に向けて軸索伸長を誘導することができる。成長円錐は、環境要因、例えば、表面接着性、増殖因子、神経伝達物質および電場に応答し得る。成長円錐は1~2ミリメートル/日の速度で進行し得る。成長円錐は、その前方および両側の領域を、葉状仮足および糸状仮足に分類される伸長部によって、探索することができる。伸長部は、好ましくない表面と接触すると、引っ込むことができる。伸長部は、好ましい成長表面と接触すると、伸長を継続し、その方向に成長円錐を誘導することができる。成長円錐が適切な標的細胞に到達すると、シナプス連結が起こり得る。

## 【 0 0 9 5 】

神経細胞機能は、神経細胞と、それらが現在置かれた環境の他の細胞との間の接触によって、影響を及ぼされ得る (Rutishauser, et al., 1988, *Physiol. Rev.* 68:819:その全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。これらの細胞には、特殊化したグリア細胞、中枢神経系 (CNS) のオリゴデンドロサイト、および末梢神経系 (PNS) のシュワン細胞が含まれ得、これらは、神経細胞の軸索をミエリンで覆うことができる (Lemke, 1992, in *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., p. 281, Sinauer: 各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。

## 【 0 0 9 6 】

CNS 神経細胞は、傷害後に再生する生来の潜在能力を有し得るが、ミエリン中に存在する阻害タンパク質によって、再生することを阻害され得る (Brittis et al., 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe et al., 2002, *J. Neurosci.*:22:3144-3160: 各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。

## 【 0 0 9 7 】

オリゴデンドロサイト上で見出されたいくつかのミエリン阻害タンパク質が特徴付けられている。ミエリン阻害タンパク質の既知の例としては、NogA (Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444: 各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる)、ミエリン関連糖タンパク質 (MAG) (McKerracher et al., 1994, *Neuron* 13:805-811; Mukhopadhyay et al., 1994, *Neuron* 13:757-767: 各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる) またはオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (OM-gp) (Mikol et al., 1988, *J. Cell. Biol.* 106:1273-1279: 各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる) が挙げられ得る。これらの各タンパク質は、神経細胞のNog受容体-1 (NgR1) のリガンドであり得る (Wang et al., *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; 2002年6月28日にオンライン公開されたDomeniconi et al., *Neuron* 2002: 各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。

## 【 0 0 9 8 】

Nog受容体-1 (NgR1) は、8個のロイシンに富む反復配列を含有する GPI アンカー型膜タンパク質であり得る (Fournier et al., 2001, *Nature* 409:341-346: その全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。阻害タンパク質 (例えば、NogA、MAGおよびOM-gp) と相互作用すると、NgR1複合体は、成長円錐の崩壊および神経突起伸長の阻害を引き起こすシグナルを伝達し得る。

## 【 0 0 9 9 】

NgR1を介した成長円錐の崩壊、およびその結果としての神経突起伸長阻害を阻害するための、分子および方法が必要とされている。さらに、神経細胞の生存および軸索再生を増加させる分子、特に軸索損傷、神経細胞もしくはオリゴデンドロサイトの細胞死、脱髄もしくは髄鞘形成異常 (demyelination) を伴う、または一般に神経系に関連する、疾患、障害または傷害の治療のための分子が必要とされている。

## 【 0 1 0 0 】

そのような疾患、障害または傷害には、限定はされないが、多発性硬化症 (MS)、進行性多巣性白質脳症 (PML)、脳脊髄炎 (EPL)、橋中央ミエリン溶解 (central pontine myelolysis) (CPM)、副腎脳白質ジストロフィー、アレキサンダー病、ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMZ)、グロボイド細胞白質ジストロフィー (Globoid cell Leucodystrophy) (クラッペ病) およびウォーラー変性、視神経炎、横断性脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis) (ALS)、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、照射後傷害 (post radiation injury)、化学療法の神経学的合併症、脳卒中、虚血性視神経症、ビタミンE欠乏症、ビタミンE単独欠乏性症候群 (isolated vitamin E deficiency syndrome)、AR、バッセン・コーンツヴァイク症候群、マルキアファア・ヴァ・ピニャミ症候群、異染性白質ジストロフィー、三叉神経痛、またはベル麻痺が含まれ得る。これらの疾患の中で、MS

10

20

30

40

50

は最も蔓延している疾患であり得、世界中でおよそ250万人が罹患している。

【0101】

MSは、神経性合併症(neurologic involvement)の再発寛解型パターンで発症する可能性があり、その後、神経学的損傷の増加を伴う慢性期に進行し得る。MSは、慢性病変に局在するミエリン、オリゴデンドロサイトまたは軸索の崩壊に関連し得る。MSで観察される脱髄は、必ずしも永久的なわけではなく、再ミエリン化が該疾患の初期において実証されている。神経細胞の再ミエリン化はオリゴデンドロサイトを必要とし得る。

【0102】

種々の疾患修飾治療が、MSに対して利用可能であり、副腎皮質ステロイド、およびインターフェロン またはTy s a b r i (登録商標)等の免疫調節剤の使用が含まれる。さらに、MSにおけるオリゴデンドロサイトおよびミエリン化の中心的役割から、オリゴデンドロサイトの数を増加させる、またはミエリン化を増強するための治療法を開発する努力がなされてきた。例えば、Cohen et al.、米国特許第5,574,009号;Chang et al., N. Engl. J. Med. 346: 165-73 (2002) (各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる)を参照されたい。しかしながら、依然として、MS並びに他の脱髄および髄鞘形成異常(dismyelination)障害に対するさらなる治療法の発明が早急に必要とされている。

【0103】

式(I)または(II)の化合物は、ミエリン化または再ミエリン化を促進させ得る。方法には、式(I)または(II)の化合物を細胞に投与することが含まれ得る。オリゴデンドロサイト前駆細胞の細胞分化を促進する方法には、式(I)または(II)の化合物を細胞に投与することが含まれ得る。多発性硬化症の治療法には、式(I)または(II)の化合物を対象に投与することが含まれ得る。

【0104】

対象に投与される式(I)または(II)の化合物の投与量は、10 $\mu$ g未満、25 $\mu$ g未満、50 $\mu$ g未満、75 $\mu$ g未満、0.10mg未満、0.25mg未満、0.5mg未満、1mg未満、2.5mg未満、5mg未満、10mg未満、15mg未満、20mg未満、50mg未満、75mg未満、100mg未満、または500mg未満であり得る。

【0105】

投与には、局所的投与、経腸投与、非経口投与、経皮投与、経粘膜的投与、吸入による投与、大槽内投与、硬膜外投与、腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与または硝子体内投与による投与が含まれ得る。

【0106】

投与の期間は、30秒未満、1分未満、約1分、1分~5分、5分~10分、10分~20分、20分~30分、30分~1時間、1時間~3時間、3時間~6時間、6時間~12時間、12時間~24時間、または24時間超であり得る。

【0107】

阻害剤または化合物の投与には、複数回投与が含まれ得る。投与間隔は、30秒未満、1分未満、約1分、1分~5分、5分~10分、10分~20分、20分~30分、30分~1時間、1時間~3時間、3時間~6時間、6時間~12時間、12時間~24時間、または24時間超であり得る。

【0108】

連続投与の間隔は、30秒未満、1分未満、約1分、1分~5分、5分~10分、10分~20分、20分~30分、30分~1時間、1時間~3時間、3時間~6時間、6時間~12時間、12時間~24時間、24時間~48時間、48時間~72時間、72時間~1週間、または1週間~2週間であり得る。

【0109】

阻害剤または化合物を細胞へ投与することには、in vitroまたはin vivoの系またはモデルの細胞が含まれ得る。前記細胞は細胞株の一部であり得る。前記細胞

10

20

30

40

50

株は初代または1回継代後の(secondary)細胞株であり得る。前記細胞株は不死細胞株であり得る。前記細胞は破碎され、細胞可溶化液の形態であり得る。前記細胞は、生体、すなわち対象(例えば哺乳動物)の一部であり得る哺乳動物には、ラット、マウス、スナネズミ、ハムスター、ウサギまたはヒトが含まれ得る。ヒトが対象または患者であり得る。

【0110】

方法にはさらに、試料または対象の特性をモニターすることが含まれ得る。試料は、対象から採取され得る。例えば、試料には、対象由来の細胞または組織の試料が含まれ得る。試料には、血液、血漿、または神経細胞もしくはグリア細胞を含む神経組織が含まれ得る。試料は対象中にも留まり得る。例えば、試料は、患者内部に観察される組織または細胞であり得る。

10

方法には、さらに、無治療対照群の細胞、試料または対象を用意すること、およびその無治療対照群の細胞、試料または対象の試料の特性を測定することが含まれ得る。

【0111】

特性には、例えばミエリン塩基性タンパク質、ミエリン関連糖タンパク質またはミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質等の、分子の有無、分子の濃度が含まれ得る。一部の実施形態では、分子の存在を決定することには、その分子の濃度を決定すること、その分子の純度を決定すること、またはその分子の量を決定することが含まれ得る。

【0112】

特性は、組織または細胞の伝導率であり得る。特性は、放出(emission)、例えば、電磁放射であり得る。

20

【0113】

特性をモニターすることには、試料または対象のみの特性を観察することが含まれ得る。特性をモニターすることには、試料または対象が式(I)または(II)の化合物を投与される前に、特性をモニターすることが含まれ得る。特性をモニターすることには、試料または対象が化合物を投与された後に、特性をモニターすることが含まれ得る。特性をモニターすることには、試料または対象が既知の濃度の化合物を投与された後に、特性をモニターすることが含まれ得る。

【0114】

試料または対象の特性をモニターすることには、その特性を顕微鏡を通して観察することが含まれ得る。組成物の特性をモニターすることには、その特性を顕微鏡用いて測定することが含まれ得る。組成物の特性をモニターすることには、その特性をスチール写真または動画を用いてモニターすることが含まれ得る。写真または動画は、薄膜媒体またはデジタル形式であり得る。特性をモニターすることには、スキャン、例えば、MRIまたはCTスキャンを撮ることが含まれ得る。

30

【0115】

ミエリン化、再ミエリン化またはオリゴデンドロサイト前駆細胞の細胞分化を促進することによって、哺乳動物における病的状態または症状を予防または治療することができる。前記病的状態は、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス(lupus erythematosus)、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、および腫瘍転移、血管新生と関連している疾患、血管疾患、疼痛(pain condition)、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患(inflammatory bowel condition)、インスリン依存性糖尿病、またはインスリン非依存性糖尿病であり得る。

40

【0116】

本化合物は医薬組成物として投与され得る。医薬組成物には、式(I)または(II)の化合物が含まれ得る。より具体的には、式(I)または(II)の化合物は、当業者に既知の標準的な薬剂的に許容できる担体、充填剤、可溶化剤および安定剤を用いて、医薬組成物として製剤化され得る。例えば、本明細書に記載される、式(I)または(II)の化合物、またはその塩、類似体、誘導體、もしくは変更形態を含む医薬組成物は、適切な化合物を対象に投与するために使用され得る。

50

## 【0117】

式(I)または(II)の化合物は、疾患または障害の治療に有用であり得、例えば、治療を必要とする対象に、治療的に許容できる量の式(I)もしくは(II)の化合物、または治療有効量の式(I)もしくは(II)の化合物、および薬剤的に許容できる担体を含む医薬組成物を投与することを含む方法において、有用であり得る。

## 【0118】

式(I)または(II)の化合物が、安定で無毒な酸性または塩基性の塩を形成するのに十分なだけ塩基性または酸性であり得る場合、薬剤的に許容できる塩としての、本化合物の調製および投与は、適切であり得る。薬剤的に許容できる塩の例は、生理学的に許容できる陰イオン、例えば、トシレート、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩(tartarate)、コハク酸塩、ベンゾエート、アスコルピン酸塩、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、または $\alpha$ -グリセロリン酸を形成する酸を用いて形成される、有機酸付加塩であり得る。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、および炭酸塩を含む無機塩も形成され得る。

10

## 【0119】

薬剤的に許容できる塩は、当該技術分野において周知の標準的な手順を用いて、例えば、アミン等の十分に塩基性である化合物を、生理学的に許容される陰イオンを産する適切な酸と反応させることで、得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えばカルシウム)塩を作製することもできる。

20

## 【0120】

薬剤的に許容できる塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基由来の塩には、限定はされないが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩が含まれ得る。有機塩基由来の塩には、限定はされないが、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、ヘテロ環式アミン、ジヘテロ環式アミン、トリヘテロ環式アミン、またはアミン上の置換基のうち少なくとも2つが異なる場合があり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環式等であり得る。ジアミンおよびトリアミンの混合物等の、一級、二級もしくは三級アミンの塩が含まれ得る。2つまたは3つの置換基が、アミノ態窒素と一緒にあって、ヘテロ環式基またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれ得る。アミンの例としては、限定はされないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソプロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、またはN-エチルピペリジン等が含まれ得る。他のカルボン酸誘導体、例えば、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、またはジアルキルカルボキサミド等を含む、カルボン酸アミドは、有用であり得る。

30

40

## 【0121】

選択された投与経路(例えば、経口的または非経口的に、点眼剤として、静脈内経路、筋

50

肉内経路、局所的経路または皮下経路による)に適する種々の形態で、医薬組成物として製剤化され、ヒト患者等の哺乳類宿主に投与される、式(I)または(II)の化合物。

【0122】

従って、式(I)または(II)の化合物は、例えば、経口的に、不活性希釈剤または同化できる食用担体等の薬剤的に許容できるビヒクルと併用して、全身投与することができる。それらは硬殻または軟殻ゼラチンカプセルに封入することができ、錠剤に圧縮することができ、または患者の食事に直接組み込むことができる。経口的な治療的投与用に、本活性化合物は一つまたは複数の賦形剤と併用することができ、摂取可能な錠剤、バツカル錠剤、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、またはカシェ剤等の形態で使用することができる。そのような組成物および調製は、少なくとも約0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物および調製物の割合は、当然ながら変動し得るが、所与の単位剤形の重量の約2%~約60%であることが好都合であり得る。そのような治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、有効投与量レベルが得られる程度であり得る。

10

【0123】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセル剤等には、以下が含まれ得る：トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチもしくはゼラチン等の結合剤；リン酸二カルシウム等の賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；またはスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテーム等の甘味剤、またはペパーミント、ウインターグリーン油、もしくはサクランボ香味剤等の香味剤を添加してもよい。単位剤形は、カプセル剤である場合、上記タイプの物質に加えて、植物油またはポリエチレングリコール等の液体担体を含み得る。他の種々の物質も、コーティングとして、または固体単位剤形の物理的形態を調節するために、存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセル剤は、ゼラチン、ろう、シェラックまたは糖等で被膜されていてもよい。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてのスクロースまたはフルクトース、保存剤としてのメチルパラベンまたはプロピルパラベン、色素、およびサクランボまたはオレンジ香味等の香味剤を含有していてもよい。当然、いずれの単位剤形を調製する際に使用されるいずれの物質も、使用量において、薬剤的に許容でき、且つ実質的に無毒であるべきである。さらに、本活性化合物を、持続放出性の製剤および装置に組み込んでよい。

20

30

【0124】

本活性化合物は、点滴または注射によって、静脈内または腹腔内に投与することもできる。活性化合物またはその塩の水剤は、水において調製することができ、所望により、非界面活性剤と混合され得る。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびそれらの混合物、および油においても、調製することができる。通常の保存および使用条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有していてもよい。

【0125】

注射または点滴用の医薬品の剤形の例としては、所望によりリポソームに封入された、無菌の注射可能もしくは点滴可能な水剤もしくは分散液の用時調製に適している、本活性成分を含む無菌の水溶液もしくは分散液または無菌の散剤が挙げられ得る。全ての場合に置いて、最終的な剤形は、製造および保存の条件下で、無菌、液体、および安定であるべきである。液体担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等)、植物油、または無毒性グリセリルエステル、およびそれらの混合物を含む、溶媒または液体分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合に要求される粒径の維持によって、または界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、またはチメロサル等によってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖類、緩衝液または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の

40

50

持続的吸収は、吸収遅延剤、例えば、ステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンの組成物中での使用によってもたらされ得る。

【0126】

無菌注射剤は、要求される量の本活性化合物を、上記で列挙されたその他の種々の成分と一緒に、適切な溶媒中に取り込ませ、必要であれば、その後フィルター滅菌することによって、調製することができる。無菌注射剤調製用の無菌散剤の場合、好ましい調製法は、真空乾燥法および凍結乾燥法であり得るが、この技法によって、前もって細菌濾過した溶液中に存在する、本活性成分およびあらゆる所望の追加成分の粉末を得ることができる。

【0127】

局所投与用に、式(I)または(II)の化合物を、例えば、それらが液体である場合、純粋な形態で塗布することができる。しかし、一般に、それらを皮膚に、組成物または製剤として、固体または液体であり得る皮膚科学的に許容できる担体と組み合わせ、投与することが望ましい可能性がある。

【0128】

固体担体の例としては、滑石、粘土、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナ等の微細固体が挙げられ得る。有用な液体担体には、水、アルコールもしくはグリコール、または水-アルコール/グリコール混合物が含まれ、その中に、本化合物は、所望により無毒の界面活性剤を用いて、有効なレベルで溶解または分散し得る。芳香剤(fragrance)および追加の抗菌剤等のアジュバントを、所与の用途にその特性を最適化するために加えてもよい。得られた液体組成物は、吸収性パッドから適用する、包帯および他の包帯材に浸み込ませるのに使用する、または、ポンプ式噴霧器またはエアロゾル噴霧器を用いて患部に噴霧することができる。

【0129】

使用者の皮膚に直接塗布するための、塗布可能なペースト剤、ゲル剤、軟膏剤、石けん剤等を形成するために、合成高分子、脂肪酸、脂肪酸の塩もしくはエステル、脂肪アルコール、変性セルロースまたは修飾した無機物質等の増粘剤も、液体担体と一緒に、使用することができる。

【0130】

式(I)または(II)の化合物を皮膚に送達するのに使用することができる有用な皮膚科学的組成物の例は、当該技術分野で知られており；例えば、Jacquet et al. (米国特許第4,608,392号)、Geria (米国特許第4,992,478号)、Smith et al. (米国特許第4,559,157号)およびWortzman (米国特許第4,820,508号)を参照されたい(各々の全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。

【0131】

式(I)または(II)の化合物の有用な投与量は、それらの*in vitro*での活性、および動物モデルにおける*in vivo*での活性を比較することによって、決定することができる。マウス、およびヒトに至る他の動物における有効投与量の推定法は、当該技術分野で既知であり；例えば、米国特許第4,938,949号を参照されたい(その全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。

【0132】

一般に、ローション剤等の液体組成物中での式(I)または式(II)の化合物の濃度は、約0.1~約25重量パーセント、好ましくは約0.5~10重量パーセントであり得る。ゲルまたは粉末等の半固体組成物または固体組成物における濃度は、組成物の全重量に基づいて、約0.1~5重量パーセント、好ましくは約0.5~2.5重量パーセントであり得る。

【0133】

本化合物、またはその活性塩もしくは誘導体の、治療に使用するために必要とされる量は、選択される具体的な塩によってだけでなく、投与経路、治療中の状態の性質、並びに患者の年齢および状態によっても変化する可能性があり、最終的には、主治医または臨床

10

20

30

40

50

医の自由裁量であり得る。しかし、一般的には、1回の投与量は、約0.1～約10mg / 体重kg / 日の範囲であり得る。

【0134】

本化合物は、例えば、単位剤形あたり0.01～10mgの、または0.05～1mgの活性成分を含有する、単位剤形で投与されることが好都合であり得る。一部の実施形態では、5mg/kg以下の1回投与量が適切であり得る。

【0135】

本活性成分は、本活性化合物の所望のピーク血漿濃度を達成するために投与され得る。所望のピーク血漿濃度は、約0.5μM～約75μM、好ましくは、約1μM～50μM、または約2μM～約30μMであり得る。これは、例えば、所望により食塩水中の、本活性成分の0.05%～5%溶液の静脈内注射によって達成するか、または約1mg～約100mgの本活性成分を含有するボラスとして経口投与され得る。

10

【0136】

所望の投与量は、単回投与量で、または適切な間隔、例えば、1日あたり2回、3回、4回、またはそれ以上の分割量で投与される分割投与量で、与えられることが好都合であり得る。分割量自体は、例えば、いくつかの分散した、緩く間隔を空けた投与；例えば、吸入器からの複数回吸入または目への複数回滴下等に、さらに分割することができる。

【0137】

開示される方法には、式(I)または(II)の化合物、および本化合物、または本化合物を含む組成物を、細胞または対象に投与することを説明することができる教材(instructional material)を含むキットが含まれ得る。これは、本化合物または組成物を細胞または対象に投与する前に、本化合物または組成物を溶解または懸濁させるための(好ましくは無菌の)溶媒を含むキット等の、当業者に既知であるキットの他の実施形態も含むと解釈されるべきである。好ましくは、前記対象はヒトであり得る。

20

【0138】

開示される方法では、上記の通り、または、以下の実施例に記載するように、当業者に既知である、従来の化学的手法、細胞学的手法、組織化学的技法、生化学的手法、分子生物学的手法、微生物学的手法、および*in vivo*における手法が使用され得る。そのような手法は文献の中で十分に説明されている。

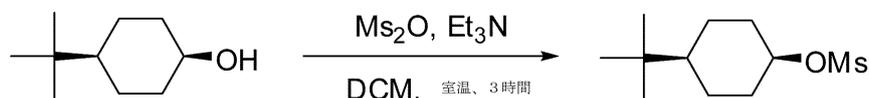
【実施例】

30

【0139】

実施例1：シス-4-tert-ブチルシクロヘキシルメタンスルホン酸塩

【化14】



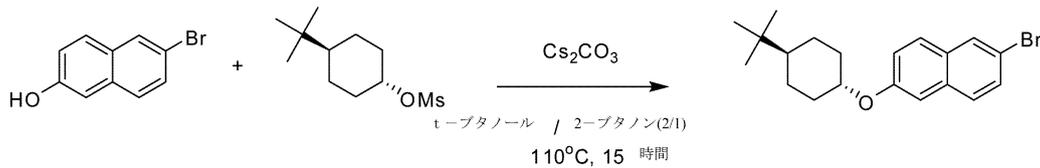
シス-4-t-ブチルシクロヘキサノール(6.0g、38.5mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(10mL)に溶かした。次に、メタンスルホン酸無水物(8.03g、46.2mmol、1.1当量)を、その混合物に、0 でゆっくりと加えた。次に、トリエチルアミン(6.4mL、46.2mmol、1.5当量)を混合物に加え、その混合物を室温で3時間攪拌した。その混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮して、白色の粉末として生成物を得た(8.0g、収率：90%)。生成物をさらなる精製なしで次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.99-4.98 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.65-1.28 (m, 7H), 0.84 (s, 9H).

40

【0140】

実施例2：2-ブロモ-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン

## 【化15】

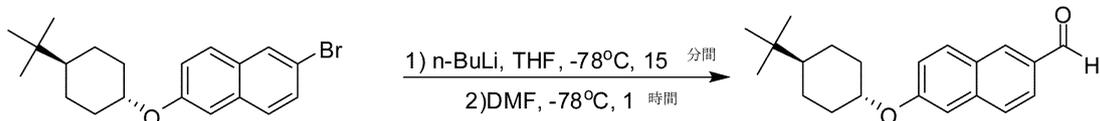


6 - プロモナフタレン - 2 - オール (CAS 登録番号 15231-91-1) (3.0 g、14.8 mmol、1.0 当量) を、t - ブタノール / 2 - ブタノン (4 mL / 2 mL) の混合物に溶かした。次に、炭酸セシウム (12 g、37.2 mmol、2.5 当量) を混合物に加え、その混合物を 110 で 10 分間攪拌した。次に、トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルメタンスルホン酸塩 (3.48 g、16.2 mmol、1.1 当量) を、その混合物に加えた。懸濁液を 110、窒素雰囲気下で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を、石油エーテルを溶出液としてを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、2 - プロモ - 6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレンを淡黄色固体として得た (1.7 g、収率：32%)。ESI-MS: 361.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 5H), 0.89 (s, 9H).

## 【0141】

実施例 3：6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - ナフトアルデヒド

## 【化16】

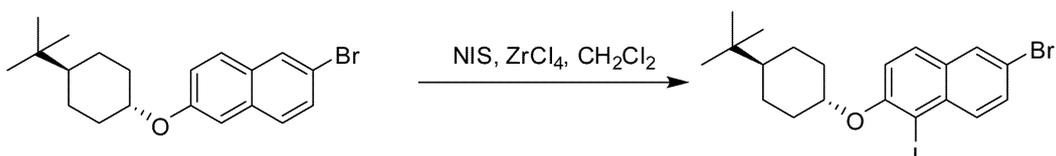


窒素雰囲気下で、2 - プロモ - 6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン (2.249 g、6.25 mmol、1.0 当量) を THF (10 mL) に溶かした。次に、混合物を -78 に冷却し、THF 中の n - BuLi の溶液 (2.5 M、7.5 mL、18.8 mmol、3.0 当量) を、その混合物に滴加した。混合物を -78 で 15 分間攪拌した。次に、DMF (2.4 mL、31.2 mmol、5.0 当量) をその混合物に加え、-78 で 1 時間攪拌した。反応が完了したら、1 M HCl を加えて pH を 6 に調整した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を濃縮し、石油エーテル / 酢酸エチル (10 / 1) を溶出液として用いるシリカゲルクロマトグラフィで精製して、6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - ナフトアルデヒドを白色固体として得た (1.16 g、60%)。ESI-MS: 311.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.48-1.11 (m, 5H), 0.82 (s, 9H).

## 【0142】

実施例 4：6 - プロモ - 2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 1 - ヨードナフタレン

## 【化17】



10

20

30

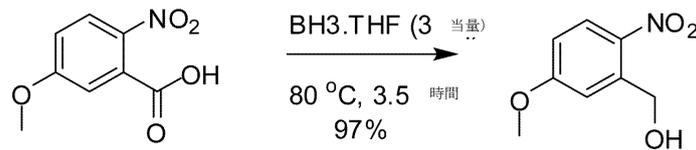
40

50

2 - ブロモ - 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン ( 160.0 g, 444.4 mmol ) の塩化メチレン溶液 ( 2.5 L ) を、アルゴン雰囲気下でパージした。N - ヨードコハク酸イミド ( 202.1 g, 888.8 mmol ) および四塩化ジルコニウム ( 20.4 g, 88.9 mmol ) を加え、反応物を室温、アルゴン雰囲気下で撹拌した。反応は  $^1\text{H}$  NMR でモニターされ、30分後に、生成物への完全な変換を示した。次に、混合物を減圧下で濃縮して、約250gの未生成物を褐色固体として得た。未精製物質を、ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、200gの所望の生成物を褐色固体として得た ( 収率 : 92.6% )。ESI-MS: 487.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 1 4 3 】

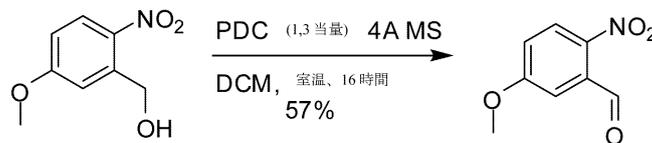
実施例 7 : ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) メタノール  
【 化 1 8 】



5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 20 g, 1.0 mol ) の THF 溶液 ( 100 mL ) に、BH<sub>3</sub> ( THF 中 1.0 M, 30.4 mL, 3.0 当量 ) を 0 で加えた。混合物を 3 時間還流し、水 ( 200 mL ) で希釈し、DCM ( 100 mL \* 3 ) で抽出した。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて、( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) メタノールを白色固体として得た ( 18 g, 収率 : 97% )。 $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.13 ( d, J = 6.4 Hz, 1H ), 7.34 ( d, J = 6.4 Hz, 1H ), 7.02 ( s, 1H ), 5.60 - 5.58 ( m, 1H ), 4.84 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 3.89 ( s, 3H ); ESI-MS: m/z 184.1 ( [M+1]<sup>+</sup> ).

【 0 1 4 4 】

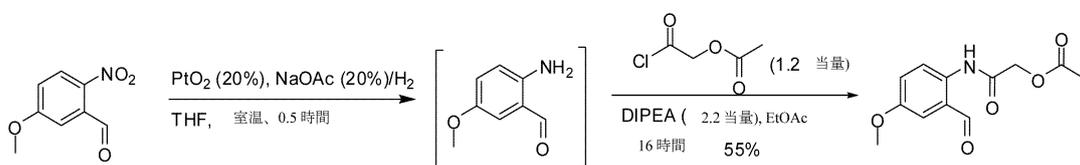
実施例 8 : 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンズアルデヒド  
【 化 1 9 】



無水 DCM ( 0.2 L ) 中の ( 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) メタノール ( 18 g, 0.098 mol ) の溶液に、PDC ( 11.5 g, 0.147 mol, 1.5 当量 ) および 4 A MS ( 120 g ) を分割して加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を真空中で蒸発乾固して、5 - メトキシ - 2 - ニトロベンズアルデヒドを淡黄色固体として得た ( 10 g, 収率 : 57% )。 $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 10.24 ( s, 1H ), 8.14 ( d, J = 8.8 Hz, 1H ), 7.31 ( dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H ), 7.20 ( d, J = 3.2 Hz, 1H ), 3.89 ( s, 3H ); ESI-MS: m/z 182.0 ( [M+1]<sup>+</sup> ).

【 0 1 4 5 】

実施例 9 : 2 - ( 2 - ホルミル - 4 - メトキシフェニルアミノ ) - 2 - オキソ酢酸エチル  
【 化 2 0 】



EtOAc ( 100 mL ) 中の 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンズアルデヒド ( 6 g, 0

10

20

30

40

50

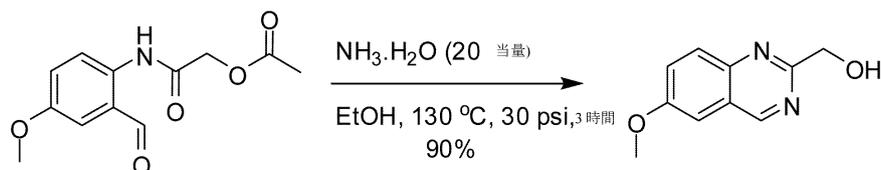
. 33 mol) の溶液に、20% PtO<sub>2</sub>/C (1.2 g、20%) および NaOAc (1.2 g、20%) を加えた。反応物を、水素下、室温で0.5時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。濾過後、溶液を-78 に冷却し、それにDIPEA (6.4 g、0.5 mol、1.5当量) および2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル (4.5 g、0.33 mol、1.0当量) を加えた。得られた混合物を徐々に室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を水で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒の大部分を真空中で蒸発させた。次に、分離中の固体を濾取して、2-(2-ホルミル-4-メトキシフェニルアミノ)-2-オキソ酢酸エチルを淡黄色固体として得た (5.6 g、収率: 71%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.95 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI-MS: m/z 252.1 ([M+1]<sup>+</sup>).

10

【0146】

実施例10: (6-メトキシキノザリン-2-イル)メタノール

【化21】



20

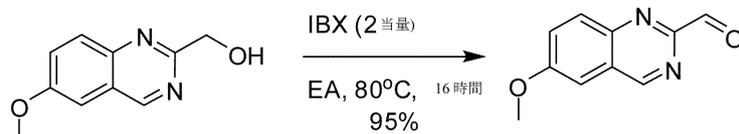
EtOH (30 mL) 中の2-(2-ホルミル-4-メトキシフェニルアミノ)-2-オキソ酢酸エチル (5 g、0.02 mol) およびアンモニア (6.8 g、0.4 mol、20当量) の溶液を、高圧下 (30 psi)、135 で5時間反応させた。室温まで冷却した後、溶媒を真空中で蒸発させた。残留水溶液をDCM (100 mL x 3) で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で蒸発乾固した。粗生成物をクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 100/1 を用いて溶出) で精製して、(6-メトキシキノザリン-2-イル)メタノールを白色固体として得た (4.1 g、収率: 90%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.46 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (m, 3H); ESI-MS: m/z 191.1 ([M+1]<sup>+</sup>).

30

【0147】

実施例11: 6-メトキシキノザリン-2-カルバルデヒド

【化22】



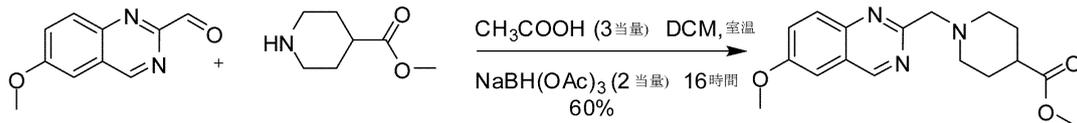
40

EA (30 mL) 中の(6-メトキシキノザリン-2-イル)メタノール (4 g、0.21 mol) の溶液に、IBX (11.6 g、4.2 mol、2当量) を加えた。反応物を80 で16時間攪拌した。濾過後、溶液を真空中で蒸発させて、6-メトキシキノザリン-2-カルバルデヒドを白色固体として得た (3.8 g、収率: 95%)。ESI-MS: m/z 189.2 ([M+1]<sup>+</sup>).

【0148】

実施例12: メチル1-((6-メトキシキノザリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化23】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中の化合物 6 - メトキシキナゾリン - 2 - カルバルデヒド (3.8 g、0.019 mol) およびメチルイソニコチン酸エステル (2.8 g、0.021 mol、1.1 当量) の溶液に、酢酸 (3.4 g、0.057 mol、3 当量) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8 g、0.038 mol、2 当量) を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。50 mL の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応をクエンチし、DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (silic gel column) (溶出: PE / EA = 3 / 1) で精製して、メチル 1 - ((6 - メトキシキナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を薄茶色固体として得た (3.8 g、収率: 60%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) : 9.45 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 2H), 1.54 (m, 2H); ESI-MS: m/z 316.2 ([M+1]<sup>+</sup>).

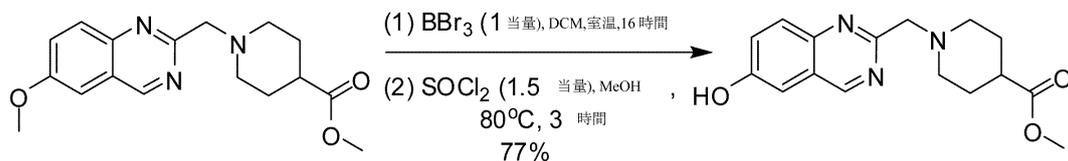
10

## 【0149】

実施例 13 : メチル 1 - ((6 - ヒドロキシキナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

20

## 【化24】



DCM (15 mL) 中のメチル 1 - ((6 - メトキシキナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (3.0 g、9.5 mmol) の溶液に、BBr<sub>3</sub> (9.5 mmol、1.0 当量) を、0、N<sub>2</sub> 下で加えた。反応物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒除去後、SOCl<sub>2</sub> (2.8 g、0.238 mol、1.5 当量) および MeOH (20 mL) を 0 で加えた。混合物を 80 で 3 時間還流し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、DCM (100 mL \* 3) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空中で蒸発乾固した。粗生成物をクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 25 / 1 を用いて溶出) で精製して、メチル 1 - ((6 - ヒドロキシキナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色固体として得た (1.7 g、収率: 77%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) : 10.36 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.56 (m, 2H); ESI-MS: m/z 302.1 ([M+1]<sup>+</sup>).

30

40

## 【0150】

実施例 14 : メチル 1 - ((6 - ((トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)キナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化25】

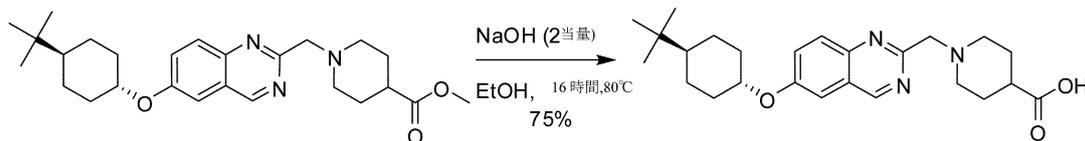


$N_2$  雰囲気下で、25 mL 丸底フラスコに、メチル 1 - ((6 - ヒドロキシキナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (0.5 g、1.6 mmol)、シス - 4 - tert - ブチルシクロヘキサノール (0.38 g、0.24 mmol、1.5 当量)、 $PPh_3$  (0.87 g、3.3 mmol、2 当量) および無水 THF (0.5 mL) を加えた。次に、DIAD (0.53 g、0.33 mmol、2 当量) を、室温で、素早く一度に加えた。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL \* 3) で抽出した。合わせた有機層を  $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM / MeOH = 15 / 1) で精製して、メチル 1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)キナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を褐色の油状物質として得た (300 mg、収率：20%)。 $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 9.27 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 6H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 4H), 0.86 (s, 9H); ESI-MS:  $m/z$  440.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 【0151】

実施例 15 : 1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)キナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化26】

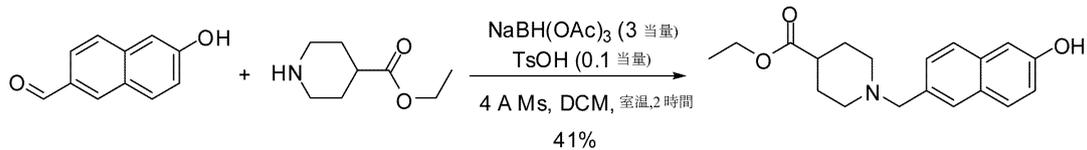


EtOH (5 mL) 中のメチル 1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)キナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (150 mg、0.34 mmol) および NaOH (27 mg、0.68 mmol、2.0 当量) の混合物 (mixture) を、80 で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、1 N HCl 水溶液 (5 mL) を加えて pH = 3 ~ 4 に調整した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を分取 HPLC (移動相として、0.05% TFA /  $H_2O$  中の MeOH 30 ~ 95% v/v) で精製して、1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)キナゾリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸を淡黄色固体として得た (105 mg、収率：75%)。 $^1H$ NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) : 9.45 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.70-2.69 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 5H), 2.08-2.07 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.12-1.11 (m, 1H), 0.81 (s, 9H); ESI-MS:  $m/z$  426 ( $[M+1]$ )<sup>+</sup>.

## 【0152】

実施例 16 : エチル 1 - ((6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化27】

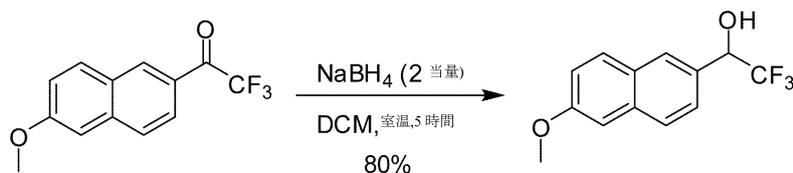


4 モレキュラーシーブ、6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド (1.0 g、5.81 mmol)、エチルピペリジン-4-カルボン酸塩 (0.91 g、5.81 mmol)、 $\text{NaBH(OAc)}_3$  (3.76 g、17.43 mmol) および  $\text{TsOH}$  (0.1 g、0.581 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌し、次に水 (5 mL) でクエンチした。混合物を  $\text{DCM}$  (20 mL \* 2) で抽出した。合わせた有機物 (organics) を飽和ブライン (20 mL \* 3) で洗浄し、次に濃縮した。白色の沈殿物を濾取し、水 (10 mL) および  $\text{EtOAc}$  (10 mL) に溶かし、 $\text{NaHCO}_3$  を加えて  $\text{pH} = 8 \sim 9$  に調整した。混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL \* 2) で抽出した。合わせた有機物を飽和ブライン (20 mL \* 2) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮し、 $\text{EtOAc}$  で再結晶 (recrystallized) して、エチル1-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を白色固体として得た (0.83 g、収率: 41%)。ESI-MS: 314.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.65 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 4.02-4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0153】

実施例17: 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)エタノール

## 【化28】



$\text{DCM}$  (20 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)エタノン (1 g、3.9 mmol) および  $\text{NaBH}_4$  (312 mg、7.8 mmol、2当量) の混合物を、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、ブライン (10 mL \* 2) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)エタノールを白色固体として得た (800 mg、収率: 80%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 255.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.80 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.09 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

## 【0154】

実施例18: 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)エチルメタンスルホン酸塩

## 【化29】



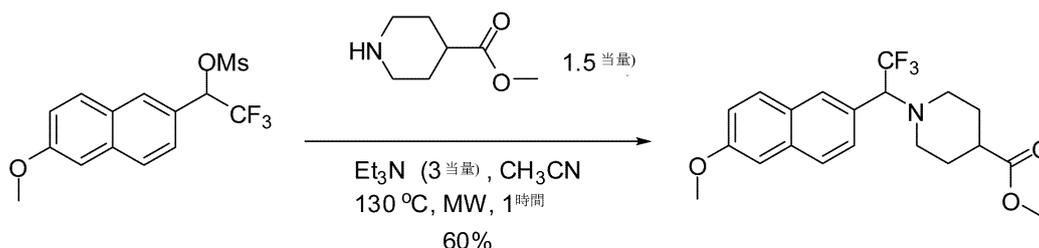
$\text{DCM}$  (10 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(6-メトキシナフタレン-

2 - イル) エタノール (500 mg、2 mmol) および TEA (610 mg、6 mmol、3 当量) の溶液に、MsCl (680 mg、6 mmol、2 当量) を 0 °C で滴加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) でクエンチし、ブライン (5 mL \* 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) エチルメタンスルホン酸塩を白色固体として得た (420 mg、収率: 65%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 335.1。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.90 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.90 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)。

【0155】

実施例 19: メチル 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化30】

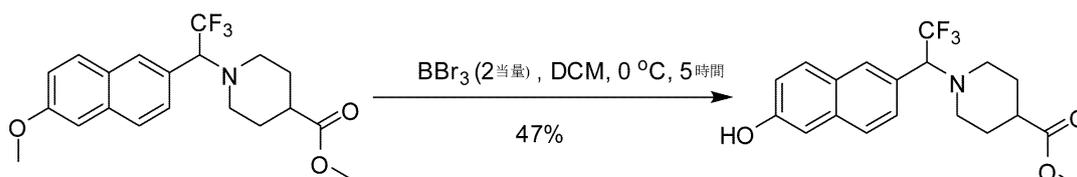


CH<sub>3</sub>CN (4 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) エチルメタンスルホン酸塩 (500 mg、1.5 mmol)、メチルイソニコチン酸エステル (330 mg、2.3 mmol、1.5 当量) および TEA (450 mg、4.5 mmol、3 当量) の溶液を、マイクロ波下、130 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (5 mL \* 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) で精製して、メチル 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色固体として得た (340 mg、収率: 60%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 382.1。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76-7.73 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.20 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 4H)。

【0156】

実施例 20: メチル 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化31】



DCM (10 mL) 中のメチル 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (500 mg、1.3 mmol) の溶液に、BBr<sub>3</sub> (DCM 中 3 N、0.9 mL、2.6 mmol、2 当量) を 0 °C で加えた。次に、反応混合物を 0 °C で 5 時間撹拌した。メタノール (5 mL) を混合物に加えた。反応物を室温でさらに 2 時間撹拌し、次に NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、DCM (10 mL \* 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 mL \* 3) で洗浄し、濃縮して

10

20

30

40

50

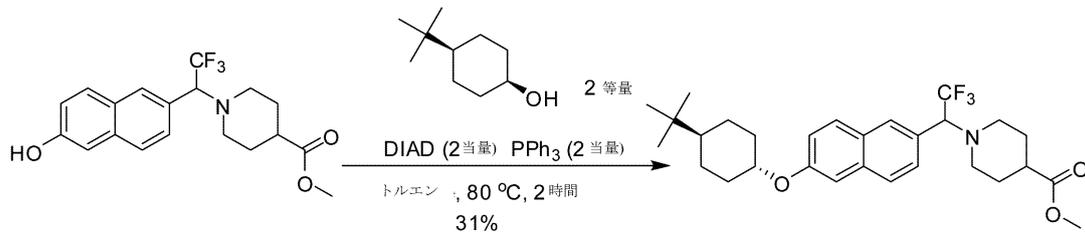
粗生成物を得、それをクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1）で精製して、メチル 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) エチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色固体として得た ( 230 mg、収率 : 47% )。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 368.1. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.69-7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.13 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 4H).

【 0 1 5 7 】

実施例 21 : メチル 1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

10

【 化 3 2 】



N<sub>2</sub> 雰囲気下、THF ( 3 mL ) 中のメチル 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) エチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 300 mg、0.8 mmol )、シス - 4 - ( t - ブチル ) シクロヘキサノール ( 245 mg、1.6 mmol、2 当量 ) および PPh<sub>3</sub> ( 420 mg、1.6 mmol、2 当量 ) の攪拌混合物に、DIAD ( 323 g、1.6 mmol、2 当量 ) を室温で加えた。混合物を 80 で 2 時間攪拌し、酢酸エチル ( 10 mL ) で希釈し、水 ( 5 mL \* 3 ) で洗浄した。有機溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1）で精製して、メチル 1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色固体として得た ( 130 mg、収率 : 31% )。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 506.1. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.86-7.80 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 1H), 2.44-2.43 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 3H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.14-1.13 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).

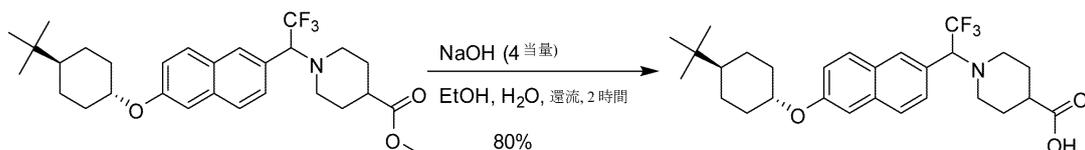
20

30

【 0 1 5 8 】

実施例 22 : 1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 化 3 3 】



40

MeOH ( 5 mL ) 中のメチル 1 - ( 1 - ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 100 mg、0.2 mmol ) の溶液に、NaOH ( 32 mg、0.8 mmol、4.0 当量 ) および H<sub>2</sub>O ( 0.5 mL ) を加えた。反応混合物を 85 で 2 時間攪拌した。次に、反応物を 0 に冷却し、溶液の pH を 3 N HCl で 6 に調整した。混合物を濾過し、得られた黄色固体が、所望の生成物の 1 - ( 1 - ( 6 - (

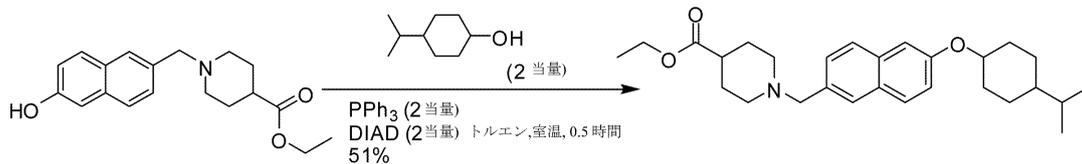
50

トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸である ( 7 8 m g 、 収率 : 8 0 % ) 。 ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 492.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.82-7.78 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 1H), 2.44-2.43 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 3H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 3H), 1.13-1.12 (m, 1H), 0.92 (s, 9 H). HPLC: 100.00%.

【 0 1 5 9 】

実施例 2 3 : エチル 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【 化 3 4 】

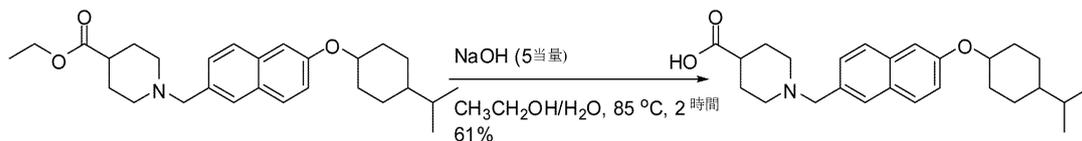


N<sub>2</sub> 下、25 mL 丸底フラスコに、エチル 1 - ( ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 3 1 3 m g 、 0 . 1 m m o l 、 2 当量 ) 、 4 - イソプロピルシクロヘキサノール ( 2 8 4 m g 、 0 . 2 m m o l 、 2 当量 ) 、 P P h 3 ( 5 6 2 m g 、 0 . 2 m m o l 、 2 当量 ) および無水トルエン ( 0 . 5 m L ) を加えた。次に、D I A D ( 4 0 4 m g 、 0 . 2 m m o l 、 2 当量 ) を、室温で、素早く一度に加えた。反応混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( P E : E A = 4 : 1 ) で精製して、エチル 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を淡黄色の油状物質として得た ( 2 1 3 m g 、 収率 : 5 1 % ) 。 ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 438.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64-7.57 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.24-1.15 (m, 6H), 1.11-1.06 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).

【 0 1 6 0 】

実施例 2 4 : 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 化 3 5 】



エチル 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 1 2 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) を、E t O H ( 5 m L ) に溶かした。Na O H ( 5 5 m g 、 1 . 4 m m o l 、 5 当量 ) を室温で一度に加えた。混合物を 8 0 で 1 6 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を H<sub>2</sub> O ( 3 m L ) に溶かした。1 M H C l 水溶液を加えて p H = 7 に調整した。混合物を濾過して、1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を白色固体として得た ( 8 5 m g 、 収率 : 6 1 % ) 。 ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 410.3, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.5

10

20

30

40

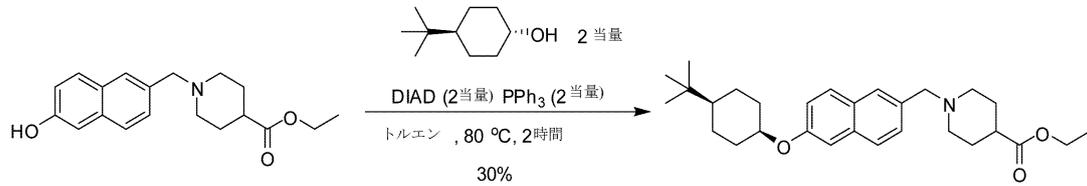
50

0-2.49 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.62-1.34 (m, 7H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0161】

実施例25：エチル1-((6-(シス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化36】



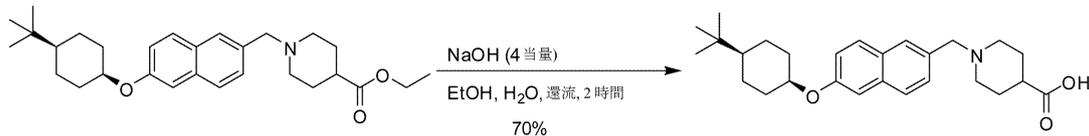
10

合成は、エチル1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の合成と同様に行った。重量：120 mg、黄色固体、収率：30%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 452.1. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75-7.73 (m, 3H), 7.48 (br, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (br, 2H), 2.90 (br, 2H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 4H), 1.80 (br, 2H), 1.63-1.45 (m, 5H), 1.30-1.17 (m, 5H), 0.92 (s, 9H).

【0162】

実施例26：1-((6-(シス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化37】



20

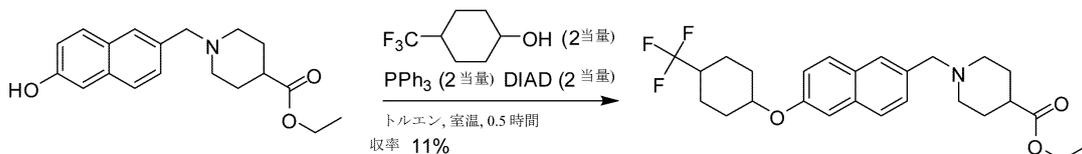
合成は、1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成と同様に行った。重量：80 mg、黄色固体、収率：70%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 424.3. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.91 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (br, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.62-2.61 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 5H), 1.29-1.16 (m, 2H), 0.92 (s, 9H). HPLC: 100.00%.

30

【0163】

実施例27：エチル1-((6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化38】



40

エチル1-((6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。80 mg、黄色固体、収率：11%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.66 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.8

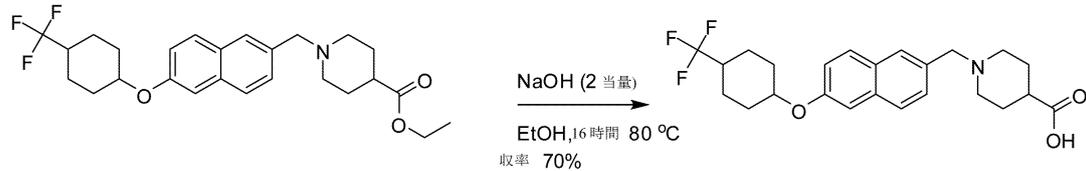
50

6-2.83 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 6H), 1.78-1.70 (m, 8H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0164】

実施例28：1-((6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化39】



10

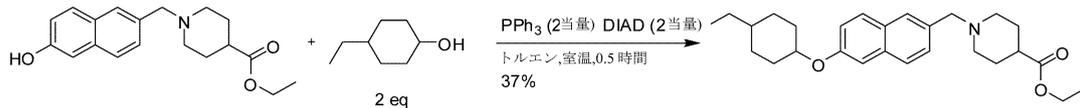
1-((6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。40 mg、黄色固体、収率：70%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436.1, HPLC: 97.77%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.93 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.81-4.80 (m, 0.45H), 4.50-4.46 (m, 0.55H), 4.42 (s, 2H), 3.46-3.45 (m, 2H), 3.15-3.14 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 1H), 2.32-2.03 (m, 6H), 1.77-1.27 (m, 7H).

20

【0165】

実施例29：エチル1-((6-(4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化40】



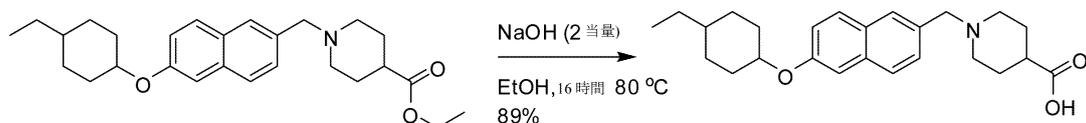
エチル1-((6-(4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。淡黄色固体、75 mg、収率：37%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64-7.56 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.24-1.98 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 6H), 1.56-1.48 (m, 7H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12-1.10 (m, 2H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

【0166】

実施例30：1-((6-(4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化41】



40

1-((6-(4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。黄色の油状物質、70 mg、収率：89%。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.89 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.

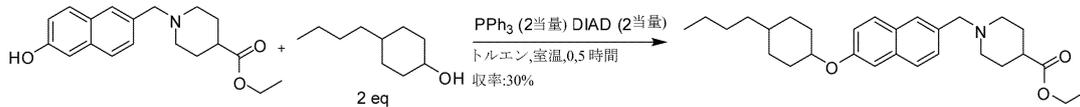
50

0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.43-1.41 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 3H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 3H), ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.1, HPLC: 100.00%.

【0167】

実施例31：エチル1-((6-(4-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化42】



10

エチル1-((6-(4-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。170 mg、黄色の油状物質、収率：30%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 452.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (シス異性体およびトランス異性体の混合物) : 7.70-7.62 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 0.45H), 4.42-4.34 (m, 0.55H), 4.14 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.23-1.98 (m, 5H), 1.82-1.80 (m, 5H), 1.78-1.52 (m, 8H), 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12-1.10 (m, 4H).

20

【0168】

実施例32：1-((6-(4-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化43】



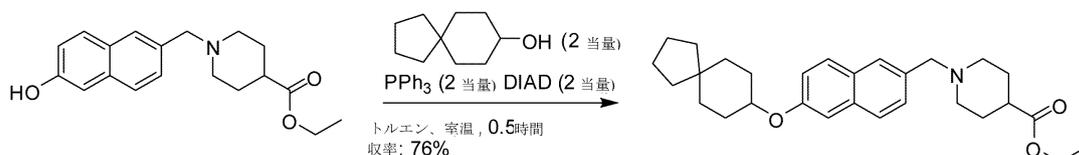
1-((6-(4-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。120 mg、黄色の油状物質、収率：86%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.1, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (シス異性体およびトランス異性体の混合物) : 7.89 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.81-4.80 (m, 0.45H), 4.42-4.34 (m, 0.55H), 4.33 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.34-1.16 (m, 8H), 0.92 (t, J = 5.6 Hz, 3H).

30

【0169】

実施例33：エチル1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化44】



エチル1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボ

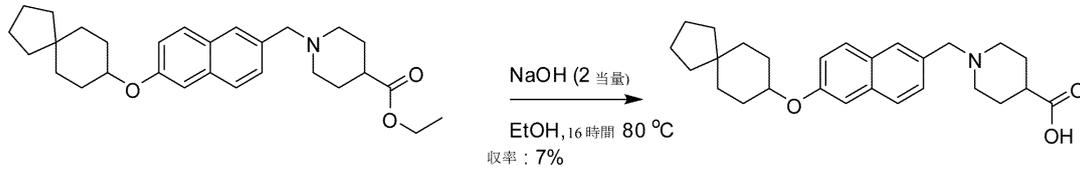
40

ン酸塩の調製と同様に行った。1.01 g、無色の油状物質、収率：76%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 450.1.

【0170】

実施例34：1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化45】



10

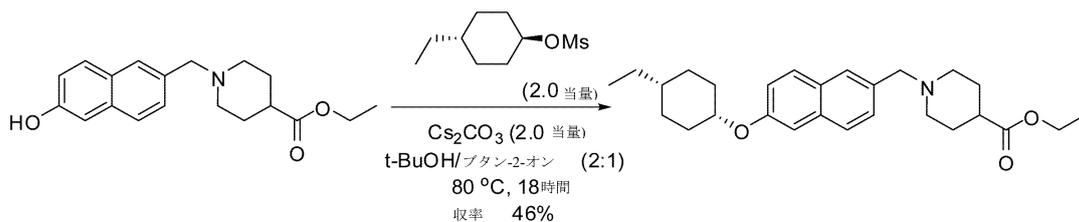
1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。62 mg、黄色固体、収率：7%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 422.0, HPLC: 95%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 1.37 - 2.08 (m, 18 H), 2.25 (d, J=15.94 Hz, 2 H), 2.55 - 2.72 (m, 1 H), 3.09 (td, J=12.74, 1.76 Hz, 2 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.54 (dq, J=8.09, 3.86, 3.86, 3.86 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.50 (dd, J=8.47, 1.76 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=9.04 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H).

20

【0171】

実施例35：エチル1-((6-(シス-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化46】



30

共溶媒 t-ブタノール/2-ブタノン (40 mL / 20 mL) 中のエチル1-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩 (2.43 g、8 mmol、1.0 当量) の溶液に、炭酸セシウム (5.0 g、16 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物を 80 °C で 10 分間攪拌し、次にトランス-4-エチルシクロヘキシルメタンスルホン酸塩 (3.2 g、16 mmol、2.0 当量) を添加 (introduce) した。懸濁液を N<sub>2</sub> 下、80 °C で 15 時間攪拌した。次に、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc / PE = 1 : 5) で精製して、エチル1-((6-((1S,3S)-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を薄黄色固体として得た (1.6 g、収率：46%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.63-7.56 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.68-4.66 (m, 1 H), 4.01 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

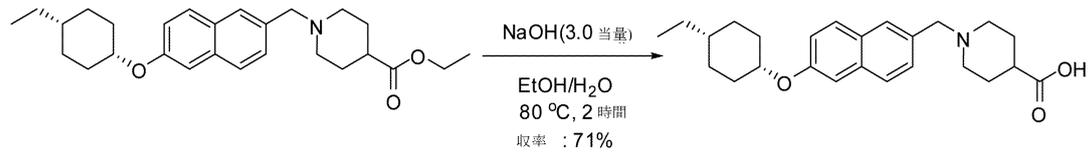
40

【0172】

実施例36：1-((6-(シス-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

50

## 【化47】

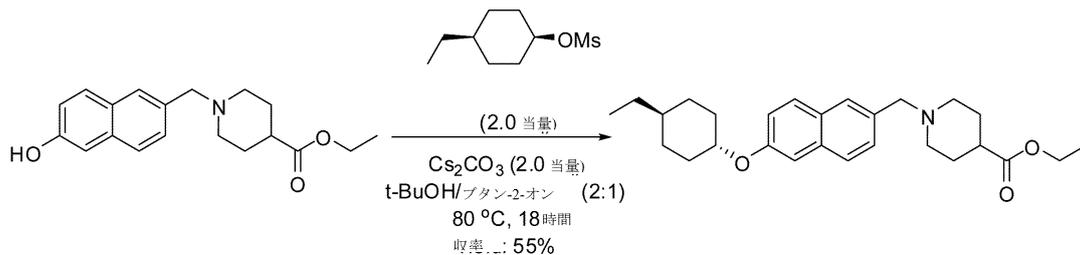


エタノール (10 mL) および水 (2 mL) 中のエチル 1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 1 . 6 g 、 0 . 0 0 4 m o l 、 1 . 0 当量 ) および NaOH ( 0 . 4 8 g 、 0 . 0 1 2 m o l 、 3 . 0 当量 ) の混合物を、2 時間還流した。溶媒を真空中で除去した後、残渣を水 ( 2 0 m L ) に溶かし、1 N HCl で pH = 7 に酸性化した。混合物をジクロロメタン ( 5 0 m L \* 3 ) で抽出し、合わせた有機層をブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、酢酸エチル中で再結晶して、1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸を白色固体として得た ( 1 . 1 g 、 収率 : 7 1 % ) 。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.3.HPLC: 100%.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.16-2.15 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 5H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0173】

実施例 37 : エチル 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化48】



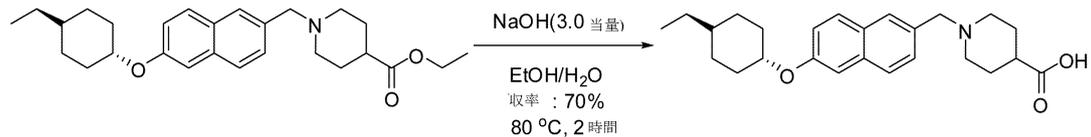
エチル 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の合成は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の合成と同様に行った。

エチル 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を薄黄色固体として得た ( 収率 : 5 5 % ) 。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.3.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.71 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 4H), 1.88-1.85 (m, 4H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 4H), 1.27-1.11 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0174】

実施例 38 : 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化49】



1-(6-(trans-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成は、1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成と同様に行った。

10

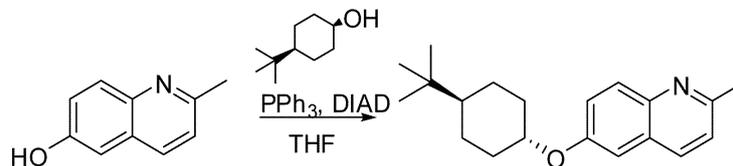
1-(6-(trans-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸を、白色固体として得た(収率:70%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.3. HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 3H), 2.03-2.02 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 4H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 3H), 1.17-1.10 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0175】

実施例39: 6-(trans-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-2-メチルキノリン

20

## 【化50】



氷浴で冷却した、テトラヒドロフラン(100 mL、1 mol)中の2-メチル-キノリン-6-オール(4.13 g、0.0259 mol)、シス4-tert-ブチル-シクロヘキサノール(4.86 g、0.0311 mol)およびトリフェニルホスフィン(9.53 g、0.0363 mol)の溶液に、テトラヒドロフラン(10 mL、0.1 mol)中のジイソプロピルアゾジカルボン酸塩(7.61 mL、0.0363 mol)を加えた。反応混合物を室温で72時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を塩化メチレンに溶かし、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~30%酢酸エチル)で精製して、表題化合物を得た(収率56%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 298.3.

30

## 【0176】

実施例40: 6-(trans-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-カルバルデヒド

## 【化51】

40



ジ-tert-ブチルペルオキシド(1.93 mL、10.5 mmol)を、1,4-ジオキサン(24.00 mL、307.5 mmol)中の二酸化セレン(2.68 g、24.1 mmol)の懸濁液に加えた。混合物を30分間攪拌し、次に6-(trans-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-2-メチル-キノリン(3.12 g、10.5 mmol)を1,4-ジオキサン溶液として加え、その混合物を50 °Cで一晩加熱

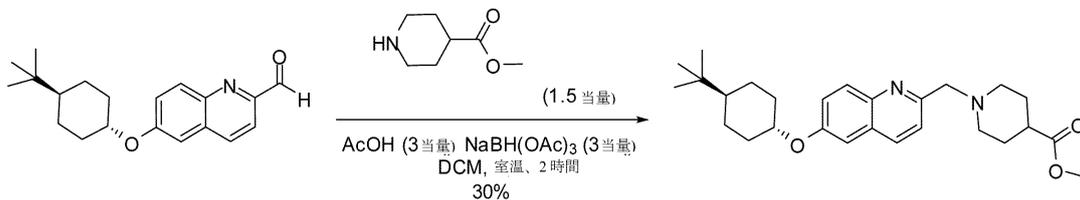
50

した。次に、反応混合物を室温に冷却し、クロロホルムで希釈し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を水で洗浄した。層を分離し、合わせた有機相を  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 ~ 30% EtOAc）で精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た（収率 20%）。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 312.27.

【0177】

実施例 41：メチル 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化 5 2】

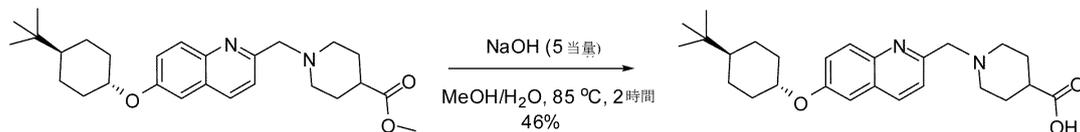


DCM (5 mL) 中の 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - カルバルデヒド ( 490 mg、1.58 mmol )、AcOH ( 283 mg、4.7 mmol、3.0 当量 ) およびメチルイソニコチン酸エステル ( 389 mg、2.36 mmol、1.5 当量 ) の溶液を、室温で 10 分間攪拌した。次に、NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 100 mg、4.7 mmol、3.0 当量 ) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 5 mL ) でクエンチした。次に、混合物を DCM ( 3 x 10 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( DCM : MeOH = 40 : 1 ) で精製して、メチル 1 - ( ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色の油状物質として得た ( 480 mg、収率 : 30% )。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 439.2. <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.98 ( d, 1H ), 7.94 ( d, 1H ), 7.56 ( d, 1H ), 7.32 ( d, 1H ), 7.08 ( s, 1H ), 4.30-4.20 ( m, 1H ), 3.77 ( s, 2H ), 3.67 ( s, 3H ), 2.91-2.88 ( m, 2H ), 2.33-2.14 ( m, 5H ), 1.91-1.79 ( m, 5H ), 1.47-1.43 ( m, 2H ), 1.98-1.10 ( m, 4H ), 0.89 ( s, 9H ).

【0178】

実施例 42：1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化 5 3】



MeOH ( 5 mL ) 中のメチル 1 - ( ( 6 - ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 150 mg、0.34 mmol ) の溶液に、NaOH ( 68 mg、1.7 mmol、5.0 当量 ) および H<sub>2</sub>O ( 0.5 mL ) を加えた。反応混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。次に、反応物を 0 °C に冷却し、溶液の pH を 3 N HCl で 6 に調整した。混合物を濾過し、得られた黄色固体が所望の生成物の 1 - ( ( トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸であった ( 90 mg、収率 : 46% )。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 425.3, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.32 ( d, 1H ), 7.93 ( d, 1H ), 7.70 ( d, 1H ), 7.48 ( s, 1H ), 7.41 ( d, 1H ), 4.53 ( br, 1H ), 4.44-4.40 ( m, 1H ), 3.33 ( br, 3H ), 3.14 ( br, 2H ), 2.49 ( br, 1H ), 2.22-2.20 ( m, 2H ), 2.04-1.80 ( m, 6H ), 1.37-1.32 ( m, 2H ), 1.25-1.20 ( m, 2H ), 1.10-1

.08 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).

【0179】

実施例45：メチル1-(6-アセトキシ-2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化54】



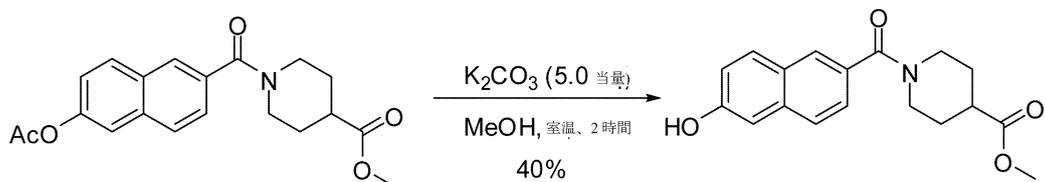
DCM (20 mL) 中の6-アセトキシ-2-ナフトエ酸 (1 g、4.34 mmol、1.0 当量)、メチルピペリジン-4-カルボン酸塩 (684 mg、4.78 mmol、1.1 当量)、HBTU (2.47 g、6.51 mmol、1.5 当量) および TEA (658 mg、6.51 mmol、1.5 当量) の混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (100 mL \* 2) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、メチル1-(6-アセトキシ-2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を黄色の油状物質として得た (2 g、収率：100%)。ESI-MS: 356.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.05 (d, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H).

20

【0180】

実施例46：メチル1-(6-ヒドロキシ-2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化55】



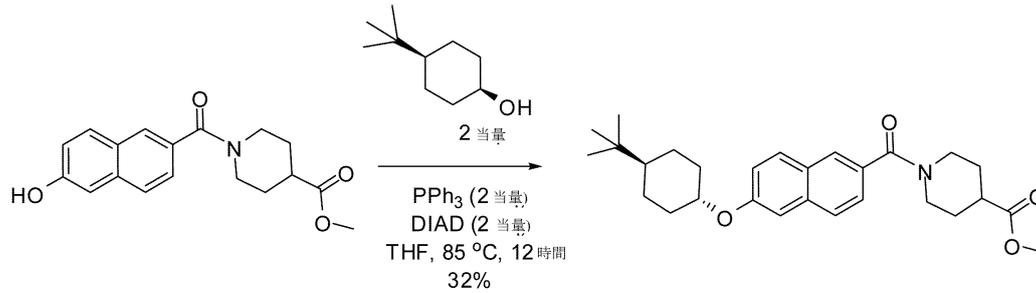
MeOH (20 mL) 中のメチル1-(6-アセトキシ-2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸塩 (1 g、2.814 mmol、1.0 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.94 g、14.07 mmol、5.0 当量) の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取HPLC (MeOH : 0.05% TFA / H<sub>2</sub>O = 0 ~ 95%) で精製して、メチル1-(6-ヒドロキシ-2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を白色固体として得た (350 mg、収率：40%)。ESI-MS: 314.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.94 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H).

40

【0181】

実施例47：メチル1-(6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化56】

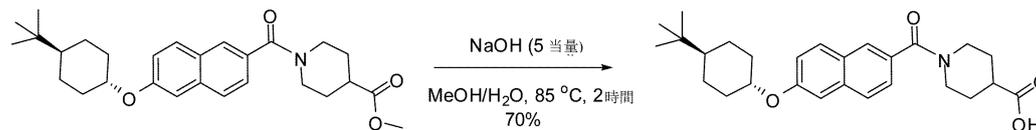


THF (5 mL) 中のメチル 1 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (500 mg、1.59 mmol)、シス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキサノール (487 mg、3.18 mmol、2 当量) および PPh<sub>3</sub> (833 mg、3.18 mmol、2 当量) の攪拌混合物に、DIAD (642 g、3.18 mmol、2 当量) を、N<sub>2</sub> 雰囲気下、室温で加え、次にその混合物を 80 で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (5 mL \* 3) で洗浄した。有機溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、メチル 1 - (6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - ナフトイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色固体として得た (230 mg、収率 : 32%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 453.2.<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76-7.70 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 4H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.12-1.11 (m, 3H), 0.88 (s, 9H).

【0182】

実施例 48 : 1 - (6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - ナフトイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化57】

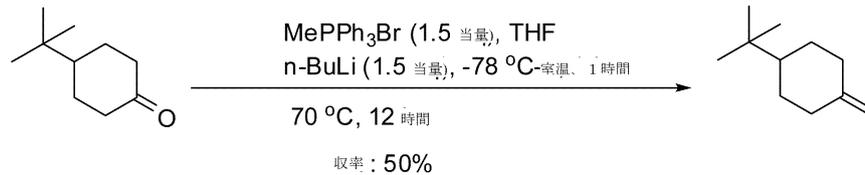


MeOH (5 mL) 中のメチル 1 - (6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - ナフトイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (150 mg、0.33 mmol) の溶液に、NaOH (68 mg、1.7 mmol、5.0 当量) および H<sub>2</sub>O (0.5 mL) を加えた。反応混合物を 85 で 2 時間攪拌した。反応物を 0 に冷却した後、溶液の pH を 3 N HCl で 6 に調整した。混合物を濾過し、得られた黄色固体が所望の生成物 1 - (6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - ナフトイル) ピペリジン - 4 - カルボン酸であった (90 mg、収率 : 70%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 438.3.<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.83-7.81 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), , 7.16 (d, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 3.30 (br, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 4H), 1.44-1.41 (m, 3H), 1.32-1.31 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 3H), 1.15-1.12 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).HPLC: 98.45%

【0183】

実施例 49 : 1 - tert - ブチル - 4 - メチレンシクロヘキサン

## 【化58】



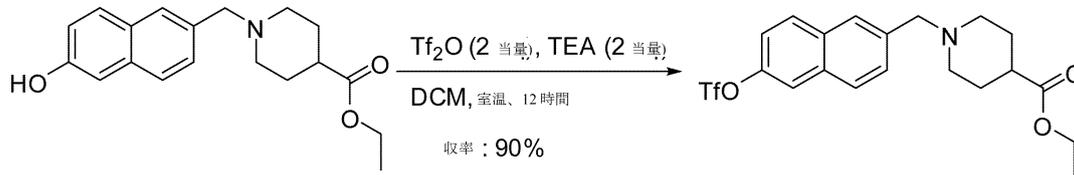
無水THF (40 mL) 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (5.36 g、15 mmol、1.5 当量) の溶液に、n-BuLi (2.5 M) (6 mL、15 mmol、1.5 当量) を -78 で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。THF (10 mL) 中の4-tert-ブチルシクロヘキサノン (1.54 g、10 mmol) の溶液を、反応混合物に -78 で加えた。混合物を70 で12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をヘキサンに懸濁させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、1-tert-ブチル-4-メチレンシクロヘキサンを黄色の油状物質として得た (0.80 g、収率: 50%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 4.58 (s, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

10

## 【0184】

実施例50: エチル1-((6-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化59】



20

DCM (20 mL) 中のエチル1-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩 (1 g、3.19 mmol) およびTEA (0.64 g、6.38 mmol、2 当量) の溶液に、Tf<sub>2</sub>O (1.8 g、6.38 mmol、2 当量) を0 で滴加した。混合物を室温で12時間攪拌した。反応を0 の水でクエンチし、飽和NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) およびブライン (5 mL \* 3) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、エチル1-((6-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を褐色固体として得た (350 mg、収率: 90%)。ESI-MS: 446.1 (M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

30

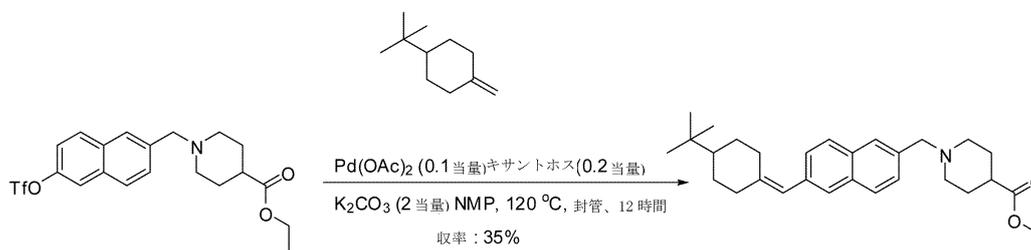
: 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

## 【0185】

実施例51: エチル1-((6-((4-tert-ブチルシクロヘキシリデン)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

40

## 【化60】



50

封管に、エチル 1 - ( ( 6 - ( トリフルオロメチルスルホニルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 5 0 0 m g 、 1 . 1 2 m m o l ) 、 1 - t e r t - ブチル - 4 - メチレンシクロヘキサン ( 3 4 0 m g 、 2 . 2 4 m m o l 、 2 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 3 0 9 m g 、 2 . 2 4 m m o l 、 2 当量 ) 、 キサントホス ( 1 3 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l 、 0 . 2 当量 ) 、  $Pd(OAc)_2$  ( 2 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 0 . 1 当量 ) および NMP ( 2 m L ) を加えた。混合物に  $N_2$  を 5 分間流した。次に、反応物を 1 2 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル ( 2 0 m L ) で希釈し、水 ( 5 m L \* 3 ) で洗浄した。有機溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 ) で精製して、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色固体として得た ( 1 8 0 m g 、 収率 : 3 5 % ) 。 ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 448.3. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76-7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.13 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 8H), 1.60 (br, 2H), 1.26-1.23 (m, 5H), 0.87 (s, 9H) .

10

【 0 1 8 6 】

実施例 5 2 : 1 - ( ( 6 - ( ( 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸  
【化 6 1】

20



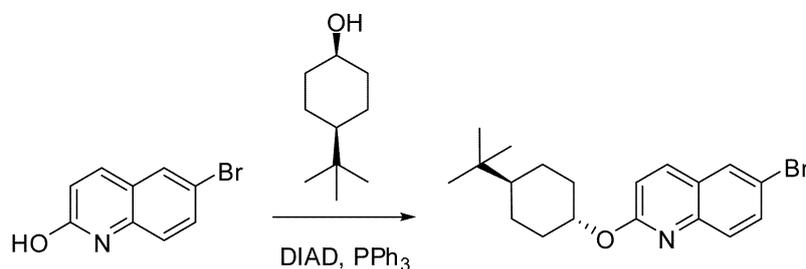
MeOH ( 3 m L ) 中のエチル 1 - ( ( 6 - ( ( 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 5 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) の溶液に、 NaOH ( 2 2 m g 、 0 . 5 5 m m o l 、 5 . 0 当量 ) および  $H_2O$  ( 0 . 5 m L ) を加えた。反応混合物を 8 0 で 4 時間攪拌した。溶液の pH を 3 N HCl で 6 に調整した。混合物を濾過し、得られた黄色固体が所望の生成物 1 - ( ( 6 - ( ( 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシリデン ) メチル ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸であった ( 3 5 m g 、 収率 : 8 1 % ) 。 ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 420.1. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.86 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.33 (br, 2H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 5H), 1.22-1.12 (m, 3H), 0.80 (s, 9H) . HPLC: 100% .

30

【 0 1 8 7 】

実施例 5 3 : 6 - ブロモ - 2 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノリン  
【化 6 2】

40



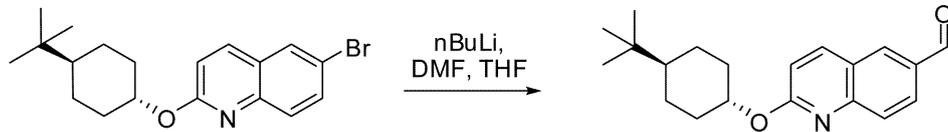
50

6 - ブロモ - キノリン - 2 - オールを出発物質として用いて、2 - ブロモ - 6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレンと同様に合成した。ESI-MS(M+H<sup>+</sup>): 362.1/364.10).

【0188】

実施例54: 2 - (トランス - 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - キノリン - 6 - カルバルデヒド

【化63】



10

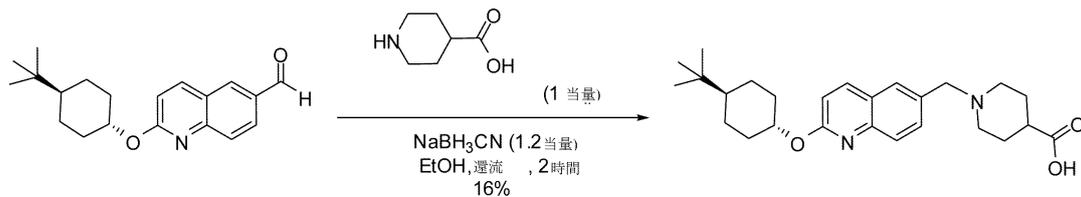
テトラヒドロフラン(24 mL)中の6 - ブロモ - 2 - (トランス - 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - キノリン(1.0933 g, 3.0176 mmol)に、ヘキサン(5.6 mL, 9.0 mmol)中1.6 Mのn - ブチルリチウムを-78で加え、反応物を15分間攪拌した。N, N - ジメチルホルムアミド(1.2 mL)を加え、反応物を30分間攪拌した。1 M HClを加え、反応物を室温まで昇温させた。炭酸水素ナトリウム飽和溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル(0 ~ 50%)を溶出液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た(603 mg、収率64%)。ESI-MS(M+H<sup>+</sup>): 312.20.

20

【0189】

実施例55: 1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ)キノリン - 6 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化64】



30

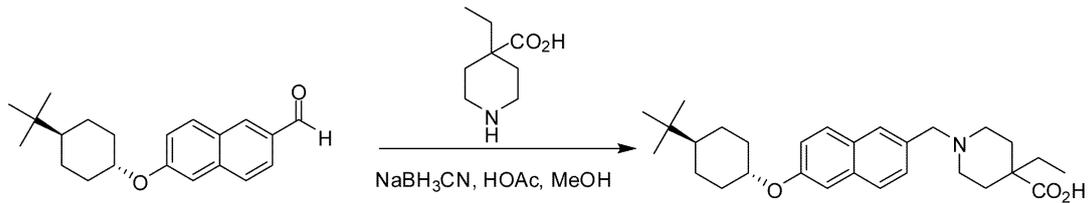
エタノール(8 mL, 100 mmol)中の2 - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - キノリン - 6 - カルバルデヒド(350 mg, 1.1 mmol)およびピペリジン - 4 - カルボン酸(145 mg, 1.12 mmol)の溶液を、2時間加熱還流した。その黄色溶液を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(84.8 mg, 1.35 mmol)を加え、1時間加熱還流した。室温に冷却後、クエン酸を加え、濃縮した。固体を水に懸濁して濾別し、集めた固体を水で十分に洗浄した。その固体のHPLC精製により、生成物を得た。77 mg、収率: 16%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 425.00. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, d-MeOD) : 0.93 (s, 9 H), 1.02 - 1.57 (m, 10 H), 1.70 - 2.01 (m, 2 H), 2.30 (br. s., 2 H), 3.03 - 3.16 (m, 2 H), 3.53 - 3.68 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 5.10 - 5.27 (m, 1 H), 6.97 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=8.63, 2.04 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.97 Hz, 1 H).

40

【0190】

実施例56: 1 - [6 - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - ナフタレン - 2 - イルメチル] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化65】

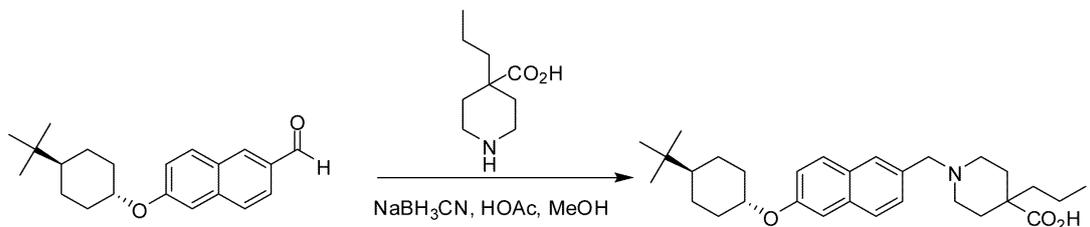


メタノール（1.9 mL、48 mmol）中で、4-エチルピペリジン-4-カルボン酸（0.184 g、1.17 mmol）を、6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-カルバルデヒド（0.3 g、0.9 mmol）、酢酸（0.19 mL、3.4 mmol）と混合し、30分間攪拌した。次に、反応物を氷浴で0に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（90.9 mg、1.4 mmol）を加えた。次に、反応物を、一晩攪拌しながら室温まで昇温させた。次に、反応物を約4~5 mLに濃縮し、逆相クロマトグラフィー（5~95% CH<sub>3</sub>CN/水（0.1% TFA）、C18、150 mm）により直接的に精製した。次に、生成物を凍結乾燥して、7 mgの1-[6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-4-エチル-ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た（2%）。ESI-MS: 452 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): (ppm) 7.75 - 8.00 (m, 3H), 7.47 - 7.61 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.29 - 3.54 (m, 2H), 2.74 - 3.03 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.64 - 1.98 (m, 3H), 1.02 - 1.65 (m, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.76 - 0.83 (m, 3H)

## 【0191】

実施例57: 1-[6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-4-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化66】

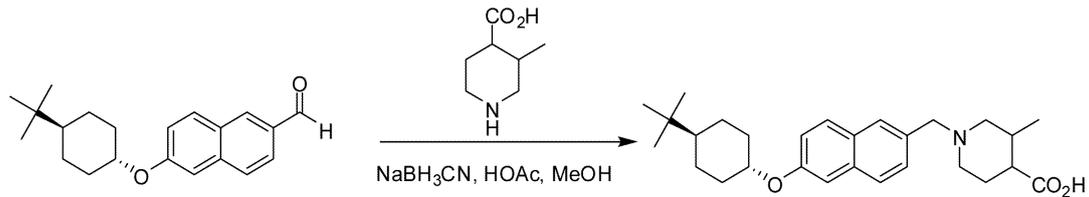


1-[6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-4-エチル-ピペリジン-4-カルボン酸の方法と同様の方法で、メタノール（1.8 mL、44 mmol）中の4-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸（0.185 g、1.08 mmol）、6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-カルバルデヒド（0.3 g、0.9 mmol）、および酢酸（0.18 mL、3.1 mmol）、並びにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（84.101 mg、1.3383 mmol）を用いて化合物を調製し、16 mgの1-[6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-4-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸を得た（4%）。ESI-LCMS 466 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (METHANOL-d<sub>4</sub>, 400MHz): (ppm) 7.54 - 7.88 (m, 3H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 6.98 - 7.12 (m, 1H), 4.12 - 4.40 (m, 2H), 3.33 - 3.50 (m, 2H), 2.82 - 3.08 (m, 2H), 2.05 - 2.42 (m, 3H), 1.74 - 1.95 (m, 2H), 0.94 - 1.64 (m, 12H), 0.82 (s, 13H)

## 【0192】

実施例58: 1-[6-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-3-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化67】

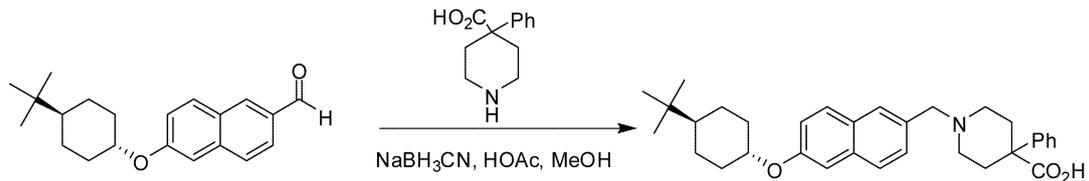


1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸について記載された方法と同様の方法で、メタノール ( 1 . 8 m L 、 4 4 m m o l ) 中の 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 0 . 1 5 4 g 、 1 . 0 8 m m o l ) 、 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド ( 0 . 3 g 、 0 . 9 m m o l ) および酢酸 ( 0 . 1 8 m L 、 3 . 1 m m o l ) 、並びにシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 8 4 . 1 0 1 m g 、 1 . 3 3 8 3 m m o l ) を用いて化合物を調製し、6 m g の 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸を得た ( 2 % ) 。ESI-LCMS 438 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): (ppm) 7.73 - 8.05 (m, 3H), 7.50 - 7.67 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 - 7.30 (m, 1H), 4.45 (br. s., 3H), 2.99 - 3.49 (m, 3H), 2.59 - 2.74 (m, 1H), 1.70 - 2.28 (m, 7H), 1.03 - 1.48 (m, 6H), 0.96 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)

## 【0193】

実施例 59 : 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化68】



1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸について記載された方法と同様の方法で、4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 0 . 1 9 8 g 、 0 . 9 6 7 m m o l ) 、 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド ( 0 . 2 5 0 g 、 0 . 8 0 5 m m o l ) 、酢酸 ( 0 . 1 6 m L 、 2 . 8 m m o l ) 、メタノール ( 1 . 6 m L 、 4 . 0 E 1 m m o l ) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 7 5 . 3 1 4 m g 、 1 . 1 9 8 5 m m o l ) を用いて化合物を調製し、21 m g の表題化合物を白色固体として得た ( 5 % ) 。ESI-LCMS (500 M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 化学シフト (Shift) (ppm) 7.80 - 7.98 (m, 3H), 7.16 - 7.63 (m, 8 H), 4.51 (br. s., 3H), 3.45 - 3.64 (m, 2H), 2.96 - 3.18 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.13 - 2.31 (m, 2H), 1.74 - 2.09 (m, 4H), 1.00 - 1.53 (m, 5H), 0.89 (s, 9H)

## 【0194】

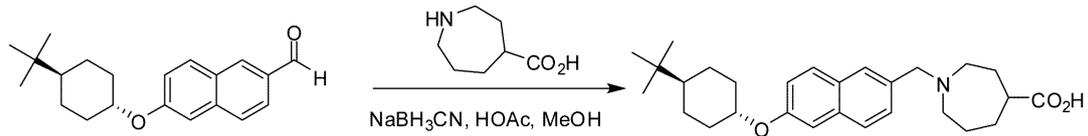
実施例 60 : 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸

ステップ 1 : ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸塩酸塩

ペルヒドロ - アゼピン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル ( 1 g 、 4 m m o l ) を、1 , 4 - ジオキサン中 4 M の塩化水素 (、10 mL、40 mmol) に溶かし、室温で 1 時間撹拌した。未精製反応物を濃縮乾固し、さらなる精製なしで使用した。

ステップ 2 : 1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸

## 【化69】



1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸について記載された方法と同様の方法で、ペルヒドロ - アゼピン - 4 - カルボン酸 ( 0 . 1 3 8 g 、 0 . 9 6 7 m m o l ) H C l 、 2 5 0 m g の固相担持カーボネート樹脂 ( solid supported carbonate resin ) ( 1 . 3 4 m m o l / g ) 、 メタノール ( 1 . 6 m L 、 4 . 0 E 1 m m o l ) 、 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド ( 0 . 2 5 0 g 、 0 . 8 0 5 m m o l ) および酢酸 ( 0 . 1 6 m L 、 2 . 8 m m o l ) を用いて化合物を調製し、 8 6 m g の表題化合物を白色固体として得た ( 2 4 % ) 。 ESI-LCMS 438 ( M+H ) . <sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> , 400MHz) : ( ppm ) 7.96 ( s , 1H ) , 7.81 - 7.91 ( m , 2H ) , 7.51 - 7.65 ( m , 1H ) , 7.43 ( d , J=1.8 Hz , 1H ) , 7.14 - 7.26 ( m , 1H ) , 4.45 ( br. s. , 3H ) , 3.00 - 3.57 ( m , 4H ) , 2.63 - 2.75 ( m , 1H ) , 1.58 - 2.33 ( m , 10H ) , 1.00 - 1.51 ( m , 6H ) , 0.89 ( s , 9H )

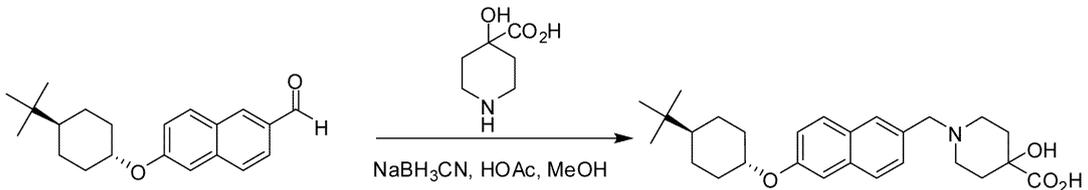
10

## 【0195】

実施例 61 : 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸

20

## 【化70】



1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 0 . 0 5 6 1 g 、 0 . 3 8 7 m m o l ) 、 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 2 2 m m o l ) 、 酢酸 ( 0 . 0 6 4 m L 、 1 . 1 m m o l ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 3 0 . 1 2 6 m g 、 0 . 4 7 9 3 9 m m o l ) について記載された方法と同様の方法で化合物を調製し、 5 1 m g の 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸を得た ( 3 6 % ) 。 ESI-LCMS 440 ( M+H ) . <sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> , 400MHz) : ( ppm ) 9.37 - 9.69 ( m , 1H ) , 7.75 - 8.07 ( m , 4H ) , 7.50 - 7.64 ( m , 1H ) , 7.43 ( d , J=2.0 Hz , 1H ) , 7.13 - 7.27 ( m , 1H ) , 4.47 ( d , J=3.8 Hz , 3H ) , 3.05 - 3.47 ( m , 4H ) , 1.97 - 2.29 ( m , 4H ) , 1.83 ( d , J=13.3 Hz , 4H ) , 1.02 - 1.45 ( m , 5H ) , 0.89 ( s , 9H )

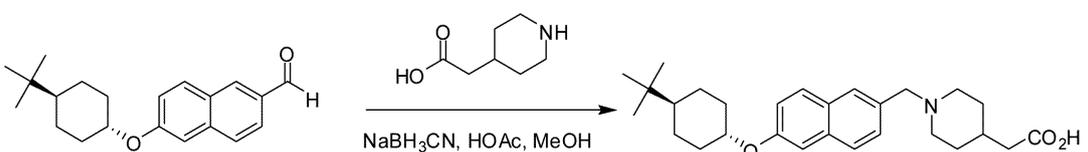
30

40

## 【0196】

実施例 62 : { 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - 酢酸

## 【化71】



1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イル

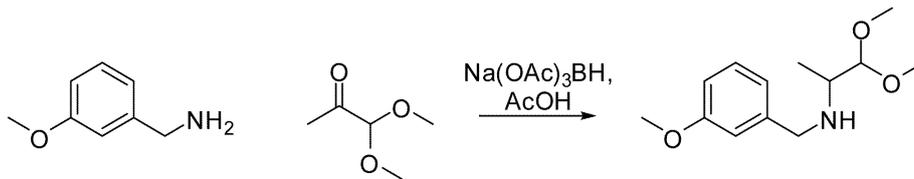
50

メチル] - 4 - エチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸について記載された方法と同様の方法で、ピペリジン - 4 - イル - 酢酸 (0.0554 g, 0.387 mmol)、6 - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド (0.100 g, 0.322 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.212 g, 0.9 mmol) を用いて化合物を調製し、85 mg の { 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - 酢酸を得た (60%)。ESI-LCMS (438 M+H). 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): シフト (ppm) 7.71 - 8.01 (m, 3H), 7.43 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.30 (m, 1H), 4.38 (d, J=4.8 Hz, 3H), 3.28 - 3.55 (m, 2H), 2.82 - 3.14 (m, 2H), 2.20 (d, J=6.3 Hz, 4H), 1.85 (br. s., 5H), 1.38 (br. s., 7H), 0.89 (s, 9H)

10

【0197】

実施例 69 : 1, 1 - ジメトキシ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) プロパン - 2 - アミン  
【化 7 2】

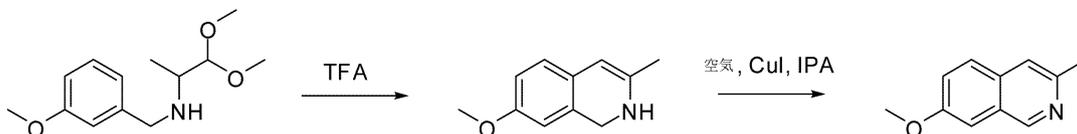


( 3 - メトキシフェニル ) メタンアミン ( 100 g, 730 mmol, 1 当量 ) および 1, 1 - ジメトキシプロパン - 2 - オン ( 172.2 g, 1.46 mol, 2 当量 ) を酢酸 ( 1.8 L ) に溶かした。無水硫酸ナトリウム ( 207 g, 1.46 mol, 2 当量 ) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 463 g, 2.19 mmol, 3 当量 ) を、40 分間かけて分割して添加した。混合物をさらに 2 時間攪拌した。酢酸の大部分を減圧下で除去した。得られた黒色の油状物質を、酢酸エチル ( 2 L ) に溶かし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 ( 1 L ) をゆっくりと加え、続いて固体の炭酸カリウムを加えて pH を 7 に調整した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、黒色の油状物質を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た ( 120 g, LC / MS による純度約 85%、収率 68% )。

20

【0198】

実施例 70 : 7 - メトキシ - 3 - メチルイソキノリン  
【化 7 3】



1, 1 - ジメトキシ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) プロパン - 2 - アミン ( 92.1 g, 385 mmol ) を、トリフルオロ酢酸 ( 500 mL ) に溶かした。この溶液を窒素雰囲気下、55 で一晩加熱した。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去して、褐色の油状物質を得た ( 約 150 g )。この油状物質を、イソプロピルアルコール ( 800 mL ) に溶かし、触媒 CuI ( 8 g ) を加えた。この混合物を、空気に対し開放されている 55 で 6 時間攪拌し、次に室温で 2 日間攪拌した。この混合物をセライトパッドを通して濾過した。セライトケーキをメタノール ( 100 mL ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油状物質を得た。塩化メチレン ( 1.2 L ) を加えてその油状物質を溶かし、その溶液を 10% 水酸化アンモニウム水溶液 ( 2 x 300 mL ) および飽和ブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液をシリカゲルで処理し、減圧下で濃縮乾固した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製を達成し、表題化合物を得た ( 約 10 g )。混合された画分を合わせて、シリカゲルカラムで再精製した。合計 15 g ( 収率 15% ) の生成物が分離された。

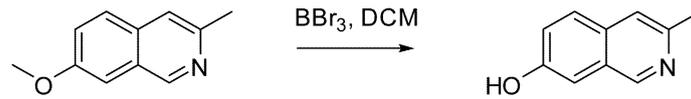
40

50

## 【0199】

実施例71：3-メチルイソキノリン-7-オール

## 【化74】



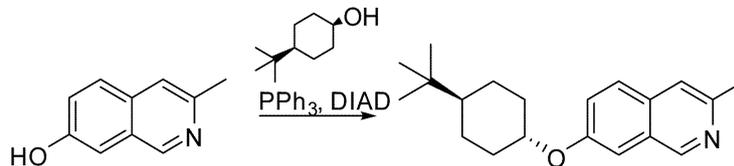
7-メトキシ-3-メチルイソキノリン(15g、89mmol、1当量)を、塩化メチレン(150mL)に溶かした。この溶液に、塩化メチレン(240mL、240mmol、2.7当量)中1.0Mの $\text{BBr}_3$ 溶液を、室温でゆっくり加えたところ、わずかな発熱が観察された。この溶液を室温で2.5時間攪拌した。0℃に冷却した後、メタノール(150mL)をゆっくりと加えて反応をクエンチした。反応物をさらに15分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、メタノール(150mL)で処理し、減圧下で濃縮した。得られた油状物質を、pHが約7~8に達するまで、攪拌しながら、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でゆっくりと処理した。生じた固体を減圧濾過で収集し、水(300mL)および塩化メチレン(200mL)で洗浄し、黄褐色固体を得て、それを真空オーブン中、50℃で一晩乾燥して、3-メチルイソキノリン-7-オールを得た(13.1g、収率92%)。

10

## 【0200】

実施例72：7-(トランス4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-3-メチルイソキノリン

## 【化75】



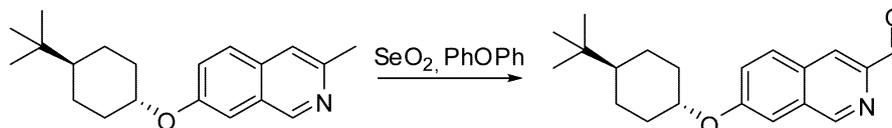
トリフェニルホスフィン(5.14g、19.6mmol)を、トルエン(60mL、600mmol)中の3-メチルイソキノリン-7-オール(2.08g、13.1mmol)およびシス-4-tert-ブチルシクロヘキサノール(3.06g、19.6mmol)の溶液に加えた。混合物を15分間攪拌し、次にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(3.86mL、19.6mmol)を加えた。次に、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去した。粗生成物を、塩化メチレンに溶かし、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た(2.01g、収率52%)。ESI-MS(M+H<sup>+</sup>): 298.46。

30

## 【0201】

実施例73：7-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)イソキノリン-3-カルバルデヒド

## 【化76】



ジフェニルエーテル(50mL、300mmol)中の二酸化セレン(2.25g、20.3mmol)を、7-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-3-メチルイソキノリン(2.01g、6.76mmol)の溶液に加え、その混合物を、封管中、200℃で4時間加熱した。次に、反応物を室温に冷却した。シリカゲルを加え、フラスコを冷水浴中に置いて、ジフェニルエーテル溶媒を凝固させた。粗生成物

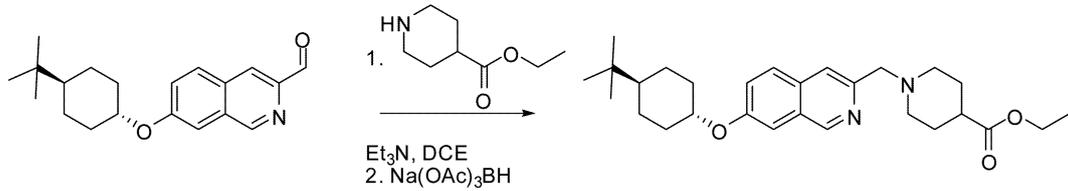
40

50

を含有するこの固体混合物を、フラッシュクロマトグラフィで精製して、表題化合物を 1.04 g 得た (収率 49%)。ESI-MS(M+H<sup>+</sup>): 312.27

【0202】

実施例 74: 1-[7-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-イソキノリン-3-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル  
【化 77】



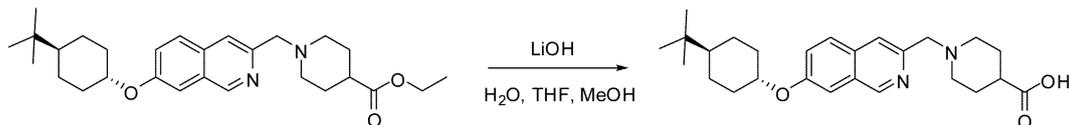
10

トリエチルアミン (65  $\mu$ L、0.47 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (5.00 mL) 中の 7-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-イソキノリン-3-カルバルデヒド (0.106 g、0.340 mmol) およびエチルピペリジン-4-カルボン酸塩 (79 mg、0.50 mmol) の溶液に加え、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.101 g、0.476 mmol) を加え、攪拌を 2 時間続けた。反応物を塩化メチレンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を塩化メチレンに溶かし、シリカゲルを加えた。溶媒を蒸発によって除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製した。101 mg (66%) が分離された。ESI-MS(M+H<sup>+</sup>): 453.10.

20

【0203】

実施例 75: 1-[7-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-イソキノリン-3-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸  
【化 78】



30

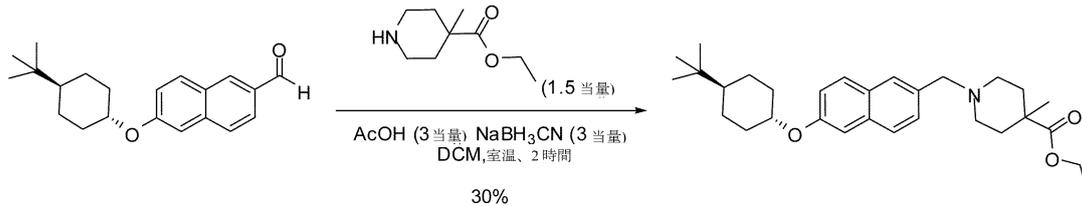
水 (1.00 mL、2.00 mmol) 中 2 M の水酸化リチウムを、テトラヒドロフラン (1.00 mL) およびメタノール (1.00 mL) 中の 1-[7-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-イソキノリン-3-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (0.101 g、0.223 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温で攪拌した。1 時間後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を DMSO に溶かし、濃縮した。HCl (250  $\mu$ L) を加えて可溶化させた。分取 HPLC で精製して、生成物をピス-TFA 塩として 13.2 mg 得た (収率 9%)。ESI-MS(M+H<sup>+</sup>): 425.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.49 (br. s., 1H), 9.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.26, 8.78 Hz, 1H), 4.33 - 4.49 (m, 3H), 3.04 (br. s., 1H), 2.16 (d, J = 10.29 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 11.80 Hz, 2H), 1.71 - 1.86 (m, 4H), 1.24 - 1.38 (m, 2H), 1.09 - 1.23 (m, 2H), 0.96 - 1.08 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).

40

【0204】

実施例 76: エチル 1-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化79】

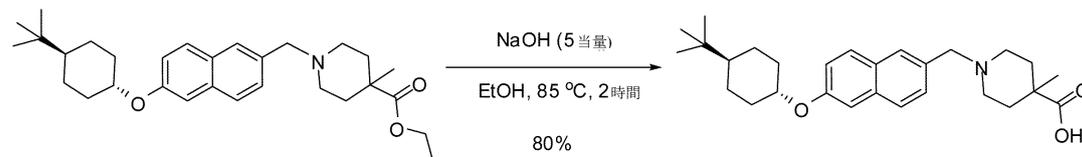


DCM (5 mL) 中の 6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - ナフトアルデヒド (500 mg、1.6 mmol)、AcOH (288 mg、4.8 mmol、3.0 当量) およびエチル 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (410 mg、2.4 mmol、1.5 当量) の溶液を、室温で 10 分間攪拌した。次に、NaBH<sub>3</sub>CN (300 mg、4.8 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチし、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、エチル 1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色の油状物質として得た (480 mg、収率 : 30%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 466.2.<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75-7.73 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.19-4.12 (q, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.59 (br, 2H), 2.29-2.17 (m, 4H), 1.91-1.82 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 3H), 1.30-1.18 (m, 8H), 0.88 (s, 9H).

## 【0205】

実施例 77 : 1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化80】

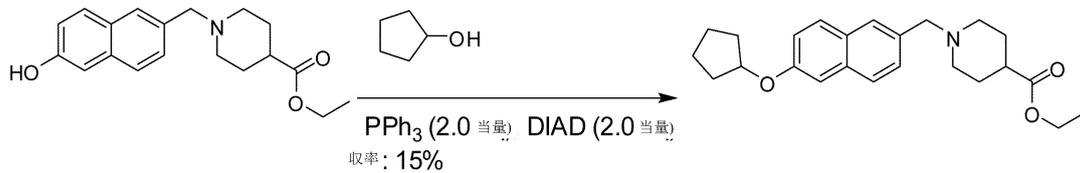


MeOH (5 mL) 中のエチル 1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (150 mg、0.3 mmol) の溶液に、NaOH (60 mg、1.5 mmol、5.0 当量) および H<sub>2</sub>O (0.5 mL) を加えた。反応混合物を 85 で 2 時間攪拌した。溶液の pH を 3 N HCl で 6 に調整した。混合物を濾過し、得られた黄色固体が所望の生成物 1 - ((6 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸であった (100 mg、収率 : 80%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 438.3, HPLC: 100%.<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.21 (s, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.67 (br, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.32 (br, 1H), 2.92 (br, 1H), 2.29-2.14 (m, 4H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.47-1.12 (m, 9H), 0.93 (s, 9H).

## 【0206】

実施例 78 : エチル 1 - ((6 - (シクロペンチルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化81】

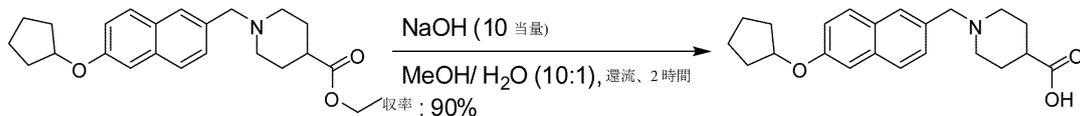


エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様  
 10  
 に行った。140mg、黄色の油状物質、収率：15%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 382.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.62-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.02-7.01 (m, 2H), 4.82-4.81 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.97-1.72 (m, 12H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 3H).

## 【0207】

実施例 79 : 1 - ( ( 6 - ( シクロペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化82】

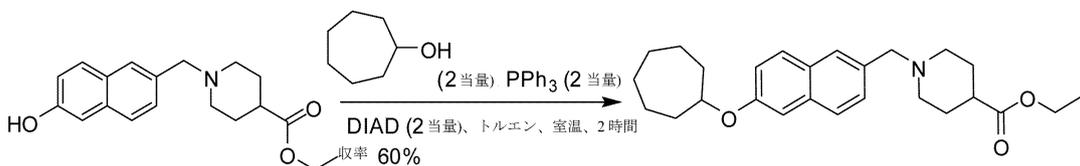


1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様な、1 - ( ( 6 - ( シクロペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製。100mg、黄色固体、収率：90%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 354.2, HPLC: 97.41%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) , : 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 5H), 1.72-1.68 (m, 2H).  
 30

## 【0208】

実施例 80 : エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘプチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化83】



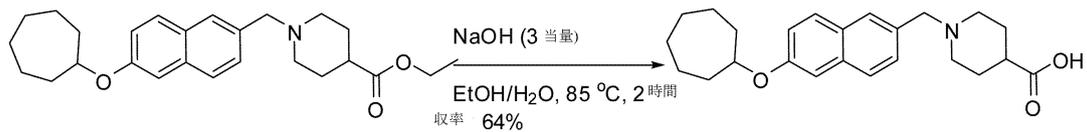
エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘプチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様  
 40  
 に行った。200mg、無色の油状物質、収率：60%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 410.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , : 7.78-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.31-2.56 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 6H), 1.59-1.45 (m, 11H).

## 【0209】

実施例 81 : 1 - ( ( 6 - ( シクロヘプチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピ  
 50

## ペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化 8 4】

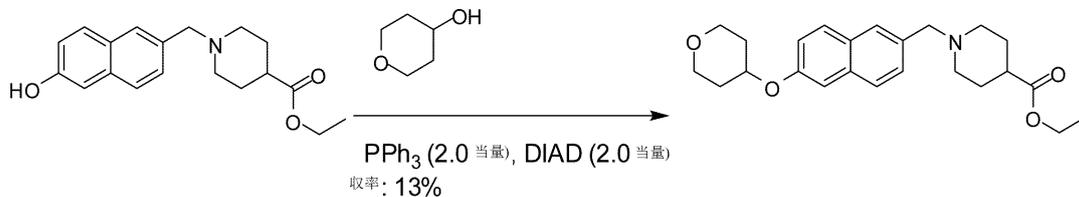


1 - ( ( 6 - ( シクロヘプチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。60 mg、白色固体、収率：64%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 382.1. HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.78-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.59-1.49 (m, 8H).

## 【 0 2 1 0 】

実施例 8 2 : エチル 1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化 8 5】



エチル 1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。120 mg、黄色の油状物質、収率：13%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 398.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07-7.06 (m, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【 0 2 1 1 】

実施例 8 3 : 1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化 8 6】



1 - ( ( 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。90 mg、薄黄色固体、収率：90%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 370.1, HPLC: 97.18%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.85 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.87-1.86 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H).

10

20

30

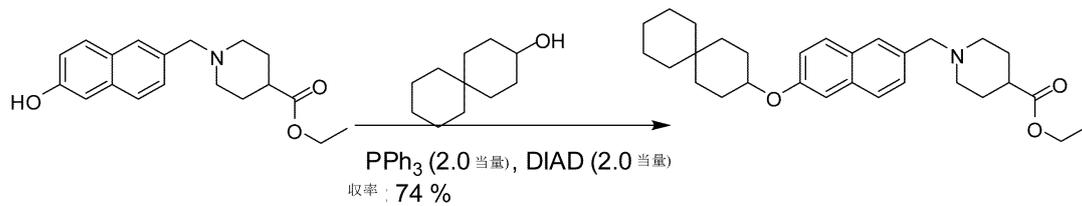
40

50

## 【0212】

実施例84：エチル1-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化87】



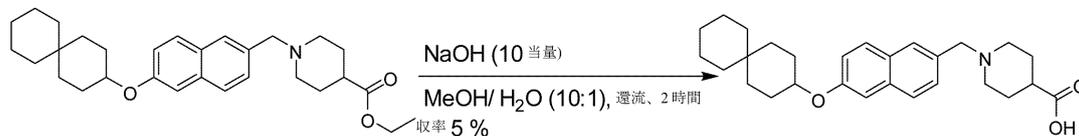
10

エチル1-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。1.03g、黄色の油状物質、収率: 74%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464.10.

## 【0213】

実施例85：1-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化88】



20

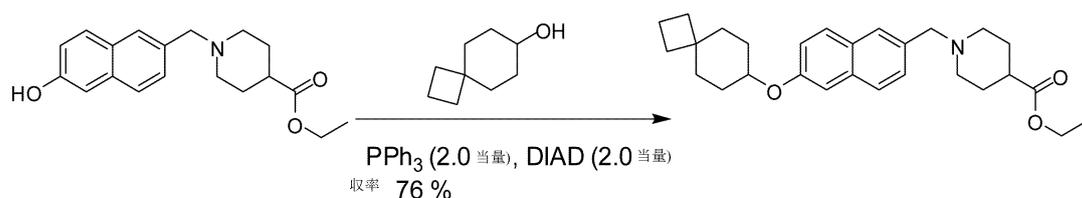
1-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。14mg、薄黄色固体、収率: 5%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436.0, HPLC: 95%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.92 (s, 1 H), 7.88 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=9.04 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=8.47, 1.76 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.22 (dd, J=8.97, 2.38 Hz, 1 H), 4.53 (dq, J=8.07, 4.18, 4.18, 4.18 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.59 (d, J=12.74 Hz, 2 H), 3.09 (td, J=13.13, 2.85 Hz, 2 H), 2.57 - 2.70 (m, 1 H), 2.17 - 2.32 (m, 2 H), 1.21 - 2.01 (m, 20 H).

30

## 【0214】

実施例86：エチル1-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化89】



40

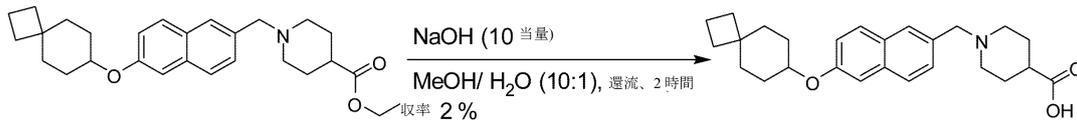
エチル1-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。977mg、黄色の油状物質、収率: 76%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436.0.

## 【0215】

50

実施例 87 : 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化 9 0】

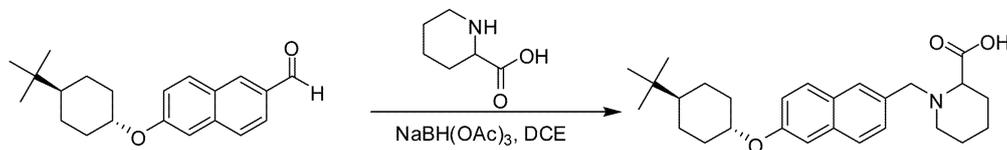


1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。1.4 mg、薄黄色固体、収率：2%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 408.0, HPLC: 95%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 1.43 - 2.06 (m, 16 H), 2.25 (d, J=16.82 Hz, 2 H), 2.64 (tt, J=12.44, 3.78 Hz, 1 H), 3.00 - 3.14 (m, 2 H), 3.59 (d, J=13.68 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.46 - 4.56 (m, 1 H), 7.22 (dd, J=8.88, 2.48 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.50 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=9.04 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.66 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H).

【 0 2 1 6】

実施例 88 : 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸

【化 9 1】



HCl 塩としてのピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 1 2 5 g、0 . 9 6 7 mmol ) を、1, 2 - ジクロロエタン ( 5 mL、60 mmol ) および酢酸 ( 0 . 5 0 0 mL、8 . 7 9 mmol ) 中の 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド ( 0 . 2 5 0 g、0 . 8 0 5 mmol ) と混合した。混合物を攪拌しながら一晩加熱還流した。反応物を室温まで冷却し、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 5 4 6 mg、2 . 5 8 mmol ) を少量ずつ加えた。次に、反応物を攪拌しながら一晩放置した。次に、反応物を逆相クロマトグラフィー ( 5 ~ 9 5 % CH<sub>3</sub>CN / 水 ( 0 . 1 % TFA )、C18、150 mm ) で直接的に精製した。次に、生成物を凍結乾燥して、3 mg の 1 - [ 6 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸を黄色固体として得た ( 0 . 8 % )。ESI-LCMS (424 M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): (ppm) 12.34 - 12.58 (m, 1H), 11.20 - 11.53 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 - 7.93 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.02 - 7.22 (m, 1H), 4.35 (br. s., 3H), 3.23 - 3.43 (m, 2H), 2.86 - 3.09 (m, 2H), 1.74 - 2.30 (m, 8H), 1.00 - 1.52 (m, 5H), 0.87 (s, 9H)

【 0 2 1 7】

実施例 89 : メチル 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸塩

【化 9 2】



メタノール ( 6 mL、200 mmol ) 中の 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 5 g、3 mmol ) の溶液に、硫酸 ( 0 . 0 5

10

20

30

40

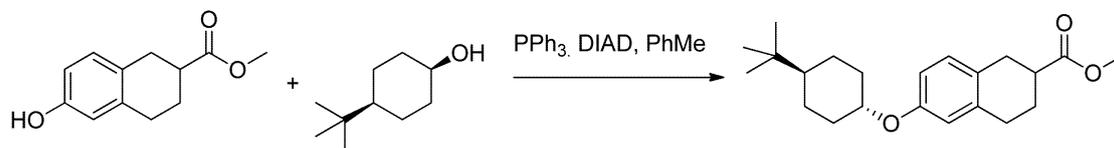
50

g、0.5 mmol)を加え、週末にわたって攪拌した。濃縮後、残渣をEtOAcに溶かし、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して、純粋な生成物を白色固体として得た(0.55 g、100%)。LCMS: Rt = 1.17分, m/z = 207.00 [M+], 100%.

## 【0218】

実施例90: メチル6-( (トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸塩

## 【化93】



10

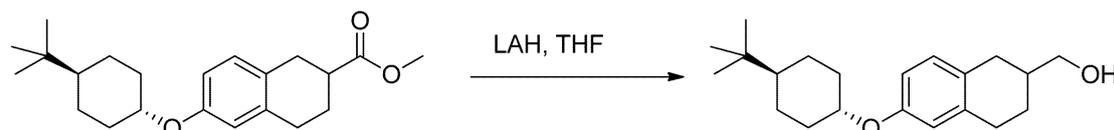
トルエン(5 mL、50 mmol)中の6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(0.280 g、1.36 mmol)、トランス-4-tert-ブチルシクロヘキサノール(0.2338 g、1.496 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.7122 g、2.715 mmol)の混合物に対し、20分間攪拌し、次に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.34 mL、1.6 mmol)を0で滴加した。溶液を還流させながら一晩攪拌した。反応物をシリカゲルに加え、溶媒を濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~20% EtOAcで溶出するシリカゲルで精製して、生成物を白色の沈殿物として得た(73 mg、16%)。LCMS Rt = 1.50分, m/z = 450.10 [M+H].

20

## 【0219】

実施例91: (6-( (トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メタノール

## 【化94】



30

テトラヒドロフラン(0.86 mL、1.00 mmol)中の6-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル(73 mg、0.21 mmol)に、テトラヒドロフラン(0.64 mL、0.64 mmol)中1.00 Mの水素化アルミニウムリチウムを加えた。室温で1時間攪拌した後、EtOAcおよびロッシュェル塩溶液を加え、30分間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、シリカゲルで精製して、生成物を得た(73 mg、100%)。LCMS: Rt = 2.24分, m/z = 317.10.

## 【0220】

実施例92: 6-( (トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド

40

## 【化95】



塩化メチレン(1.478 mL、23.07 mmol)中の[6-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル]-メタノール(73 mg、0.23 mmol)の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(0.1468 g、0.3460 mmol)を加え、室温で1時間攪拌し

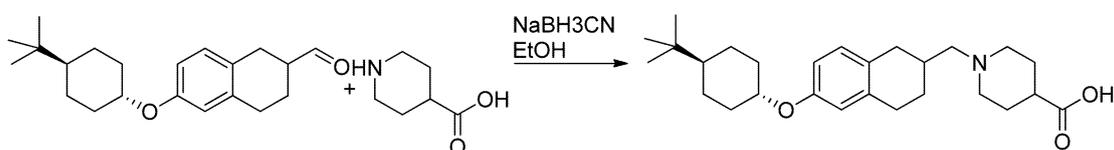
50

た。シリカゲルプラグを通した後、溶媒を濃縮して、生成物を得た(27 mg、37%)。LCMS:  $R_f = 2.39$ 分,  $m/z = 315.00$ 。

【0221】

実施例93: 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化96】



10

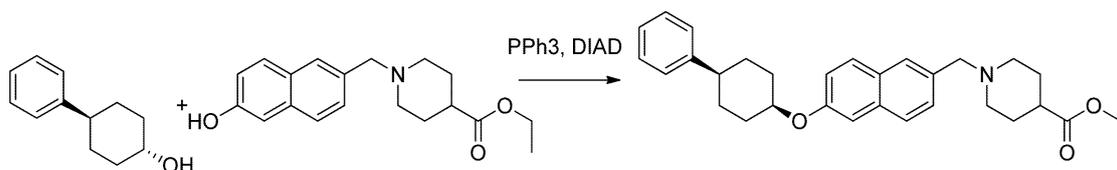
エタノール(0.8 mL、10 mmol)中の6-((トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルバルデヒド(34.5 mg、0.110 mmol)およびピペリジン-4-カルボン酸(14.2 mg、0.110 mmol)の溶液を、2時間加熱還流した。その黄色溶液を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(8.27 mg、0.132 mmol)を加え、1時間加熱還流した。室温に冷却した後、クエン酸を加え、濃縮した。固体を水に懸濁させ、濾別し、集めた固体を水で十分に洗浄した。その固体のHPLC精製により、生成物を得た(1.6 mg、3.4%)。LCMS  $R_t = 1.76$ 分,  $m/z = 428.42$  [M+1].  $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.91 (s, 9 H), 1.02 - 1.48 (m, 10 H), 1.80 - 2.47 (m, 11 H), 2.47 - 3.01 (m, 3 H), 3.66 - 3.96 (m, 3 H), 4.07 - 4.26 (m, 1 H), 6.67 - 6.83 (m, 2 H), 6.99 - 7.15 (m, 1 H)。

20

【0222】

実施例94: エチル1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化97】



30

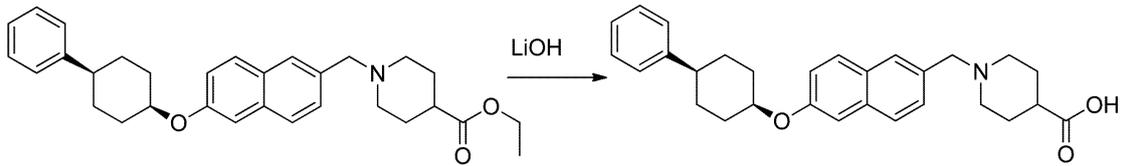
トルエン(5 mL、40 mmol)中の1-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.400 g、1.28 mmol)、4-フェニルシクロヘキサノール(0.2479 g、1.406 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.6695 g、2.553 mmol)の混合物を、20分間攪拌し、次にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.32 mL、1.5 mmol)を0で滴加した。溶液を還流させながら一晩攪拌した。反応物をシリカゲルに加え、溶媒を濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~20% EtOAcで溶出するシリカゲルで精製して、生成物を油状物質として得た(0.3 g、50%)。LCMS:  $R_t = 1.75$ 分,  $m/z = 472.45$  [M+H]。

40

【0223】

実施例95: 1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化98】

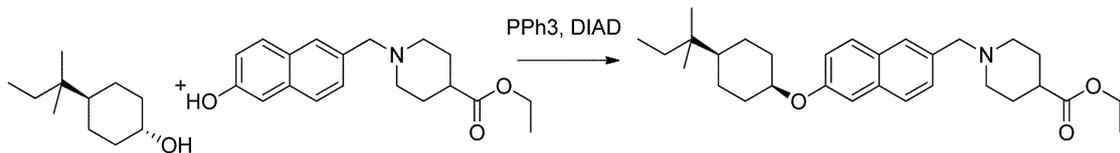


テトラヒドロフラン (7.74 mL、95.4 mmol) および水 (1.72 mL、95.4 mmol) 中の 1-[6-(シス-4-フェニル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (0.9 g、2 mmol) および水酸化リチウム (457 mg、19.1 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。LCMS は所望の生成物の単一ピークを示した ( $R_t = 1.60$ 分,  $m/z = 444.35$ ,  $[M+1]$ , 100%)。溶媒を濃縮し、濃 HCl で中和し、濃縮し、HPLC で精製して、生成物を得た (245 mg、30%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm 1.59 - 2.17 (m, 13 H), 2.26 (d,  $J=10.35$  Hz, 2 H), 2.59 - 2.73 (m, 1 H), 2.93 (d,  $J=11.61$  Hz, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 4.84 (br. s., 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.23 (d,  $J=11.36$  Hz, 1 H), 7.28 (s, 5 H), 7.45 (d,  $J=8.41$  Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 2 H), 7.77 (d,  $J=8.97$  Hz, 1 H).

## 【0224】

実施例 96: エチル 1-(6-(シス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化99】

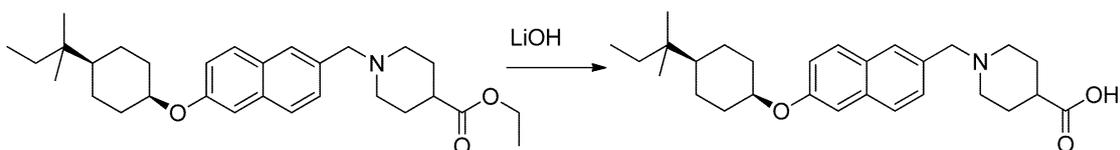


トルエン (5 mL、40 mmol) 中の 1-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (0.400 g、1.28 mmol)、トランス-4-(1,1-ジメチル-プロピル)-シクロヘキサノール (0.2395 g、1.406 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.6695 g、2.553 mmol) の混合物を、20 分間攪拌し、次に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.32 mL、1.5 mmol) を 0 で滴加した。溶液を還流させながら一晩攪拌した。反応物をシリカゲルに加え、溶媒を濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0 ~ 20% EtOAc で溶出するシリカゲルで精製して、生成物を油状物質として得た (0.6 g、100%)。LCMS:  $R_t = 1.95$ 分,  $m/z = 466.49$   $[M+H]$ .

## 【0225】

実施例 97: 1-(6-(シス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化100】



テトラヒドロフラン (3.32 mL、41.0 mmol) および水 (0.738 mL、41.0 mmol) 中の 1-{6-[シス-4-(1,1-ジメチル-プロピル)-シクロヘキシルオキシ]-ナフタレン-2-イルメチル}-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (0.382 g、0.820 mmol) および水酸化リチウム (196 mg、8.20 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。LCMS は所望の生成物の単一ピー

10

20

30

40

50

クを示した ( $R_t = 1.78$ 分,  $m/z = 438.40$  [M+1], 100%)。溶媒を濃縮し、濃 HCl で中和した。固体を水で懸濁させ、濾過し、水およびエーテルで十分に洗浄し、次に乾燥して、白色固体を得た (86.9 mg, 24%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm 0.81 - 0.90 (m, 9 H), 1.19 - 1.70 (m, 10 H), 2.19 (d,  $J=13.99$  Hz, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.78 (t,  $J=2.45$  Hz, 1 H), 7.26 (dd,  $J=8.91, 2.45$  Hz, 1 H), 7.31 (d,  $J=2.26$  Hz, 1 H), 7.53 (dd,  $J=8.50, 1.73$  Hz, 1 H), 7.86 (dd,  $J=8.69, 3.42$  Hz, 2 H), 7.96 (s, 1 H)。

【0226】

実施例 98 : エチル 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸・塩酸塩の合成 :

【化101】

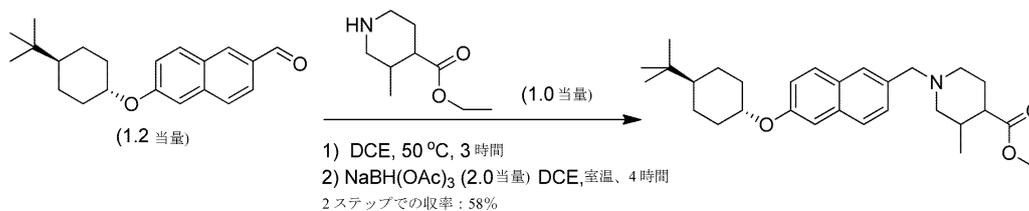


EtOH (30 mL) 中の 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸・塩酸塩 (3.3 g, 18.4 mmol, 1.0 当量) および  $\text{SOCl}_2$  (6.6 g, 55.3 mmol, 3.0 当量) の混合物を、還流させながら 3 時間攪拌し、次にその反応混合物を真空濃縮して、化合物エチル 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸・塩酸塩を黄色の油状物質として得て、それを次のステップに使用した。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 172.2。

【0227】

実施例 99 : エチル 1 - ( (6 - ( (トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩の合成 :

【化102】



無水 DCE (30 mL) 中の 6 - ( (トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトアルデヒド (6.85 g, 22.10 mmol, 1.2 当量) およびエチル 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸・塩酸塩 (3.15 g, 18.42 mmol, 1.0 当量) の混合物を、50 で 3 時間攪拌し、次に室温に冷却し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (7.81 g, 36.84 mmol, 2.0 当量) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液で  $\text{pH} = 7$  に調整した。次に、その混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (30 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 5 : 1) で精製して、エチル 1 - ( (6 - ( (トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色の油状物質として得た (5.0 g, 2 ステップでの収率 : 58%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 466.2。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (異性体の混合物) ppm 7.63-7.56 (m, 3H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.22-1.80 (m, 8H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.13-1.02 (m, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.82 (s, 9H)。

【0228】

10

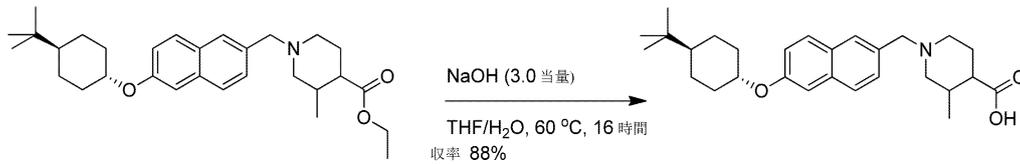
20

30

40

50

実施例 100 : 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸  
【化 103】



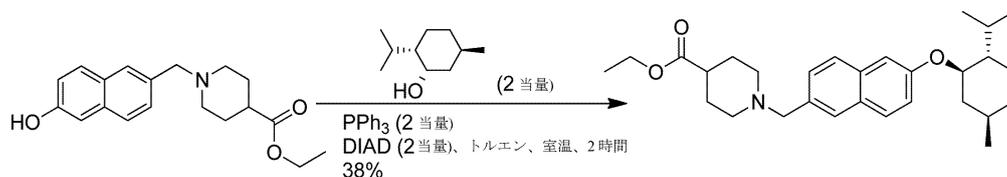
THF / H<sub>2</sub>O ( 8 / 1、 9 . 0 m L ) 中のエチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 7 5 0 m g、 1 . 6 2 m m o l、 1 . 0 当量 ) の溶液に、 NaOH ( 1 3 0 m g、 3 . 2 4 m m o l、 2 . 0 当量 ) を加えた。混合物を 6 0 に加熱し、 1 6 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を HCl 水溶液で pH = 7 に調整した。溶媒を真空中で除去して残渣を得て、それをシリカゲル ( DCM / MeOH = 1 5 : 1 ) で精製して、 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸を白色固体として得た ( 6 2 0 m g、 収率 : 8 8 % )。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438.3.H  
PLC: 100.00%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 10.82 (br, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.36-0.96 (m, 9H), 0.82 (s, 9H).

1 - [ 6 - ( 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 2 . 8 g、 6 . 4 m m o l ) を、 2 0 % エタノール ( 0 . 2 % D E A ) / C O<sub>2</sub>、 ( 1 0 0 b a r、 6 0 m L / 分、 2 2 0 n m . 注入体積 : 1 m L、 3 m g / m L 1 : 2 D C M : メタノール ) 下で、 I C ( 2 x 1 5 c m ) 上の S F C によって分離して、 1 . 4 g の異性体 1 ( 化学純度 > 9 9 %、 e e > 9 9 % )、 および 1 . 4 g の異性体 2 ( 化学純度 > 9 9 %、 e e > 9 9 % ) を得た。異性体 1: LCMS Rt = 1.66分, m/z = 438.20. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.75 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 7.47 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 11.42 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 7.19 Hz, 4H), 2.84 - 3.06 (m, 4H), 1.10 - 2.46 (m, 22H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 12H); 異性体-2: LCMS Rt = 1.66分, m/z = 438.20. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.75 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 7.47 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 11.42 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 7.19 Hz, 4H), 2.84 - 3.06 (m, 4H), 1.10 - 2.46 (m, 22H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 12H).

【 0 2 2 9 】

実施例 101 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( ( 1 R , 2 S , 5 R ) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化 104】

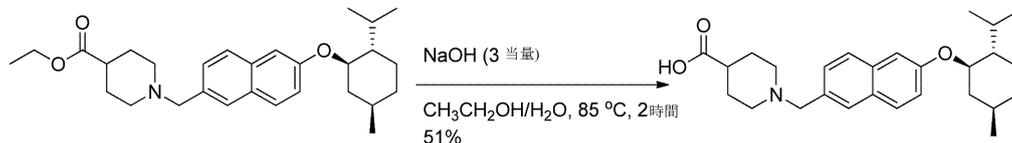


エチル 1 - ( ( 6 - ( ( ( 1 R , 2 S , 5 R ) - 2 - イソプロピル - 5 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン

- 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。82 mg、薄黄色の油状物質、収率：38%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 452.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.66-7.63 (m, 3H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 11H), 1.10-0.91 (m, 4H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0230】

実施例102: 1 - ((6 - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸  
【化105】



1 - ((6 - ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。62 mg、薄黄色の固体、収率：51%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 424.4, HPLC: 98.67%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.80-7.73 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.73-1.47 (m, 6H), 1.26-1.12 (m, 3H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0231】

実施例103: エチル 1 - ((4, 4 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩  
【化106】



エチル 1 - ((4, 4 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。400 mg、黄色の油状物質、収率：75%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.45-7.38 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.87 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 3H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.09-1.72 (m, 7H), 1.00-0.93 (m, 6H), 0.74-0.72 (m, 6H), 0.68-0.65 (m, 3H).

【0232】

実施例104: 1 - ((4, 4 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

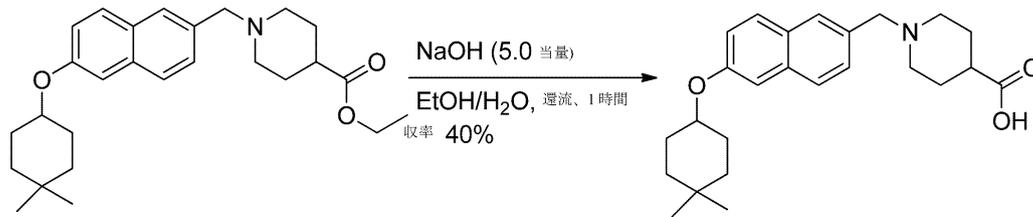
10

20

30

40

## 【化107】



1 - ((6 - ((4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。150 mg、薄黄色の固体、収率：40%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.3, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 6H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.01 (d, J = 3.6 Hz, 6H).

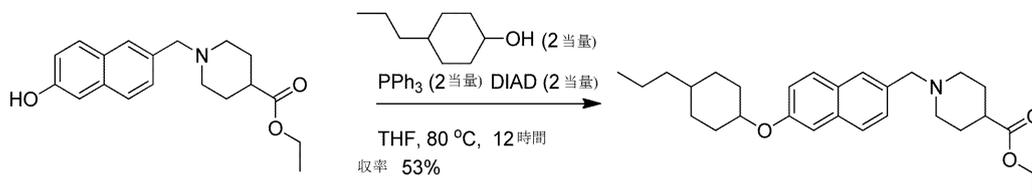
10

## 【0233】

実施例105：エチル1 - ((6 - ((4 - プロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

20

## 【化108】



エチル1 - ((6 - ((4 - プロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。370 mg、黄色固体、収率：53%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 438.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (シス異性体およびトランス異性体の混合物) : 7.92 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.55 (m, 0.4H), 4.22-4.20 (m, 0.4H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55-3.54 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.44-1.15 (m, 13H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

## 【0234】

実施例106：1 - ((6 - ((4 - プロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

40

## 【化109】



1 - ((6 - ((4 - プロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。120 mg、収率：85%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 410.3. HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR

50

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (シス異性体およびトランス異性体の混合物) : 7.92 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.80 (m, 0.4H), 4.44 (s, 2H), 4.43-4.40 (m, 0.6H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.10-3.09 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.44-1.13 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0235】

実施例107: エチル 1 - ( ( 6 - シクロプトキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化110】

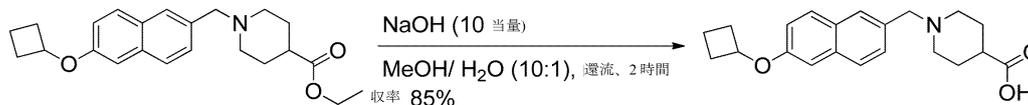


エチル 1 - ( ( 6 - シクロプトキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。100 mg、黄色の油状物質、収率：20%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 368.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.71-7.67 (m, 3H), 7.43 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 5H), 1.26-1.23 (m, 5H).

【0236】

実施例108: 1 - ( ( 6 - シクロプトキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化111】

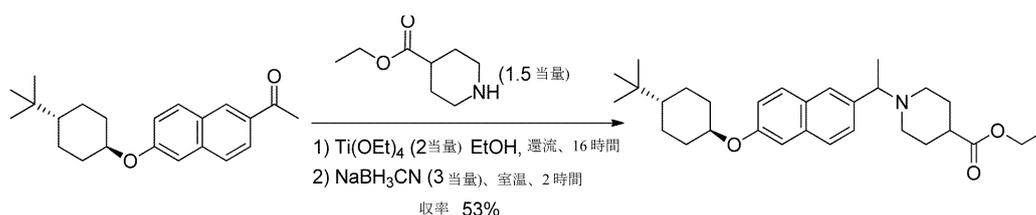


1 - ( ( 6 - シクロプトキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。80 mg、黄色の油状物質、収率：85%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 340.3, HPLC: 97.37%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.93 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (br, 2H), 3.15 (br, 2H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.21-2.16 (m, 4H), 1.81-1.78 (m, 4H).

【0237】

実施例109: エチル 1 - ( 1 - ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) エチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化112】



10

20

30

40

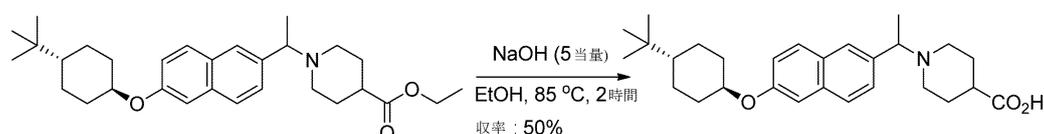
50

無水EtOH (5 mL) 中の1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エタノン(200 mg、0.62 mmol) およびエチル4-ピペリジんカルボン酸塩(146 mg、0.93 mmol、1.5当量)の混合物を、室温で15分間攪拌し、次にTi(OEt)<sub>4</sub>(356 mg、1.23 mmol、2当量)を加えた。N<sub>2</sub>下、反応混合物を還流させながら16時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をEtOH(3 mL)に溶かし、NaBH<sub>3</sub>CN(125 mg、1.85 mmol、3当量)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲル(PE/EA = 4/1)で精製して、エチル1-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)ピペリジん-4-カルボン酸塩を黄色の油状物質として得た(140 mg、収率: 53%)。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 466.4. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.71-7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (br, 1H), 3.07 (br, 1H), 2.84 (br, 1H), 2.29-2.20 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 4 H), 1.90-1.81 (m, 5H), 1.45-1.38 (m, 5H), 1.26-1.09 (m, 6H), 0.89 (s, 9H).

【0238】

実施例110: 1-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)ピペリジん-4-カルボン酸

【化113】

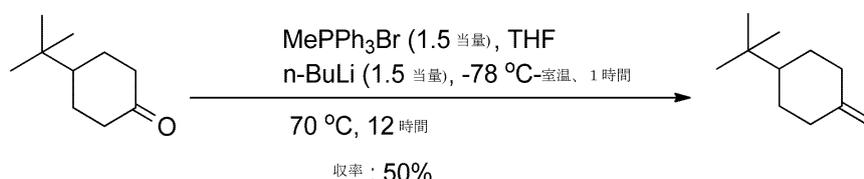


エチル1-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)ピペリジん-4-カルボン酸塩(100 mg、0.22 mmol)を、EtOH(5 mL)に溶かした。次に、水(0.5 mL)中の水酸化ナトリウム(44 mg、1.1 mmol、5.0当量)を加えた。混合物を85 で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をH<sub>2</sub>O(3 mL)に溶かした。1 M HCl水溶液を加えてpH = 7に調整した。混合物を濾過し、1-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)ピペリジん-4-カルボン酸を白色固体として得た(50 mg、50%)。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 438.3. HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.80-7.78 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 3H), 1.97-1.84 (m, 5H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).

【0239】

実施例111: 1-(tert-ブチル)-4-メチレンシクロヘキサノン

【化114】



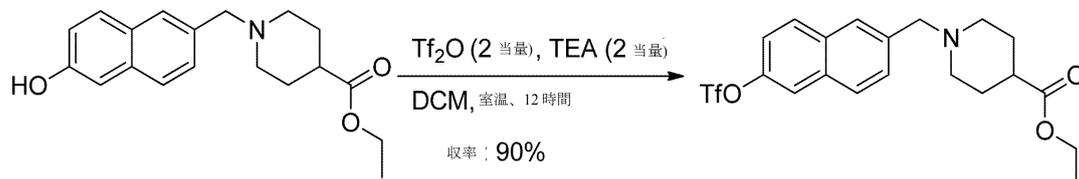
無水THF(40 mL)中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム(5.36 g、15 mmol、1.5当量)の溶液に、n-BuLi(2.5 M)(6 mL、15 mmol、1.5当量)を-78 で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。THF(10 mL)中の4-(tert-ブチル)シクロヘキサノン(1.54 g、10 mmol)の溶液を

、反応混合物に - 78 で加えた。混合物を 70 で 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をヘキサンに懸濁させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、1 - (tert - ブチル) - 4 - メチレンシクロヘキサンを黄色の油状物質として得た (0.80 g、収率 : 50%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 4.58 (s, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

【0240】

実施例 112 : エチル 1 - ( (6 - ( ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化 115】



10

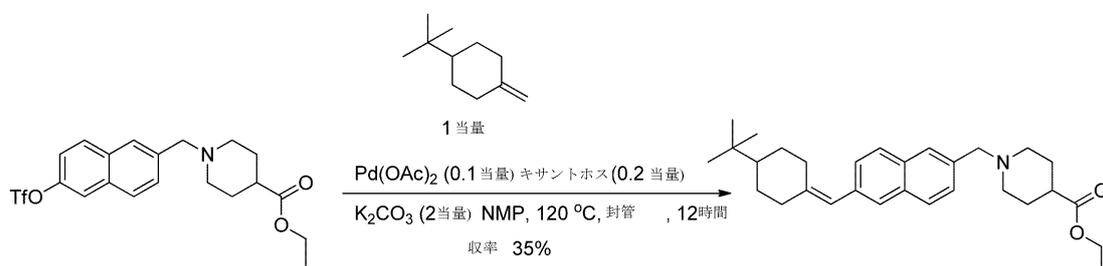
DCM (20 mL) 中のエチル 1 - ( (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (1 g、3.19 mmol) および TEA (0.64 g、6.38 mmol、2 当量) の溶液に、Tf<sub>2</sub>O (1.8 g、6.38 mmol、2 当量) を 0 で滴加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。0 の水で反応をクエンチし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) およびブライン (5 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、エチル 1 - ( (6 - ( ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を褐色固体として得た (350 mg、収率 : 90%)。ESI-MS: 446.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

20

【0241】

実施例 113 : エチル 1 - ( (6 - ( (4 - (tert - ブチル) シクロヘキシリデン) メチル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化 116】



30

封管に、エチル 1 - ( (6 - ( ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (500 mg、1.12 mmol)、1 - (tert - ブチル) - 4 - メチレンシクロヘキサン (340 mg、2.24 mmol、2 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (309 mg、2.24 mmol、2 当量)、キサントホス (130 mg、0.22 mmol、0.2 当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (25 mg、0.11 mmol、0.1 当量) および NMP (2 mL) を加えた。混合物に N<sub>2</sub> を 5 分間流した。次に、反応物を 120 で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (5 mL × 3) で洗浄した。有機溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、エチル 1 - ( (6 - ( (4 - (tert - ブチル) シクロヘキシリデン) メチル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を黄色固体として得た (180 mg、収率

40

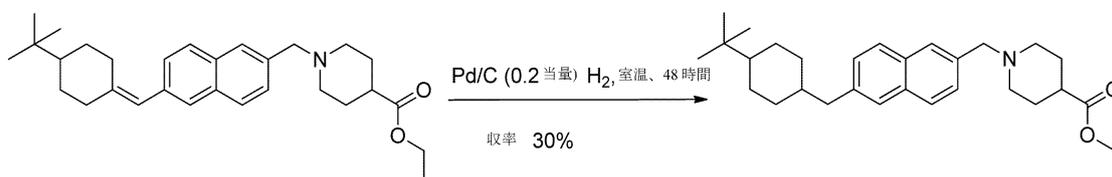
50

: 35%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 448.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76-7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.13 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 8H), 1.60 (br, 2H), 1.26-1.23 (m, 5H), 0.87 (s, 9H).

【0242】

実施例114: エチル1-((6-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化117】



10

100 mL 丸底フラスコに、エチル1-((6-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシリデン)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩 (200 mg, 0.45 mmol)、Pd/C (20%、20 mg) および THF (30 mL) を加えた。反応混合物に水素ガスを3回流し、H<sub>2</sub> 雰囲気下で48時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して、所望の化合物であるエチル1-((6-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を紫色の油状物質として得た (150 mg、収率: 30%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 450.3.

20

【0243】

実施例115: 1-((6-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化118】



30

MeOH (5 mL) 中のエチル1-((6-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩 (150 mg, 0.33 mmol) の溶液に、NaOH (68 mg, 1.7 mmol、5.0 当量) および H<sub>2</sub>O (0.5 mL) を加えた。反応混合物を80 で4時間撹拌した。溶液のpHを3N HClで6に調整した。混合物を濾過し、黄色固体を分取HPLC (CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O / 0.05% TFA = 0-95%) で精製して、所望の生成物である1-((6-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)メチル)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸を得た (120 mg、85%)。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 422.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.89 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.91 (br, 1H), 1.75-1.66 (m, 3H), 1.56-1.25 (m, 6H), 1.00-0.88 (m, 2H), 0.81 (s, 9H). HPLC: 96.20%

40

【0244】

実施例116: エチル1-((6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化 1 1 9】

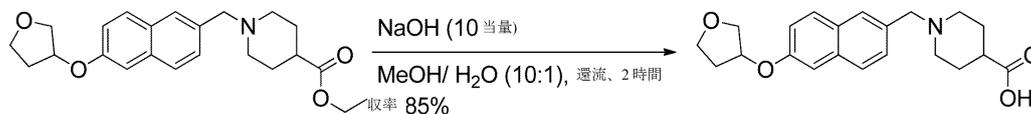


エチル 1 - ( ( 6 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。150 mg、黄色の油状物質、収率：40%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 384.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.65-7.60 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 5H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 3H), 2.02-1.98 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H).

## 【 0 2 4 5】

実施例 1 1 7 : 1 - ( ( 6 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化 1 2 0】



1 - ( ( 6 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。100 mg、薄黄色の固体、収率：85%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 356.1, HPLC: 100.0%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.94 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.04-3.99 (m, 3H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H).

## 【 0 2 4 6】

実施例 1 1 8 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化 1 2 1】



エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シクロヘキシルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。200 mg、黄色固体、収率：55%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.72-7.65 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.91-1.78 (m, 7H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.27-1.25 (m, 3H).

10

20

30

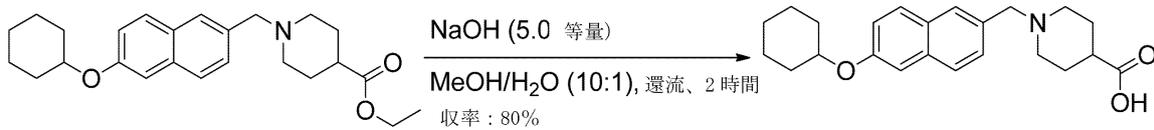
40

50

## 【0247】

実施例119：1-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化122】



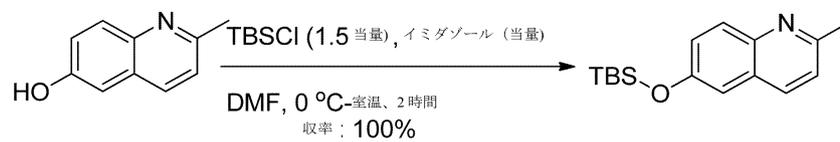
1-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。130 mg、薄黄色の固体、収率: 80%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 368.3, HPLC: 99.06%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.92 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 3H), 1.57-1.37 (m, 7H).

10

## 【0248】

実施例120：6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルキノリン

## 【化123】



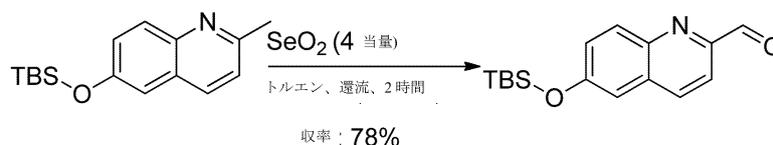
DMF (100 mL) 中の2-メチルキノリン-6-オール (6.36 g、40 mmol) およびイミダゾール (5.44 g、80 mmol、2当量) の溶液に、TBSCl (9 g、60 mmol、1.5当量) を0 で加えた。次に、反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (2 x 200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、未精製の6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルキノリンを黄色固体として得た (14 g、収率: 100%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 274.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.94-7.92 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

30

## 【0249】

実施例121：6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-カルバルデヒド

## 【化124】



40

トルエン (100 mL) 中の6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルキノリン (6.5 g、23.8 mmol) およびSeO<sub>2</sub> (11 g、95.2 mmol、4当量) の混合物を、N<sub>2</sub> 下、還流させながら2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-カルバルデヒドを黄色固体として得て (5.3 g、収率: 78%)、それを次のステップにさらなる精製なしで用いた。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 288.2. <sup>1</sup>H NMR (400 M

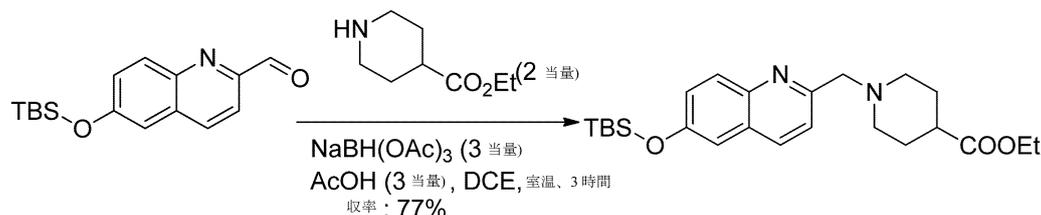
50

H<sub>z</sub>, CDCl<sub>3</sub>) : 10.19 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.30 (s, 6H).

【0250】

実施例122: エチル1-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化125】



DCE (100 mL) 中の 6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-カルバルデヒド (5.74 g, 20 mmol)、AcOH (3.6 g, 60 mmol、3 当量) およびエチル 4-ピペリジンカルボン酸塩 (6.28 g, 40 mmol、2 当量) を、室温で 30 分間攪拌した。次に、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (12.7 g, 60 mmol、3 当量) を、その混合物に室温で加え、3 時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、濃 NH<sub>3</sub> 水溶液で pH = 8 に調整した。次に、混合物を DCM (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 4 : 1) で精製して、エチル 1-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を黄色の油状物質として得た (6.65 g、収率 : 77%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 429.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

20

【0251】

実施例123: エチル1-((6-ヒドロキシキノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化126】



エタノール (100 mL) 中のエチル 1-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩 (6.5 g、15.2 mmol) の溶液に、濃 HCl (13 mL) を 0 で滴加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で中和し、溶媒を除去した。次に、混合物を DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、粗生成物のエチル 1-((6-ヒドロキシキノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩を白色固体として得た (3.9 g、収率 : 80%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 315.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 3H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

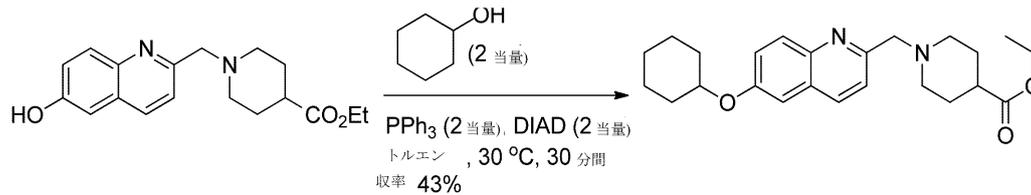
40

【0252】

実施例124: エチル1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の合成

50

## 【化 1 2 7】

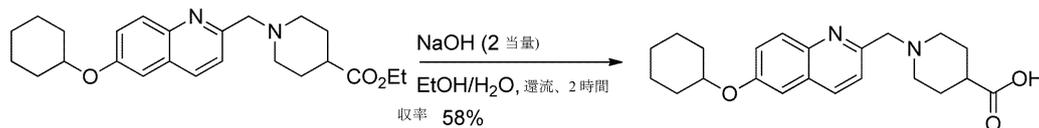


$\text{N}_2$  下で、25 mL 丸底フラスコに、エチル 1 - ( ( 6 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 314 mg、0.1 mmol )、シクロヘキサノール ( 200 mg、0.2 mmol、2 当量 )、 $\text{PPh}_3$  ( 562 mg、0.2 mmol、2 当量 ) および無水トルエン ( 0.5 mL ) を加えた。次に、DIAD ( 404 mg、0.2 mmol、2 当量 ) を室温で素早く一度に加えた。反応混合物を 30 で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( PE : EA = 4 : 1 ) で精製して、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩を薄黄色の油状物質として得た ( 168 mg、収率 : 43% )。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 397.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.63-1.55 (m, 5H), 1.46-1.26 (m, 5H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【 0 2 5 3】

実施例 1 2 5 : 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化 1 2 8】



エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩 ( 117 mg、0.30 mmol ) を、EtOH ( 5 mL ) に溶かした。 $\text{NaOH}$  ( 24 mg、0.60 mmol、2 当量 ) を室温で一度に加えた。混合物を還流させながら 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 3 mL ) に溶かし、 $\text{HCl}$  ( 1 M ) で pH = 7 に調整した。沈殿物を収集し、真空下で乾燥させて、1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸を白色固体として得た ( 40 mg、収率 : 58% )。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 369.2, HPLC: 97.89%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.53-1.23 (m, 6H).

## 【 0 2 5 4】

実施例 1 2 6 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化129】



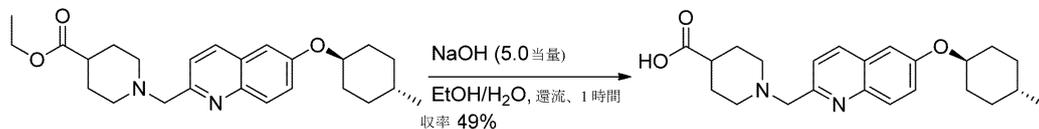
エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。175 mg、白色固体、収率：26%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 411.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 6H), 1.25-1.19 (m, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

## 【0255】

実施例 127 : 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化130】



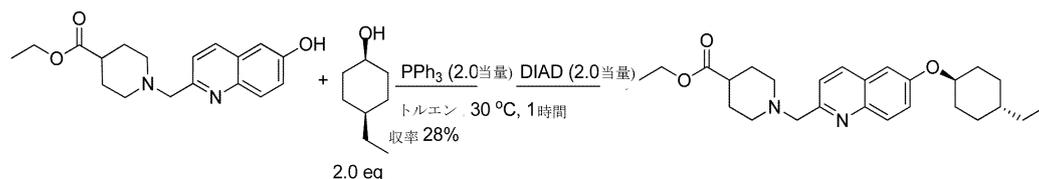
1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。80 mg、黄色固体、収率：49%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 383.2, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

30

## 【0256】

実施例 128 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化131】



40

エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。270 mg、黄色の油状物質、収率：28%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 425.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H),

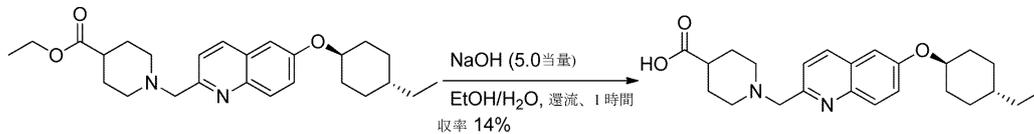
50

4.06-3.99 (m, 1H), 3.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 6H), 0.85-0.75 (m, 2H), 0.65 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0257】

実施例129：1-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化132】



10

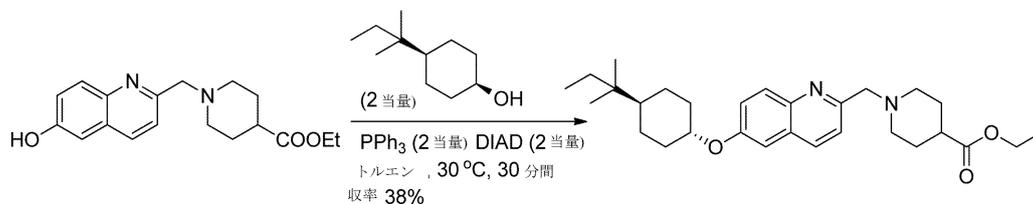
1-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。19 mg、白色固体、収率：14%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 397.2, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 3H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

【0258】

実施例130：エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化133】



30

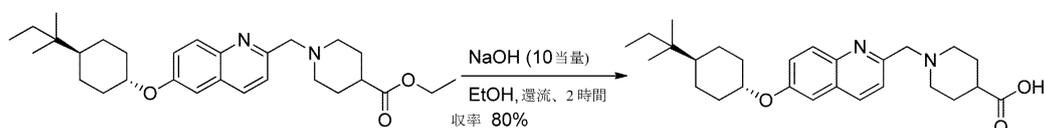
エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。180 mg、黄色の油状物質、収率：38%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 467.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 5H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 9H), 0.77-0.75 (m, 9H).

40

【0259】

実施例131：1-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化134】



1-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シク

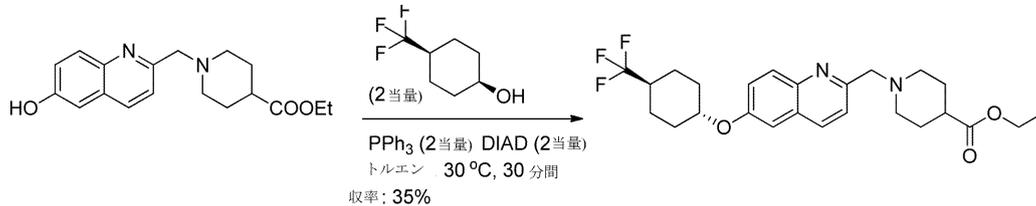
50

ロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。130mg、黄色固体、収率：80%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 439.4, HPLC: 99.08%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 5H), 1.31-1.24 (m, 6H), 0.85-0.84 (m, 9H)。

【0260】

実施例132：エチル1-((6-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化135】

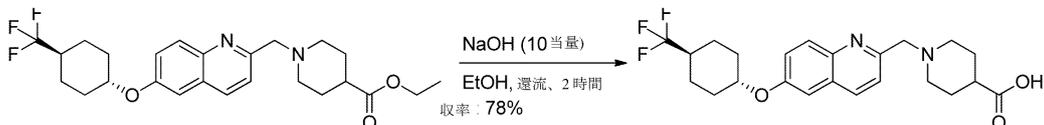


エチル1-((6-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。150mg、黄色の油状物質、収率：35%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 465.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.26-4.25 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.84-2.83 (m, 2H), 2.28-2.27 (m, 3H), 2.10-2.04 (m, 6H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0261】

実施例133：1-((6-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化136】



1-((6-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。100mg、黄色固体、収率：78%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 437.3, HPLC: 98.94%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 4H), 2.06-2.02 (m, 4H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 4H)。

【0262】

実施例134：エチル1-((6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

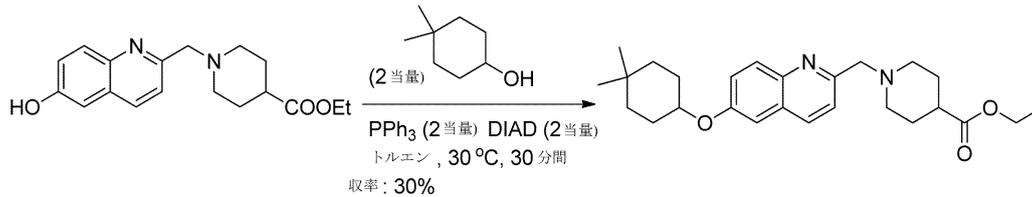
10

20

30

40

## 【化137】



エチル 1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イ  
 ル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキ  
 シルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様  
 に行った。170 mg、黄色固体、収率：30%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 425.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 8H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

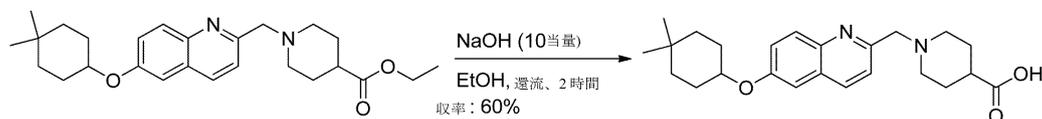
10

## 【0263】

実施例 135 : 1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン -  
 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

20

## 【化138】



1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メ  
 チル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キ  
 ノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。100  
 mg、黄色の油状物質、収率：60%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 397.3, HPLC: 98.99%. <sup>1</sup>H NMR (40  
 0 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J  
 = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

30

## 【0264】

実施例 136 : エチル 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) キノリ  
 ン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化139】



40

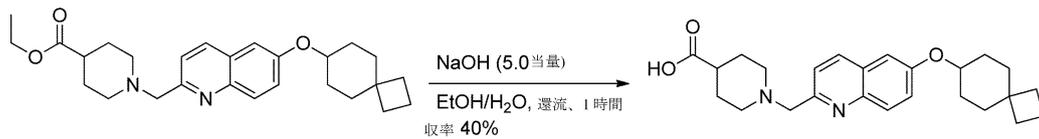
エチル 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) キノリン - 2 - イル )  
 ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキ  
 シルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様  
 に行った。200 mg、白色固体、収率：38%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 437.2.

## 【0265】

実施例 137 : 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イルオキシ ) キノリン - 2

50

- イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸  
【化140】

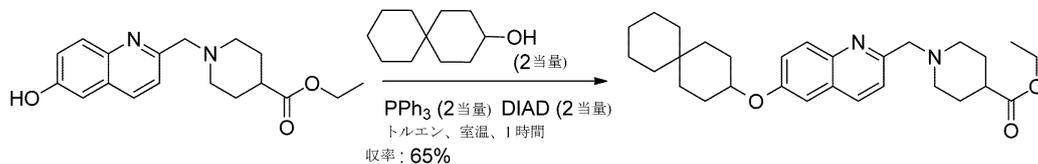


1 - ((6 - (スピロ[3.5]ノナン - 7 - イルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - (シクロヘキシルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。75 mg、薄黄色の固体、収率：40%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 409.3, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 10H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H).

【0266】

実施例138：エチル1 - ((6 - (スピロ[5.5]ウンデカン 3 - イルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化141】

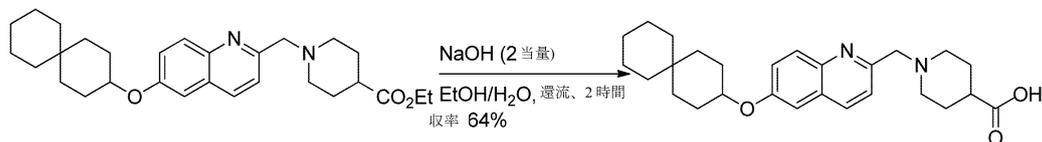


エチル1 - ((6 - (スピロ[5.5]ウンデカン 3 - イルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル1 - ((6 - (シクロヘキシルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。300 mg、薄黄色の油状物質、収率：65%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 464.3.

【0267】

実施例139：1 - ((6 - (スピロ[5.5]ウンデカン 3 - イルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化142】



1 - ((6 - (スピロ[5.5]ウンデカン 3 - イルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - (シクロヘキシルオキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。60 mg、白色固体、収率：64%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 437.2, HPLC: 98.17%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 8H), 1.48-1.42 (m, 4H).

【0268】

実施例140：エチル1 - ((6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

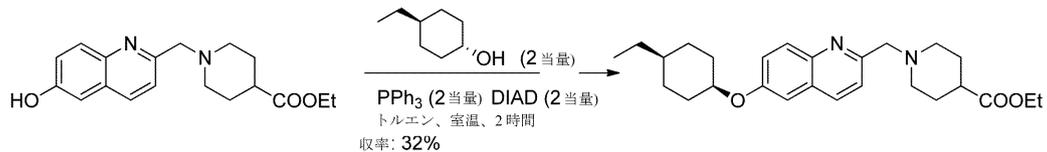
10

20

30

40

## 【化143】

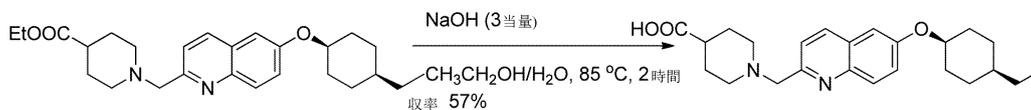


エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。1.29 mg、薄黄色の油状物質、収率: 3.2%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 425.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.93-7.86 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 5H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0269】

実施例 141: 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化144】

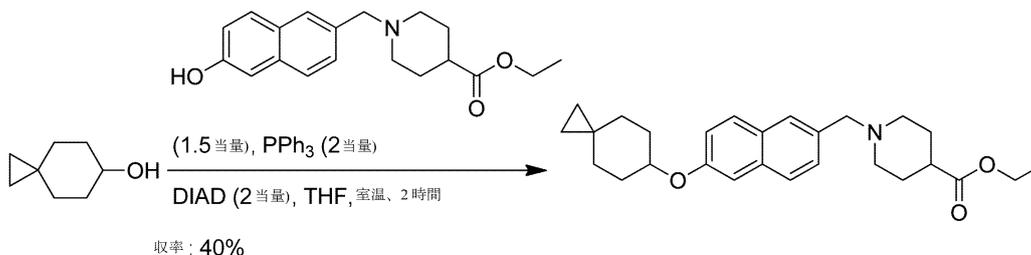


1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。6.9 mg、白色固体、収率: 5.7%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 397.2, HPLC: 99.65%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0270】

実施例 142: エチル 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化145】



エチル 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。黄色の油状物質、550 mg、収率: 40%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 422.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.73-7.61 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3

.48 (s, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.30-1.21 (m, 5H), 0.28-0.18 (m, 4H).

【0271】

実施例143：1-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化146】



10

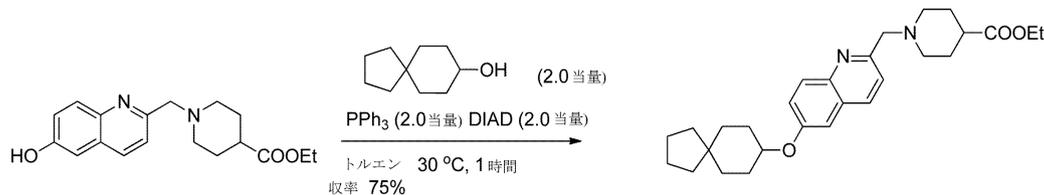
1-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。黄色の油状物質、550 mg、収率：17.6%。ESI-MS (M+1)<sup>+</sup>: 394.1, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.77-7.72 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 5H), 1.73-1.50 (m, 8H), 1.30-1.27 (m, 2H), 0.34-0.23 (m, 4H).

【0272】

20

実施例144：エチル1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化147】



エチル1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。380 mg、白色固体、収率：75%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 7H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.26-1.24 (m, 4H).

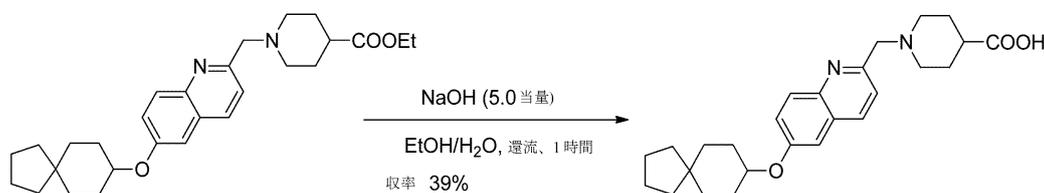
30

【0273】

実施例145：1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

40

【化148】



1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノ

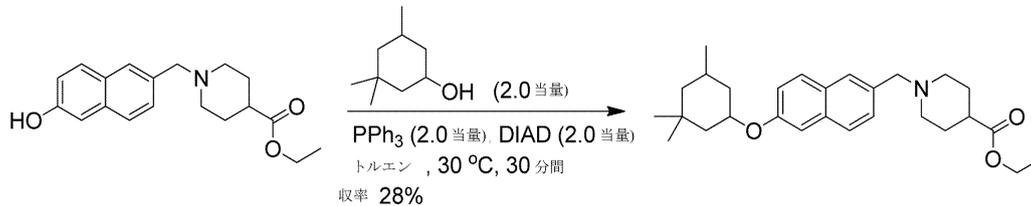
50

リン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。138 mg、白色固体、収率：39%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 423.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 8H), 1.44-1.32 (m, 6H).

【0274】

実施例146：エチル1 - ((6 - ((3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化149】

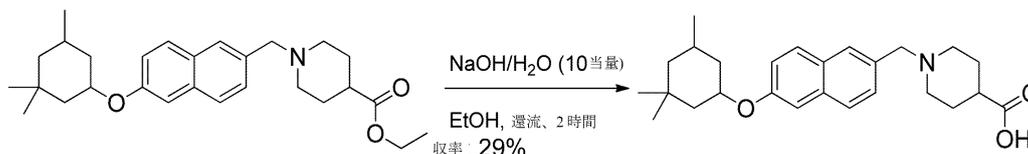


エチル1 - ((6 - ((3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。122 mg、黄色の油状物質、収率：28%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.72-7.67 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.07-1.79 (m, 8H), 1.64-1.61 (m, 3H), 1.44-1.40 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96-0.86 (m, 1H).

【0275】

実施例147：1 - ((6 - ((3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化150】



1 - ((6 - ((3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。32 mg、黄色固体、収率：29%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 410.3, HPLC: 98.56%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.90 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93-0.84 (m, 2H).

【0276】

実施例148：エチル1 - ((6 - ((シス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

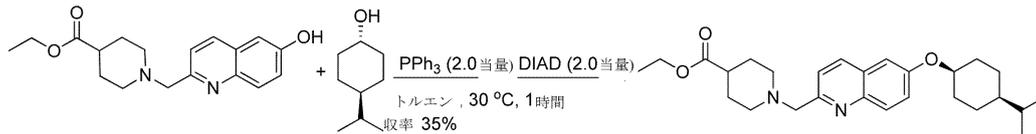
10

20

30

40

## 【化151】



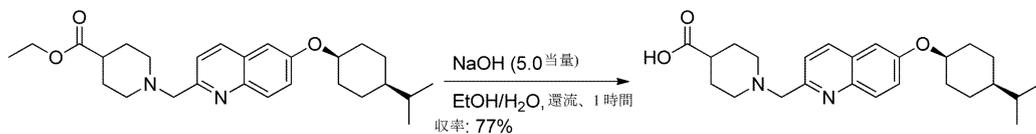
エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。180 mg、白色固体、収率：35%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 439.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.31-1.21 (m, 7H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89-0.77 (m, 1H), 0.64 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

10

## 【0277】

実施例 149 : 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化152】



20

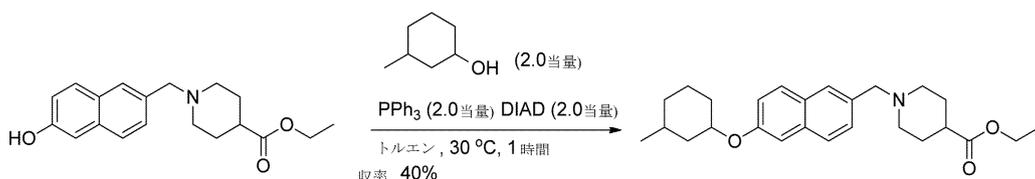
1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。130 mg、白色固体、収率：77%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 411.3, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 6H), 1.69-1.44 (m, 7H), 1.24-1.16 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

30

## 【0278】

実施例 150 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( 3 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化153】



40

エチル 1 - ( ( 6 - ( ( 3 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。30 mg、淡黄色の固体、収率：40%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 410.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (異性体の混合物) : 7.70-7.62 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 4.79-4.76 (m, 0.6H), 4.46-4.38 (m, 0.4H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 3H), 1.89-1.67 (m, 7H), 1.57-1.34 (m, 3H), 1.25-1.23 (m, 4H), 0.97-0

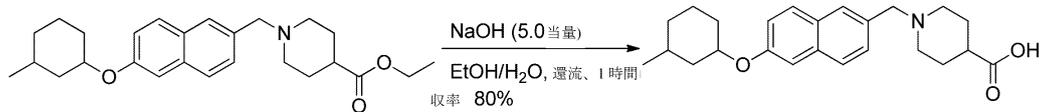
50

.88 (m, 3H).

【0279】

実施例151：1-((6-((3-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化154】

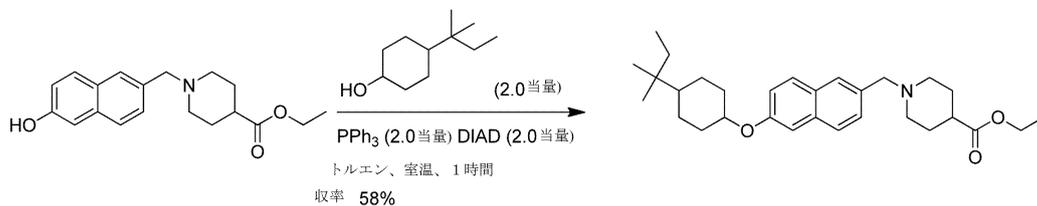


1-((6-((3-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。10 mg、白色固体、収率：80%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 382.3, HPLC: 100%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (異性体の混合物) : 7.79-7.70 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 0.6H), 4.45-4.38 (m, 0.4H), 3.53 (s, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.85-1.39 (m, 9H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 3H).

【0280】

実施例152：エチル1-((6-((4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化155】

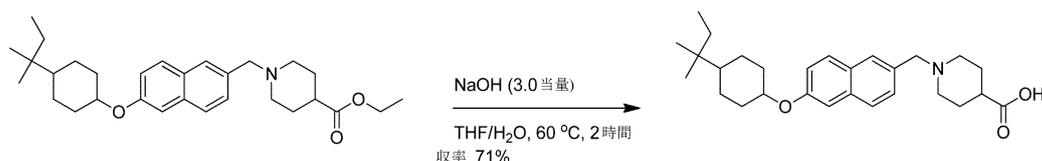


エチル1-((6-((4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。45 mg、黄色の油状物質、収率：58%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 466.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75-7.65 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.70-4.68 (m, 0.6H), 4.30-4.23 (m, 0.4H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 9H), 0.83-0.77 (m, 12H).

【0281】

実施例153：1-((6-((4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化156】



1-((6-((4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-

10

20

30

40

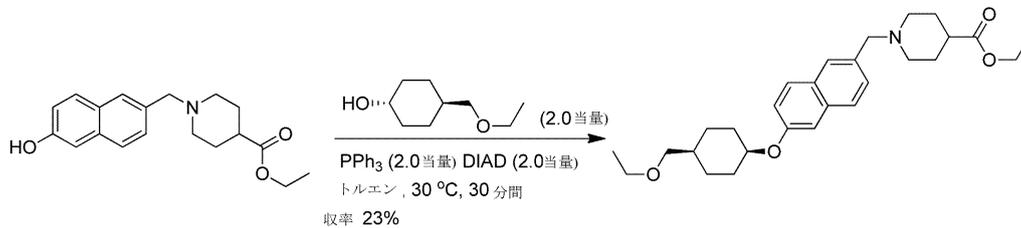
50

フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。30 mg、白色固体、収率：71%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438.2. HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (異性体の混合物) : 12.17 (s, 1H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 4.74-4.72 (m, 0.7H), 4.37-4.35 (m, 0.3H), 3.53 (s, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.21-1.97 (m, 5H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.59-1.18 (m, 11H), 0.81-0.78 (m, 9H).

## 【0282】

実施例154: エチル1-(6-(シス-4-(エトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化157】

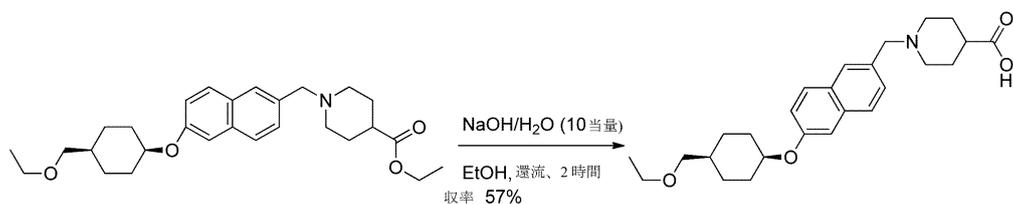


エチル1-(6-(シス-4-(エトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-(6-(シス-4-(フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。110 mg、黄色の油状物質、収率：23%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 454.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.72-7.64 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 4H), 1.86-1.65 (m, 6H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 6H).

## 【0283】

実施例155: 1-(6-(シス-4-(エトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化158】



1-(6-(シス-4-(エトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-(6-(シス-4-(フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。45 mg、黄色固体、収率：57%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 426.2, HPLC: 95.42%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.20 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.73-4.72 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 4H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 7H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0284】

実施例156: エチル1-(6-(オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

10

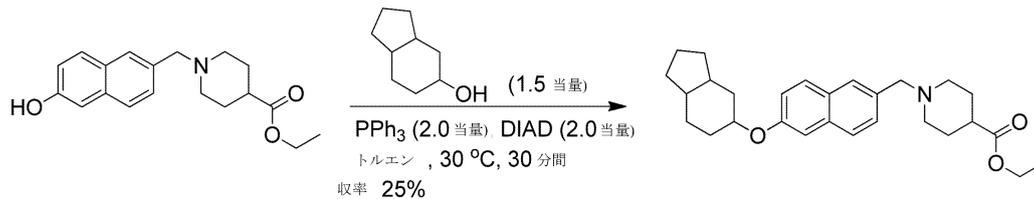
20

30

40

50

## 【化159】



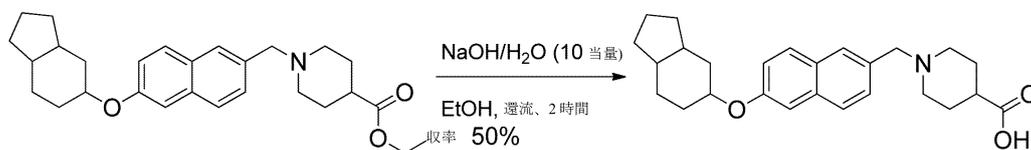
エチル 1 - ( ( 6 - ( ( オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。170 mg、黄色の油状物質、収率：25%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.72-7.65 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 4.61-4.55 (m, 0.4H), 4.37-4.30 (m, 0.6H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.05-1.88 (m, 8H), 1.82-1.58 (m, 12H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

## 【0285】

実施例 157 : 1 - ( ( 6 - ( ( オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化160】



20

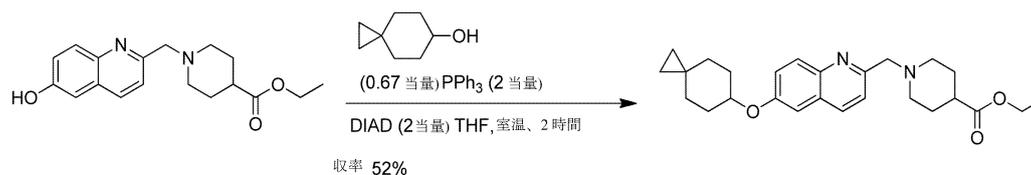
1 - ( ( 6 - ( ( オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。80 mg、薄黄色の固体、収率：50%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 408.3, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : 7.81 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 0.4H), 4.38-4.36 (0.6H), 4.32 (s, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.07-1.82 (m, 8H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 6H).

30

## 【0286】

実施例 158 : エチル 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化161】



40

エチル 1 - ( ( 6 - ( スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。330 mg、白色固体、収率：52%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 423.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.27-1.95 (

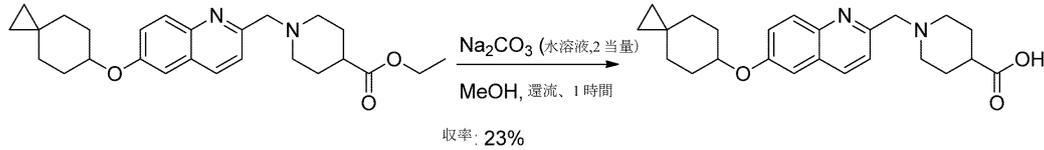
50

m, 5H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.48-1.29 (m, 4H), 1.21-1.19 (m, 3H), 0.29-0.20 (m, 4H).

【0287】

実施例159：1-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化162】



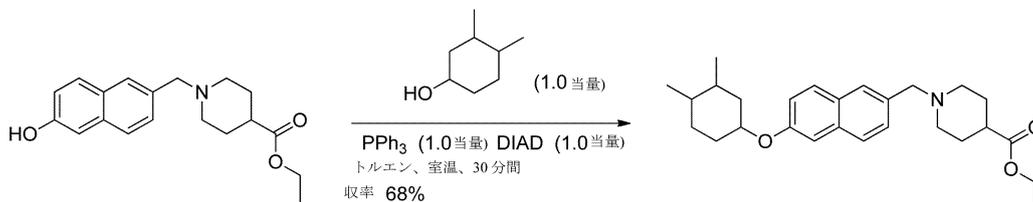
10

1-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。22 mg、白色固体、収率：23%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 395.2. HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.91 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.22-2.01 (m, 5H), 1.85-1.62 (m, 6H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 2H), 0.35-0.27 (m, 4H).

【0288】

実施例160：エチル1-((6-((3,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化163】



30

エチル1-((6-((3,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。144 mg、黄色の油状物質、収率：68%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.3.

【0289】

実施例161：1-((6-((3,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化164】



40

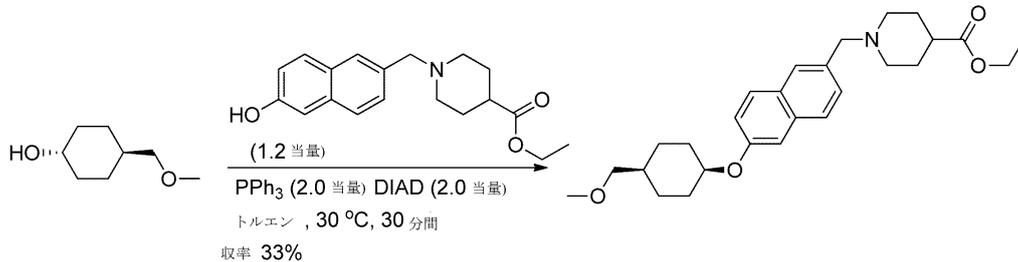
1-((6-((3,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。75 mg、黄色固体、収率：81%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.3, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (異性体の混合物) : 12.05 (s, 1H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.16-7.10 (m,

50

1H), 4.80-4.76 (m, 0.6H), 4.66-4.62 (m, 0.1H), 4.44-4.40 (m, 0.3H), 3.54 (s, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.79-1.76 (m, 3H), 1.61-1.25 (m, 7H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 6H).

【0290】

実施例162：エチル1-((6-((シス-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩  
【化165】



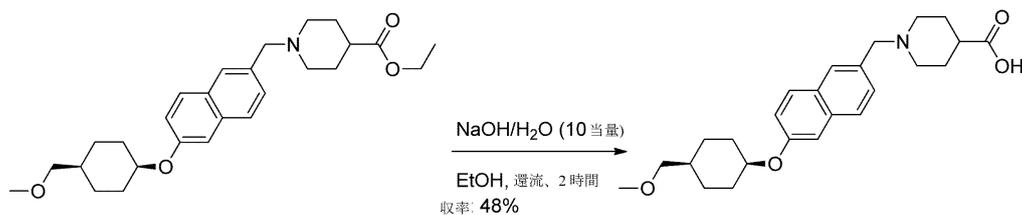
10

エチル1-((6-((シス-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。110mg、黄色固体、収率：33%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 440.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.65-7.62 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 3H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 4H), 1.57-1.39 (m, 7H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

20

【0291】

実施例163：1-((6-((シス-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸  
【化166】



30

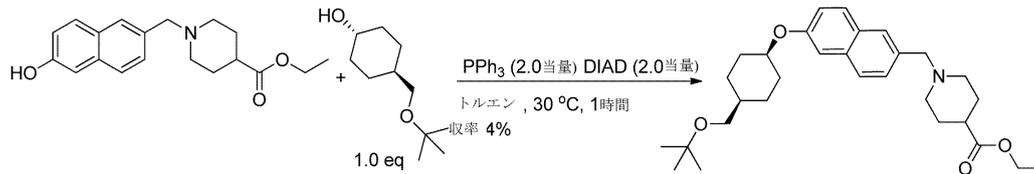
1-((6-((シス-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。50mg、黄色固体、収率：50%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 412.2, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.67-7.63 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 5H), 1.42-1.36 (m, 2H).

40

【0292】

実施例164：エチル1-((6-((シス-4-(tert-ブトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化167】

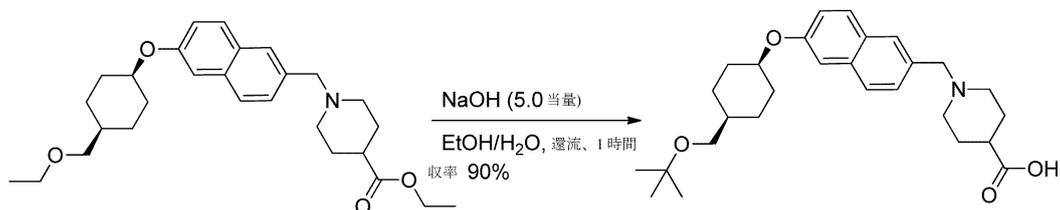


エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( tert - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。20 mg、白色固体、収率：4%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 482.3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64-7.56 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 4H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 5H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H).

## 【0293】

実施例 165 : 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( tert - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化168】

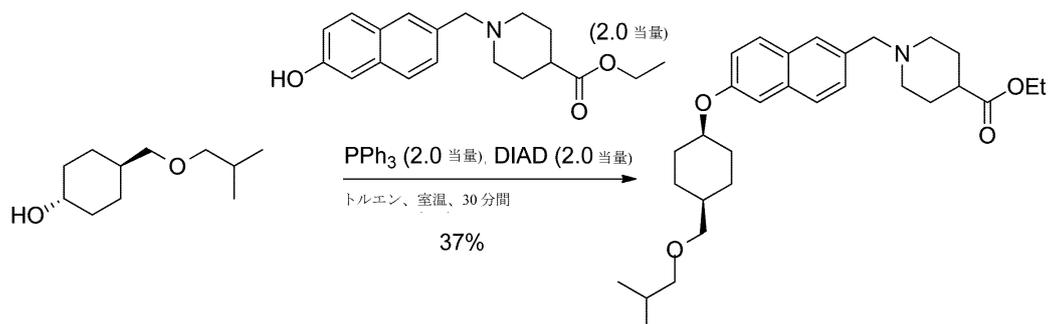


1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( tert - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。17 mg、白色固体、収率：90%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 454.2, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 5H), 1.39-1.18 (m, 2H), 1.09 (s, 9H).

## 【0294】

実施例 166 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化169】



エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ )

10

20

30

40

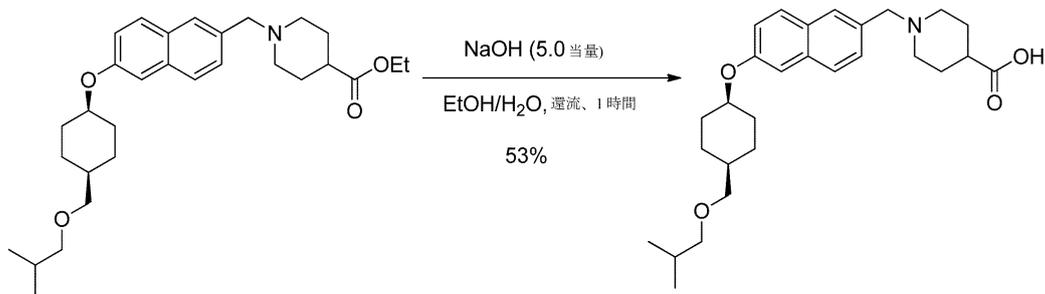
50

ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( (シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。190 mg、白色固体、収率：37%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 482.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.71-7.64 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.31-1.22 (m, 6H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0295】

実施例 167: 1 - ( ( 6 - ( (シス - 4 - (イソブトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化170】



1 - ( ( 6 - ( (シス - 4 - (イソブトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( (シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。94 mg、白色固体、収率：53%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 454.1, HPLC: 98.62%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.27-3.20 (m, 3H), 3.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.67-1.51 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 2H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0296】

実施例 168: エチル 1 - ( ( 6 - ( (トランス - 4 - (tert - ブトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化171】



エチル 1 - ( ( 6 - ( (トランス - 4 - (tert - ブトキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( (シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。110 mg、白色固体、収率：20%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 482.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.65-7.57 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 3H), 2.04-2.01 (m, 4H), 1.99-1.71 (m, 6H), 1.51-1.39 (m, 3H), 1.22-1.17 (m, 3H), 1.14 (s, 9H).

【0297】

10

20

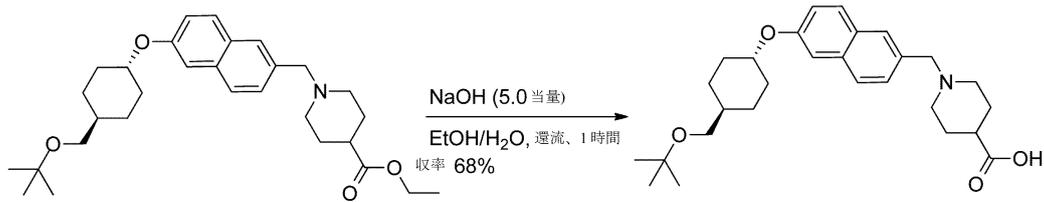
30

40

50

実施例 169 : 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化 172】



10

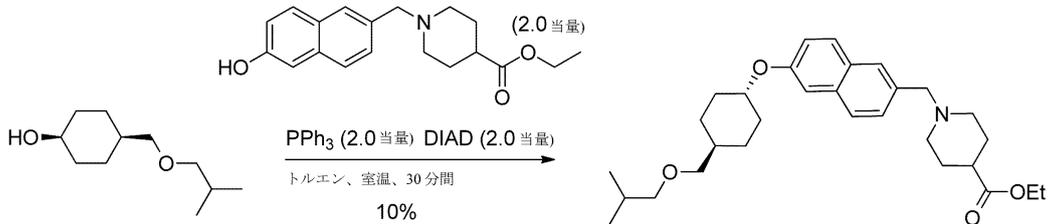
1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。70 mg、薄黄色の固体、収率：68%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 454.3, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.86 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 3H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 3H), 1.18-0.84 (m, 11H).

【0298】

20

実施例 170 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の合成

【化 173】



30

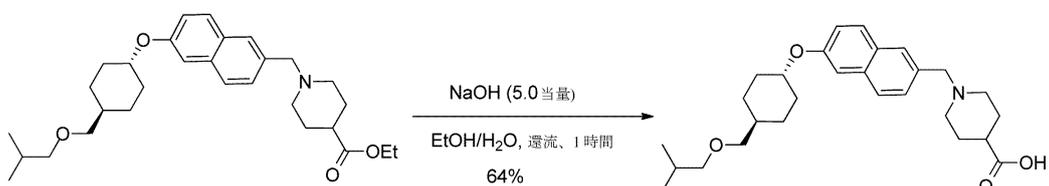
エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。50 mg、白色固体、収率：10%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 482.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.70-7.63 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 6H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 6H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

【0299】

40

実施例 171 : 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化 174】



1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソブトキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナ

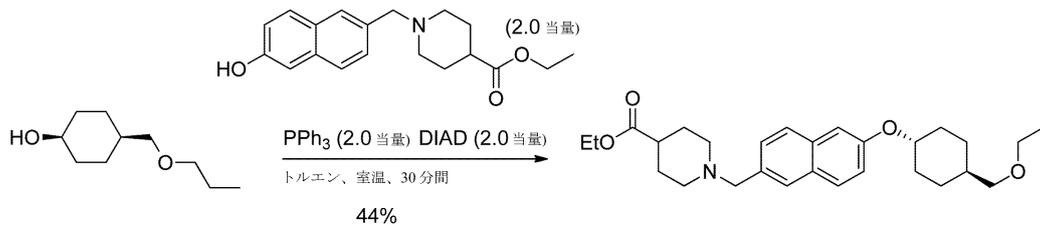
50

フタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。30 mg、白色固体、収率：64%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 454.1, HPLC: 99.28%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.78-7.71 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 3H), 3.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 6H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0300】

実施例172：エチル1 - ((6 - ((トランス - 4 - (プロポキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化175】

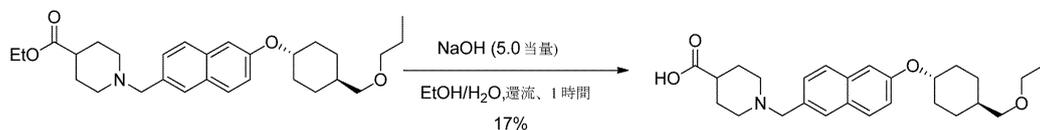


エチル1 - ((6 - ((トランス - 4 - (プロポキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。190 mg、白色固体、収率：44%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 468.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.70-7.64 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.50-1.32 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0301】

実施例173：1 - ((6 - ((トランス - 4 - (プロポキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化176】



1 - ((6 - ((トランス - 4 - (プロポキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ((6 - ((シス - 4 - フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。30 mg、白色固体、収率：17%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 440.1, HPLC: 97.18%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.81 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.32-3.27 (m, 3H), 3.21-3.17 (m, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0302】

実施例174：エチル1 - ((6 - ((2 - メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

10

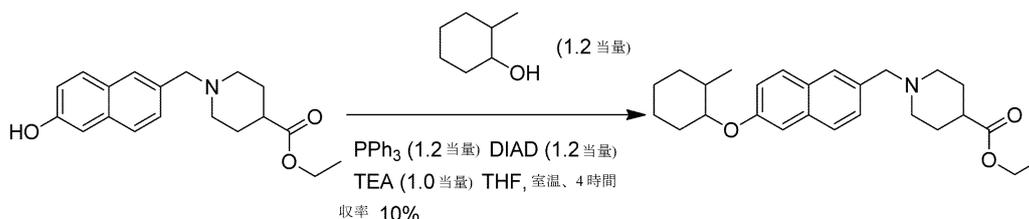
20

30

40

50

## 【化177】



エチル 1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル )  
 メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェ  
 ニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カル  
 ボン酸塩の調製と同様に行った。61 mg、黄色の油状物質、収率：10%。ESI-MS (M+  
 H)<sup>+</sup>: 410.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (異性体の混合物) : 7.76 (s, 1H), 7.72-7.69  
 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.48-4.46 (m, 0.6H  
 ), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 0.4H), 3.44-3.31 (m, 2H),  
 2.91-2.65 (m, 2H), 2.24-2.03 (m, 5H), 1.88-1.32 (m, 7H), 1.24-1.17 (m, 5H), 0.9  
 9-0.88 (m, 3H).

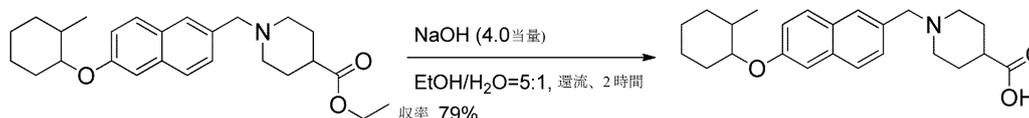
10

## 【0303】

実施例 175 : 1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 -  
 イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

20

## 【化178】



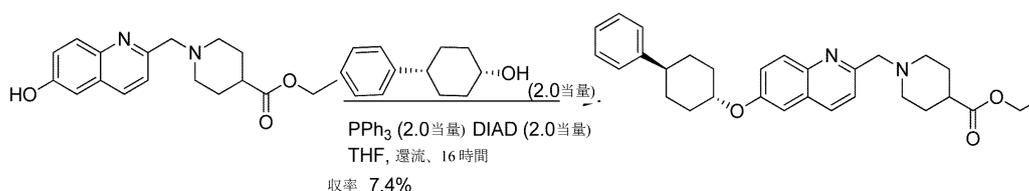
1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル )  
 ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘ  
 キシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と  
 同様に行った。45 mg、白色固体、収率：79%。ESI-MS: 382.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (40  
 0 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (異性体の混合物) : 7.82 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.42 (d, J =  
 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 0.6H), 3.93-3.87 (m  
 , 0.4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.18-1.90 (m,  
 3H), 1.80-1.15 (m, 12H), 0.92-0.88 (m, 3H).

30

## 【0304】

実施例 176 : エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ )  
 キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化179】



40

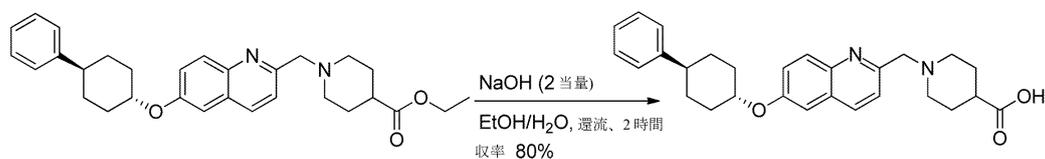
エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) キノリン -  
 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( シク  
 ロヘキシルオキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製  
 と同様に行った。35 mg、黄色の油状物質、収率：7.4%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 473.3. <sup>1</sup>  
 H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7  
 .58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.13 (d, J = 2.8

50

Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 3H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 5H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0305】

実施例177：1-((6-((トランス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸  
【化180】



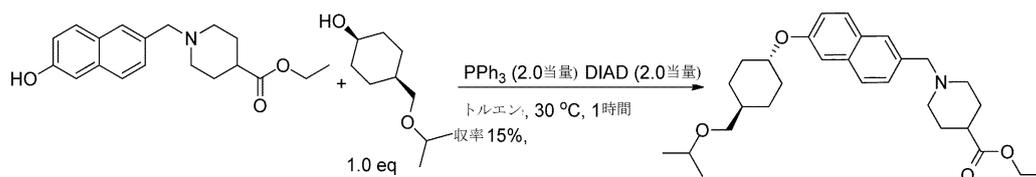
10

1-((6-((トランス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。20 mg、黄色の油状物質、収率：80%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 445.2, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.40-2.27 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 4H),

20

【0306】

実施例178：エチル1-((6-((トランス-4-(イソプロポキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩  
【化181】

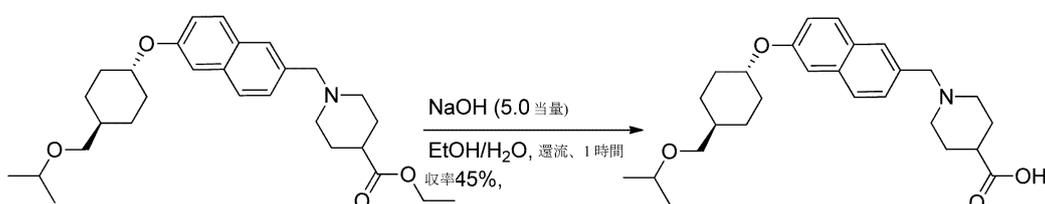


30

エチル1-((6-((トランス-4-(イソプロポキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。80 mg、黄色の油状物質、収率：15%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 468.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.71-7.64 (m, 3H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.14 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 8H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

【0307】

実施例179：1-((6-((トランス-4-(イソプロポキシメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸  
【化182】



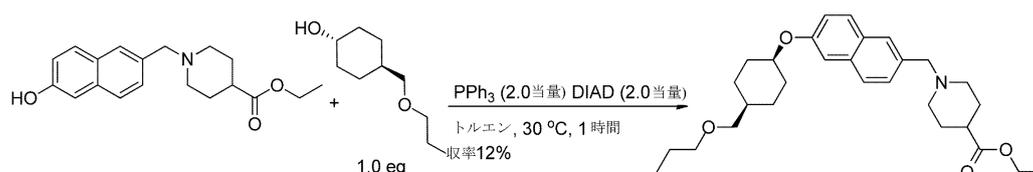
50

1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( イソプロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。18 mg、白色固体、収率：45%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 440.2, HPLC: 96.86%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.82 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 4H), 1.84-1.81 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.81-0.75 (m, 1H).

【0308】

実施例180：エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

【化183】

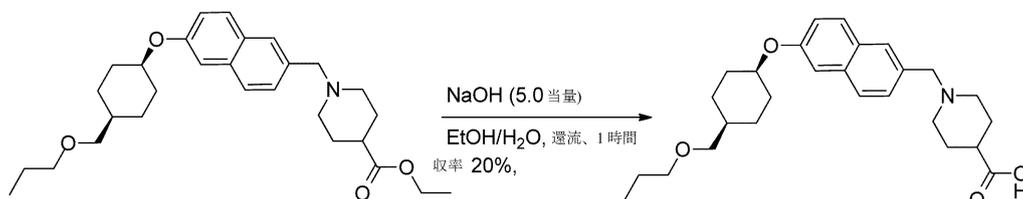


エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。80 mg、白色固体、収率：12%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 468.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64-7.58 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.77-1.58 (m, 6H), 1.53-1.45 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【0309】

実施例181：1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化184】



1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - ( プロポキシメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。15 mg、黄色固体、収率：20%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 440.2, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.83 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.65-1.35 (m, 10H), 1.19-1.17 (m, 1H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【0310】

実施例182：2 - ( ピペリジン - 3 - イル ) 酢酸

10

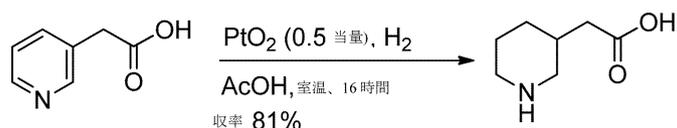
20

30

40

50

## 【化185】



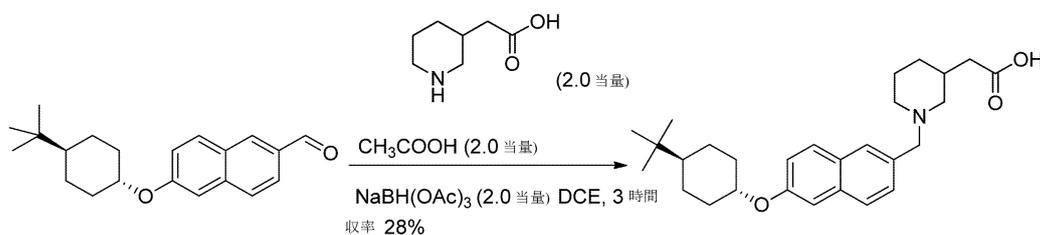
AcOH (2 mL) 中の 2 - (ピリジン - 3 - イル) 酢酸 (274 mg、2.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、PtO<sub>2</sub> (226 mg、1.0 mmol、0.5 当量) を加えた。混合物を H<sub>2</sub> 下、室温で 16 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、2 - (ピペリジン - 3 - イル) 酢酸を薄黄色の固体として得た (300 mg、収率：81%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 143.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 3.34-3.31 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 3H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.24-1.22 (m, 1H).

10

## 【0311】

実施例 183 : 2 - (1 - ((6 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸

## 【化186】



20

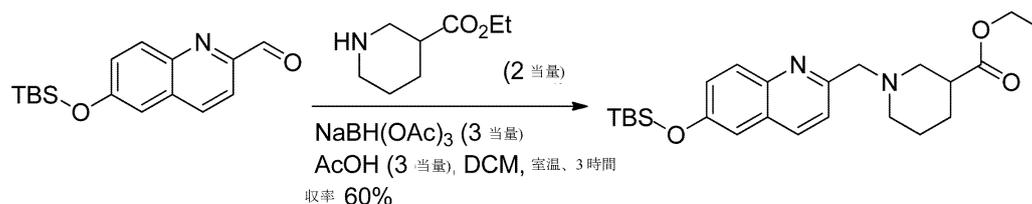
2 - (1 - ((6 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸の調製は、1 - ((2 - (トランス - 4 - tert - ブチルシクロヘキシルオキシ) キノリン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。30 mg、白色固体、収率：28%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438.1. HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 5H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 3H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.83 (s, 9H).

30

## 【0312】

実施例 184 : エチル 1 - ((6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) キノリン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - カルボン酸塩

## 【化187】



40

エチル 1 - ((6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) キノリン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ((6 - ((トランス - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。270 mg、黄色の油状物質、収率：60%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 429.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.97 (d

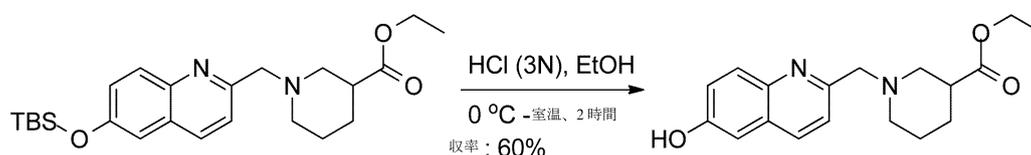
50

, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.74-1.51 (m, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

## 【0313】

実施例185：エチル1-((6-ヒドロキシキノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸塩

## 【化188】

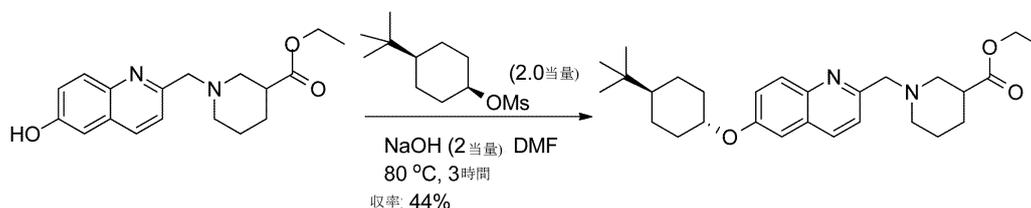


EtOH (30 mL) 中のエチル1-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸塩 (240 mg、0.56 mmol) の溶液に、HCl (3N、1 mL) を0 で滴加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和し、有機溶媒を除去した。次に、混合物をDCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮して、エチル1-((6-ヒドロキシキノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸塩を白色固体として得た。120 mg、収率: 60%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 315.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (ABq, J = 21.6, 13.6 Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0314】

実施例186：エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸塩

## 【化189】

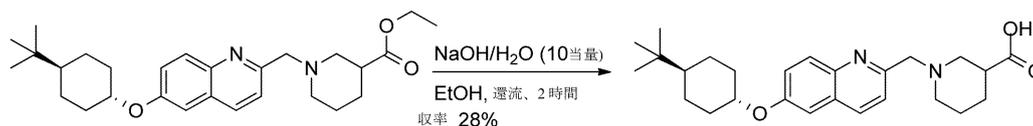


エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸塩の調製は、2-プロモ-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレンの調製と同様に行った。58 mg、黄色の油状物質、収率: 44%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 453.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.38-8.35 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 3H), 2.29-1.91 (m, 7H), 1.63-1.46 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H), 0.91 (s, 9H).

## 【0315】

実施例187：1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸

## 【化190】

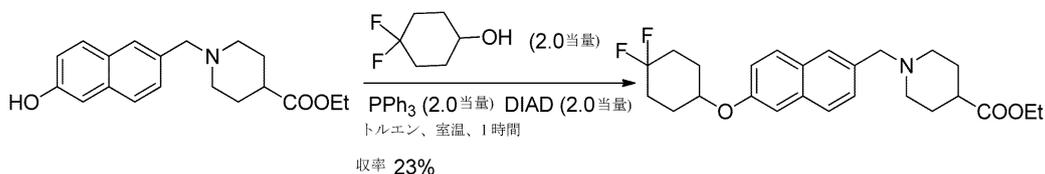


1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。20 mg、黄色固体、収率：28%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 425.3, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 6H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 4H), 1.06-1.00 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).

## 【0316】

実施例188：エチル1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化191】

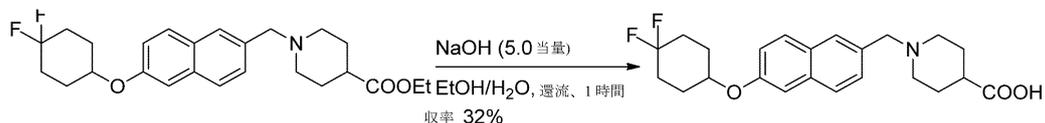


エチル1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。50 mg、白色固体、収率：23%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 432.1.

## 【0317】

実施例189：1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化192】

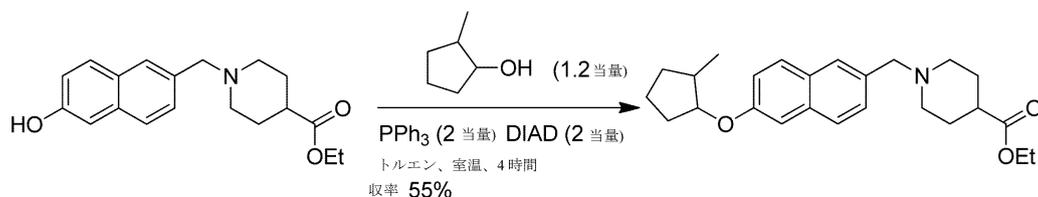


1 - ( ( 6 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。15 mg、白色固体、収率：32%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 404.1, HPLC: 100%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 8H).

## 【0318】

実施例190：エチル1 - ( ( 6 - ( ( 2 - メチルシクロペンチル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩

## 【化193】



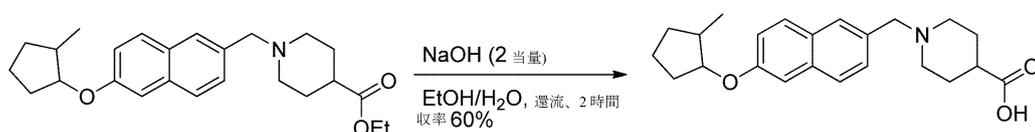
エチル1-((6-((2-メチルシクロペンチル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。220 mg、無色の油状物質、収率：55%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.69-7.63 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 0.6H), 4.40-4.36 (m, 0.4H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 4H), 1.93-1.76 (m, 7H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 5H), 1.11-1.08 (m, 3H).

10

## 【0319】

実施例191: 1-((6-((2-メチルシクロペンチル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化194】



20

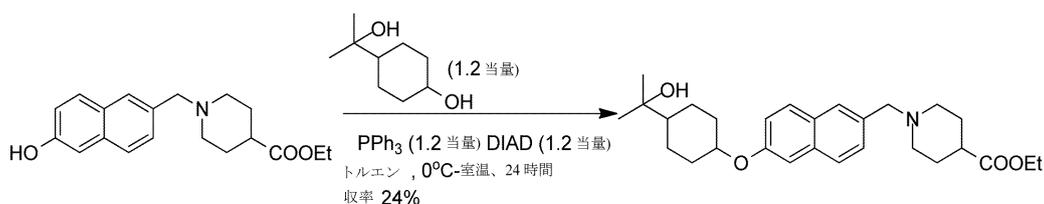
1-((6-((2-メチルシクロペンチル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。80 mg、白色固体、収率：60%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 368.2, HPLC: 97.19%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 0.6H), 4.49-4.47 (m, 0.4H), 4.44 (s, 2H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.86-2.43 (m, 1H), 2.26-1.99 (m, 5H), 1.90-1.58 (m, 5.5H), 1.35-1.30 (m, 0.5H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

30

## 【0320】

実施例192: エチル1-((6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化195】



40

エチル1-((6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。170 mg、白色固体、収率：24%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 454.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H),

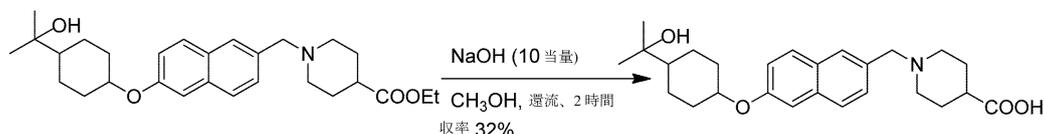
50

7.42 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 3H), 2.08-1.96 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 5H), 1.49-1.29 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.20 (s, 6H).

【0321】

実施例193：1-((6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化196】



10

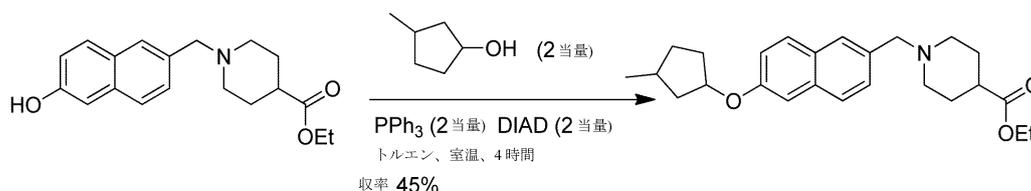
1-((6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。40 mg、白色固体、収率：32%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 426.2, HPLC: 98.86%. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 3H), 1.93-1.79 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 6H), 1.18 (s, 6H).

20

【0322】

実施例194：エチル1-((6-((3-メチルシクロペンチル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

【化197】



30

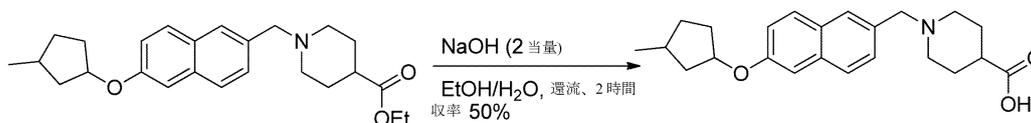
エチル1-((6-((3-メチルシクロペンチル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。180 mg、黄色の油状物質、収率：45%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.2.

【0323】

実施例195：1-((6-((3-メチルシクロペンチル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

40

【化198】



1-((6-((3-メチルシクロペンチル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。60 mg、白色固体、収率：50%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 368.2, HPLC: 95.3

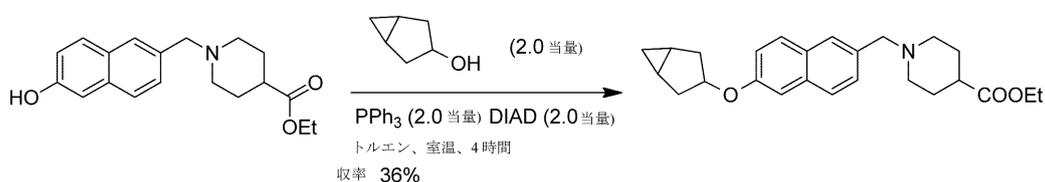
50

6%.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.88 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 7H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 3H).

## 【0324】

実施例196: エチル1-((6-(ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化199】



10

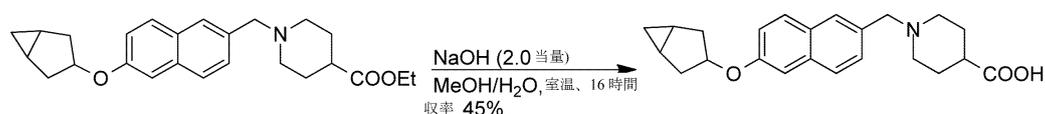
エチル1-((6-(ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。90 mg、黄色の油状物質、収率：36%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 394.2.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.68-7.63 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.51-0.46 (m, 1H), 0.13-0.10 (m, 1H).

20

## 【0325】

実施例197: 1-((6-(ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化200】



30

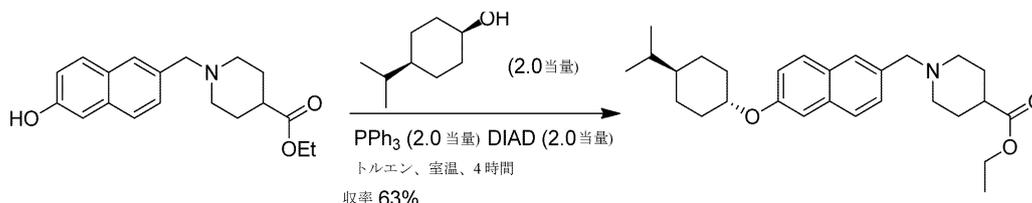
1-((6-(ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-(シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。40 mg、白色固体、収率：45%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 366.2. HPLC: 100.00%.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.89 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.84-2.58 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.40-1.39 (m, 2H), 0.51-0.46 (m, 1H), 0.20-0.17 (m, 1H).

40

## 【0326】

実施例198: エチル1-((6-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化201】



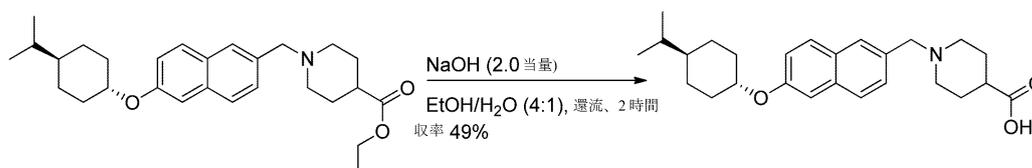
エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製は、エチル 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩の調製と同様に行った。275 mg、黄色の油状物質、収率：63%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438.3.

10

## 【0327】

実施例 199：1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化202】



20

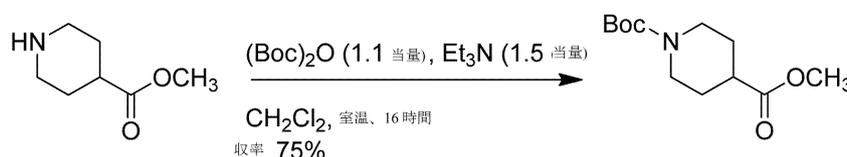
1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製は、1 - ( ( 6 - ( ( シス - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製と同様に行った。60 mg、黄色固体、収率：49%。ESI-MS (M+H-56)<sup>+</sup>: 410.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.26-1.64 (m, 8H), 1.53-1.06 (m, 6H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

30

## 【0328】

実施例 200：1 - tert - ブチル 4 - メチルピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸塩

## 【化203】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) 中のメチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩 (3.0 g、21.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (3.18 g、31.5 mmol、1.5 当量) および (Boc)<sub>2</sub>O (5.04 g、23.1 mmol、1.1 当量) を加えた。次に、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 3 : 1) で精製して、1 - tert - ブチル 4 - メチルピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸塩を無色のゴム状物質として得た (3.8 g、収率：75%)。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 244.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 4.03-4.00 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

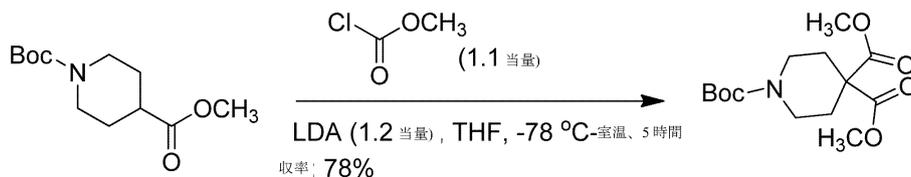
40

## 【0329】

実施例 201：1 - tert - ブチル 4, 4 - ジメチルピペリジン - 1, 4, 4 - トリカルボン酸塩

50

## 【化204】



無水THF (35 mL)中の1-tert-ブチル4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸塩 (1.3 g、5.35 mmol、1.0当量)の溶液に、LDA (2 N、3.25 mL、6.42 mmol、1.2当量)をN<sub>2</sub>下、-78 で滴加した。次に、その混合物を-78 で1時間撹拌した。次に、クロロ炭酸メチル (0.55 g、5.89 mmol、1.1当量)をこの混合物に滴加した。得られた混合物を4時間かけてゆっくりと室温まで温めた。NH<sub>4</sub>Cl飽和溶液をこの混合物に加え、EtOAc (75 mL × 2)で抽出し、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、1-tert-ブチル4,4-ジメチルピペリジン-1,4,4-トリカルボン酸塩を黄色の油状物質として得た (1.25 g、収率: 78%)。

## 【0330】

実施例202:ジメチルピペリジン-4,4-ジカルボン酸塩

## 【化205】

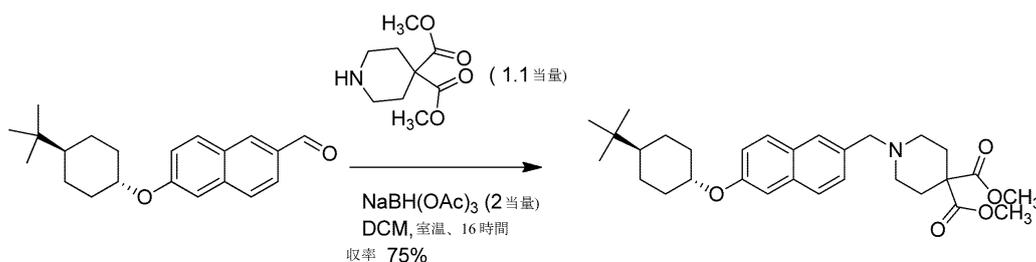


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL)中のジメチルピペリジン-4,4-ジカルボン酸塩 (1.2 g、3.98 mmol、1.0当量)の溶液に、TFA (6.0 mL)を室温で慎重に加えた。反応液を室温で16時間撹拌した。溶媒を除去して、粗生成物のジメチルピペリジン-4,4-ジカルボン酸塩を黄色の油状物質として得て (0.72 g、収率: 90%)、それを次のステップにさらなる精製なしで直接使用した。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 202.2.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.74 (s, 6H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 4H), 1.26-1.19 (m, 2H).

## 【0331】

実施例203:ジメチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4,4-ジカルボン酸塩

## 【化206】

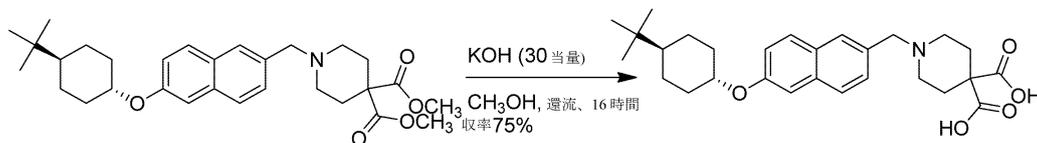


ジメチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4,4-ジカルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。180 mg、黄色固体、収率: 75%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 496.3.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H),

7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.48-2.45 (m, 3H), 2.29-2.26 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

【0332】

実施例204：1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4,4-ジカルボン酸  
【化207】



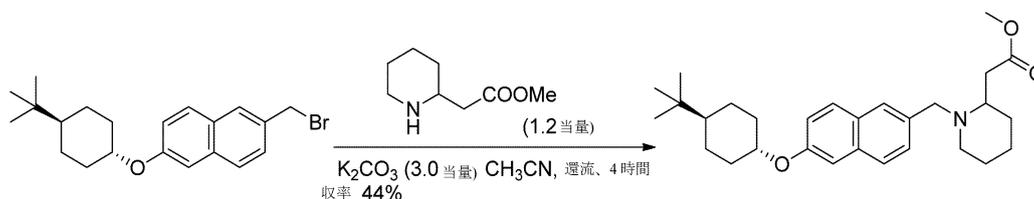
10

1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4,4-ジカルボン酸の調製は、1-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。120mg、白色固体、収率：75%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>:468.3, HPLC: 99.33%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.82-7.77 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.11-2.79 (m, 4H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.36-1.07 (m, 5H), 0.88 (s, 9H).

20

【0333】

実施例205：メチル2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)酢酸塩  
【化208】



30

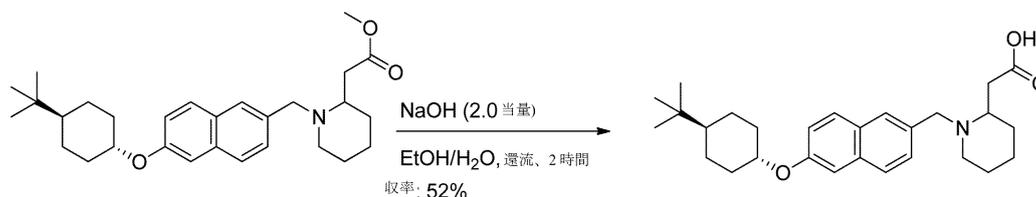
メチル2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)酢酸塩の調製は、メチル2-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-メチルメチルプロパン酸塩の調製と同様に行った。100mg、白色固体、収率：44%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 452.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.71 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

40

【0334】

実施例206：2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-2-イル)酢酸

## 【化209】

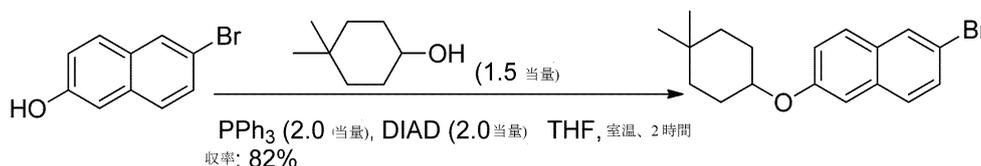


2 - ( 1 - ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン - 2 - イル ) 酢酸の調製は、2 - ( ( ( 6 - ( ( トランス - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) ( メチル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパン酸の調製と同様に行った。36 mg、白色固体、収率：52%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438.3, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 5H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.80 (s, 9H).

## 【0335】

実施例207: 2 - ブロモ - 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレン

## 【化210】



2 - ブロモ - 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレンの調製は、2 - ブロモ - 6 - ( ( シス - 4 - エチルシクロヘキシル ) オキシ ) ナフタレンの調製と同様に行った。6.27 g、白色固体、収率：82%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 333.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

## 【0336】

実施例208: 6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) - 2 - ナフトアルデヒド

## 【化211】



6 - ( ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) オキシ ) - 2 - ナフトアルデヒドの調製は、2 - ( トランス - 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノリン - 6 - カルバルデヒドの調製と同様に行った。2.7 g、黄色固体、収率：78%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 283.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.59-1.54 (m,

10

20

30

40

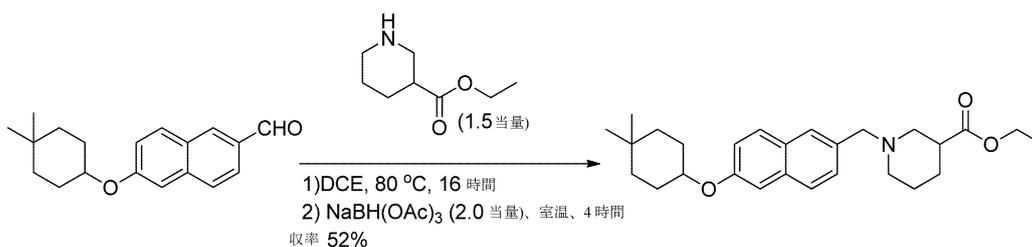
50

2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

【0337】

実施例209：エチル1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸塩

【化212】



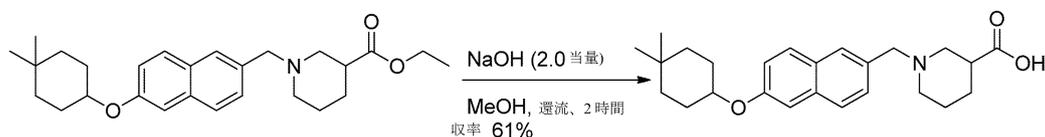
10

エチル1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。140 mg、白色固体、収率：52%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.3.

【0338】

実施例210：1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化213】



20

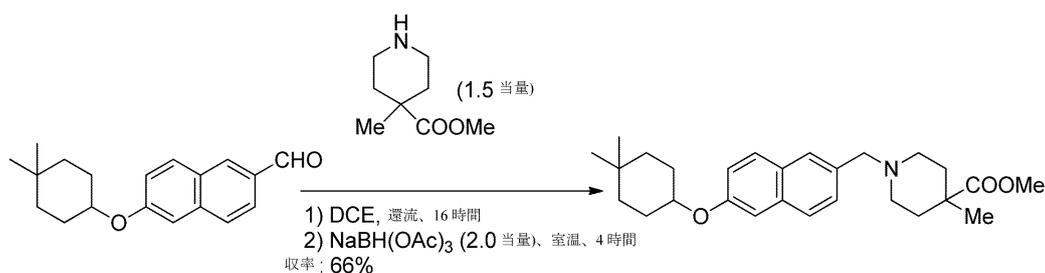
1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボン酸の調製は、2-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-メチルプロパン酸の調製と同様に行った。80 mg、白色固体、収率：61%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 396.2, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.82 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 3H), 3.59-3.38 (m, 2H), 2.96-2.73 (m, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.90-1.58 (m, 7H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

30

【0339】

実施例211：メチル1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩

【化214】



40

メチル1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。18

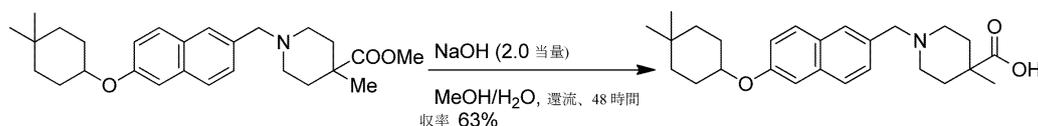
50

7 mg、白色固体、収率：66%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.2.

【0340】

実施例212：1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸

【化215】

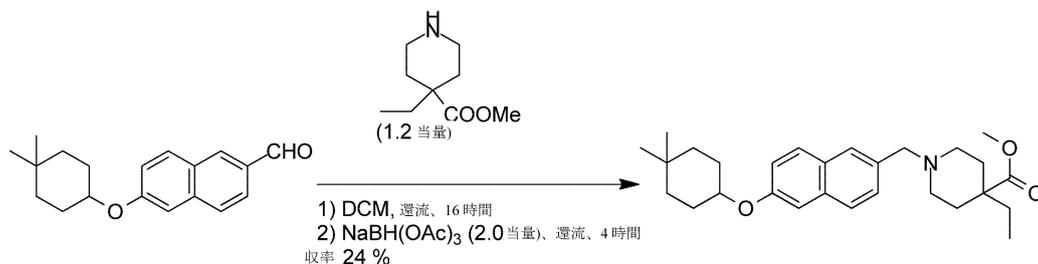


1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸の調製は、2-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-メチルプロパン酸の調製と同様に行った。90 mg、白色固体、収率：63%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 410.2, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.80 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

【0341】

実施例213：メチル1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-エチルピペリジン-4-カルボン酸塩

【化216】

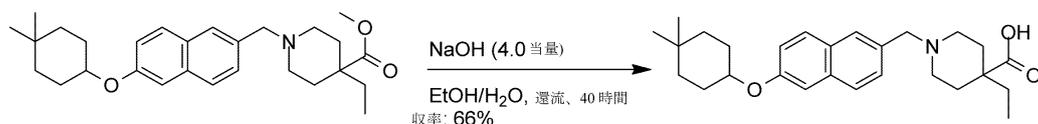


メチル1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-エチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。50 mg、白色固体、収率：24%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438.3.

【0342】

実施例214：1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-エチルピペリジン-4-カルボン酸

【化217】



1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-エチルピペリジン-4-カルボン酸の調製は、2-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-メチルプロパン酸の調製と同様に行った。31 mg、白色固体、収率：66%。ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424.3, HPLC: 100.00%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J =

10

20

30

40

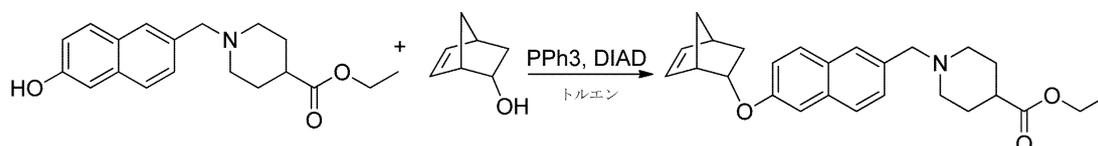
50

8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.68-1.43 (m, 8H), 1.29-1.18 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0343】

実施例215：1-[6-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

【化218】



10

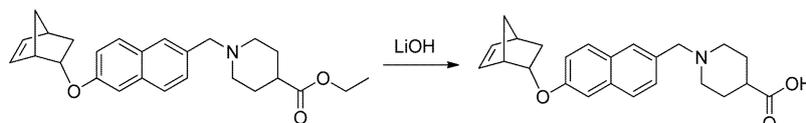
トリフェニルホスフィンを、トルエン(0.881 mL、0.00827 mol)中の1-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.4319 g、0.001378 mol)およびピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-オール(0.243 g、0.00220 mol)の溶液に加え、その混合物を数分間攪拌した。次に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.434 mL、0.00220 mol)を滴加し、その混合物を室温で72時間攪拌した。次に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、続いてブラインで洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0~40% EtOAc)で精製して、表題化合物を得た(収率8%)。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 406.2.

20

【0344】

実施例216：1-[6-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸

【化219】



30

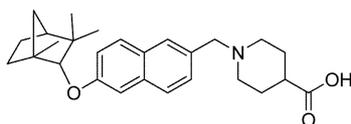
水(0.5 mL、1 mmol)中2 Mの水酸化リチウム-水和物の溶液を、THFおよびメタノール(1.00 mL、24.7 mmol)中の1-[6-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.047 g、0.12 mmol)の溶液に加え、その混合物を室温で2時間攪拌した。次に混合物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残基を塩化メチレンに溶かし、水(3 mL、3 mmol)中1 MのHClで洗浄した。層を分離し、有機相を濃縮乾固し、分取HPLCで精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 378.3 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.18 - 1.37 (m, 1 H) 1.53 - 1.60 (m, 1 H) 1.64 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.96 (m, 4 H) 2.21 - 2.31 (m, 2 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.92 - 2.97 (m, 1 H) 3.05 - 3.12 (m, 2 H) 3.56 - 3.64 (m, 2 H) 4.44 - 4.50 (m, 3 H) 6.12 - 6.16 (m, 1 H) 6.36 - 6.41 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.26 - 7.29 (m, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.83 - 7.87 (m, 1 H) 7.88 - 7.92 (m, 1 H) 7.93 - 7.96 (m, 1 H)

40

【0345】

実施例217：1-[6-(1,3,3-トリメチル-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化220】



1 - [ 6 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸は、1 - [ 6 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 5 - エン - 2 - イルオキシ ) - ナフタレン - 2 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様に、1 - ( 6 - ヒドロキシ - ナフタレン - 2 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 4 5 1 0 g、0 . 0 0 1 4 3 9 m o l ) を用いて、合成した。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 422.4 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.95 (s, 3 H) 1.06 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H) 1.21 - 1.34 (m, 2 H) 1.66 - 1.75 (m, 1 H) 1.78 - 1.92 (m, 5 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 2.21 - 2.30 (m, 2 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 3.04 - 3.15 (m, 2 H) 3.56 - 3.63 (m, 2 H) 4.28 - 4.32 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 5.50 (s, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 7.81 - 7.86 (m, 1 H) 7.87 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 - 7.94 (m, 1 H).

10

## 【0346】

実施例 218 : 6 - ブロモ - 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリン

20

## 【化221】



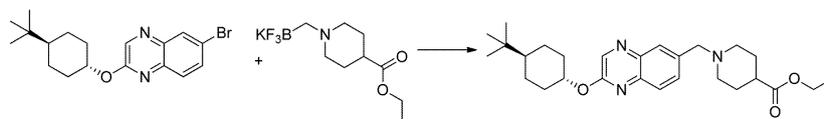
トリフェニルホスフィン ( 0 . 6 9 8 8 g、0 . 0 0 2 6 6 4 m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 2 0 m L、0 . 2 m o l ) 中の 6 - ブロモ - キノキサリン - 2 - オール ( 0 . 4 2 8 3 g、0 . 0 0 1 9 0 3 m o l ) および ( 1 s、4 s ) - 4 - ( tert - ブチル ) シクロヘキサノール ( 0 . 4 1 6 4 g、0 . 0 0 2 6 6 4 m o l ) の溶液に加えた。混合物を氷 / 水浴で冷却し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル ( 0 . 5 2 4 6 m L、0 . 0 0 2 6 6 4 m o l ) をゆっくりと加えた。混合物を 9 6 時間攪拌し、室温に到達させた。次に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、続いてブラインで洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( 2 4 g SiO<sub>2</sub> カラム ; ヘプタン中 0 ~ 2 0 % 酢酸エチル溶出液 ) で精製して、表題化合物を得た。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 365

30

## 【0347】

実施例 219 : 1 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

## 【化222】



40

6 - ブロモ - 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリン ( 0 . 2 8 7 9 g、0 . 0 0 0 7 9 2 5 m o l )、カリウム ( ( 4 - ( エトキシカルボニル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) トリフルオロボレート ( 0 . 4 3 9 2 g、0 . 0 0 1 5 8 5 m o l )、酢酸パラジウム ( 0 . 0 1 0 6 8 g、4 . 7 5 5 E - 5 m o l ) 2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ ) - 2', 4', 6' - トリ - イソプロピル - 1, 1' - ビフェニル ( 0 . 0 6 8 0 0 g、0 . 0 0 0 1 4 2 6 m o l ) および炭酸セシウム ( 0 . 7 7 4 6 g、0 . 0 0 2 3 7 7 m o l ) を、磁気攪拌子を備えた、キャッピングされた 4 0

50

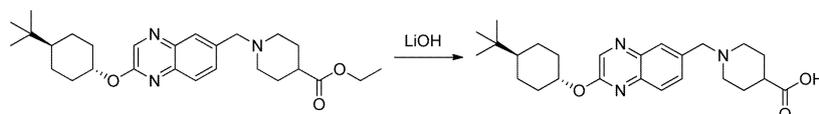
mLバイアルに加えた。バイアルを脱気し、アルゴンでパージした。テトラヒドロフラン (7.713 mL, 0.09510 mol) および水 (1.142 mL, 0.06340 mol) を加え、反応混合物を脱気し、アルゴンでパージし、次に60 で24時間撹拌した。追加の1当量のカリウム (4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) トリフルオロボレート; 0.03当量の酢酸パラジウム; 0.09当量の2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリ - イソプロピル - 1, 1' - ビフェニルおよび1.5当量の炭酸セシウムを加えた。混合物を脱気し、アルゴンを流し、60 で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、続いてブラインで洗浄した。層を分離し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (24 g SiO<sub>2</sub> カラム; 塩化メチレン中0 ~ 10% MeOH) で精製して、表題化合物を得た。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 454.1

10

【0348】

実施例220: 1 - [2 - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - キノキサリン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化223】



テトラヒドロフラン (6.00 mL, 74.0 mmol) およびメタノール (2.00 mL, 49.4 mmol) 中の1 - [2 - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - キノキサリン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (0.2255 g, 0.4971 mmol) の溶液に、2.00 mLの水酸化リチウム一水和物の2 M水溶液 (4.00 mmol) を加え、その混合物を一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、塩化メチレンに溶かし、1 N HClで洗浄した。層を分離し、有機層を減圧下で濃縮乾固した。粗生成物を、DMSOに溶かし、分取HPLCで精製して、表題化合物をTFA塩として得た。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 426.34. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.95 (s, 9 H) 1.12 - 1.23 (m, 1 H) 1.24 - 1.37 (m, 2 H) 1.47 - 1.61 (m, 2 H) 1.80 - 2.01 (m, 3 H) 2.22 - 2.38 (m, 4 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 4.54 (br. s., 2 H) 5.15 - 5.25 (m, 1 H) 7.82 (dd, J=8.66, 2.13 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H).

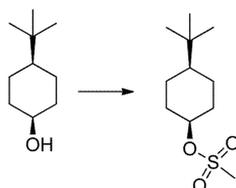
20

30

【0349】

実施例221: メタンスルホン酸4 - tert - ブチル - シクロヘキシルエステル

【化224】



40

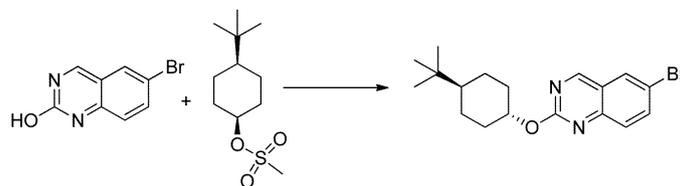
塩化メタンスルホン (2.840 mL, 36.70 mmol) を、塩化メチレン (42.00 mL, 655.3 mmol) 中の (1s, 4s) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキサノール (5.120 g, 32.76 mmol) およびトリエチルアミン (5.115 mL, 36.70 mmol) の溶液に0 で滴加した。白色沈殿物の形成が示された。溶液を一晩撹拌し、室温に到達させた。得られたスラリーを、クエン酸 (水中5%)、炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水で、順に洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の化合物を白色固体として得た。

【0350】

実施例222: 6 - ブロモ - 2 - (4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ) - キナゾリン

50

## 【化 2 2 5】



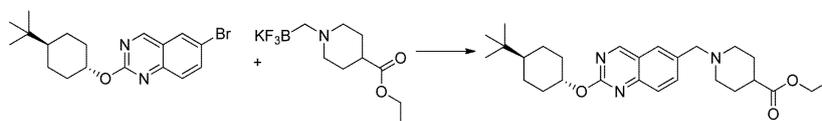
炭酸セシウム (3.1308 g、9.6089 mmol) を、tert-ブチルアルコール (15 mL、160 mmol) 中の 6-プロモキナゾリン-2-オール (1.0812 g、4.8044 mmol)、トルエン (25 mL、230 mmol) および 2-ブタン (10 mL、100 mmol) の混合物に加えた。混合物を封管中で 110 で 1 時間加熱し、次に室温に冷却し、メタンスルホン酸 4-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル (2.2519 g、9.6089 mmol) を加えた。次に、反応物を 110 で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次にセライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (80 g SiO<sub>2</sub> カラム; ヘプタン中 0 ~ 40 % EtOAc 溶出液) で精製して、表題化合物を得た (収率 20%)。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 365.1

10

## 【0351】

実施例 223: 1-[2-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-キナゾリン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

## 【化 2 2 6】



1-[2-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-キナゾリン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルは、1-[2-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-キノキサリン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルと同様に合成した。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 454.1

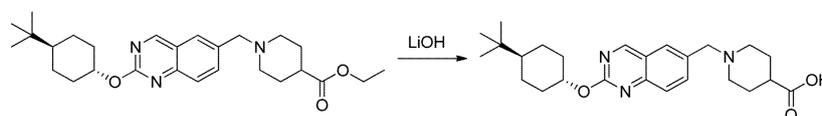
20

## 【0352】

実施例 224: 1-[2-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-キナゾリン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸

30

## 【化 2 2 7】



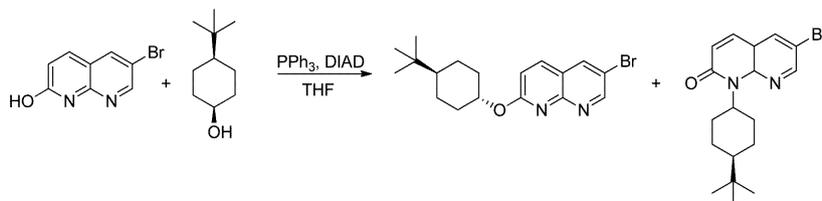
1-[2-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-キナゾリン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸は、1-[2-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-キノキサリン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸と同様に合成した。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 426.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.92 (s, 9 H) 1.06 - 1.20 (m, 1 H) 1.20 - 1.34 (m, 2 H) 1.45 - 1.59 (m, 2 H) 1.76 - 1.98 (m, 3 H) 2.19 - 2.36 (m, 4 H) 3.04 - 3.18 (m, 1 H) 3.55 - 3.66 (m, 1 H) 4.50 (s, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 1 H) 8.15 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 9.37 (s, 1 H)

40

## 【0353】

実施例 225: 6-プロモ-2-(4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-1,8-ナフチリジン

## 【化228】



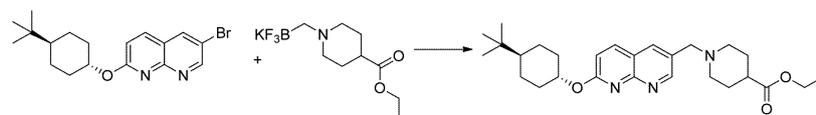
6 - ブロモ - 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - 1 , 8 - ナフチリジンは、6 - ブロモ - 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリンと同様に合成した。所望の化合物がフラッシュクロマトグラフィーによって分離されたことに留意する。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 365.5

10

## 【0354】

実施例 226 : 1 - [ 7 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

## 【化229】



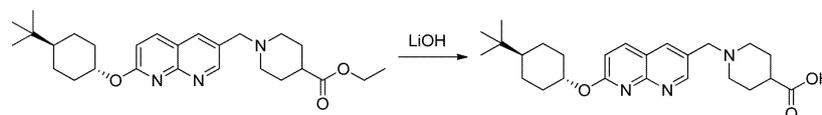
1 - [ 7 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルは、1 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルと同様に合成した。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 454.1

20

## 【0355】

実施例 227 : 1 - [ 7 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸

## 【化230】



30

1 - [ 7 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸は、1 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - シクロヘキシルオキシ ) - キノキサリン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - カルボン酸と同様に合成した。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 426.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)

ppm 0.94 (s, 9 H) 1.11 - 1.22 (m, 1 H) 1.24 - 1.38 (m, 2 H) 1.45 - 1.58 (m, 2 H) 1.90 - 2.00 (m, 2 H) 2.19 - 2.38 (m, 3 H) 3.09 - 3.25 (m, 1 H) 3.57 - 3.72 (m, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 5.27 - 5.37 (m, 1 H) 7.14 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=2.51 Hz, 1 H)

## 【0356】

40

実施例 228 : ( 4 - メトキシフェニル ) トリメチルシラン

## 【化231】



4 - ブロモアニソール ( 9 . 3 5 g 、 5 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を、無水 THF ( 2 0 0 m L ) に溶かした。Me<sub>3</sub>SiCl ( 1 2 . 7 m L 、 1 0 0 . 0 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、続いて n - BuLi ( ヘキサン中 2 . 5 M 、 4 0 m L 、 1 0 0 . 0 m m o l 、 2 . 0 当量 ) を 0 で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、水 ( 1 5 0 m L ) を加え、有機層を分離し、水層を Et<sub>2</sub>O ( 1 5 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた

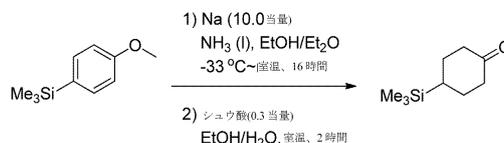
50

有機抽出液を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、(4-メトキシフェニル)トリメチルシランを淡黄色の油状物質として得た(8.1g、収率90%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.48 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.27 (s, 9H).

【0357】

実施例229: 4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノン

【化232】



10

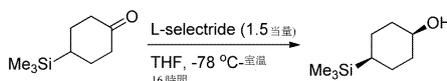
アンモニア(100 mL)を $-78^\circ\text{C}$ で固体化させた。無水 $\text{Et}_2\text{O}$ (110 mL)中の(4-メトキシフェニル)トリメチルシラン(18.0g、0.1 mol、1.0当量)を加え、続いて $\text{EtOH}$ (80 mL)およびナトリウム(23.0g、1.0 mol、10.0当量)を、 $-33^\circ\text{C}$ で少量ずつ加えた。追加の $\text{EtOH}$ (50 mL)を加え、アンモニアを16時間かけて蒸発させた。次に、水(250 mL)を残渣に加え、混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ (250 mL  $\times$  3)で抽出した。合わせた有機抽出液を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。粗生成物を、 $\text{EtOH}$ (20 mL)および $\text{H}_2\text{O}$ (20 mL)に溶かし、次にシュウ酸(2.71g、0.03 mol、0.3当量)を加えた。得られた無色の溶液を室温で2時間攪拌した。次に水(100 mL)を加え、その混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ (100 mL  $\times$  3)で抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ(石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 10:1$ )で精製して、4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノンを淡黄色の油状物質として得た(14.0g、収率72%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.44-2.39 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 1H), 0.00 (s, 9H).

20

【0358】

実施例230: シス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノール

【化233】



30

無水 $\text{THF}$ (200 mL)の $L$ -selectride(165 mL、0.165 mol、1.5当量)の溶液に、無水 $\text{THF}$ (100 mL)中の4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノン(20g、0.11 mol、1.0当量)の溶液を $-78^\circ\text{C}$ で滴加した。その温度を3時間維持し、次に反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に、混合物を0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、その後水でクエンチした。得られた混合物を室温まで温め、次に水酸化ナトリウム水溶液(80 mL、3M)を加え、続いて過酸化水素(80 mL、30%)を加えた。3時間攪拌した後、混合物を $\text{EtOAc}$ (300 mL  $\times$  3)で抽出し、合わせた有機層を $\text{H}_2\text{O}$ およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ(石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 10:1$ )で精製し、シス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノールを白色固体として得た(10.0g、収率51%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.05 (s, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.58-1.43 (m, 7H), 0.55 (bs, 1H), 0.00 (s, 9H).

40

【0359】

実施例231: エチル1-(6-(4-(トリメチルシリル)シクロヘキサシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩

## 【化234】

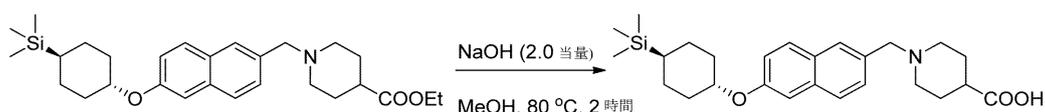


エチル1-((6-((トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製は、エチル1-((6-((4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸塩の調製と同様に行った。黄色の油状物質(130 mg、収率40%)。LCMS m/z 468.3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0360】

実施例232: 1-((6-((トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化235】



1-((6-((トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製は、1-((6-((4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の調製と同様に行った。粗生成化合物を逆相分取HPLC(移動相として、0.05% TFAを含有するアセトニトリルおよびH<sub>2</sub>O)で精製して、表題化合物を黄色の油状物質として得た(40 mg、収率35%)。LCMS m/z 440.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H), 2.85-2.62 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 4H), 2.02-1.83 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 4H), 0.60-0.55 (m, 1H), 0.00 (s, 9H).

## 【0361】

実施例233: 活性測定

S1P受容体の活性分析

試料化合物を分析し、プロファイルされた各受容体に対するE<sub>max</sub>対照を参照して、作動薬による活性化率を決定した。試料化合物を分析し、プロファイルされた各受容体に対する対照E<sub>50</sub>ウェルを参照して、拮抗薬による阻害率を決定した。作動薬および拮抗薬の分析実行については、「単独添加」分析プロトコールを用いて、試料を分析した。プロトコール設計は以下の通りである:

## 【0362】

化合物調製

マスター原液: 特に指定がない限り、全ての試料化合物は、連続希釈も全て含み、100%の無水DMSOで希釈した。全ての対照ウェルは、試料化合物ウェルが含有するのと同様の溶媒最終濃度を含有した。

## 【0363】

分析用の化合物プレート: 試料化合物は、マスター原液から、分析に使用される娘プレートに移された。各試料化合物は、適切な濃度で、分析用緩衝液(20 mM HEPESおよび2.5 mM プロベネシドを含有する1x HBSS)で希釈して、最終濃度を得た。

## 【0364】

カルシウム流分析: 作動薬分析様式

10

20

30

40

50

試料化合物を、8点、4倍希釈系列、2連で、最高濃度を10  $\mu$ Mとして、プレートに加えた。本明細書に記載される濃度は、拮抗薬分析中の化合物の最終濃度を示す。作動薬分析中、化合物濃度を1.25倍高くして、拮抗薬分析中の参照作動薬のEC<sub>80</sub>によるさらなる希釈で、所望の最終濃度が達成されることを可能にした。

【0365】

参照作動薬は上記の通りに取り扱われ、分析対照として機能した。E<sub>max</sub>に関し、参照作動薬は上記の通りに取り扱われた。

【0366】

分析は、FLIPRETTRAを用いて、180秒間読み取られた（この分析実行では、試料化合物および参照作動薬がそれぞれのウェルに添加された）。第一の「単独添加」分析実行の完了時、分析プレートはFLIPRETTRAから取り除かれ、25に7分間置かれた。

【0367】

カルシウム流分析：拮抗薬分析様式

作動薬分析中に決定されたEC<sub>80</sub>値を用いて、全ての、プレインキュベートされた試料化合物および参照拮抗薬（適用可能な場合）ウェルを、参照作動薬のEC<sub>80</sub>で刺激した。FLIPRETTRAを用いて180秒読み取った（この分析では、参照作動薬が各ウェルに添加された後、蛍光測定値が収集され、阻害率の値が算出された）。

【0368】

データ処理

全てのプレートは適切なベースライン補正がなされた。ベースライン補正が処理された後、最高蛍光値が書き出され、データが処理されて、活性化率、阻害率およびZ'が算出された。

【0369】

S1P1作動薬活性については、実施例32、34、42、56、58、60、61、75、77、100、106、131、139、145、153、171、177、179、183、187、204、および232の化合物は、50 nM~10  $\mu$ Mの範囲のEC<sub>50</sub>値を有していた。S1P4拮抗薬活性については、実施例15、26、28、30、32、34、36、38、42、56、57、58、60、61、75、77、100、104、106、131、133、137、139、141、143、145、147、149、153、155、163、171、177、179、183、187、191、192、195、197、199、204、210、212、214、および232の化合物は、10 nM~10  $\mu$ Mの範囲のIC<sub>50</sub>値を有していた。S1P5拮抗薬活性については、実施例28、32、34、38、42、104、106、131、137、139、141、143、145、149、155、161、171、177、179、183、191、192、195、197、199、および204の化合物は、100 nM~5  $\mu$ Mの範囲のIC<sub>50</sub>値を有していた。

【0370】

OPC分化アッセイ

出生後2日目（P2）の雌スプラーグドローラット由来のオリゴデンドロサイト富化集団を増殖させた。前脳を摘出し、ハンクス平衡塩類溶液（HBSS；インビトロジェン社、ニューヨーク州グランドアイランド）に浸けた。組織を1mm片に切って、0.01%トリプシンおよび10  $\mu$ g/mLデオキシリボヌクレアーゼ中、37で15分間インキュベートした。ばらばらになった細胞をポリ-L-リジンコートT75組織培養フラスコに播種し、20%ウシ胎仔血清（インビトロジェン社）含有ダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）中で、37で10日間増殖させた。フラスコを一晚、200 rpm、37で振盪させてA2B5<sup>+</sup>OPCを収集し、95%純粋な集団を得た。

【0371】

分化アッセイでは、2  $\mu$ Mおよび20  $\mu$ Mの拮抗薬、または同一濃度のビヒクル（DM SO）を、CNTF/T3含有培地で培養されたOPCに添加した。3日間インキュベ

10

20

30

40

50

トした後、3日間インキュベートした後、3日間インキュベートした後、細胞を溶解させ、その後MSD (Meso Scale Discovery - R) 分析にかけた。非線形シグモイド用量反応曲線細胞 (curvecell) を用いて、PrismによりEC50を算出した。あるいは、80  $\mu$ Lの溶解緩衝液 (50 mM HEPES [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニエタンスルホン酸]、pH 7.5、150 mM NaCl、1.5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM エチレングリコール四酢酸 [EGTA]、1% トリトン X - 100 および 10% グリセロール) 中、4 で 30 分間かけて、細胞を溶解させた。14,000 g、15 分間で遠心分離した後、上清をレムリ試料緩衝液中で煮沸し、4 ~ 20% SDS - PAGE にかき、抗MBP抗体、抗ミエリン関連糖タンパク質 (MAG) 抗体、または抗アクチン抗体を用いてウェスタンブロッティングで分析した。使用した二次抗体はそれぞれ、抗マウスIgG - HRP (西洋わさびペルオキシダーゼ) および抗ウサギIgG - HRPであった。

10

## 【0372】

OPCアッセイにおいて、実施例22、26、30、32、34、36、38、42、48、52、57、58、61、62、75、77、81、83、85、および87の化合物は、20マイクロモルで+ ~ + + +の範囲の活性を示した。OPCアッセイにおいて、実施例15、22、30、32、36、42、48、55、56、57、58、59、60、61、62、75、77、83、85、88の化合物は、2マイクロモルで+ ~ + + +の範囲の活性を示した。実施例22、24、26、30、32、42、58、60、61、および77の化合物は、10  $\mu$ M未満のEC50値を有した。

20

## 【0373】

## OPCのオリゴデンドロサイトミエリン化アッセイ

胚性新皮質神経細胞を胎生18日目 (E18) のスプラーグドローラットから得て、次に、ポリ-D-リジン (100  $\mu$ g/mL) コートカバーガラス上に播種し、B27 (インビトロジェン社) を添加したneurobasal培地中で1週間増殖させる。A2B5<sup>+</sup> OPCを上記と同様に調製し、その後、増殖させた新皮質神経細胞に加える。1日後、種々の濃度のS1P4受容体拮抗薬および対照試薬をその共培養系に添加する。種々の濃度のS1P4受容体拮抗薬または対照化合物を含有する新鮮な培地を、3日毎に供給する。10日後、共培養系を、ドデシル硫酸ナトリウム・ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS - PAGE) /ウェスタンブロット分析にかけて、MAG、MBP、およびM

30

## 【0374】

## 脳切片培養における再ミエリン化アッセイ

およそ3 ~ 4枚の300  $\mu$ m連続切片を、出生後17日目のスプラーグドローラット (チャールスリバー、マサチューセッツ州ウィルミントン) における脳梁と海馬の接合部から取る。25%ウマ血清を添加した基本DMEM中で切片を3日間培養し、その後6 mg/mL LPC (シグマ社 L - 4129) でさらに3日間処理する。その後、培地を換え、S1P4受容体拮抗薬またはビヒクル対照を含有する培地で、最後の3日間、切片をインキュベートし、次にミエリン化を、製造業者のプロトコールに従ってblack gold染色 (ミリポア社、マサチューセッツ州ベッドフォード) で可視化する。Leica M420顕微鏡 (イリノイ州バノックバーン) を用いて画像を撮り、Metamorphソフトウェア (モレキュラーデバイス社、ペンシルバニア州ダウニングタウン) を用いて脳梁の染色強度を解析する。3または4枚の脳切片を各処置群に使用する。

40

## 【0375】

## リゾレシチン脱髄モデル

成体スプラーグドローラット (220 ~ 260 g) を、ケタミン (35 mg/kg)、キシラジン (6 mg/kg) およびアセプロマジン (1 mg/kg) から成る混合物の腹腔内注射により麻痺させた。動物の背中を、胸郭下部から腰部まで剪毛し、次に70% イソプロパノール、Betadine Scrub溶液、そして再度70% イソプロパノールで消毒する。次に動物を定位固定フレーム (stereotaxic frame) 上に配置する。

50

## 【0376】

十分な麻痺レベルを確保した後、胸部全体の皮膚を正中線に沿って切開する。背筋膜を切開し、傍脊柱筋群を胸椎の棘突起 T - 9 ~ T - 11 から切り離す。T - 10 椎骨を破壊し、椎弓板をマイクロ骨鉗子を用いて取り除く。背側脊髄領域 (dorsal spinal cord region) が露出されたら、脊髄後柱にマイクロキャピラリーガラス針を 0.6 mm の深さまで挿入する。脱髄化試薬である、1.5  $\mu$ L の食塩水中 1% リゾレシチン (LPC、シグマ社 # L1381) を、micro-pump (ワールド・プレジジョン・インストルメント社 (World Precision Instrument) # micro4) によって制御される 2 nL / 秒の注入速度で注入する。注入が完了した後、針を抜く前にさらに 1 分間置いておく。傍脊柱筋群および腰筋膜を縫合 (#5、絹) で閉鎖する。皮膚切開を創クリップで閉鎖する。動物を麻痺から回復させ、加湿恒温器の中で観察する。

10

## 【0377】

手術後さらに 2 日間、ブプレノルフィン (0.05 mg / kg) を 1 日に 2 回皮下投与 (s.c.) する。

## 【0378】

1 回目の外科手術から 3 日後、S1P4 受容体拮抗薬 (30 pmol)、LPA (30 pmol) または対照 (食塩水中 0.1% DMSO) 処置を、第一の注射部位に、1.5  $\mu$ L の体積で、上記と同じ注入速度で、注入する。1 回目の外科手術から 9 日後、動物を麻痺させ、食塩水中ヘパリン (10 iu / mL)、続いて PBS 中 4% PFA を経心的に灌流させる。脊髄を摘出し、PFA 中で一晚、後固定する。次に、その脊髄を長軸方向に 100  $\mu$ M 厚に切り、その後 1% ルクソールファストブルー (loxual fast blue) を染色し、再ミエリン化および修復の組織学的評価を顕微鏡下で評価する。

20

## 【0379】

全身療法では、動物は、一回目の外科手術から 2 日後に、S1P4 受容体拮抗薬 (10 mg / kg) または対照 (15% HPCD (ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン)) のいずれかを 1 日 1 回腹腔内投与される。1 回目の外科手術の 9 日後、動物を安楽死させ、その脊髄を上記の通りに処理した。

## 【0380】

## カルシウム動員

特定の S1P 受容体に対し特異的でない化合物は、望ましくない副作用を引き起こし得る。故に、特異的である化合物を特定するために、化合物は試験される。故に、試験化合物はカルシウム動員アッセイで試験される。手順は、本質的には、Davis et al. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pp. 9833-9841 (以下の改変と共に、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる) に記載される通りである。ミリポア社 (マサチューセッツ州ビルリカ) から購入した、ヒト S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>、または S1P<sub>5</sub> を発現している組換え CHEM 細胞において、カルシウム動員アッセイを行う。細胞内遊離型カルシウムを検出するために、S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>、または S1P<sub>5</sub> 細胞に、モレキュラーデバイス社 (カリフォルニア州サニーベール) から得た FLIPR Calcium 4 色素を添加する。細胞を、96 ウェル分注ヘッドを備えた FLIPR<sup>TETRA</sup> を用いて、カルシウム動員についてイメージングする。

30

40

## 【0381】

## In vivo におけるスクリーニングアッセイ

循環リンパ球の測定：化合物を 30% HPCD に溶かす。マウス (C57b1 / 6 雄、6 ~ 10 週齢) に、強制経口投与により 0.5 mg / kg および 5 mg / kg の化合物を投与する。30% HPCD は負の対照として含まれる。

## 【0382】

薬剤投与の 5 時間後および 24 時間後に、短期間のイソフルラン麻酔の下で、血液を眼窩後洞 (retro-orbital sinus) から採取する。全血試料を血液学的分析にかけた。自動分析装置 (HEMAVET (商標) 3700) を用いて、末梢リンパ球数を決定する。末

50

稍血リンパ球の亜集団を蛍光色素結合型特異的抗体で染色し、蛍光標示式細胞分取器 (fluorescent activating cell sorter) (FACSCALIBUR (商標)) を用いて分析する。3匹のマウスを用いて、スクリーニングされた各化合物のリンパ球除去活性を評価する。

【0383】

式(I)の化合物は、4時間以下程度の短時間から48時間以上もの長時間で、完全なリンパ球減少症を誘導し得る；例えば、4～36時間、または5～24時間。いくつかの場合では、式の化合物は、5時間で完全なリンパ球減少症を、そして24時間で部分的なリンパ球減少症を、誘導し得る。リンパ球減少症の誘導に必要な投与量は、例えば、0.001mg/kg～100mg/kg；または0.01mg/kg～10mg/kgの範囲であり得る。投与量は、5mg/kg以下、1mg/kg以下、または0.1mg/kg以下等の10mg/kg以下であり得る。

10

【0384】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	401/06 C S P
C 0 7 D	211/62 (2006.01)	C 0 7 D	211/62
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/453 (2006.01)	A 6 1 K	31/453
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725
C 0 7 D	211/60 (2006.01)	C 0 7 D	211/60
C 0 7 D	211/64 (2006.01)	C 0 7 D	211/64
C 0 7 D	211/66 (2006.01)	C 0 7 D	211/66
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517
C 0 7 D	223/06 (2006.01)	C 0 7 D	223/06
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
C 0 7 D	239/80 (2006.01)	C 0 7 D	239/80
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 1 4
A 6 1 K	31/4525 (2006.01)	A 6 1 K	31/4525
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545

## (72)発明者 シャ ミ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 8 ベルモント ベルノン ロード 4

## (72)発明者 エドワルド イン シアング リン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7 チェストヌト ヒルル トホルントン ルド  
7 3

## (72)発明者 ゲオ ズフフ ズヘング

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 0 レキシントン メリアム ストリート 1 4

## (72)発明者 ビン マ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 6 アーリントン ワチュセトト アベ. 2 1  
1

## (72)発明者 リチャルド ディー . クアルドウエルル

- アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01801 ウオブルン プロスペクト ストリート 5  
6  
(72)発明者 ケビン グクキアン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01532 ノルトフボロウグフ リトル ポンド ロー  
ド 44  
(72)発明者 グナナサムバンダム クマラベル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02420 レキシントン アブプルエトレエ レーン  
21

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表2013-501074(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY(STN)