

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年3月23日 (23.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/030975 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 211/46 (2006.01) C07D 211/62 (2006.01)
 A61K 31/451 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01) C07D 211/76 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01) C07D 211/88 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01) A61P 1/08 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
 A61P 1/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
 A61P 13/02 (2006.01) A61K 31/4525 (2006.01)
 A61P 13/10 (2006.01) A61K 31/4535 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
 A61P 25/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
 A61P 25/22 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 A61P 25/24 (2006.01) A61K 31/5355 (2006.01)
 A61P 43/00 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
 C07D 211/58 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01) C07D 409/06 (2006.01)
 C07D 409/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/017538

(22) 国際出願日: 2005年9月16日 (16.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-272639 2004年9月17日 (17.09.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池浦 義典 (IKEURA, Yoshinori) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 橋本 忠俊 (HASHIMOTO, Tadatoshi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十

三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 西田 晴行 (NISHIDA, Haruyuki) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 白井 淳也 (SHIRAI, Junya) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 坂内 信貴 (SAKAUCHI, Nobuki) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

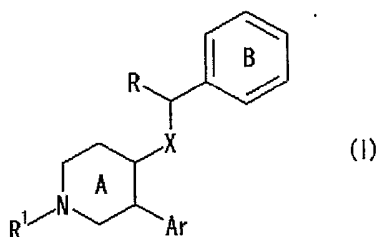
— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: ピペリジン誘導体およびその用途



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof; and preventive and therapeutic drugs for lower urinary tract dysfunction and so on, containing the compounds or the salts: wherein Ar is optionally substituted aryl; R is C₁₋₆ alkyl; R¹ is hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, acyl, or an optionally substituted heterocyclic group; X is oxygen or optionally substituted imino; A is a piperidine ring which may have an additional substituent; and B is a substituted benzene ring.

(57) 要約: 本発明は、式〔式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基を、RはC₁₋₆アルキル基を、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を、Xは酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、A環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を、B環は置換基を有するベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩、および該化合物を含む下部尿路機能異常等の予防・治療剤を提供する。

WO 2006/030975 A1

明細書

ピペリジン誘導体およびその用途

技術分野

本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有する新規ピペリジン誘導体およびその用途に関する。

背景技術

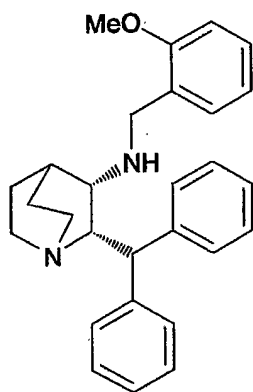
タキキニンとは一群の神経ペプチドの総称であり、哺乳類ではサブスタンス P (S P)、ニューロキニン-A、ニューロキニン-Bが知られており、これらのペプチドは、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン-1、ニューロキニン-2、ニューロキニン-3）に結合することによって、様々な生理作用を發揮することが知られている。

その中で、S Pは神経ペプチドの中でも最も歴史が長く、詳細に研究されているものの1つであり、1931年にウマ腸管抽出物中に存在が確認され、1971年に構造決定されたアミノ酸11個からなるペプチドである。

S Pは中枢および末梢の神経系に広く分布しており、一次知覚ニューロンの伝達物質としての機能のほか、血管拡張作用、血管透過性亢進作用、平滑筋収縮作用、神経細胞興奮作用、唾液分泌作用、利尿亢進作用、免疫作用などの生理作用を有する。特に、痛みインパルスにより脊髄後角の終末から遊離されたS Pが二次ニューロンに痛み情報を伝えること、末梢終末より遊離されたS Pがその受容体に炎症反応を惹起することが知られている。このようなことから、S Pは種々の病態（例えば、痛み、頭痛、特に偏頭痛、アルツハイマー病、多発性硬化症、心血管変調、慢性関節リウマチのような慢性炎症性疾患、喘息あるいはアレルギー性鼻炎を含む呼吸器疾患、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む腸の炎症疾患、眼球の損傷および眼球の炎症疾患、増殖性硝子体網膜症、過敏性腸症候群、頻尿、精神病、嘔吐など）に関与していると考えられている（例えば、総説：フィジオロジカル レビューズ (Physiological Reviews)、73巻、229-308頁（1993年発行）およびジャーナル オブオートノミック ファーマコロジー (Journal of Autonomi

c Pharmacology)、13巻、23-93頁(1993年発行)参照。))。

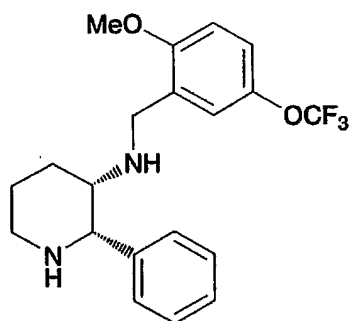
現在、SP受容体拮抗作用を有する化合物として、
欧州特許出願公開第436,334号明細書には、式



5

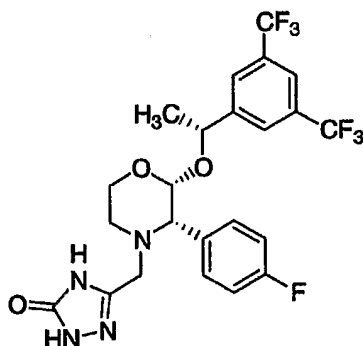
で表される化合物などが、

国際公開第92/17449号パンフレットには、式



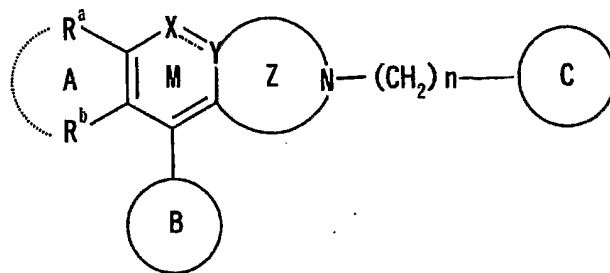
で表される化合物などが、

10 国際公開第95/16679号パンフレットには、式

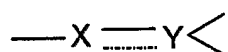


で表される化合物などが、

特開平9-263585号公報には、式

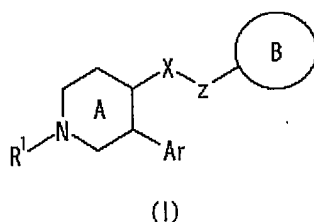


〔式中、M環は、部分構造



- として、 ---N=C< 、 ---CO---N< または ---CS---N< を有する複素環； R^a および R^b は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される複素環化合物またはその塩などが記載されている。

国際公開第03/101964号パンフレットには、タキキニン受容体拮抗作用を有する、式



- 〔式中、Arはそれぞれ置換基を有していてもよいアリール基、アラルキル基または芳香族複素環基を、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を、Xは酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、Zは置換基を有していてもよいメチレン基を、A環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を、B環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。但し、Zがオキソ基で置換されたメチレン基のとき、 R^1 はメチル基でなく、Zがメチル基で置換されたメチレン基のとき、B環は置換基を有した芳香環を示す。〕で表される化合物またはその塩が記載されている。

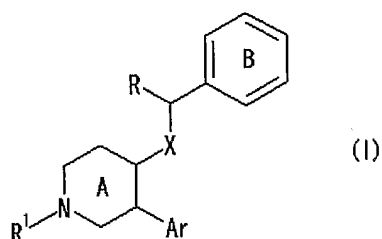
本発明は、前記の化合物を含む公知化合物とは化学構造が異なる、タキキニン受容体拮抗作用等を有するピペリジン誘導体および該誘導体を含む下部尿路機能異常等の疾患の予防・治療剤を提供することを目的とする。

発明の開示

- 5 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式 (I) で表されるピペリジン誘導体またはその塩が、その特異な化学構造に基づいて予想外にも強いタキキニン受容体拮抗作用（特に、SP受容体拮抗作用）等を有し、医薬として十分に満足できるものであることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

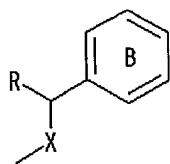
- 10 すなわち、本発明は、

[1] 式



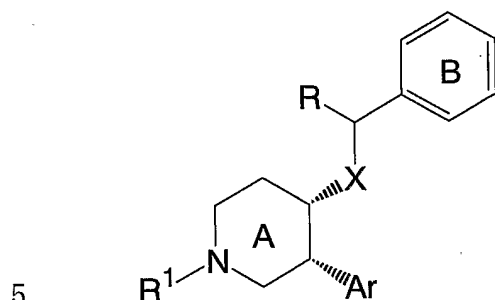
- [式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基を、RはC₁₋₆アルキル基を、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を、Xは酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、A環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を、B環は置換基を有するベンゼン環を示す。] で表される化合物（以下、単に化合物 (I) ということもある）またはその塩；

- [2] Arがハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基である上記 [1] 記載の化合物；
- 20 [3] Rがメチル基である上記 [1] 記載の化合物；
- [4] R¹が水素原子、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基またはアシル基である上記 [1] 記載の化合物；
- [5] Xが酸素原子またはNHである上記 [1] 記載の化合物；
- 25 [6] Arが (R) 配置で、



が (S) 配置である上記 [1] 記載の化合物；

[7] 式



[式中、各記号は上記 [1] と同意義である。] で表される光学活性化合物である上記 [1] 記載の化合物；

[8] Xが酸素原子である上記 [1] 記載の化合物；

10 [9] Rが (R) 配置で、Xが酸素原子である上記 [1] 記載の化合物；

[10] B環がハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基を有するベンゼン環である上記 [1] 記載の化合物；

[11] Arがハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基で、Rがメチル基で、R¹が水素原子、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基またはア

15 シル基である上記 [1] 記載の化合物；

[12] Arがハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基で、

Rがメチル基で、

R¹が

(1) 水素原子、

20 (2) ホルミル基、

(3) 式 $-(C=O)-NR^{b1}R^{b2}$

(式中、R^{b1}およびR^{b2}はそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)

で表される基、

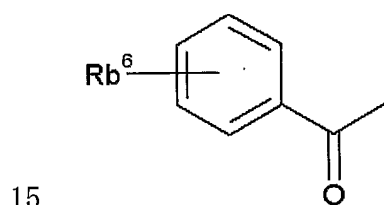
(4) 式 $-(C=O)-(CH_2)_m-R^{b^3}$

(式中、 m は1～3の整数を、 R^{b^3} は C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、ホルミルアミノおよび C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる置換基で置換されてい
5 てもよく、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基を示す)で表される基、

(5) 式 $-(C=O)-(CH_2)_n-NR^{b^4}R^{b^5}$

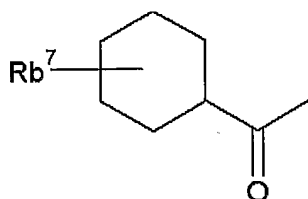
(式中、 n は1～4の整数を、 R^{b^4} および R^{b^5} はそれぞれ (a) 水素原子、
10 (b) ホルミル基、(c) ハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(e) C_{1-6} アルキルスルホニル基または(f) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を示す)で表される基、

(6) 式



[式中、 R^{b^6} はホルミルアミノまたは C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基を示す]で表される基、

(7) 式



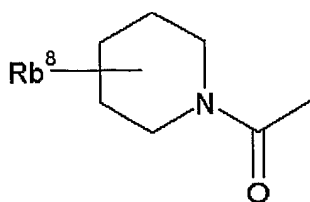
20 [式中、 R^{b^7} は

(i) アミノ基、

(i i) ホルミルアミノ基、

- (i i i) (a) C_{1-6} アルキル、(b) ヒドロキシ、(c) C_{1-6} アルコキシ、
 (d) ハロゲン原子、(e) ホルミルアミノ、(f) C_{1-6} アルキル-カルボニ
 ルアミノ、および(g) 1または2個の C_{1-6} アルキルを有していてもよい、1
 5 または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子およ
 び硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5ま
 たは6員の非芳香族または芳香族複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換
 されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
 (i v) C_{3-7} シクロアルキル-カルボニルアミノ基、
 (v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
 10 (v i) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種ま
 たは2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環-カル
 ボニル-アミノ基、
 (v i i) 1または2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいウレイド基、
 (v i i i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
 15 (i x) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいカルバモイル基、
 (x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
 (x i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、
 (x i i) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、
 酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし
 20 4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基、または
 (x i i i) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1
 種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非
 芳香族複素環-カルボニル基を示す] で表される基、

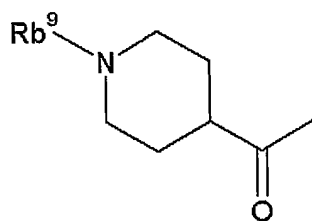
(8) 式



25

- 〔式中、 Rb^8 は (i) ホルミルアミノ基、(ii) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(iii) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、または (iv) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基を示す〕で表される基、

(9) 式



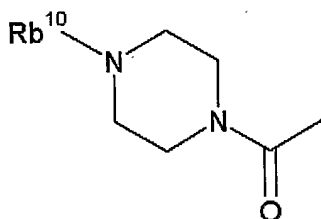
〔式中、 Rb^9 は

- (i) 水素原子、
 (ii) ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイルおよびモノ又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (iii) ホルミル基、
 (iv) (a) ホルミルアミノ、(b) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、および (c) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
 (v) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環カルボニル基、
 (vi) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基、
 (vii) ホルミルアミノ基、

- (v i i i) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
 (i x) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (x) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、または
 (x i) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を示す] で表される

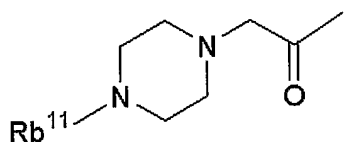
5 基、

(10) 式



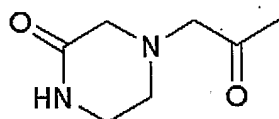
- [式中、 Rb^{10} は (i) ホルミル基、(i i) C_{1-6} アルキル-カルボニル基または (i i i) 1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基を示す] で表される
- 10 基、

(11) 式



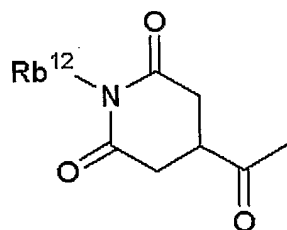
- 15 [式中、 Rb^{11} は C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、または C_{1-6} アルキル-カルボニル基を示す] で表される基、

(12) 式



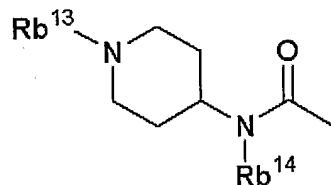
で表される基、

20 (13) 式



〔式中、R b ¹²は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す〕で表される基、

(14) 式



5 〔式中、R b ¹³は

(i) 水素原子、

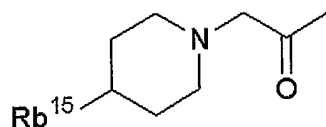
(ii) ホルミル基、

(iii) ヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(iv) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、または

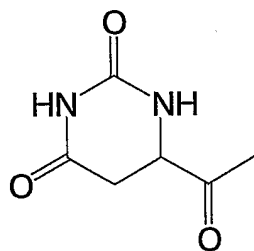
10 (v) C₁₋₆アルキルスルホニル基を、R b ¹⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す〕で表される基、

(15) 式



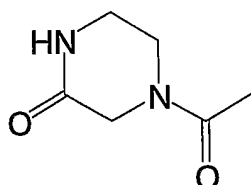
15 〔式中、R b ¹⁵はヒドロキシ基、ホルミルアミノまたはC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基を示す〕で表される基、

(16) 式



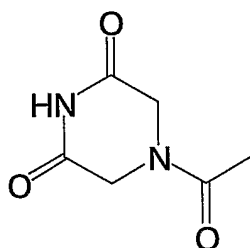
20 で表される基、

(17) 式



5 で表される基、

(18) 式



10 で表される基、

(19) (i) シアノ、(ii) ヒドロキシ、(iii) カルボキシ、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(v) カルバモイル、(vi) C_{1-6} アルキルカルバモイルおよび(vii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員

15 員の芳香族または非芳香族複素環カルボニルから選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、

(20) カルバモイルで置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、

(21) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4

20 個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルケニルカルボニル基、

(22) 式 $-(C=O)-(CR^{b16}R^{b17})-NHR^{b18}$

- (式中、R b¹⁶は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を、R b¹⁷はカルバモイルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を、R b¹⁸は水素原子、
- 5 C₁₋₆アルキル-カルボニル基またはC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基を示す)で表される基、または
- (23) C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基で、
- Xが酸素原子またはNHで、
- B環がハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン原子から選
- 10 ばれる置換基を有するベンゼン環である上記[1]記載の化合物；
- [13] (3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニル-1-[[1-(1H-テトラゾール-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル]ピペリジン、
- N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]プロパンアミド、
- 15 4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-2, 6-ジオン、
- 20 (3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニル-1-{[1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン、
- (3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニル-1-{[1-(1H-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン、またはこれら
- 25 の塩；
- [14] 上記[1]記載の化合物のプロドラッグ；
- [15] 上記[1]記載の化合物またはそのプロドラッグを含有する医薬；
- [16] タキキニン受容体拮抗剤である上記[15]記載の医薬；

[17] 下部尿路機能異常、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤である上記 [15] 記載の医薬；

[18] 過活動膀胱、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、嘔吐、悪心、うつ病、不安神経症、不安症状、骨盤内臓痛または間質性膀胱炎の予防・治療剤である上記

5 [15] 記載の医薬；

[19] 哺乳動物に対して、上記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、下部尿路機能異常、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療方法；および

[20] 下部尿路機能異常、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤を製造するための上記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用、
10 を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

(Ar の説明)

15 上記式 (I) において、Ar は置換基を有していてもよいアリール基を示す。

「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等の C_{6-14} アリール基等が用いられ、好ましくは、フェニル基である。

該「アリール基」の置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アン
20 スリル等)、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオまたはメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、

- (16) ジーC₁₋₆アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、
 (17) ジーC₆₋₁₄アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、(18) ア
 シル、(19) アシルアミノ、(20) アシルオキシ、(21) 置換基を有して
 いてもよい5ないし7員環状アミノ、(22) 5ないし10員芳香族複素環基
 5 (例、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジル、2-、3-、
 4-、5-または8-キノリル、1-、3-、4-または5-イソキノリル、1
 -、2-または3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエ
 ニル、ベンゾ [b] フラニル等)、(23) スルホ、(24) C₆₋₁₄アリール
 オキシ (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)、(25) これら (1) ~
 10 (24) の基を1ないし3個組み合せた基等から選ばれる1ないし3個が挙げら
 れる。

- 上記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば1ない
 し5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨ
 ウ素等) を有していてもよいC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、
 15 イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペン
 チル、ヘキシル等) 等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、
 ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロ
 モエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、
 3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリ
 20 フルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、
 イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、
 6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

- 上記「ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル」としては、例えば1な
 いし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、
 25 ヨウ素等) を有していてもよいC₂₋₆アルケニル (例、エテニル (ビニル)、ア
 リル (allyl)、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル
 等) 等が挙げられる。具体例としては、エテニル (ビニル)、アリル (allyl)、
 イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、3, 3, 3-ト

リフルオロ-1-プロペニル、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブテニル等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{2-6} アルキニル（例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等）等が挙げられる。具体例としては、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロピニル、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブチニル等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオ

ロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

上記「アシル」としては、例えば、 $-(C=O)-R^3$ 、 $-(C=S)-R^3$ 、
 5 $-SO_2-R^3$ 、 $-SO-R^3$ 、 $-(P=O)(OR^4)(OR^{4'})$ (R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^4 および $R^{4'}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)などが挙げられる。

10 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、アシル基などが挙げられる。
 15

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。
 20

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、(i) ヒドロキシ基、(ii) C_{1-6} アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、
 25 イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ基など)、(iii) C_{6-14} アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基など)、(iv) ホルミルオキシまたは C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など)、(v) C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基 (例えば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ基など) など

が挙げられ、好ましくは、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など）が挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての「アシル基」としては、例えば、 $-(C=O)-R''$ 、 $-(C=S)-R''$ 、
 5 $-SO_2-R''$ 、 $-SO-R''$ 、 $-(C=O)NR''R''$ 、
 $-(C=O)O-R''$ 、 $-(C=S)O-R''$ 、 $-(C=S)NR''$ 、
 R'' （ R'' は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、
 R'' は水素原子または低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、
 10 イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペン
 チル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など、特にメチル、エチル、プロピル、
 イソプロピルなどの C_{1-3} アルキル基などが好ましい。）を示す。）などが挙げ
 られる。

R'' で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、
 15 後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの
 が挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としての
 「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」として例示した「 C_{1-6} アルコキシ
 基」、「 C_{6-14} アリーロキシ基」、「ホルミルオキシ基」、「 C_{1-6} アルキ
 ルーカルボニルオキシ基」および「 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ基」は
 20 さらに後述する R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置
 換基」と同様のものなどで置換されていてもよく、これらの置換基としては特に
 ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）などが好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」は、環状アミノ基（例
 えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含ん
 25 でいてもよい5ないし9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジニル、
 ピペラジニル、モルホリノ基など）など）を形成していてもよい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、
 前記の R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」とし
 ての「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様のものなどが挙げられる。

R³で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、後述するR¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

上記「アシルアミノ」としては、例えばホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、複素環-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ（例、オキシ化されていてもよいピペリジノ-アセチルアミノ等）、C₃₋₇シクロアルキル-カルボニルアミノ（例、シクロプロピルカルボニルアミノ等）、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ等）、複素環-カルボニルアミノ（例、チエニルカルボニルアミノ、フリルカルボニルアミノ、ピロリルカルボニルアミノ等）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニルアミノ（例、フェノキシカルボニルアミノ、ナフトキシカルボニルアミノ等）、複素環オキシ-カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、複素環-スルホニルアミノ、ウレイド、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-ウレイド（例、メチルウレイド、ジメチルウレイド等）、モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-ウレイド（例、フェニルウレイド、ジフェニルウレイド等）等が挙げられる。

上記「アシルオキシ」としては、例えばホルミルオキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、複素環-C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、C₃₋₇シクロアルキル-カルボニルオキシ（例、シクロプロピルカルボニルオキシ等）、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、複素環-カルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニルオキシ、複素環オキシ-カルボニル

オキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノイルオキシ等が挙げられる。

ここで、複素環- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、複素環-カルボニルアミノ、複素環オキシ-カルボニルアミノ、複素環-スルホニルアミノ、複素環- C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、複素環-カルボニルオキシおよび複素環オキシ-カルボニルオキシの複素環基としては、例えば、1または2個のオキソを有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし9員、より好ましくは5または6員）の非芳香族複素環（例、ピロリジン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル）または芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル）などが用いられる。

上記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 C_{6-14} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-または3-チエ

ニル、2-、3-または4-ピリジル、2-、3-、4-、5-または8-キノ
リル、1-、3-、4-または5-イソキノリル、1-、2-または3-インド
リル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、ベンゾ [b] フラニ
ル等) 等の1ないし3個が挙げられる。

- 5 Arとしては、ハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよいC₆₋₁₄
アリール基が好ましく、より好ましくはハロゲン原子(例、フッ素原子)を有し
ていてもよいフェニル基(特に、パラ位にハロゲン原子を有するフェニル基)で
ある。

- Arとして、最も好ましくはパラ位などがフッ素原子で置換されていてもよい
10 フェニル基である。

(Rの説明)

上記式(I)において、RはC₁₋₆アルキル基を示す。

- Rで示されるC₁₋₆アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、
イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、
15 ペンチル、ヘキシル等が用いられ、なかでもメチル、エチルなどのC₁₋₃アルキ
ル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

(R¹の説明)

上記式(I)において、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素
基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。

- 20 R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と
しては、例えば、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水
素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例え
ばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアリール
基等が用いられる。

- 25 「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチ
ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert
-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等が汎用される。

「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばエテニル（ビニル）、1-プロペニル、アリル (allyl)、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、
5 プロパルギル、1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等が汎用される。

「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニ
10 リル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば（1）ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、（2）ニトロ基、（3）シアノ基、
15 （4）ヒドロキシ基、（5）ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4, 4, 4-トリ
20 フルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基等）、（6）ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、（7）ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、
（8）ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、（9）ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、
25 イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、（10）アシルオキシ、（11）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオまたはメルカプト、（12）アシル、（13）アミノ基、（14）モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチル

アミノ等のモノー C_{1-6} アルキルアミノ基等)、(15) ジー低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジー C_{1-6} アルキルアミノ基等)、(16) モノー C_{6-14} アリアルアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、(17) ジー C_{6-14} アリアルアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、(18) アシルアミノ、(19) カルボキシル基、(20) アリアル基 (例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、2-アンズリル等の C_{6-14} アリアル基等)、(21) アリアルオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等の C_{6-14} アリアルオキシ基等)、(22) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基等)、(23) オキシ基、(24) 置換基を有していてもよい5ないし7員の環状アミノ、(25) 複素環基、(26) C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(27) モノまたはジー C_{1-6} アルキルウレイド (例、メチルウレイド、エチルウレイド、イソプロピルウレイド、ジメチルウレイド等)、(28) これら(1)~(27)の基を1ないし3個組み合わせた基等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「アシル」としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、複素環 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル (例、シクロプロピルカルボニル等)、 C_{6-14} アリアルカルボニル (例、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等)、複素環カルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、 C_{6-14} アリアルオキシカルボニル (例、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル等)、複素環オキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル (例、

- メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、2-ナフチルスルホニル、1-ナフチルスルホニル等)、複素環-スルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等)、
- 5 C_{6-14} アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバ
- 10 モイル等)、ニコチノイルなどが用いられる。ここで、複素環- C_{1-6} アルキル-カルボニル、複素環-カルボニル、複素環オキシ-カルボニルおよび複素環-スルホニルの複素環基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、オキソ等の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または
- 15 2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5ないし14員(好ましくは5ないし9員、より好ましくは5または6員)の非芳香族複素環(例、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル)または芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、
- 20 イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル)な
- 25 どが用いられる。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「アシルオキシ」および「アシルアミノ」としては、前記したArで示される「アリール基」の置換基である「アシルオキシ」および「アシルアミノ」と同様のものが用いられる。

R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換基を有していてもよい5ないし7員の環状アミノ」としては、前記したArで示される「アリール基」の置換基である「置換基を有していてもよい5ないし7員の環状アミノ」と同様のものが用いられる。

- 5 R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む、5ないし14員（好ましくは5ないし9員、より好ましくは5または6員）の芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、15 トリアジニル）または非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル）等が挙げられる。これらの非芳香族複素環基は、更に他の芳香族・非芳香族の同素環若しくは複素環と縮合していてもよい。また、この「複素環基」は、1または2個のオキソを有していてもよく、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノなどの置換基を有していてもよい。
- 20

- R¹で示される「アシル基」としては、上記Arで示される「アリール基」の置換基としての「アシル」と同様のものが挙げられる。
- 25

R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種の1ないし4個（好ましくは1ないし3個）のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環式ないし3環式、好ましくは

単環式または2環式) 複素環基等が挙げられる。例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、2-, 4-または5-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-, 3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-, 3-または4-ピペリジル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基(好ましくは、上記の5ないし6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし6員環基1ないし2個と縮合して形成される基)等が用いられる。中でも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員(好ましくは5または6員)の複素環基が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、上記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水

素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられるが、例えば、（１）ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、（２）低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、（３）シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等）、（４）低級アルキニル基（例えば、エチニル、１-プロピニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基等）、（５）低級アルケニル基（例えば、エテニル（ビニル）、アリル（allyl）、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、（６）アラルキル基（例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等の C_{7-11} アラルキル基等）、（７）アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等、好ましくはフェニル基等）、（８）低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、（９）アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等）、（１０）アシル（例えば、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキルカルボニル基等）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_{6-14} アリールカルボニル基等）、カルバモイル基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の C_{6-14} アリールスルフィニル基等）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-14} アリールスルホニル基等）、モノアルキルスルファモイル基（例えば、*N*-メチルスルファモイル、*N*-エチルスルファモイル、*N*-プロピルスルファモイル、*N*-イソプロピルスルファモイル、*N*-ブチルスル

ファモイル等のモノー C_{1-6} アルキルスルファモイル基等)、ジアルキルスル
ファモイル基(例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルス
ルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファ
モイル等のジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基等)など)、(11)カルボキ
5 シル基、(12)アシルオキシ(例えば、ホルミルオキシ、低級アルキル-カル
ボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキ
シ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基等)、アリー
ルカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の
 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基(例
10 えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソ
プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-
ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基等)、アラルキル
オキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-15} アラルキル
オキシカルボニル基等)、(13)モノー、ジ-またはトリ-ハロゲノ-低級アル
15 ルキル基(例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,
2, 2-トリフルオロエチル等のモノー、ジ-またはトリ-ハロゲノ- C_{1-6} アル
キル基等)、(14)オキソ基、(15)アミジノ基、(16)イミノ基、
(17)アミノ基、(18)モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミ
ノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモ
20 ノー C_{1-6} アルキルアミノ基等)、(19)ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、
ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、
ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジ- C_{1-4} アルキルアミノ基等)、
(20)アシルアミノ、(21)炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫
黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい
25 3ないし6員の環状アミノ基(例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジ
ニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、
ピペリジル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジ
ニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等)、(22)
アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の C_1

$-_3$ アルキレンジオキシ基等)、(23)ヒドロキシ基、(24)ニトロ基、
 (25)シアノ基、(26)メルカプト基、(27)アルキルチオ基(例えば、
 メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、s e
 c-ブチルチオ、t e r t-ブチルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等)、(2
 5 8)アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の C_{6-14} アリー
 ルチオ基等)、(29)これら(1)~(28)の基を1ないし3個組み合わせた
 基等が用いられる。ここで、「アシル」、「アシルオキシ」および「アシルアミ
 ノ」としては、上記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素
 基」が有していてもよい置換基である「アシル」、「アシルオキシ」および「ア
 10 シルアミノ」と同様のものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、上記の置換基を、
 複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していて
 もよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

15 R^1 としては、水素原子、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基またはアシル基
 が好ましい。アシル基としては、前記の $-(C=O)-R^3$ (R^3 は水素原子、
 置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置
 換基を有していてもよいヒドロキシ基または置換基を有していてもよい複素環基
 を示す。)で表される基が好ましい。

20 R^3 としては、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基
 を有していてもよい複素環基が好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と
 しては、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピ
 ル基、ブチル基)、 C_{2-6} アルケニル基(例、エテニル(ビニル)基)、 C_{3-7}
 25 シクロアルキル基(例、シクロヘキシル基、シクロプロピル基)、 C_{6-14} ア
 リール基(例、フェニル基)などが好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」として
 は、例えば、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子

を1個または2個含む5または6員の非芳香族複素環基が好ましく、特に、1-ピペリジル基、4-ピペリジル基、1, 4-ピペラジニル基が好ましい。

R^3 で示される C_{3-7} シクロアルキル基がシクロヘキシル基である場合または R^3 が1-ピペリジル基である場合、その置換基はパラ位に結合していることが

5 好ましく、当該置換基としては、特に

(i) アミノ基、

(i i) ホルミルアミノ基、

(i i i) C_{1-6} アルキル (例、メチル)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、
ヒドロキシ、ハロゲン原子 (例、塩素原子)、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル
10 -カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ) および1または2個の C_{1-6} アルキル
基 (例、メチル) を有していてもよい、1または2個のオキシを有していても
よい複素環基 (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒
素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1
15 個ないし4個含む5または6員の非芳香族または芳香族複素環基 (例、ピペリジ
ノ、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル)) からなる群
から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ
基 (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、
イソプロピルカルボニルアミノ、 n -ブチルカルボニルアミノ)、

(i v) C_{3-7} シクロアルキル-カルボニルアミノ基 (例、シクロプロピルカル
20 ボニルアミノ)、

(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、
エトキシカルボニルアミノ、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)、

(v i) 芳香族複素環-カルボニルアミノ基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸
素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4
25 個含む5または6員の芳香族複素環 (例、チエニル、フリル、ピロリル) -カル
ボニルアミノ基)、

(v i i) 1または2個の C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イ
ソプロピル) で置換されていてもよいウレイド基、および

(v i i i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）などの、窒素原子を介して結合する置換基、

- (i x) 1または2個のオキソを有していてもよい複素環基（例、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の非芳香族または芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリノ、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピペリジノ、ピロリル、オキサジニル））などの、窒素原子を介して結合する置換基、ならびに

- (x) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、
- 10 (x i) カルバモイル基、
- (x i i) モノ又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル）、
- (x i i i) モノ又はジ- C_{1-6} アルコキシカルバモイル（例、メトキシカルバモイル、エトキシカルバモイル）、および
- 15 (x i v) 複素環カルボニル基（例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の非芳香族または芳香族複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジノ）カルボニル基）などの、炭素原子を介して結合する置換基が好ましい。

- R^3 が4-ピペリジル基または1, 4-ピペラジニル基である場合、その置換基は1位の窒素原子に結合している場合が好ましく、当該置換基としては、特に

- (i) 水素原子、
- (i i) C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、
- (i i i) ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル）、
- 25 カルバモイルおよびモノ又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル）からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (i v) ホルミル基、

- (v) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ)、および1または2個のオキシを有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員
- 5 員の非芳香族または芳香族複素環基 (例、テトラゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル)) からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、
- (v i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メチルカルボニル)、
- (v i i) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカル
- 10 バモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、および
- (v i i i) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環-カルボニル基 (例えば、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環 (例、イミダゾリル) -カル
- 15 ボニル基) などの、炭素原子を介して結合する置換基、
- (i x) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環 (例えば、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、ジヒドロフリル (例、ジヒドロフラン-2 (3H) -オン)、ピロリジニル、ピペリジノ))、ならびに
- 20 (x) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) などが好ましい。
- R^3 で示される C_{1-6} アルキル基 (例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基) の置換基としては、例えば、上記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換
- 25 基が挙げられ、特に、
- (i) ホルミルアミノ、
- (i i) ハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ)、

- (i i i) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、ヒドロキシ基、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル)、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ) および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル) から選ばれる置換
- 5 基を有していてもよい、1または2個のオキシを有していてもよい複素環 (例えば、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環 (例、1, 4-ピペラジニル、ピペラジノン、ピロリジニル、1-ピペリジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、
- 10 トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル、フリル))、
- (i v) ヒドロキシ、
- (v) アミノ、
- (v i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- 15 (v i i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ)、
- (v i i i) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルウレイド (例、イソプロピルウレイド、ジメチルウレイド)、
- (i x) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル)、
- (x) カルボキシ、
- 20 (x i) カルバモイル、
- (x i i) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、
- (x i i i) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環-カルボニル (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5
- 25 または6員の芳香族または非芳香族複素環 (例、ピロリジニル)-カルボニル、
- (x i v) シアノ、
- などが好ましい。

R^3 で示される C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル（ビニル）基）の置換基としては、例えば、上記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基などが挙げられ、特に、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）を有していてもよい複素環（例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環（例、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル））などが挙げられる。

R^3 で示される C_{6-14} アリール基（例、フェニル基）の置換基としては、例えば、上記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基が挙げられ、特に、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ）などが好ましい。

なかでも、 R^1 としては、

(1) 水素原子、

(2) 式： $-(C=O)-R_a$ または $-(C=O)NR_aR_a'$

15 [式中、 R_a は

(I) 水素原子または

(II) それぞれ

(i) ハロゲン原子、

(ii) ホルミル基、

20 (iii) ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル）、カルバモイルおよびモノ又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル）からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

25 (iv) アミノ基、

(v) ホルミルアミノ基、

(vi) (i') C_{1-6} アルキル（例、メチル）、(ii') ヒドロキシ、(iii') C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、(iv') ハロゲン原子（例、塩素原子）、(v') ホルミルアミノ、(vi') C_{1-6} アルキル-カルボニルア

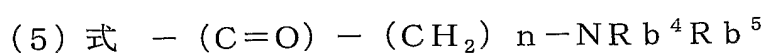
- ミノ (例、アセチルアミノ) および (v i i') 1 または 2 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) から選ばれる置換基を有していてもよい、1 または 2 個のオキソを有していてもよい複素環基 (例、1 または 2 個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種の
- 5 ヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の非芳香族または芳香族複素環基 (例、ペリジノ、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル) からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル
- カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ)、
- 10 (v i i) C_{3-7} シクロアルキルカルボニルアミノ基 (例、シクロプロピルカルボニルアミノ)、
- (v i i i) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- 15 (i x) 芳香族複素環カルボニルアミノ基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族複素環 (例、チエニル、フリル、ピロリル) カルボニルアミノ基)、
- (x) 1 または 2 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) で置換されていてもよいウレイド基、
- 20 (x i) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、
- (x i i) ヒドロキシ、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、アセチルアミノ) および 1 または 2 個のオキソを有していてもよい芳香族
- 25 複素環基 (例、1 または 2 個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニル)、

- (x i i i) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環ーカルボニル基
(例えば、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、
酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし
4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環 (例、イミダゾリル、ピロ
5 リジニル、ピペリジノ)ーカルボニル基)、
- (x i v) ヒドロキシ基、
- (x v) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ) を有していてもよいカル
バモイル基、
- (x v i) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基 (例、メチルカル
10 バモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、
- (x v i i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、
エチルスルホニルアミノ)、
- (x v i i i) 1または2個のオキシ基、
- (x i x) (i') ヒドロキシ基、(i i') C_{1-6} アルキル基 (例、メチル基、
15 エチル基、イソプロピル基)、(i i i') ホルミル基、(i v') C_{1-6} アル
キルーカルボニル基 (例、アセチル)、(v') ホルミルアミノ基、(v i')
 C_{1-6} アルキルーカルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ) および (v i
i') C_{1-6} アルコキシーカルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル)
から選ばれる置換基を有していてもよい、1または2個のオキシを有していても
20 よい複素環基 (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒
素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1
個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、トリアゾ
リル、テトラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリジニル、オキサ
ゾリジニル、ジヒドロフリル、ピロリル、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジニ
25 ル、ピペラジニル、ピリジル、チエニル、フリル、オキサジニル、オキサジアゾ
リル))、
- (x x) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、
- (x x i) シアノ基、および
- (x x i i) カルボキシ基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい、

- (a) 炭化水素基 (例、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル基)、 C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル基、シクロプロピル基)、 C_{2-6} アルケニル基 (例、エテニル (ビニル) 基) または C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基))、または
- 5 (b) 1または2個のオキソを有していてもよい非芳香族複素環基 (例えば、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む4ないし6員の非芳香族複素環基 (例、1-ピペリジル、4-ピペリジル、1, 4-ピペラジニル))
- 10 を示し、
- $R a'$ は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。] で表されるアシル基、または
- (3) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル基) が好ましい。
- さらに、 R^1 としては、例えば、
- 15 (1) 水素原子、
- (2) ホルミル基、
- (3) 式 $-(C=O)-NR^b{}^1R^b{}^2$
- (式中、 $R^b{}^1$ および $R^b{}^2$ はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) を示す) で表される基、
- 20 (4) 式 $-(C=O)-(CH_2)_m-R^b{}^3$
- (式中、 m は1~3の整数を、 $R^b{}^3$ は C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、エチルカルボニル)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル)、ホルミルアミノおよび C_{1-6}
- 25 アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ) から選ばれる置換基で置換されていてもよい、1または2個のオキソを有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、トリ

アゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ジヒドロフリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサジアゾリル)、好ましくは芳香族複素環基(例、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサジアゾリル)

5 (ル)) を示す) で表される基、



(式中、 n は 1~4 の整数を、 R^{b^4} および R^{b^5} はそれぞれ (a) 水素原子、

(b) ホルミル基、(c) ハロゲン原子(例、塩素原子)を有していてもよい

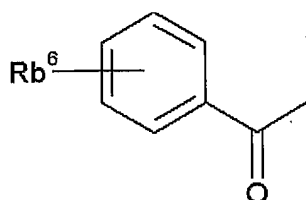
10 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル)、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル)、(e) C_{1-6} アルキルスルホニル

基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)または(f) モノーまたはジ-

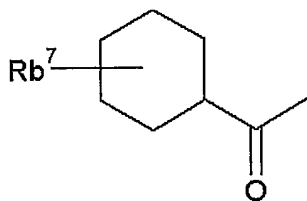
15 C_{1-6} アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)を示す) で表される基、

(6) 式



20 [式中、 R^{b^6} はホルミルアミノ基または C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ)を示す] で表される基、

(7) 式



[式中、 R^{b^7} は

- (i) アミノ基、
- (i i) ホルミルアミノ基、
- (i i i) (a) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、(b) ヒドロキシ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、(d) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、
- 5 (e) ホルミルアミノ、(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ) および (g) 1または2個の C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) を有していてもよい、1または2個のオキソを有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個
- 10 含む5または6員の非芳香族または芳香族複素環基 (例、ピペリジノ、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル)) からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ)、
- 15 (i v) C_{3-7} シクロアルキル-カルボニルアミノ基 (例、シクロプロピルカルボニルアミノ)、
- (v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (v i) 複素環-カルボニルアミノ基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子
- 20 および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環 (例、チエニル、フリル、ピロリル) -カルボニルアミノ基)、
- (v i i) 1または2個の C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) で置換されていてもよいウレイド基、
- 25 (v i i i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、
- (i x) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ) を有していてもよいカルバモイル基、

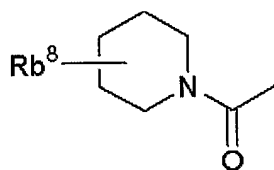
(x) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、

(x i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

5 (x i i) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ジヒドロフリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジノ))、または

10 (x i i i) 複素環-カルボニル基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環 (例、ピロリジニル、ピペリジノ)-カルボニル基) を示す] で表される基、

(8) 式

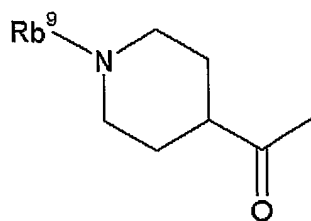


15

[式中、 Rb^8 は (i) ホルミルアミノ基、(i i) ヒドロキシで置換されていてもよいアルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ)、(i i i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ) または (i v) 1または2個のオキシを

20 有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、イソチアゾリニル、オキサゾリニル、オキサジニル)) を示す] で表される基、

25 (9) 式



[式中、R^bは

(i) 水素原子、

(ii) ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル (例、アセチル)、C₁₋₆アル
5 コキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル) お
よびモノ又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル)
からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、
メチル)、

(iii) ホルミル基、

10 (iv) (a) ホルミルアミノ、(b) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ (例、
アセチルアミノ) および (c) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環
基 (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸
素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4
15 個含む5または6員の芳香族複素環基 (例、トリアゾリル、テトラゾリル、イミ
ダゾリル、ピラゾリルなど)) から選ばれる置換基で置換されていてもよい
C₁₋₆アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、

(v) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環-カルボニル基 (例えば、
1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子お
よび硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5
20 または6員の芳香族または非芳香族複素環 (例、イミダゾリル)-カルボニル
基)、

(vi) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環基 (例、1または2個
のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子
から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の
25 芳香族または非芳香族複素環基 (例、ジヒドロフリル))、

(vii) ホルミルアミノ基、

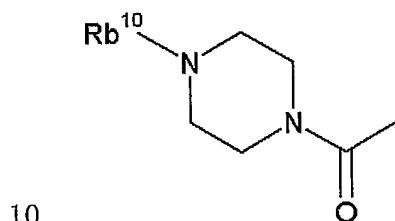
(v i i i) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ)、

(i x) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、

(x) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、または

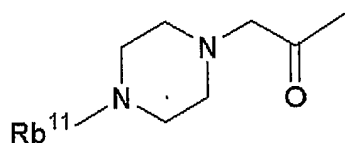
(x i) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル) を示す] で表される基、

(10) 式



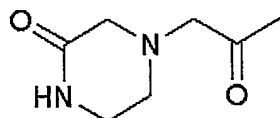
[式中、 Rb^{10} は (i) ホルミル基、(i i) C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル) または (i i i) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、ペリジノ)) を示す] で表される基、

(11) 式



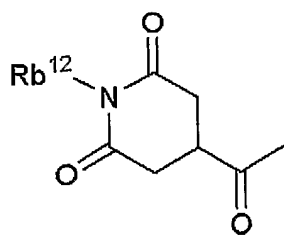
[式中、 Rb^{11} は C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル)、ホルミル基または C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル) を示す] で表される基、

(12) 式



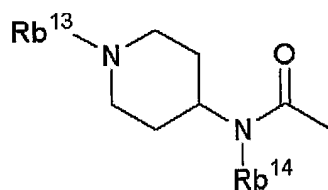
で表される基、

(13) 式



[式中、 Rb^{12} は水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）を示す] で表される基、

5 (14) 式



[式中、 Rb^{13} は

(i) 水素原子、

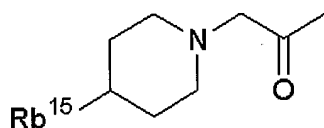
(ii) ホルミル基、

10 (iii) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル）、

(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、または

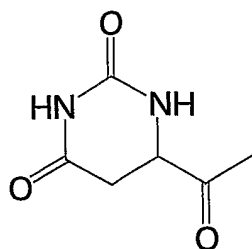
15 (v) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）を、 Rb^{14} は水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）を示す] で表される基、

(15) 式



20 [式中、 Rb^{15} はヒドロキシ基、ホルミルアミノ基または C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ）を示す] で表される基、

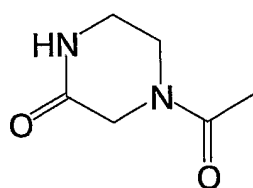
(16) 式



で表される基、

(17) 式

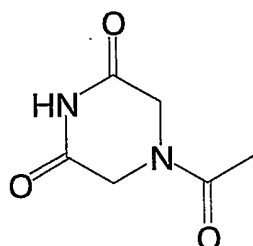
5



で表される基、

(18) 式

10



で表される基、

- (19) (i) シアノ、(ii) ヒドロキシ、(iii) カルボキシ、(iv)
- 15 C₁₋₆アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(v) カルバモイル、(vi) C₁₋₆アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル) および (vii) 複素環カルボニル
- (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族
- 20 複素環 (例、ピロリジニル) カルボニル) から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、

(20) カルバモイルで置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル)、

(21) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) で置換されていてもよい複素環 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル)) で置換された C_{1-6} アルケニル-カルボニル基 (例、エテニル (ビニル) カルボニル)、

(22) 式 $-(C=O)-(CR^{b^{16}}R^{b^{17}})-NHR^{b^{18}}$

(式中、 $R^{b^{16}}$ は水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) を、 $R^{b^{17}}$ はカルバモイルおよび芳香族複素環 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族複素環 (例、イミダゾリル)) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) を、 $R^{b^{18}}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニル) または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) を示す) で表される基、または

(23) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル)

などが好ましい。

m としては、1 が好ましい。

$R^{b^6} \sim R^{b^8}$ の置換の位置としては、パラ位が好ましい。

(X の説明)

上記式 (I) において、X は酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。

X で示される「置換基を有していてもよいイミノ基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、上記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

該「アシル基」としては、上記A_rで示される「アリール基」の置換基としての「アシル」と同様のものが挙げられる。

Xとしては、酸素原子またはNHが好ましく、特に酸素原子が好ましい。

(A環の説明)

- 5 上記式 (I) において、A環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を示す。即ち、A環はR¹、XおよびA_r以外に更に1ないし8個の置換基を有していてもよい。

「置換基を有していてもよいピペリジン環」の「置換基」としては、上記A_rで示される「アリール基」の置換基と同様のものが挙げられる。

- 10 A環は、R¹、XおよびA_r以外に置換基を有さないピペリジン環が好ましい。

(B環の説明)

上記式 (I) において、B環は置換基を有するベンゼン環を示す。

「置換基を有するベンゼン環」の「置換基」としては、上記A_rで示される「アリール基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし5個

- 15 である。

B環としては、(i) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(i i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、(i i i) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ) および (i v) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる

20 ヘテロ原子を1ないし4個有する5ないし6員の芳香族複素環基からなる群から選ばれる置換基を有するベンゼン環が好ましく、特にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基を有するベンゼン環が好ましい。当該ベンゼン環上の置換基の数としては、1ないし3個程度、好ましくは1または2個、特に好ましくは2個である。

- 25 「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子などが用いられ、なかでもフッ素原子が好ましい。

「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」または「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個有する5ないし

6員の芳香族複素環基」の「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、特にフッ素原子を1ないし3個程度有していてもよいメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などが用いられ、なかでもトリフルオロメチル基が好ましい。

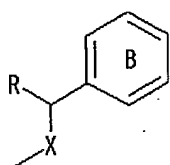
- 5 「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個有する5ないし6員の芳香族複素環基」の「炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個有する5ないし6員の芳香族複素環基」としては、例えば、2-または3-チエニル、2-または
- 10 3-フリル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-または3-ピロリジニル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、2-、4-または5-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリア
- 15 ゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、
- 20 トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等が用いられ、なかでも1H-または2H-テトラゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子を1ないし4個有する5ないし6員の芳香族含窒素複素環基が好ましい。

- B環としては、Xが酸素原子の場合、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アル
- 25 キル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基を有するベンゼン環が好ましく、XがNHの場合、(i) C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)および(ii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個

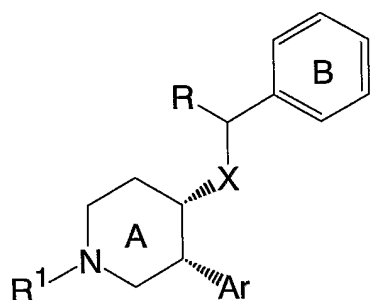
有する5ないし6員の芳香族複素環基からなる群から選ばれる置換基を有するベンゼン環が好ましい。

B環として最も好ましくは、3位および5位がトリフルオロメチルで置換されたベンゼン環である。

- 5 化合物(I)としては、Arが(R)配置で、



が(S)配置の場合が好ましい。すなわち、式



10

[式中、各記号は前記と同意義である。] で表される光学活性化合物が好ましい。

この場合、Xとしては酸素原子またはNHが好ましい。

また、Rが(R)配置で、Xが酸素原子の場合も好ましい。

化合物(I)としては、具体的には、次のものが好ましい。

- 15 Arがハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基で、Rがメチル基で、

R¹が

(1) 水素原子、

(2) 式: $-(C=O)-R_a$ または $-(C=O)NR_aR_a'$

- 20 [式中、R_aは

(I) 水素原子または

(II) それぞれ

(i) ハロゲン原子、

- (i i) ホルミル基、
- (i i i) ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル)、カルバモイルおよびモノ又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル) からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (i v) アミノ基、
- (v) ホルミルアミノ基、
- (v i) (i') C_{1-6} アルキル (例、メチル)、(i i') ヒドロキシ、(i i i') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、(i v') ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(v') ホルミルアミノ、(v i') C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ) および (v i i') 1または2個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) から選ばれる置換基を有していてもよい、1または2個のオキソを有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の非芳香族または芳香族複素環基 (例、ピペリジノ、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル)) からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ)、
- (v i i) C_{3-7} シクロアルキル-カルボニルアミノ基 (例、シクロプロピルカルボニルアミノ)、
- (v i i i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (i x) 芳香族複素環-カルボニルアミノ基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環 (例、チエニル、フリル、ピロリル) -カルボニルアミノ基)、

- (x) 1または2個のC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) で置換されていてもよいウレイド基、
- (x i) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) 、
- 5 (x i i) ヒドロキシ、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ) および1または2個のオキソを有していてもよい芳香族複素環基 (1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基 (例、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル)) から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニル) 、
- 10 (x i i i) 1または2個のオキソを有していてもよい複素環-カルボニル基 (例えば、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環 (例、イミダゾリル、ピロリジニル、ピペリジノ) -カルボニル基) 、
- 15 (x i v) ヒドロキシ基、
- (x v) C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ) を有していてもよいカルバモイル基、
- 20 (x v i) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル) 、
- (x v i i) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ) 、
- (x v i i i) 1または2個のオキソ基、
- 25 (x i x) (i') ヒドロキシ基、(i i') C₁₋₆アルキル基 (例、メチル基、エチル基、イソプロピル基) 、(i i i') ホルミル基、(i v') C₁₋₆アルキル-カルボニル基 (例、アセチル) 、(v') ホルミルアミノ基、(v i') C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ) および(v i i') C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル)

- から選ばれる置換基を有していてもよい、1または2個のオキソを有していてもよい複素環基（例えば、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基（例、トリ
- 5 アゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、ジヒドロフリル、ピロリル、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリジル、チエニル、フリル、オキサジニル、オキサジアゾリル））、
- (x x) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
- 10 (x x i) シアノ基、および
- (x x i i) カルボキシ基
- から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい、
- (a) 炭化水素基（例、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル基）、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル基、シクロプロピル基）、 C_{2-6} アルケニル基（例、
- 15 エテニル（ビニル）基）または C_{6-14} アリール基（例、フェニル基））、または
- (b) 1または2個のオキソを有していてもよい非芳香族複素環基（例、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む4ないし
- 20 6員の非芳香族複素環基（例、1-ピペリジル、4-ピペリジル、1, 4-ピペラジニル））
- を示し、
- R a' は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。〕で表されるアシル基、または
- 25 (3) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基（例、ベンジル基）、
- Xが酸素原子で、
- B環がハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル）およびハロゲン原子（例、フッ素原子）から選ばれる置換基を有する
- C_{6-14} アリール環（例、ベンゼン環）である化合物（I）。

さらには、A_rがハロゲン原子（例、フッ素原子）を有していてもよい
 C₆₋₁₄アリール基で、
 R¹が

(1) 水素原子、

5 (2) ホルミル基、

(3) 式 $-(C=O)-NR^{b^1}R^{b^2}$

(式中、R^{b¹}およびR^{b²}はそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）を示す）で表される基、

(4) 式 $-(C=O)-(CH_2)_m-R^{b^3}$

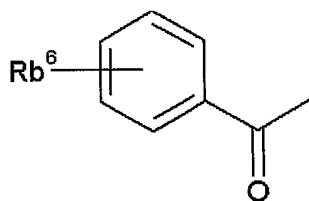
10 (式中、mは1～3の整数を、R^{b³}はC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル）、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、エチルカルボニル）、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、ホルミルアミノおよびC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ）
 15 から選ばれる置換基で置換されていてもよい、1または2個のオキシを有していてもよい複素環基（例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基（例、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ジヒドロフリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサジアゾリル）、好ましくは芳香族複素環基（例、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサジアゾリル）を示す）で表される基、

(5) 式 $-(C=O)-(CH_2)_n-NR^{b^4}R^{b^5}$

25 (式中、nは1～4の整数を、R^{b⁴}およびR^{b⁵}はそれぞれ (a) 水素原子、(b) ホルミル基、(c) ハロゲン原子（例、塩素原子）を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル）、(d)

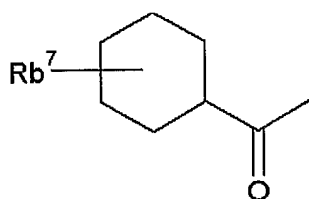
- C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル）、（e） C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）または（f）モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）を示す）で表される基、

（6）式



- 〔式中、 Rb^6 はホルミルアミノ基または C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ）を示す〕で表される基、

（7）式



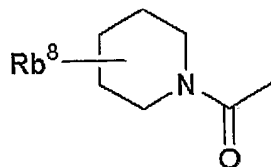
〔式中、 Rb^7 は

- （i）アミノ基、
 （i i）ホルミルアミノ基、
 （i i i）（a） C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、（b）ヒドロキシ、（c） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、（d）ハロゲン原子（例、塩素原子）、（e）ホルミルアミノ、（f） C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ（例、アセチルアミノ）および（g）1または2個の C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）を有していてもよい、1または2個のオキシを有していてもよい複素環基（例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の非芳香族または芳香族複素環基（例、ピペリジノ、イミダゾ

- リル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル)) からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ) 、
- 5 (i v) C_{3-7} シクロアルキル-カルボニルアミノ基 (例、シクロプロピルカルボニルアミノ) 、
- (v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ) 、
- (v i) 複素環-カルボニルアミノ基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子
- 10 および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環 (例、チエニルカルボニルアミノ、フリルカルボニルアミノ、ピロリルカルボニルアミノ) -カルボニルアミノ基) 、
- (v i i) 1または2個の C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) で置換されていてもよいウレイド基、
- 15 (v i i i) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) 、
- (i x) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ) を有していてもよいカルバモイル基、
- (x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル) 、
- 20 (x i) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ) 、
- (x i i) 1または2個のオキソを有していてもよい複素環基 (例えば、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫
- 25 黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ジヒドロフリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジノ)) 、または
- (x i i i) 複素環-カルボニル基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5

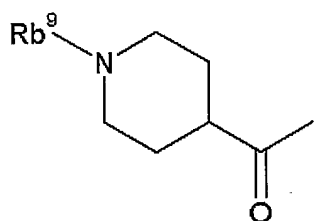
または6員の芳香族または非芳香族複素環（例、ピロリジニル、ピペリジノ）ーカルボニル基）を示す] で表される基、

(8) 式



- 5 [式中、R b⁸は (i) ホルミルアミノ基、(i i) ヒドロキシで置換されていてもよいアルキルーカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ）、(i i i) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）または (i v) 1または2個のオキシを有していてもよい複素環基（例、1または2個のオキシを有していてもよい炭素
- 10 原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサジニル）を示す] で表される基、

(9) 式

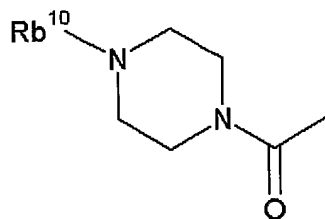


15

[式中、R b⁹は

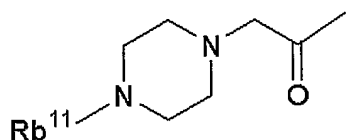
- (i) 水素原子、
- (i i) ホルミル、C₁₋₆アルキルーカルボニル（例、アセチル）、C₁₋₆アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル）およびモノ又はジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル）からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、
- 20 (i i i) ホルミル基、

- (i v) (a) ホルミルアミノ、(b) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、アセチルアミノ) および (c) 1 または 2 個のオキシを有していてもよい複素環基 (例、1 または 2 個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル)) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル)、
- (v) 1 または 2 個のオキシを有していてもよい複素環カルボニル基 (例えば、1 または 2 個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族または非芳香族複素環 (例、イミダゾリル) カルボニル基)、
- (v i) 1 または 2 個のオキシを有していてもよい複素環基 (例えば、1 または 2 個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 または 6 員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、ジヒドロフリル))、
- (v i i) ホルミルアミノ基、
- (v i i i) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ)、
- (i x) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、
- (x) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、または
- (x i) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル) を示す] で表される基、
- (1 0) 式



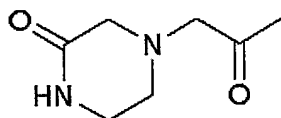
- 〔式中、 Rb^{10} は (i) ホルミル基、(ii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル) または (iii) 1または2個のオキソを有していてもよい複素環基 (例、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、ペリジノ)) を示す〕で表される基、

(11) 式



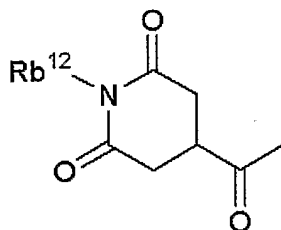
- 10 〔式中、 Rb^{11} は C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル)、ホルミル基または C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル) を示す〕で表される基、

(12) 式



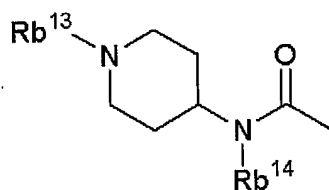
で表される基、

- 15 (13) 式



〔式中、 Rb^{12} は水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) を示す〕で表される基、

(14) 式



[式中、 Rb^{13} は

(i) 水素原子、

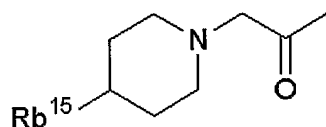
(ii) ホルミル基、

5 (iii) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基
(例、アセチル、エチルカルボニル)、

(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシ
カルボニル)、または

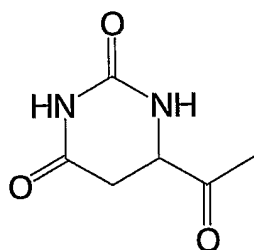
(v) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、エチルスルホニ
10 ル) を、 Rb^{14} は水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) を示す] で表
される基、

(15) 式



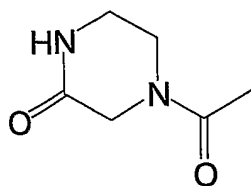
[式中、 Rb^{15} はヒドロキシ基、ホルミルアミノ基または C_{1-6} アルキル-カル
15 ボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ) を示す] で表される基、

(16) 式



20 で表される基、

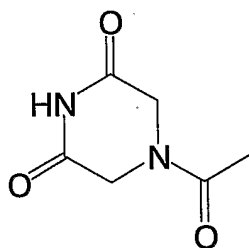
(17) 式



で表される基、

(18) 式

5



で表される基、

- (19) (i) シアノ、(ii) ヒドロキシ、(iii) カルボキシ、(iv)
- 10 C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(v) カルバモイル、(vi) C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル) および (vii) 複素環カルボニル基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族
- 15 複素環 (例、ピロリジニル) カルボニル基) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (20) カルバモイルで置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル)、
- (21) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) で置換されていてもよい複素環
- 20 基 (例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基 (例、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル)) で置換された C_{1-6} アルケニルカルボニル基 (例、エテニル (ビニル) カルボニル)、

(22) 式 $-(C=O)-(CR^{b^{16}}R^{b^{17}})-NHR^{b^{18}}$

(式中、 $R^{b^{16}}$ は水素原子または C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)を、 $R^{b^{17}}$ はカルバモイルおよび芳香族複素環(例、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4
5 個含む5または6員の芳香族複素環(例、イミダゾリル))から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)を、 $R^{b^{18}}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)を示す)で表される基、または

10 (23) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基(例、ベンジル)で、
Xが酸素原子またはNHで、
B環が(i)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、トリフルオロメチル)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(iii) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)および(iv)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アル
15 キル基(例、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個有する5ないし6員の芳香族複素環基(例、テトラゾール)からなる群から選ばれる置換基を有するベンゼン環である化合物(I)。

特に、Xが酸素原子で、B環がハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基
20 (例、トリフルオロメチル)およびハロゲン原子(例、フッ素原子)から選ばれる置換基を有するベンゼン環である場合が好ましい。

さらに、化合物(I)としては、

(1) $(3R^*, 4S^*)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-4-[(1R^*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェ
25 ニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン$

(2) $N-[2-[4-[[(3R^*, 4S^*)-4-[(1R^*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]アセト
トアミド$

- (3) 1- [4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] アセトン
- (4) [4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] 酢酸メチル
- (5) N- [1- [2- [(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキシエチル] ピペリジン-4-イル] アセトアミド
- (6) 1- [[4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] カルボニル] イミダゾリジン-2-オン
- (7) 2- [4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] -N, N-ジメチルアセトアミド
- (8) 1- [2- [(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキシエチル] -4-イソプロピルピペラジン
- (9) N- [t r a n s-4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] アセトアミド
- (10) N- [t r a n s-4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] プロパンアミド
- (11) N- [t r a n s-4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -2-メチルプロパンアミド

(12) N- [t r a n s-4- [[(3 R*, 4 S*) -4- [(1 R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N' -メチル尿素

(13) 3- [4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-ビス
5 (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] ジヒドロフラン-2 (3 H) -オン
塩酸塩 (保持時間小)

(14) 3- [4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-ビス
10 (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] ジヒドロフラン-2 (3 H) -オン
塩酸塩 (保持時間大)

(15) (3 R, 4 S) -1- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) カルボ
ニル] -4- [(1 R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェ
ニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン

(16) N- [2- [4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5
15 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン
-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル] アセト
アミド

(17) (3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロ
20 メチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニル-1- [[1- (1 H-テトラ
ゾール-1-イルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボニル] ピペリジン

(18) 1- [[4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-ビ
25 ス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1
-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] カルボニル] イミダゾリジン-2
-オン

(19) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
ペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] アセトアミド

- (20) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
ペリジンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] プロパンアミド
- (21) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
5 [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
ペリジンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] ブタンアミド
- (22) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
ペリジンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -2-メチルプロパンアミ
10 ド
- (23) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
ペリジンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] シクロプロパンカルボキサ
ミド
- (24) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
15 [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
ペリジンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N'-メチル尿素
- (25) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
20 ペリジンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] メタンスルホンアミド
- (26) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ
ペリジンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] チオフェン-2-カルボキ
サミド
- (27) N- [c i s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3,
25 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジ
ンを1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] アセトアミド
- (28) N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1-
[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピ

ペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -2-(2-オキソピペリジーン-1-イル) アセトアミド

(29) N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピ
5 ペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -5-クロロペンタンアミド

(30) Trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸メチル

10 (31) N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N'-エチル尿素

(32) N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピ
15 ペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N'-イソプロピル尿素

(33) N'-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピ
ペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N, N-ジメチル尿素

(34) Trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-
20 -ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-1-イル] カルボニル] -N-メチルシクロヘキサノールカルボキサミド

(35) Trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-
-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-1-イル] カルボニル] -N-エチルシクロヘキサノールカルボキサミド

25 (36) (3R, 4S)-N-(1-アセチルピペリジーン-4-イル)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-1-カルボキサミド

- (37) (3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニル - N - (1 - プロピオニルピペリジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- (38) N - [1 - [[(3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル] カルボニル] ピペリジン - 4 - イル] アセトアミド
- (39) N - [1 - [[(3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル] カルボニル] ピペリジン - 4 - イル] プロパンアミド
- (40) 4 - [[(3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル] カルボニル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン
- (41) 4 - [[(3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル] カルボニル] - 1 - メチルピペリジン - 2, 6 - ジオン
- (42) 5 - [2 - [(3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル] イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン
- (43) (3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニル - 1 - { [1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルアセチル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン
- (44) (3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニル - 1 - { [1 - (1H - ピラゾール - 1 - イルアセチル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン
- またはその塩などが好ましく用いられ、特に
- (3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニル - 1 - [[1 - (1H - テトラゾール - 1 - イルアセチル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル] ピペリジン

- N- [trans-4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-
 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] プロパンアミド
 4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロ
 5 メチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニ
 ル] ピペリジン-2, 6-ジオン
 (3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
 フェニル] エトキシ} -3-フェニル-1- { [1- (1H-1, 2, 4-トリ
 アゾール-1-イルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン
 10 (3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
 フェニル] エトキシ} -3-フェニル-1- { [1- (1H-ピラゾール-1-
 イルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン
 またはその塩などが好ましく用いられる。

- 化合物 (I) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、
 15 無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。
 金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属
 塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アル
 ミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメ
 チルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタ
 20 ノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルア
 ミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との
 塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、
 硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、
 例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、
 25 マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスル
 ホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩
 の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げら
 れ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミ
 ン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、5 フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

本発明の化合物（I）またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の化合物（I）に変換する化合物、10 すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明の化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明の化合物（I）に変化する化合物をいう。

本発明の化合物（I）のプロドラッグとしては、本発明の化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、本発明の化合物15 （I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；本発明の化合物（I）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、20 本発明の化合物（I）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本発明の化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本発明の化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、25 エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物

等) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明の化合物 (I) から製造することができる。

- また、本発明の化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的
- 5 条件で本発明の化合物 (I) に変化するものであってもよい。

本発明は、化合物 (I) およびその塩の溶媒和物、例えば、水和物をその範囲内に包含する。また、化合物 (I) は、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など) などで標識されていてもよい。

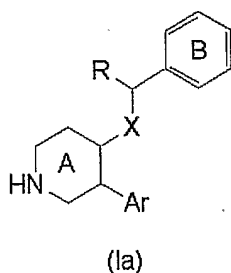
- 本発明による化合物 (I) が不斉中心を有する場合、エナンチオマーあるいは
- 10 ジアステレオマーなどの異性体が存在しうる。このような異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲内に包含される。また、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体あるいはその混合物も本発明の化合物 (I) またはその塩に含まれる。化合物 (I) は、活性面からみて、シス体が好ましい。

- 15 次に、本発明の化合物 (I) またはその塩の製造法について説明する。

本発明の化合物 (I) またはその塩は、WO 03/101964 号公報に記載の製造法に準じて製造することができる。具体的には、下記 A 法、B 法あるいは C 法を用いて製造することができる。

[A 法]

- 20 本発明の化合物 (I) またはその塩は、式



[式中、各記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I a) と称する) またはその塩と、アルキル化剤またはアシル化剤である式



〔式中、 R^{1a} は置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはその反応性誘導体とを反応させることによって製造できる。

5 R^{1a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基」としては、 R^1 で示されるそれらと同様のものが用いられる。

$R^{1a}-OH$ で表される化合物またはその塩の反応性誘導体としては、例えば、式



10 〔式中、 L は脱離基を、 R^{1a} は上記と同意義を示す。〕（以下、単に反応性誘導体と称する）で表される化合物またはその塩が用いられる。

L で示される脱離基としては、例えば、ヒドロキシ基、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、置換スルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどの C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシなどの C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基；ベンジルスルホニルオキシ基などの C_{7-16} アラルキルスルホニルオキシ基など）、アシルオキシ（アセトキシ、ベンゾイルオキシなど）、炭酸エステル類、トリクロロアセトイミド酸エステル類、しゅう酸エステル類、亜リン酸エステル類（例えば、亜リン酸メチルなど）、ホスホラン類、ヘテロ環あるいはアリール基（コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニルなど）で置換されたオキシ基、ヘテロ環（イミダゾールなど）などが用いられる。

20

アルキル化剤としての上記反応性誘導体を用いる反応は、通常、溶媒中、塩基の存在下、反応性誘導体を反応させることにより行うことが出来る。溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、 N 、 N -ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などを挙げることが出来、適宜混合して用いても良い。塩基には、例えばトリメチルアミン、

25

トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が含まれる。塩基の使用量は、例えば、基質 1 モルに対して、約 1 ～約 100 モル当量、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量程度である。

反応性誘導体としては、例えば、ハライド類（例えば、クロリド、ブロミド、ヨーダイドなど）、硫酸エステル類、またはスルホン酸エステル類（例えば、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど）などが用いられ、特にハライド類が好ましく使用される。反応性誘導体の使用量は、例えば、基質 1 モルに対して 1 ～5 モル当量、好ましくは 1 ～3 モル当量程度である。

必要に応じ、添加物を加え、反応を促進させることも出来る。このような添加物としては、例えば、よう化ナトリウム、よう化カリウムなどのよう化物の塩が挙げられ、その使用量は基質 1 モルに対して約 0.1 ～10 モル当量、好ましくは約 0.1 ～5 モル当量程度である。

反応温度は、通常、 -10°C ～ 200°C 、好ましくは約 0°C ～ 110°C 程度であり、反応時間は、通常、0.5 時間～48 時間、好ましくは 0.5 時間～16 時間程度である。

アシル化剤としての上記反応性誘導体を用いる反応は、反応性誘導体あるいは基質の種類によっても異なるが、通常、溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加しても良い。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ピリジンなどの芳香族アミン類、水などが例示でき、適宜混合して用いても良い。また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの

3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。塩基の使用量は、例えば、基質1モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

5 アシル化剤としては、例えば、カルボン酸、スルホン酸、リン酸、炭酸あるいはそれらの反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステルなど）、イソシアン酸エステル、イソチオシアン酸エステルなどが挙げられる。

10 これらアシル化剤の使用量は、通常、基質1モルに対して1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。反応温度は、通常、 -10°C ～ 150°C 、好ましくは約 0°C ～ 100°C 程度であり、反応時間は、通常、15分間～24時間、好ましくは30分間～16時間程度である。

A法において原料化合物として用いる化合物（I a）は後述するB法あるいはC法により得られる化合物（I b、I c）またはその塩を脱アシル化反応あるいは脱アルキル化反応に付すことにより製造することが出来る。

15 このような脱アシル化反応は、公知の方法に準じて行うことが出来る。例えば、基質の種類によっても異なるが、通常、酸あるいは塩基の存在下、必要に応じ反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

20 酸としては、鉱酸類（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など）、カルボン酸類（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸など）、スルホン酸類（例えば、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸など）、ルイス酸類（塩化アルミニウム、塩化スズ、臭化亜鉛など）などが用いられ、必要に応じ2種以上を混合して用いても良い。酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物（I b、I c）1モルに対して約0.1モル当量以上であり、溶媒として用いることもできる。

25 塩基としては、無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど）あるいは有機塩基（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのア

ミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの環状アミンなど) などが用いられ、なかでも水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシドなどが好適である。

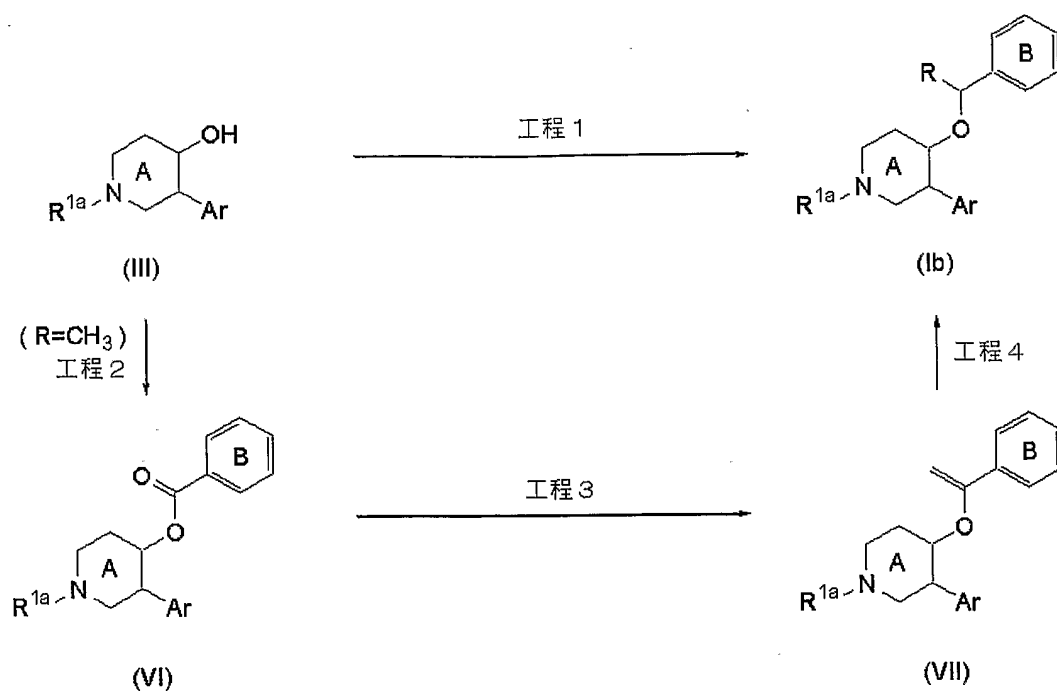
塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なり、通常、化合物
5 (I b、I c) 1モルに対して約0.1～約10モル当量、好ましくは約0.1～約5モル当量程度である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素
10 類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸などのカルボン酸類；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチル
15 アセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、例えば、約-50℃～約200℃、好ましくは約0℃～約100℃程度の範囲であり、反応時間は化合物(I b、I c) またはその塩の種類、反応温度などによって異なり、例えば、約0.5～約100時間、好ましくは約
20 0.5～約24時間程度である。

脱アルキル化反応は、公知の方法、例えばWiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)などに記載されている方法、あるいはそれに準ずる方法により行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、遷移
25 金属触媒などで処理する方法または酸化反応、還元反応、アシル化反応後加水分解などの方法あるいはこれらを組み合わせた方法が利用できる。

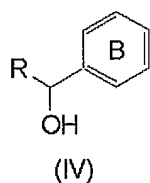
[B法]



[式中の各記号は上記と同意義を示す]

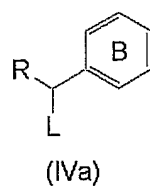
- 化合物 (III) で表される化合物またはその塩は、それ自体公知の方法、例
 5 えば WO 03/101964 号公報に記載の方法に準じて製造することができる。
 (工程 1)

本工程は化合物 (III) またはその塩をアルキル化剤である式



- [式中の記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物もしくはその塩または
 10 その反応性誘導体と反応させることによって化合物 (Ib) を生成させる工程で
 ある。

化合物 (IV) で表される化合物またはその塩の反応性誘導体としては、例え
 ば、



〔式中の記号は上記と同意義を示す。〕（以下、単に反応性誘導体と称する）で表される化合物またはその塩が用いられる。

反応性誘導体としては、例えば、ハライド類（例えば、クロリド、ブロミド、ヨーダイドなど）、硫酸エステル類、またはスルホン酸エステル類（例えば、メ
5 タンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど）、炭酸エステル類、トリクロロアセトイミド酸エステル類、しゅう酸エステル類、亜リン酸エステル類（例えば、亜リン酸メチルなど）、ホスホラン類などが用いられ、なかでもハライド類もしくはトリクロロアセトイミド酸エステル類が好ま
10 しく使用される。反応性誘導体の使用量は、例えば、基質1モルに対して1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量程度である。

本工程は、通常、溶媒中、酸あるいは塩基の存在下、反応性誘導体を反応させることにより行うことが出来る。溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプ
15 タン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などを挙げることが出来、適宜混合して用いても良い。

20 酸としては、鉱酸類（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など）、カルボン酸類（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸など）、スルホン酸類（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエン
スルホン酸など）、ルイス酸類（例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三弗化ホウ素、塩化チタンなど）などが挙げられ、なかでも三弗化ホウ素などの
25 ルイス酸類、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類が好ましい。

酸の使用量は、例えば、基質1モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

塩基としては、例えば、有機アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビ

シクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エンなどのアルキルアミン類、ピリジン、
N, N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類など)、アルカリ金属塩 (例、
炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸
5 化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、金属水素化物 (例、水素化カリウム、水
素化ナトリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、
ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-
ブトキシドなど) などが挙げられ、なかでも水酸化ナトリウムなどのアルカリ金
属塩、水素化ナトリウムなどの金属水素化物が好ましい。

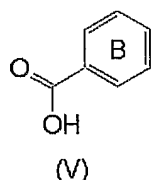
塩基の使用量は、例えば、基質 1 モルに対して、約 1 ~ 約 100 モル当量、好
10 ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量程度である。

必要に応じ、添加物を加え、反応を促進させることも出来る。このような添加
物としては、例えば、よう化ナトリウム、よう化カリウムなどのよう化物の塩、
硫酸水素テトラ *n*-ブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム
などの相間移動触媒、モレキュラーシーブズ (例えば、モレキュラーシーブズ 3
15 A、4 A、5 A など)、クラウンエーテル類 (例えば、18-crown-6,
15-crown-5, 12-crown-4 など) が挙げられ、その使用量は
基質 1 モルに対して約 0.1 ~ 10 モル当量、好ましくは約 0.1 ~ 5 モル当量
程度である。

反応温度は、通常、-10℃ ~ 200℃、好ましくは約 0℃ ~ 110℃程度で
20 あり、反応時間は、通常、0.5 時間 ~ 48 時間、好ましくは 0.5 時間 ~ 16
時間程度である。

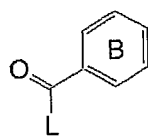
(工程 2)

本工程は化合物 (III) またはその塩をアシル化剤である式



25 [式中の記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物もしくはその塩または
その反応性誘導体とを反応させることによって化合物 (VI) を生成させる工程
である。

化合物 (V) で表される化合物またはその塩の反応性誘導体としては、例えば、



(Va)

〔式中の記号は上記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩が用いられ、例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステルなどが挙げられる。なかでも酸ハライド、酸無水物が好ましい。

上記反応性誘導体を用いる反応は、反応性誘導体あるいは基質の種類によっても異なるが、通常、溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加しても良い。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ピリジンなどの芳香族アミン類、水などが例示でき、適宜混合して用いても良い。また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。塩基の使用量は、例えば、基質1モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

反応性誘導体の使用量は、通常、基質1モルに対して1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。反応温度は、通常、 -10°C ～ 150°C 、好ましくは約 0°C ～ 100°C 程度であり、反応時間は、通常、15分間～24時間、好ましくは30分間～16時間程度である。

(工程3)

本工程は化合物 (VI) で表される化合物またはその塩をメチレン化反応によって化合物 (VII) を生成させる工程である。

メチレン化反応はそれ自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、T e b b e 試薬（例えば、 $Cp_2Ti(Cl)CH_2Al(CH_3)_2$ 、 $Cp_2Ti=CH_2$ など）、W i t t i g 試薬、あるいはG r u b b s 試薬（例えば、 $TiCl_3/Zn/CH_2Cl_2$ など）などを反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物（V I）で表される化合物またはその塩と反応させることにより行うことが出来る。なかでもT e b b e 試薬を用いるのが好ましい。

T e b b e 試薬の使用量は、通常、基質1モルに対して1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

反応に不活性な溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N，N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。塩基の使用量は、例えば、基質1モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

反応温度は、通常、 $-100^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ 、好ましくは約 $-80^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ 程度であり、反応時間は、通常、15分間～72時間、好ましくは30分間～48時間程度である。

（工程4）

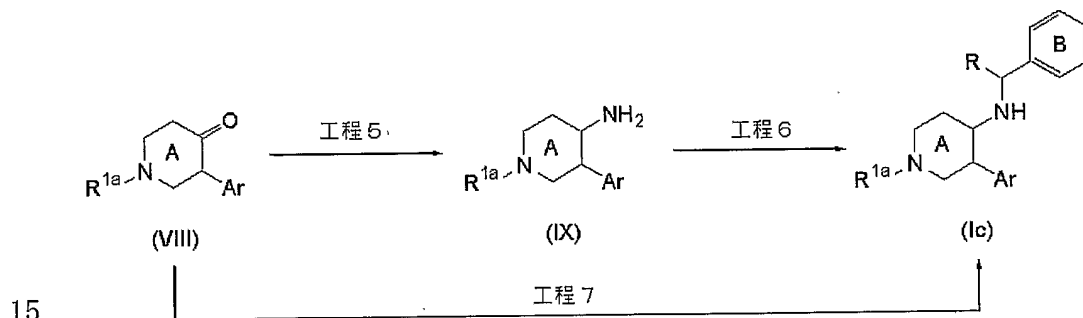
本工程は化合物（V I I）で表される化合物またはその塩を還元反応によって化合物（I b、 $R=CH_3$ ）を生成させる工程である。

還元反応はそれ自体公知の方法により行うことが出来るが、通常、接触水素添加反応によって行われる。

接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。用いられる触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウムなどの

パラジウム類、ラネーニッケルなどのニッケル類、酸化白金、白金炭素などの白金類、酢酸ロジウムなどのロジウム類などが挙げられ、その使用量は約 0.001～5 当量、好ましくは約 0.01～5 当量程度である。接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸などのカルボン酸類；水あるいはそれらの混合物が用いられる。反応が行われる水素圧は、通常、約 1～50 気圧であり、好ましくは約 1～10 気圧程度である。反応温度は、通常、約 0℃～150℃、好ましくは約 20℃～100℃程度であり、反応時間は、通常、5 分間～72 時間、好ましくは 0.5 時間～40 時間程度である。

[C法]



[式中の記号は上記と同意義を示す。]

(工程 5)

本工程は、化合物 (VIII) のケトンをイミンあるいはオキシムに変換した後、還元反応に付すことにより、アミン体 (IX) へ変換する工程である。

20 化合物 (VIII) のイミンあるいはオキシムへの変換は、公知の方法を用いて行うことが出来、例えば、WO 03/101964 号公報に記載の方法に準じて製造することができる。例えば、反応に不活性な溶媒中、種々のアミン類を用いて行うことが出来る。

アミン類としてはアンモニア水、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウムなどのアンモニア類、ヒドロキシルアミン、O-メチルヒドロキシルアミン、O-ベン

25

ジルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類が挙げられ、例えば塩酸塩、硫酸塩など塩の形で用いてもよく、あるいはそれらの水溶液を用いることも出来る。アミン類の使用量は、化合物(VIII) 1モルに対して、例えば、約1～50モル当量であり、好ましくは約1～10モル当量程度である。

- 5 反応に不活性な溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、N,
- 10 N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることが出来る。このような触媒としては、鉱酸類(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、カル
- 15 ボン酸類(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸など)、スルホン酸類(例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)、ルイス酸類(例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三弗化ホウ素、塩化チタンなど)、酢酸塩(例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、モレキュラーシーブス(例えば、モレキュラーシーブス3A、4A、5Aなど)が挙げら
- 20 れる。触媒の使用量は、化合物(VIII) 1モルに対して、例えば、約0.01～50モル当量であり、好ましくは約0.1～10モル当量程度である。

反応温度は、通常、約0℃～200℃、好ましくは約20℃～150℃程度であり、反応時間は、通常、0.5時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間程度である。

- 25 イミンあるいはイミニウムイオンの還元反応は、それ自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、金属水素化物を用いる方法や接触水素添加反応による方法が挙げられる。

還元剤としての金属水素化物としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリ

アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン錯体（ボラン-THF錯体、カテコールボランなど）などが挙げられる。好ましい金属水素化物には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが含まれる。還元剤の使用量は、例えば、基質1モルに対して1～50モル当量、好ましくは1～10モル当量程度である。また、反応溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-80℃～80℃、好ましくは約-40℃～40℃程度であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは1時間～24時間程度である。

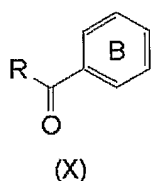
接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。用いられる触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウムなどのパラジウム類、ラネーニッケルなどのニッケル類、酸化白金、白金炭素などの白金類、酢酸ロジウムなどのロジウム類などが挙げられ、その使用量は約0.001～1当量、好ましくは約0.01～0.5当量程度である。接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸などのカルボン酸類；水あるいはそれらの混合物が用いられる。反応が行われる水素圧は、通常、約1～50気圧であり、好ましくは約1～10気圧程度である。反応温度は、通常、約0℃～150℃、好ましくは

約 20℃～100℃程度であり、反応時間は、通常、5 分間～72 時間、好ましくは 0.5 時間～40 時間程度である。

- 本工程において、中間体であるイミンあるいはイミニウムイオンを単離することなく、上記イミンあるいはイミニウムイオンの生成反応および還元反応を同時に
5 に行ない、化合物 (V I I I) から直接化合物 (I X) を得ることも出来る。この場合、反応混合物の pH は、約 4 から約 5 とするのが好ましい。

(工程 6)

本工程は化合物 (I X) で表される化合物またはその塩を、式



- 10 [式中の記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩との還元的アルキル化反応に付すことにより化合物 (I c) へ変換する工程である。
- 還元的アルキル化反応はそれ自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、アミン体 (I X) とケトン体 (X) から生成したイミンあるいはイミニウムイオンを還元反応に付すことによって行うことが出来る。
- 15 イミンあるいはイミニウムイオンの生成反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行なわれる。このような溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルな
20 どのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 必要に応じ、触媒を添加することにより反応を有利に進めることが出来る。こ
25 のような触媒としては、鉱酸類 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、カルボン酸類 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸など)、スルホン酸類 (例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)、ルイス

酸類（例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、三弗化ホウ素、塩化チタンなど）、酢酸塩（酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）、モレキュラーシーブズ（モレキュラーシーブズ 3 A、4 A、5 A など）が挙げられる。触媒の使用量は、化合物（I I b）1 モルに対して、例えば、約 0. 0 1 ～ 5 0 モル当量であり、好ましくは約 0. 1 ～ 1 0 モル当量程度である。

反応温度は、通常、約 0℃～2 0 0℃、好ましくは約 2 0℃～1 5 0℃程度であり、反応時間は、通常、0. 5 時間～4 8 時間、好ましくは 0. 5 時間～2 4 時間程度である。

イミンあるいはイミニウムイオンの還元反応は、それ自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、金属水素化物を用いる方法や接触水素添加反応による方法が挙げられる。

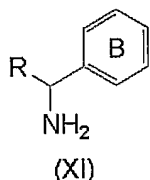
還元剤としての金属水素化物としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン錯体（ボランーTHF錯体、カテコールボランなど）などが挙げられる。好ましい金属水素化物には、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが含まれる。還元剤の使用量は、例えば、基質 1 モルに対して 1 ～ 5 0 モル当量、好ましくは 1 ～ 1 0 モル当量程度である。また、反応溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約 - 8 0℃～8 0℃、好ましくは約 - 4 0℃～4 0℃程度であり、反応時間は、通常、5 分間～4 8 時間、好ましくは 1 時間～2 4 時間程度である。

接触水素添加反応は、水素雰囲気中、触媒存在下に行うことが出来る。用いられる触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウムなどのパラジウム類、ラネーニッケルなどのニッケル類、酸化白金、白金炭素などの白金類、酢酸ロジウムなどのロジウム類などが挙げられ、その使用量は約0.001～1当量、好ましくは約0.01～0.5当量程度である。接触水素添加反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；N，N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸などのカルボン酸類；水あるいはそれらの混合物が用いられる。反応が行われる水素圧は、通常、約1～50気圧であり、好ましくは約1～10気圧程度である。反応温度は、通常、約0℃～150℃、好ましくは約20℃～100℃程度であり、反応時間は、通常、5分間～72時間、好ましくは0.5時間～40時間程度である。

本工程において、中間体であるイミンあるいはイミニウムイオンを単離することなく、上記イミンあるいはイミニウムイオンの生成反応および還元反応を同時に行ない、化合物（IX）から直接化合物（Ic）を得ることも出来る。この場合反応混合物のpHは、約4から約5とするのが好ましい。

20 (工程7)

本反応は、化合物（VII）を還元的アミノ化反応に付すことにより化合物（Ic）へ変換する工程である。本反応はそれ自体公知の方法により行うことが出来るが、例えば、化合物（VII）を、式



25 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはその反応性誘導体と反応させ、生成したイミンあるいはイミニウムイオンを還元反応に付すことにより行うことが出来る。

イミンあるいはイミニウムイオンの生成反応およびその還元反応は、C法工程6の還元的アルキル化反応において記載した方法と同様の方法により行うことが出来る。

本工程において、中間体であるイミンあるいはイミニウムイオンを単離することなく、上記イミンあるいはイミニウムイオンの生成反応および還元反応を同時に
5 に行ない、化合物(V I I I)から直接化合物(I c)を得ることも出来る。この場合反応混合物のpHは、約4から約5とするのが好ましい。

上記、A法、B法、C法に記載の方法により得られる化合物(I a, I b, I c)を、種々のアシル化反応、アルキル化反応等の縮合反応あるいは酸化反応、
10 還元反応等、公知の反応に付すことにより、さらに誘導化することも出来る。このような反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことが出来る。

目的化合物および原料合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、
15 反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

このような保護基としては、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)に記載されているものが挙げられる。
20

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル基など)、フェニルカルボニル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、アリールオキシカルボニル基(例えば、フェニルオキシカルボニル基など)、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フタロイル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチ
25

ルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル基など)、フェニル基、トリチル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル基など)、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基(例えば、ベンジル基など)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル基など)、アリールオキシカルボニル基(例えば、フェニルオキシカルボニル基など)、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、ピラニル基、フラニル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~4個程度である。

保護基の除去は、公知またはWiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)などに記載されている方法、あるいはそれに準ずる方法により行うことができる。例えば、酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が利用できる。

上記の方法において化合物(I)が遊離化合物として得られる場合、常法に従って、例えば、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、

フマル酸、マレイン酸、酒石酸など）、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど）または有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN, N'-ジベンジルエチレンジアミンなど）などとの塩を生成させることもでき、化合物

（I）が塩の形態で得られる場合は、常法に従って、遊離の化合物または他の塩に変換することもできる。

また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば化合物（I）の塩として例示したものが用いられる。

このような方法により生成した本発明の化合物（I）は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。

化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法（例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシン

など)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM (トソー社製) あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液 (例、リン酸緩衝液)、有機溶媒 (例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど) を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB (ジエールサイエンス社製) などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段 (例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等) などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物 (I) が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸 (例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等) などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物 (I) がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

化合物 (I) またはその塩は、結晶であってもよい。

化合物（I）またはその塩の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物（I）またはその塩に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、5 融融体からの結晶化法などが挙げられる。

該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子（溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等）または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば濃縮法、徐冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成10 法、融剤法などが挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル15 等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N，N-ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水などが用いられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1：1ないし1：100（容積比））で混合して用いられる。

20 該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法などが挙げられる。

該「融融体からの結晶化法」としては、例えばノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯熔融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）などが挙げられる。

25 結晶化法の好適な例としては、化合物（I）またはその塩を20～120℃の温度下に、適当な溶媒（例、メタノール、エタノールなどのアルコール類など）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば0～50℃、好ましくは0～20℃）に冷却する方法などが挙げられる。

このようにして得られる本発明の結晶は、例えばろ過などによって単離することができる。

本明細書中、比旋光度 ($[\alpha]_D$) は、例えば旋光度計 (日本分光 (JASCO)、P-1030型旋光計 (No. AP-2)) 等を用いて測定される比旋光度を意味する。

本明細書中、融点は、例えば微量融点測定器 (ヤナコ、MP-500D型) またはDSC (示差走査熱量分析) 装置 (SEIKO, EXSTAR6000) 等を用いて測定される融点を意味する。

また、本明細書中、粉末X線回折によるピークは、例えば線源としてCu-K α 1線 (管電圧: 40KV; 管電流: 50mA) を用い、RINT2100型 (理学電気) 等を用いて測定されるピークを意味する。

一般に、融点および粉末X線回折によるピークは、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点または粉末X線回折によるピークと異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質 (例、融点、溶解度、安定性など) および生物学的性質 (例、体内動態 (吸収性、分布、代謝、排泄)、薬効発現など) に優れ、医薬として極めて有用である。

本発明の化合物 (I) またはその塩あるいはプロドラッグ (以下、本発明の化合物と略記する場合がある) は、カプサイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作用の他、優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用、ニューロキニンA受容体拮抗作用を有する。本発明の化合物は、毒性が低く、安全である。

従って、優れたサブスタンスP受容体拮抗作用、ニューロキニンA受容体拮抗作用等を有する本発明の化合物は、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど) に対して、以下のようなサブスタンスP関連疾患の安全な予防・治療薬として使用することができる。

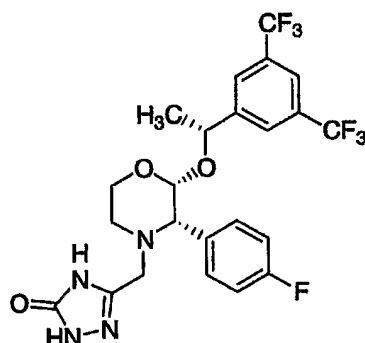
- (1) 下部尿路機能異常〔例えば、過活動膀胱、間質性膀胱炎、排尿異常（例えば、頻尿、尿失禁、過活動膀胱による切迫尿意、過活動膀胱を伴った低緊張性膀胱など）、骨盤内臓痛など〕
- (2) 消化器疾患〔例えば、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレ
5 アーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌（例えば、ヘリコバクター・ピロリなど）に
起因する異常（例えば、胃炎、胃潰瘍など）、胃癌、胃手術後障害、消化不良、
食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、
嘔吐、悪心など〕
- (3) 炎症性もしくはアレルギー性疾患〔例えば、炎症性腸疾患、アレルギー性
10 鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、皮膚炎、ヘルペ
ス、乾癬、気管支炎、喀痰、網膜症、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、
膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患など〕
- (4) 骨・関節疾患〔例えば、関節リウマチ（慢性関節リウマチ）、変形性関節
炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗鬆症、細胞などの異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化
15 症、骨減少症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎及びそれらの
類似疾患における関節組織の破壊など〕
- (5) 呼吸器疾患〔例えば、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺
塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、
慢性閉塞性肺疾患、咳など〕
- (6) 感染症〔H I V感染症、サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、
20 ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感
染症、カリニ肺炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵
襲性ブドウ球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳
症、敗血症、セプシス、重症セプシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、
25 トキシンショック症候群など〕
- (7) 癌〔例えば、原発性、転移性または再発性の、乳癌、前立腺癌、膵癌、胃
癌、肺癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌、肛門癌）、食道癌、十二指腸癌、頭頸部癌
（舌癌、咽頭癌、喉頭癌）、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝
臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮癌（子宮体癌、子宮頸癌）、卵巣癌、膀胱癌、皮膚

- 癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管腫、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、後天性免疫不全症候群（A I D S）に起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、子宮筋腫、骨芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、癌性の中皮腫瘍、
- 5 白血病などの腫瘍、ホジキン病など]
- （８）中枢神経疾患〔例えば、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、ダウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症（A L S）、ハンチントン舞踏病、糖尿病性ニューロパシー、多発性硬化症など）、精神疾患（例、統合失調症（精神分裂病）、うつ病、躁病、不安神経症、脅迫神経
- 10 症、恐慌性障害、てんかん、アルコール依存症、不安症状、不快精神状態など）、中枢および末梢神経障害（例、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、むち打ち症など）、記憶障害（例、老年期痴呆、健忘症、脳血管痴呆など）、脳血管障害（例、脳出血、脳梗塞等の障害及びその後遺症・合併症、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、
- 15 高血圧性脳症、脳血液関門の障害など）、脳血管障害の再発および後遺症（例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常など]
- （９）循環器疾患〔例えば、急性冠動脈症候群（例、急性心筋梗塞、不安定狭心症など）、末梢動脈閉塞症、レイノー病、バージャー病、冠動脈インターベン
- 20 ション（経皮的冠動脈形成術（P T C A）、アテレクトミー（D C A）、ステント留置等）後の再狭窄、冠動脈バイパス手術後の再狭窄、その他の末梢動脈におけるインターベンション（血管形成術、アテレクトミー、ステント留置等）及びバイパス手術後の再狭窄、虚血性心疾患（例、心筋梗塞、狭心症など）、心筋炎、間歇性跛行、ラクネ梗塞、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症など）、心
- 25 不全（急性心不全、うっ血性を含む慢性心不全）、不整脈、動脈硬化巣の進展、血栓症、高血圧症、高血圧性耳鳴り、低血圧症など]
- （１０）疼痛〔例えば、偏頭痛、神経痛など]

- (1 1) 自己免疫疾患〔例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病など〕
- (1 2) 肝疾患〔例えば、慢性を含む肝炎、肝硬変、間質性肝疾患など〕
- 5 (1 3) 膵疾患〔例えば、慢性を含む膵炎など〕
- (1 4) 腎疾患〔例えば、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症など〕
- (1 5) 代謝性疾患〔例えば、糖尿病（インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害など）、耐糖能異常、肥満、前立腺肥大症、性的機能不全など〕
- 10 (1 6) 内分泌疾患〔例えば、アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など〕
- (1 7) その他の疾患
- 15 (1) 移植片拒絶反応〔例えば、移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患など〕
- (2) 血液・血球成分の性状異常〔例えば、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、多発性骨髄症など〕
- 20 (3) 婦人科疾患〔例えば、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患など〕
- (4) 皮膚疾患〔例えば、ケロイド、血管腫、乾癬、掻痒など〕
- (5) 眼疾患〔例えば、緑内障、高眼圧症など〕
- (6) 耳鼻咽喉疾患〔例えば、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など〕
- 25 (7) 環境・職業性因子による疾患〔例えば、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など〕
- (8) 運動失調
- (9) 慢性疲労症候群

本発明の化合物は、タキキニン受容体拮抗剤、頻尿、尿失禁などの下部尿路機能異常改善剤やこれらの下部尿路異常の治療薬および過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎などの消化器疾患治療薬として特に有用である。

また、下記の化学構造式で示されるMK-869 (5-[[[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル]メチル]-1, 2-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン; アプレピタント (Aprepitant)) は、膀胱容量増大活性を有しており、上記の疾患に対する予防・治療剤として有用である。



10

本発明の化合物または上記MK-869を含む医薬製剤は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤などの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤、懸濁剤などの液剤のいずれであってもよい。

本発明の医薬製剤は、製剤の形態に応じて、例えば、混和、混練、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法で製造できる。なお、製剤の製造に関して、例えば日本薬局法製剤総則の各項などを参照できる。また本発明の医薬製剤は、有効成分と生体内分解性高分子化合物とを含む徐放剤に成形してもよい。該徐放剤の調製は、特開平9-263545号公報に記載の方法に準ずることができる。

本発明の医薬製剤において、本発明の化合物またはその塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の化合物を前記の医薬製剤として用いる場合、そのまま、或いは適宜の薬学的に許容され得る担体、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど）、希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水など）、必要に応じて添加剤（安定剤、保存剤、着色剤、香料、溶解助剤、乳化剤、緩衝剤、等張化剤など）など

5 により混合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形剤または注射剤などの液剤の形態で経口的または非経口的に投与することができる。

本発明の医薬製剤において、薬学的に許容され得る担体の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して約0～99.99重量%、好ましくは約1～90重量%、さらに好ましくは約10～90重量%程度である。

15 投与量は、本発明の化合物または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば、排尿異常の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり本発明の化合物として約0.005～50mg、好ましくは約0.05～10mg、さらに好ましくは約0.2～4mgを1～3回に分割投与できる。

20 本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物（I）またははその塩の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物（例、ヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウサギ、牛、豚等の哺乳動物）、投与目的により種々異なるが、例えば非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1～約100mgの化合物（I）またはその塩が投与製剤から放出されるようにすればよい。

25

本発明の化合物は、適宜、他の医薬活性成分と適量配合または併用して使用することもできる。

本発明の化合物と他の医薬活性成分とを併用することにより、

- (1) 本発明の化合物または他の医薬活性成分を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる。より具体的には、本発明の化合物と抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを併用した場合、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができるので、例えば、口渇等の副作用の軽減を図ることができる、
- (2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、
- (3) 本発明の化合物と作用機序が異なる他の医薬活性成分を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- 10 (4) 本発明の化合物と作用機序が異なる他の医薬活性成分を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- (5) 本発明の化合物と他の医薬活性成分とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

本発明の化合物と配合または併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する）として、例えば、以下のようなものが用いられる。

15

(1) 糖尿病治療剤

インスリン製剤〔例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体
20 (例、INS-1等) など〕、インスリン感受性増強剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェン
25 ホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）やその他のインスリン分泌促進剤（例、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1、ナテグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害

剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等）、 β 3アゴ
ニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、
AJ-9677、AZ40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチ
ド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻
5 害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファター
ゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT（sodium-glucose
c o t r a n s p o r t e r）阻害剤（例、T-1095等）等。

（2）糖尿病性合併症治療剤

アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレ
10 スタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、ミナルレ
スタット（ARI-509）、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、
NT-3等）、AGE阻害剤（例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチ
ン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド（ALT-766）、EXO-226
等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チオプリド
15 等）等。

（3）抗高脂血剤

コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シ
ンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタ
チンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤
20 あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィ
ブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）等。

（4）降圧剤

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプ
リル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン シ
25 レキセチル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジ
ピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等。

（5）抗肥満剤

中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテ
ルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、

フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、腓リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシ
5 ストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等。

(6) 利尿剤

キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベン
10 ンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等。

15 (7) 化学療法剤

アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシド等、
20 なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等。

(8) 免疫療法剤

微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、
25 遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)等、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等。

(9) 動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤

- プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、
- 5 脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等。
- 10 （10）消炎剤
- ステロイド剤（例、デキサメサゾン等）、ヒアルロン酸ナトリウム、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、メロキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ等）等。
- （11）その他
- 15 糖化阻害剤（例、ALT-711等）、神経再生促進薬（例、Y-128、VX853、prosaptide等）、中枢神経系作用薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、フロキセチン、パロキセチン、ドキセピンなどの抗うつ薬）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン、カルバマゼピン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-59
- 20 4）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、インドールアミン取り込み阻害薬（例、フロキセチン、パロキセチン）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、オピオイド受容体完全作動薬（例、ペンタゾシン）、オピオイド受容体部分作動薬（例、ブプレノルフィン、アクソマゾール）、 γ -アミノ酪酸（GABA）受容体作動薬、GABA取
- 25 り込み阻害薬（例、チアガビン）、 α_2 受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、プロテインキナーゼC阻害剤（例、LY-333531）、抗不安薬（例、ベンゾジアゼピン類）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）、ドーパミン受容体拮抗薬（例、ハロペリドール）、セロトニン受容体作動薬（例、

クエン酸タンドスピロン、スマトリプタン)、セロトニン受容体拮抗薬(例、塩酸シプロヘプタジン、オンダンセトロン)、セロトニン取り込み阻害薬(例、マレイン酸フルボキサミン、フロキセチン、パロキセチン)、セロトニンノルアドレナリン取り込み阻害薬(例、デュロキセチン、ベンラファキシン)、睡眠導入剤(例、トリアゾラム、ゾルピデム)、抗コリン剤、 α_1 受容体遮断薬(例、タムスロシン、アルフゾシン、セレドシン)、筋弛緩薬(例、バクロフェンなど)、カリウムチャンネル開口薬(例、ニコランジル)、カルシウムチャンネル遮断薬(例、ニフェジピン、ギャバペンチン)、アルツハイマー病予防・治療薬(例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン)、パーキンソン病治療薬(例、L-ドーパ)、多発性硬化症予防・治療薬(例、インターフェロン $\beta-1a$)、ヒスタミン H_1 受容体阻害薬(例、塩酸プロメタジン)、プロトンポンプ阻害薬(例、ランソプラゾール、オメプラゾール)、抗血栓薬(例、アスピリン、シロスタゾール)、NK-2受容体アンタゴニスト、HIV感染症治療薬(サキナビル、ジドブジン、ラミブジン、ネビラビン)、慢性閉塞性肺疾患治療薬(サルメテロール、チオトロピウムブロミド、シロミラスト)等。

抗コリン剤としては、例えば、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロペントラート、臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化メペンゾラート、フラボキサート、ピレンセビン、臭化イプラトピウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩(例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸フラボキサート、塩酸ピレンセビン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジンなど)などが用いられ、なかでも、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩(例、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジンなど)が好適である。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミンなど)なども使用することができる。

NK-2受容体アンタゴニストとしては、例えば、GR159897、GR149861、SR48968(sareduant)、SR144190、Y

M35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281などのピペリジン誘導体、RPR-106145などのペルヒドロイソインドール誘導体、SB-414240などのキノリン誘導体、ZM-253270などのピロロピリミジン誘導体、MEN11420 (nepadutant)、SCH217048、L-659877、PD-147714 (CAM-2291)、MEN10376、S16474などのプソイドペプチド誘導体、その他、GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627、またはそれらの塩などが挙げられる。

本発明の化合物と併用薬物とを配合または併用する医薬組成物には、(1) 本発明の化合物と併用薬物を含有する医薬組成物として単一に製剤化されたもの、(2) 本発明の化合物と併用薬物が別個に製剤化されたもののいずれも含まれる。以下、これらを総称して本発明の併用剤と略記する。

本発明の併用剤は、本発明の化合物および併用薬物の有効成分を、別々にあるいは同時に、そのまま若しくは薬学的に許容され得る担体などと混合し、上述した本発明の化合物を含む医薬製剤と同様の方法により製剤化することができる。

本発明の化合物および併用薬物を同時に含有する本発明の併用剤において、製剤全体に対する本発明の化合物および併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対してそれぞれ約0.01～99.9重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%程度である。

本発明の化合物および併用薬物を同時に含有する本発明の併用剤において、薬学的に許容され得る担体の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して約0～99.98重量%、好ましくは約1～90重量%、さらに好ましくは約10～90重量%程度である。

本発明の化合物および併用薬物を別々に含有する本発明の併用剤において、製剤全体に対する本発明の化合物および併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対してそれぞれ約0.01～99.9重量%、好

ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%程度である。

本発明の化合物および併用薬物を別々に含有する本発明の併用剤において、薬学的に許容され得る担体の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して約0～99.99重量%、好ましくは約1～90重量%、さらに好ましくは約10～90重量%程度である。

本発明の化合物または併用剤は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。

本発明の併用剤の一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。本発明の化合物および併用薬物として、それぞれの投与量は、副作用の問題とならない範囲で、特に限定されないが、1日当たり体重1kgあたり本発明の化合物として約0.005～50mg、好ましくは約0.05～10mg、さらに好ましくは約0.2～4mgを1～3回に分割投与できる。

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明の化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

実施例

以下に、参考例、実施例、製剤例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC (Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー) による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254を用い、展開溶媒として、
- 5 カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60 (70-230メッシュ) を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃の温度を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。
- 10 実施例、参考例における略号の意味は以下の通りである。
- LC : 液体クロマトグラフィー
- MS : 質量分析スペクトル
- M : 当該化合物の分子量
- ESI : エレクトロスプレーイオン化法
- 15 Rt : 保持時間
- Boc : tert-ブチルオキシカルボニル
- * : 相対配置
- N : 規定濃度
- NMR : 核磁気共鳴スペクトル
- 20 Hz : ヘルツ
- J : カップリング定数
- m : マルチプレット
- q : クワルテット
- t : トリプレット
- 25 d : ダブルレット
- s : シングレット
- br : ブロード
- dt : ダブル トリプレット
- brs : ブロード シングレット

- like : ~のようなもの、~に似た形状
- DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
- THF : テトラヒドロフラン
- DMSO : ジメチルスルホキシド
- 5 IPE : ジイソプロピルエーテル
- Et₂O : ジエチルエーテル
- MeOH : メチルアルコール
- EtOH : エチルアルコール
- DMA : N, N-ジメチルアセトアミド
- 10 HOBt · H₂O : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
- WSC · HCl : 1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩
- DEPC : シアノりん酸ジエチル
- 15 Et₃N : トリエチルアミン
- iPr₂NEt : エチルジイソプロピルアミン
- Boc₂O : 二炭酸ジ-tert-ブチル
- CDI : N, N'-カルボニルジイミダゾール
- DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン
- 20 実施例、参考例におけるLC-MSは以下の条件により測定した。
- LC-MSによる分析
- 測定機器 : ウォータース社 LC-MSシステム
- HPLC部 : アジレント社 HP1100
- MS部 : マイクロマス社 ZMD
- 25 HPLC条件
- カラム : CAPCELL PAK C18UG120、S-3 μm、1. 5 × 35 mm (資生堂)
- 溶媒 : A液 ; 0. 05%トリフルオロ酢酸含有水、B液 ; 0. 05%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液／B液＝90／10）、2.00分（A液／B液＝5／95）、2.75分（A液／B液＝5／95）、2.76分（A液／B液＝90／10）、3.60分（A液／B液＝90／10）

注入量：2 μ L、流速：0.5 mL/min、検出法：UV 220 nm

5 MS条件

イオン化法：ESI

LCによる分析

測定機器：島津製作所 CLASS-VPシステム

HPLC条件

10 カラム：Inertsil ODS-2、CAPCELL PAK C18 UG120、5 μ m、4.6 $\times$ 150 mm (GL Sciences Inc.)

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

15 グラジエントサイクル：0.00分（A液／B液＝70／30）、15.00分（A液／B液＝15／85）、15.01分（A液／B液＝5／95）、20.00分（A液／B液＝5／95）、20.01分（A液／B液＝70／30）、25.00分（A液／B液＝70／30）

注入量：10 μ L、流速：1.0 mL/min、検出法：UV 220 nm

20

実施例、参考例における分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。

機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC CombiPrep ODS-A S-5 μ m、50 $\times$ 200 mm

25 溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液／B液＝95／5）、1.00分（A液／B液＝95／5）、5.20分（A液／B液＝5／95）、6.40分

(A液/B液=5/95)、6.50分(A液/B液=95/5)、6.60分
(A液/B液=95/5)

流速: 25 mL/min、検出法: UV 220 nm

実施例 1

5 (3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン 塩酸塩

(工程 1)

1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタノール(5.00
g)をEt₂O(100 mL)に溶解し、室温下で水素化ナトリウム(155 m
10 g)を加えて30分間攪拌した。反応液に室温下でトリクロロアセトニトリル
(3.36 g)を加えて4時間攪拌の後、水を加えて分液した。得られた有機層
を飽和食塩水で洗浄して乾燥の後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:20)で分
離・精製することにより2, 2, 2-トリクロロエタンイミド酸 1-[3, 5
15 -ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル(7.5 g)が微黄色の油状物
として得られた。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.70 (3H, d, J=6.8 Hz), 6.
04-6.11 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.88 (2H, s),
8.40 (1H, s)

20 (工程 2)

公知の方法(WO 03/101964)によって合成した(3R*, 4S*)
-4-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチ
ル(555 mg)及び工程1で得られた化合物(1.21 g)をCH₂Cl₂
(20 mL)及びシクロヘキサン(40 mL)に溶解し、モレキュラーシーブズ
25 4A(5 g)を加えて5分間攪拌した。5~10℃下でトリフルオロメタンスル
ホン酸(300 mg)を加え、室温下で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水
及び酢酸エチルに注ぎ入れて攪拌、セライトろ過の後、分液した。得られた有機
層を飽和食塩水で洗浄して乾燥の後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をMeOH
(20 mL)及びTHF(20 mL)に溶解し、室温下でEt₃N(0.41

g)、次いで、 Boc_2O (0.44 g) を加えて、 40°C で30分間攪拌した。
 溶媒留去の後、酢酸エチルに溶解し、水、3% KHSO_4 水溶液及び飽和食塩水
 で洗浄した。乾燥及び溶媒留去の後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10) で分離・精製することにより低

5 極性化合物として (3R*, 4S*)-4-[(1S*)-1-[3, 5-ビス
 (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-
 カルボン酸 tert-ブチル (0.23 g) 及び高極性化合物として (3R*,
 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸

10 tert-ブチル (0.27 g) がそれぞれ無色油状物として得られた。

(工程3)

工程2で得られた (3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス
 (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-
 カルボン酸 tert-ブチル (0.27 g) を MeOH (15 mL) に溶解し、
 15 4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.5 mL) を加えて 65°C で30分間攪拌し
 た。減圧下で溶媒を留去することにより標題化合物 (230 mg) が白色粉末と
 して得られた。

MS (ESI+) : 418 (M-HCl+H)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.35 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$),
 20 1.85-1.95 (1H, m), 2.28-2.33 (1H, m), 3.06
 -3.26 (4H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.62 (1H,
 s), 4.72 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.11-7.22 (5H,
 m), 7.47 (2H, s), 7.85 (1H, s), 9.07 (2H, br)。

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 24.07, 24.97, 37.82,
 25 41.25, 42.07, 71.10, 72.55, 121.03 ($^3J_{\text{C-F}}=$
 3 Hz), 123.00 ($^1J_{\text{C-F}}=273\text{ Hz}$), 126.65, 126.8
 1, 127.37, 127.87, 129.94 ($^2J_{\text{C-F}}=32\text{ Hz}$), 13
 8.69, 146.25

実施例2

(3R*, 4S*)-4-[(1S*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン 塩酸塩

実施例1の工程2で得られた(3R*, 4S*)-4-[(1S*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.23g)をMeOH(15mL)に溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液(1.5mL)を加えて65℃で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより標題化合物(200mg)が白色粉末として得られた。

MS (ESI+): 418 (M-HCl+H)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.95 (3H, d, J=6.2Hz), 1.68-1.74 (1H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.11-3.26 (3H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.96 (1H, s), 4.41 (1H, q, J=6.3Hz), 7.31-7.41 (5H, m), 7.93 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.88 (2H, br)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 22.12, 26.52, 37.86, 41.41, 42.22, 52.55, 74.59, 121.04 (³J_{C-F}=3Hz), 123.21 (¹J_{C-F}=273Hz), 126.50, 127.00, 127.78, 128.09, 130.15 (²J_{C-F}=33Hz), 139.25, 147.82

実施例3

(3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-N-メチル-3-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例1で得られた化合物(70mg)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、iPr₂NEt(30mg)を加えて5分間攪拌の後、室温下でメチルイソシアネート(27mg)を加えて24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1N塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥の後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) で分離・精製することにより標題化合物 (38 mg) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 475 (M+H)

実施例 4

- 5 (3R*, 4S*)-4-[(1S*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-N-メチル-3-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 2 で得られた化合物を用い、実施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

- 10 MS (ESI+) : 475 (M+H)

実施例 5

(3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-N-エチル-3-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

- 15 実施例 1 で得られた化合物及びエチルイソシアネートを用い、実施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 489 (M+H)

実施例 6

- 20 N-[2-[(3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]アセトアミド

- 実施例 1 で得られた化合物 (100 mg) の DMF (5 mL) 溶液に N-アセチルグリシン (39 mg)、WSC·HCl (85 mg) 及び HOBt·H₂O (68 mg) を加え、室温下で iPr₂NEt (143 mg) を滴下した。15
25 時間攪拌の後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、3% KHSO₄ 水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) で分離・精製することにより標題化合物 (100 mg) が微黄色の油状物として得られた。

MS (ESI+) : 517 (M+H)

実施例 7

(3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニル-1-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン 塩酸塩

- 実施例 1 で得られた化合物 (730 mg) の DMF (10 mL) 溶液に 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (560 mg)、WSC·HCl (617 mg) 及び HOBt·H₂O (493 mg) を加え、室温下で iPr₂NEt (1.04 g) を滴下した。15 時間攪拌の後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、3% KHSO₄ 水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で分離・精製した。こうして得られた油状物を MeOH (20 mL) に溶解し、4N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えて 65°C で 30 分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより標題化合物 (230 mg) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 529 (M-HCl+H)

実施例 8

- (3R*, 4S*)-4-[(1S*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニル-1-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン 塩酸塩

実施例 2 で得られた化合物を用い、実施例 7 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 529 (M-HCl+H)

実施例 9

- (3R*, 4S*)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン

実施例 7 で得られた化合物及び酢酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 571 (M+H)

実施例 10

N- [2- [4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル] アセトアミド

実施例 7 で得られた化合物を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 628 (M+H)

10 実施例 11

1- [4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] アセトン 塩酸塩

実施例 7 で得られた化合物 (100 mg) の DMF (5 mL) 溶液に iPr_2NEt (230 mg) 加え、室温下で 1-ブロモアセトン (73 mg) を滴下した。3 時間攪拌の後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3 : MeOH = 20 : 1$) で分離・精製した後、塩酸塩とすることにより標題化合物 (26 mg) が微黄色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 585 (M-HCl+H)

実施例 12

[4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] 酢酸メチル 塩酸塩

実施例 7 で得られた化合物及び 1-ブロモ酢酸メチルを用い、実施例 11 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 601 (M-HCl+H)

実施例 13

[4-[[(3R*, 4S*) -4-[(1R*) -1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-1-イル]酢酸イソプロピル 塩酸塩

- 実施例7で得られた化合物及びブromo酢酸イソプロピルを用い、実施例11に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 629 (M-HCl+H)

実施例14

- 1-アセチル-4-[2-[(3R*, 4S*) -4-[(1R*) -1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]ピペラジン 塩酸塩

- 実施例1で得られた化合物(70mg)のDMF(5mL)溶液に iPr_2NEt (100mg)を加え、室温下で塩化クロロアセチル(21mg)を滴下した。15分間攪拌の後、反応液にヨウ化ナトリウム(70mg)及び1-アセチルピペラジン(99mg)を加え、40℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($CHCl_3 : MeOH = 20 : 1$)で分離・精製した後、塩酸処理することにより標題化合物(35mg)が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 586 (M-HCl+H)

- 20 実施例15

4-[2-[(3R*, 4S*) -4-[(1R*) -1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]ピペラジン-2-オン 塩酸塩

- 実施例1で得られた化合物及びピペラジン-2-オンを用い、実施例14に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 558 (M-HCl+H)

実施例16

N- [1- [2- [(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-1-
イル] -2-オキシエチル] ピペリジーン-4-イル] アセトアミド 塩酸塩

実施例1で得られた化合物及びN- (ピペリジーン-4-イル) アセトアミドを
5 用い、実施例14に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。
MS (ESI+) : 600 (M-HCl+H)

実施例17

1- [[4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-1-
10 イル] カルボニル] ピペリジーン-1-イル] カルボニル] イミダゾリジーン-2-
オン

実施例7で得られた化合物 (90mg) のDMF (5mL) 溶液にEt₃N
(161mg) 加え、室温下で塩化2-オキシイミダゾリジンカルボニル (48
mg) を添加した。30分間攪拌の後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチル
15 で抽出した。有機層を水、3%KHSO₄水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で
洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をIPE/ヘキサンで
結晶化することにより標題化合物 (65mg) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 641 (M+H)

実施例18

20 2- [4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (ト
リフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-1-イ
ル] カルボニル] ピペリジーン-1-イル] -N, N-ジメチルアセトアミド 塩
酸塩

実施例7で得られた化合物及び2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミドを
25 用い、実施例11に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。
MS (ESI+) : 614 (M-HCl+H)

実施例19

1- [2- [(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキシエチル] -4-イソプロピルピペラジン 塩酸塩

実施例1で得られた化合物及び1-イソプロピルピペラジンをを用い、実施例1
5 4に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 586 (M-2HCl+H)

実施例20

1- [2- [(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル]
10 -2-オキシエチル] ピペリジン-4-オール 塩酸塩

実施例1で得られた化合物及びピペリジン-4-オールを用い、実施例14に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 559 (M-HCl+H)

実施例21

15 1-アセチル-4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペラジン

実施例1で得られた化合物 (80mg) のDMF (5mL) 溶液にK₂CO₃ (74mg) を加え、室温下で公知の方法 (WO 03/101964) によって
20 合成した4-アセチルピペラジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニル (52mg) を添加した。135℃で4時間攪拌の後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、3%KHSO₄水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH=20:1) で分離・精製することにより
25 標題化合物 (50mg) が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 572 (M+H)

実施例22

N -[*trans*-4-[[(3*R**, 4*S**)-4-[(1*R**)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]アセトアミド

(工程1)

- 5 実施例1で得られた化合物(100mg)のDMF(5mL)溶液に*trans*-4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(81mg)、WSC·HCl(85mg)及びHOBt·H₂O(63mg)を加え、室温下で*i*Pr₂NEt(143mg)を滴下した。12時間攪拌の後、反応液に水を加え、析出した生成物をろ取することにより[*trans*-4-[[
- 10 4-[(3*R**, 4*S**)-4-[(1*R**)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]カルバミン酸 *tert*-ブチル(140mg)が白色粉末として得られた。

MS (ESI⁺): 643 (M+H)

- 15 (工程2)

工程1で得られた化合物(120mg)をMeOH(20mL)に溶解し、4*N*塩化水素/酢酸エチル溶液(2mL)を加えて65℃で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより*trans*-4-[[

20 4-[(3*R**, 4*S**)-4-[(1*R**)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシルアミン塩酸塩(108mg)が無色不定形として得られた。

MS (ESI⁺): 543 (M-HCl+H)

(工程3)

- 工程2で得られた化合物(108mg)のDMF(5mL)溶液にEt₃N
- 25 (189mg)加え、室温下で塩化アセチル(44mg)を滴下した。1時間攪拌の後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、3% KHSO₄水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=

20 : 1) で分離・精製の後、I P E で結晶化することにより標題化合物 (67 mg) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 585 (M+H)

実施例 23

- 5 N- [trans-4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] プロパンアミド

実施例 22 の工程 2 で得られた化合物及び塩化プロピオニルを用い、実施例 22 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

- 10 MS (ESI+) : 599 (M+H)

実施例 24

N- [trans-4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -2-メトキシアセトアミド

- 15 実施例 22 の工程 2 で得られた化合物 (72 mg) の DMF (5 mL) 溶液にメトキシ酢酸 (23 mg)、WSC · HCl (72 mg) 及び HOBt · H₂O (58 mg) を加え、室温下で iPr₂NEt (81 mg) を滴下した。3 時間攪拌の後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、3% KHSO₄ 水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。
- 20 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) で分離・精製の後、I P E で結晶化することにより標題化合物 (30 mg) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 615 (M+H)

実施例 25

- 25 N- [trans-4- [[(3R*, 4S*) -4- [(1R*) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -2-メチルプロパンアミド

実施例 22 の工程 2 で得られた化合物及び塩化イソブチリルを用い、実施例 22 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 613 (M+H)

実施例 26

N²-アセチル-N¹-[trans-4-[[(3R*, 4S*) -4-[(1R*) -1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3
5 -フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]グリシンアミ
ド

実施例 22 の工程 2 で得られた化合物及び N-アセチルグリシンを用い、実施
例 24 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 642 (M+H)

10 実施例 27

N-[trans-4-[[(3R*, 4S*) -4-[(1R*) -1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジ
ン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]-N'-メチル尿素

15 実施例 22 の工程 2 で得られた化合物及びメチルイソシアネートを用い、実施
例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 600 (M+H)

実施例 28

N'-[trans-4-[[(3R*, 4S*) -4-[(1R*) -1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジ
20 ン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]-N, N-ジメチル尿素

実施例 22 の工程 2 で得られた化合物及び塩化 N, N-ジメチルカルバモイル
を用い、実施例 17 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 614 (M+H)

実施例 29

25 Trans-4-[[(3R*, 4S*) -4-[(1R*) -1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1
-イル]カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸メチル

実施例 22 の工程 2 で得られた化合物及びクロロギ酸メチルを用い、実施例 1
7 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 601 (M+H)

実施例 30

(3R*, 4S*)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル) カルボニ
 ル]-4-[(1R*)-1-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニ
 5 ル] エトキシ]-3-(4-フルオロフェニル) ピペリジン
 (工程 1)

公知の方法 (WO 03/101964) によって合成した (3R*, 4S*)
 -3-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸
 t e r t -ブチルを用い、実施例 1 の工程 2 及び工程 3 に記載する方法と同様に
 10 反応・処理することにより (3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3, 5
 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-(4-フルオロフェ
 ニル) ピペリジン 塩酸塩が得られた。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物を用い、実施例 7 及び実施例 9 に記載する方法と同様
 15 に反応・処理することにより標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 589 (M+H)

実施例 31

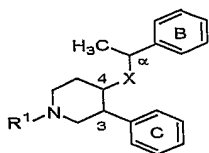
N-[t r a n s-4-[[(3R*, 4S*)-4-[(1R*)-1-[3,
 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-(4-フルオロ
 20 フェニル) ピペリジン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] アセトアミド

実施例 30 の工程 1 で得られた化合物を用い、実施例 22 に記載する方法と同
 様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 603 (M+H)

実施例 1 から実施例 31 に記載される化合物は以下の通りである (表 1 および
 25 2)。

表 1



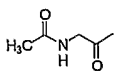
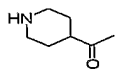
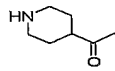
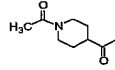
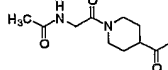
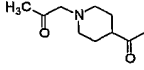
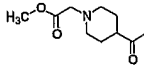
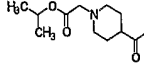
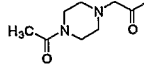
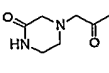
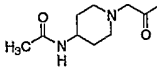
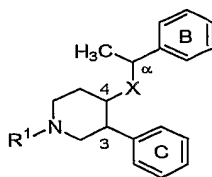
実施例 番号	立体化学	R ¹	X			付加物	MS (ESI)	
5	1	(3R*,4S*), α -R*	H	O			HCl	418
	2	(3R*,4S*), α -S*	H	O			HCl	418
	3	(3R*,4S*), α -R*	CH ₃ NHCO	O				475
10	4	(3R*,4S*), α -S*	CH ₃ NHCO	O				475
	5	(3R*,4S*), α -R*	C ₂ H ₅ NHCO	O				489
	6	(3R*,4S*), α -R*		O				517
15	7	(3R*,4S*), α -R*		O			HCl	529
	8	(3R*,4S*), α -S*		O			HCl	529
	9	(3R*,4S*), α -R*		O				571
20	10	(3R*,4S*), α -R*		O				628
	11	(3R*,4S*), α -R*		O			HCl	585
	12	(3R*,4S*), α -R*		O			HCl	601
25	13	(3R*,4S*), α -R*		O			HCl	629
	14	(3R*,4S*), α -R*		O			HCl	586
	15	(3R*,4S*), α -R*		O			HCl	558
	16	(3R*,4S*), α -R*		O			HCl	600

表 2

5



10

15

20

25

実施例 番号	立体化学	R¹	X	B	C	付加物	MS (ESI)
17	(3R*,4S*), α-R*		O				641
18	(3R*,4S*), α-R*		O			HCl	614
19	(3R*,4S*), α-R*		O			2HCl	586
20	(3R*,4S*), α-R*		O			HCl	559
21	(3R*,4S*), α-R*		O				572
22	(3R*,4S*), α-R*		O				585
23	(3R*,4S*), α-R*		O				599
24	(3R*,4S*), α-R*		O				615
25	(3R*,4S*), α-R*		O				613
26	(3R*,4S*), α-R*		O				642
27	(3R*,4S*), α-R*		O				600
28	(3R*,4S*), α-R*		O				614
29	(3R*,4S*), α-R*		O				601
30	(3R*,4S*), α-R*		O				589
31	(3R*,4S*), α-R*		O				603

実施例 3 2

(3 R, 4 S) - 4 - [(1 R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン 塩酸塩

[方法 1]

- 5 公知の方法 (WO 0 3 / 1 0 1 9 6 4) によって合成した (3 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを用い、実施例 1 の工程 2 及び工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 418 (M - HCl + H)

10 [方法 2]

(工程 1)

- 公知の方法 (WO 0 3 / 1 0 1 9 6 4) によって合成した (3 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3. 34 g) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1. 47 g) のピリジン (3
15 0 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、塩化 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル (5. 0 g) を 0℃ で加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で分離・
20 精製することにより (3 R, 4 S) - 4 - [[3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ] - 3 - フェニル - 1 - ピペリジンカルボン酸 tert - ブチル (6. 4 g) が無色油状物として得られた。

- ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1. 49 (9H, s), 1. 95 - 2. 20 (2H, m), 3. 10 - 3. 25 (2H, m), 3. 50 - 3. 80 (1H, br), 4. 00 - 4. 50 (2H, m), 5. 51 - 5. 53 (1H, m),
25 7. 18 - 7. 35 (5H, m), 8. 03 (1H, s), 8. 31 (2H, s)

(工程 2)

工程1で得られた化合物 (1.86 g) のトルエン (8 mL)、THF (2 mL) 及びピリジン (2 mL) 溶液に Tebbe 試薬 (0.5 M トルエン溶液、25 mL) を -78°C で加え、室温で 48 時間攪拌した。反応液を 0°C まで冷却した後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、不溶物をろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、Et₃N (0.75 mL) 及び Boc₂O (1.2 g) を室温で加え、14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=5：95) で分離・精製することにより (3R, 4S) - 4 - [[1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル] オキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.1 g) が淡黄色油状物として得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.48 (9H, s), 1.75-1.90 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.50-3.75 (1H, br), 3.90-4.50 (2H, m), 4.30 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.65 (1H, m), 4.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.20-7.34 (5H, m), 7.76 (1H, s) 7.84 (2H, s)

(工程3)

工程2で得られた化合物 (25 mg) 及び 10% パラジウム炭素 (250 mg) のエタノール (5 mL) 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下、 70°C で 30 分間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・ヘキサン=1：10) で分離・精製することにより、高極性化合物である (3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (20 mg) と低極性化合物である (3R, 4S) - 4 - [(1S) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (20 mg) が得られた。

ル) フェニル] エトキシ] - 3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5 mg) がそれぞれ淡黄色油状物として得られた。

(工程4)

5 工程3で得られた (3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例1の工程3に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 418 (M-HCl+H)

融点 : 169-171°C

10 $[\alpha]_D^{25} + 52.5^\circ$ (c 1.0, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.38 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.30-2.35 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.35 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.01-7.05 (2H, m), 7.16-7.26 (5H, m), 7.64 (1H, s), 9.

15 00-10.40 (2H, br)

実施例33

(3R, 4S) - 4 - [(1S) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3-フェニルピペリジン 塩酸塩

20 実施例32の方法2における工程3で得られた (3R, 4S) - 4 - [(1S) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例1の工程3に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 418 (M-HCl+H)

融点 : 150-152°C

25 $[\alpha]_D^{25} + 30.9^\circ$ (c 1.0, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 0.95 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.72 (1H, d like), 1.93 (1H, t like), 2.91 (1H, dt, $J=13.3$ and 2.5 Hz), 3.12 (1H, d like), 3.27 (1H, d like), 3.29 (1H, d, like),

3. 50 (1H, t, $J=13.4\text{ Hz}$), 3. 97 (1H, s like),
 4. 41 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 7. 32 (1H, t like), 7.
 35 (2H, d like), 7. 39 (2H, t like), 7. 93 (2
 H, s), 8. 01 (1H, s), 9. 19 (2H, br s)

5 実施例 34

3- [4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 ルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カ
 ルボニル] ピペリジン-1-イル] ジヒドロフラン-2 (3H) -オン 塩酸塩
 (保持時間小)

10 (工程 1)

実施例 32 で得られた化合物を実施例 7 に記載する方法と同様に反応・処理す
 ることにより (3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 ルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニル-1- (ピペリジン-4-イ
 ルカルボニル) ピペリジン 塩酸塩を合成した。

15 MS (ESI+) : 529 (M-HCl+H)

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物及び α -ブロモ- γ -ブチロラク톤を実施例 11 に
 記載する方法と同様に反応・処理し、得られたジアステレオ混合物をキラルカラ
 ムクロマトグラフィーによって精製した。保持時間小の分取画分を濃縮し、塩酸

20 処理することにより標題化合物 (44 mg) が得られた。

MS (ESI+) : 613 (M-HCl+H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : K r o m a s i l 5 C H I - T B B 20 mm I D $\times$ 250 mm L

溶媒 : ヘキサン/エタノール = 98/2

25 流速 : 13 mL/min

温度 : 20°C

検出法 : UV 220 nm

実施例 35

3-[4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-1-イル]ジヒドロフラン-2(3H)-オン 塩酸塩
(保持時間大)

- 5 実施例34の工程2に記載する保持時間大の分取画分を濃縮し、塩酸処理することにより標題化合物(25mg)が得られた。

MS (ESI+) : 613 (M-HCl+H)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム : Kromasil 5CH1-TBB 20mm ID × 250mm

10 L

溶媒 : ヘキサン/エタノール = 98/2

流速 : 13mL/min

温度 : 20°C

検出法 : UV 220nm

15 実施例36

(3R, 4S)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン

- 20 実施例34の工程1で得られた化合物を用い、実施例9に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 571 (M+H)

実施例37

(3R, 4S)-1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-4-[(1S)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン

25

実施例33で得られた化合物を用い、実施例7及び実施例9に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 571 (M+H)

実施例38

N- [2- [4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-
イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル] アセトアミド

実施例34の工程1で得られた化合物を用い、実施例10に記載する方法と同
5 様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 628 (M+H)

実施例39

(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
フェニル] エトキシ] -3-フェニル-1- [[1- (1H-テトラゾール-1
10 -イルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボニル] ピペリジン

実施例34の工程1で得られた化合物及び (テトラゾール-1-イル) 酢酸を
用い、実施例10に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 639 (M+H)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.35-1.46 (3H, m), 1.51
15 -2.21 (7H, m), 2.48-4.02 (9H, m), 4.28-4.6
9 (3H, m), 5.19-5.50 (1H, m), 7.01-7.34 (7H,
m), 7.65 (1H, s), 8.83-8.88 (1H, m)

[α]_D²⁵ +75.2° (c 1.0, MeOH)

実施例40

1- [[4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス (トリ
20 フルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル]
カルボニル] ピペリジン-1-イル] カルボニル] イミダゾリジン-2-オン

実施例34の工程1で得られた化合物を用い、実施例17に記載する方法と同
様に反応・処理することにより合成した。

25 MS (ESI+) : 641 (M+H)

実施例41

Trans-4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-
イル] カルボニル] シクロヘキシルアミン 塩酸塩

実施例 3 2 で得られた化合物を用い、実施例 2 2 の工程 1 及び工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 543 (M-HCl+H)

実施例 4 2

- 5 N-[trans-4-[[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-
1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] アセトアミド

実施例 4 1 で得られた化合物を用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

- 10 MS (ESI+) : 585 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +74.9^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 4 3

- N-[trans-4-[[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-
15 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] プロパンアミド

実施例 4 1 で得られた化合物及び塩化プロピオニルを用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 599 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +80.7^\circ$ (c 1.0, MeOH)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.00-1.30 (5H, m), 1.35
-1.45 (3H, m), 1.55-1.90 (5H, m), 2.00-2.2
5 (5H, m), 2.35-3.91 (7H, m), 4.30-4.50 (1H,
m)、4.55-4.70 (1H, m), 5.13-5.24 (1H, m), 7.
04-7.30 (7H, m), 7.63 (1H, s)

- 25 実施例 4 4

N-[trans-4-[[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-
1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] ブタンアミド

実施例 4 1 で得られた化合物及び塩化ブチリルを用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 613 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} + 76.1^\circ$ (c 1.0, MeOH)

5 実施例 4 5

N- [trans-4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジノー
1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -2-メチルプロパンアミド

実施例 4 1 で得られた化合物及び塩化イソブチリルを用い、実施例 2 2 の工程
10 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 613 (M+H)

実施例 4 6

N- [trans-4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジノー
15 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] シクロプロパンカルボキサミド

実施例 4 1 で得られた化合物及び塩化シクロプロパンカルボニルを用い、実施
例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 611 (M+H)

実施例 4 7

20 N- [trans-4- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジノー
1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N'-メチル尿素

実施例 4 1 で得られた化合物を用い、実施例 3 に記載する方法と同様に反応・
処理することにより合成した。

25 MS (ESI+) : 600 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} + 77.7^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 4 8

N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジノー
 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -2-フルアミド

実施例 4 1 で得られた化合物及びフラン-2-カルボン酸を用い、実施例 6 に
 5 記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 637 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +75.3^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 4 9

10 N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジノー
 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] メタンスルホンアミド

実施例 4 1 で得られた化合物及び塩化メタンスルホンを用い、実施例 2 2 の
 工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 621 (M+H)

15 $[\alpha]_D^{25} +75.7^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 5 0

N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジノー
 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] エタンスルホンアミド

20 実施例 4 1 で得られた化合物及び塩化エタンスルホンを用い、実施例 2 2 の
 工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 635 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +68.1^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 5 1

25 N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジノー
 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] チオフェン-2-カルボキサミド

実施例 4 1 で得られた化合物及びチオフェン-2-カルボン酸を用い、実施例
 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 653 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +75.7^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 5 2

N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
5 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-
1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -1H-ピロール-2-カルボキサミ
ド

実施例 4 1 で得られた化合物及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を用い、実
施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

10 MS (ESI+) : 636 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +76.2^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 5 3

1- [T r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-
15 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -1H-ピロール-2, 5-ジオン

実施例 4 1 で得られた化合物 (202mg)、無水マレイン酸 (59mg) 及
び Et₃N (0.1mL) のトルエン (5mL) 溶液を 90℃で 24 時間攪拌の
後、反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を無水酢酸 (3mL)
20 に溶解し、Et₃N (0.1mL) を加えた。100℃で 4 時間攪拌の後、反応
液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、
乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で分離・精製することにより、標題
化合物 (121mg) が無色不定形として得られた。

25 MS (ESI+) : 623 (M+H)

実施例 5 4

N- [c i s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-1-
イル] カルボニル] シクロヘキシル] アセトアミド

実施例 3 2 で得られた化合物及び *cis*-4-[*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸を用い、実施例 2 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 585 (M+H)

5 実施例 5 5

N-[*trans*-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル]-2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アセトアミド

- 10 実施例 4 1 で得られた化合物及び公知の方法 (Australian Journal of Chemistry, 32 巻, 161 頁, 1979 年) によって合成した (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) 酢酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

15 MS (ESI+) : 668 (M+H)

実施例 5 6

N-[*trans*-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-1-イル] カルボニル] シクロヘキシル]-2-(2, 5-ジオキソイミダゾリジーン-4-イル) アセトアミド

- 20 ジン-4-イル) アセトアミド
- 実施例 4 1 で得られた化合物及び公知の方法 (Journal of the American Chemical Society, 69 巻, 1382 頁, 1947 年) によって合成した (2, 5-ジオキソイミダゾリジーン-4-イル) 酢酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。
- 25 た。

MS (ESI+) : 683 (M+H)

実施例 5 7

N-[*trans*-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジーン-

1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]-2-(2-オキソピペリジン-1-イル)アセトアミド

実施例41で得られた化合物及び公知の方法 (Heterocycles, 55巻(10号), 1843頁, 2001年)によって合成した(2-オキソピペリジン-1-イル)酢酸を用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。MS (ESI+) : 682 (M+H)

実施例58

N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]-2-(1H-テトラゾール-1-イル)アセトアミド

実施例41で得られた化合物及び(1H-テトラゾール-1-イル)酢酸を用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 653 (M+H)

15 実施例59

N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]-5-クロロペンタンアミド

実施例41で得られた化合物及び塩化5-クロロバレリルを用い、実施例22の工程3に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 662 (M+H)

実施例60

N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]-2-(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセトアミド

実施例41で得られた化合物及び公知の方法 (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 12巻, 3175頁, 1988年)によって合成した(2, 5-ジオキソイ

ミダゾリジン-1-イル) 酢酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 683 (M+H)

実施例 6 1

- 5 Trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-
イル] カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸メチル

実施例 4 1 で得られた化合物及びクロロギ酸メチルを用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

- 10 MS (ESI+) : 601 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +71.2^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 6 2

- Trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-
15 イル] カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸エチル

実施例 4 1 で得られた化合物及びクロロギ酸エチルを用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 615 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} +70.7^\circ$ (c 1.0, MeOH)

- 20 実施例 6 3

N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ]-3-フェニルピペリジン-
1-イル] カルボニル] シクロヘキシル]-N'-エチル尿素

- 25 実施例 4 1 で得られた化合物及びエチルイソシアネートを用い、実施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 614 (M+H)

実施例 6 4

N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-
 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N' -プロピル尿素

実施例 41 で得られた化合物及びプロピルイソシアネートを用い、実施例 3 に
 5 記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 628 (M+H)

実施例 65

N- [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-
 10 1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N' -イソプロピル尿素

実施例 41 で得られた化合物及びイソプロピルイソシアネートを用い、実施例
 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 628 (M+H)

実施例 66

15 N' - [t r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-
 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-
 -1-イル] カルボニル] シクロヘキシル] -N, N-ジメチル尿素

実施例 41 で得られた化合物及び塩化N, N-ジメチルカルバモイルを用い、
 実施例 17 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

20 MS (ESI+) : 614 (M+H)

実施例 67

T r a n s-4- [[(3 R, 4 S) -4- [(1 R) -1- [3, 5-ビス
 (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジーン-1-
 イル] カルボニル] シクロヘキサノカルボン酸メチル

25 実施例 41 で得られた化合物及び公知の方法 (J o u r n a l o f M e d
 i c i n a l C h e m i s t r y, 47 巻 (9 号), 2318 頁, 2004
 年) によって合成した t r a n s-シクロヘキサノ-1, 4-ジカルボン酸モノ
 メチルを用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成
 した。

MS (ESI+) : 586 (M+H)

実施例 68

Trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス
(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-
5 イル]カルボニル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド
(工程 1)

実施例 67 で得られた化合物 (92 mg) の MeOH (3 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を加え、50℃で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 N 塩酸で中和した後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層
10 を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより粗 trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸が得られた。

(工程 2)

15 工程 1 で得られた化合物の THF (5 mL) 溶液に 40%メチルアミン水溶液 (0.032 mL) 及び DEPC (0.050 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で分離・精製すること
20 により、標題化合物 (58 mg) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 585 (M+H)

実施例 69

Trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス
(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-
25 イル]カルボニル]-N-エチルシクロヘキサンカルボキサミド

実施例 68 の工程 1 で得られた化合物及び 70%エチルアミン水溶液を用い、実施例 68 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 599 (M+H)

実施例 70

4-[[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸エチル

(工程1)

- 5 4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸エチル (1.7 g) 及び Et_3N (2.8 mL) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.4 g) を 0°C で加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で分離・精製することにより、4-[[[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸エチル (1.5 g) が白色粉末として得られた。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.27 (3H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.44 (2H, dq, $J=3.0, 12.0\text{ Hz}$), 1.98-2.09 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=12.0\text{ Hz}$), 3.67-3.83 (1H, m), 4.06-4.27 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.28-7.36 (2H, m), 8.21-8.30 (2H, m)

(工程2)

- 20 実施例32で得られた化合物 (166 mg) 及び Et_3N (0.8 mL) の THF (5 mL) 溶液に工程1で得られた化合物 (120 mg) を加え、室温で72時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取HPLCで分離・精製することにより、標題化合物 (180 mg) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 616 (M+H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +68.4^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例71

(3R, 4S) - N - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド

(工程 1)

- 5 実施例 32 で得られた化合物 (505 mg) 及び K_2CO_3 (240 mg) の DMF (10 mL) 溶液に公知の方法 (WO 03/101964) によって合成した 4 - (4 - ニトロフェノキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (380 mg) を加え、10.0°C で 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、
- 10 乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより粗 4 - [[(3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル] カルボニル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルが油状物として得られた。

(工程 2)

- 15 工程 1 で得られた化合物の 4N 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (2 mL) 溶液を室温で 14 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することにより粗 (3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニル - N - ピペリジン - 4 - イルピペリジン - 1 - カルボキサミド 塩酸塩が油状物として得られた。

- 20 (工程 3)

工程 2 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 586 (M+H)

実施例 72

- 25 (3R, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] - 3 - フェニル - N - (1 - プロピオニルピペリジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 7 1 の工程 2 で得られた化合物及び塩化プロピオニルを用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 600 (M+H)

5 実施例 7 3

N- [1- [[(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-4-イル] アセトアミド

(工程 1)

- 10 4-Boc-アミノピペリジン (2.0 g) 及び Et₃N (2.8 mL) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.4 g) を 0℃で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン =
- 15 1 : 1) で分離・精製することにより、4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニル (1.5 g) が白色粉末として得られた。

- ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.35-1.53 (11H, m), 1.98-2.13 (2H, br), 3.09 (2H, td, J=13.2, 39.3
- 20 Hz), 3.61-3.78 (1H, m), 4.11-4.28 (2H, m), 4.43-4.54 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.20-8.27 (2H, m)

(工程 2)

- 工程 1 で得られた化合物及び実施例 3 2 で得られた化合物を用い、実施例 7 1
- 25 の工程 1 に記載する方法と同様に反応・処理することにより粗 [1- [(3R, 4S) -4- [(1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-カルボニル] ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルが油状物として得られた。

(工程 3)

工程 2 で得られた化合物を用い、実施例 7 1 の工程 2 に記載する方法と同様に
 反応・処理することにより粗 1-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-
 [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピ
 ペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-4-アミン 塩酸塩が白色粉末
 5 として得られた。

(工程 4)

工程 3 で得られた化合物を用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に
 反応・処理することにより標題化合物が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 586 (M+H)

10 $[\alpha]_D^{25} + 69.1^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 7 4

N-[[1-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[[3, 5-ビス(トリフ
 ルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カ
 ルボニル]ピペリジン-4-イル]プロパンアミド

15 実施例 7 3 の工程 3 で得られた化合物及び塩化プロパノイルを用い、実施例 2
 2 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物が白色
 粉末として得られた。

MS (ESI+) : 600 (M+H)

実施例 7 5

20 N-[[4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[[3, 5-ビス(トリフ
 ルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カ
 ルボニル]フェニル]アセトアミド

(工程 1)

実施例 3 2 で得られた化合物及び 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ安
 25 息香酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより粗
 [4-[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[[3, 5-ビス(トリフルオロ
 メチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-カルボニル]
 フェニル]カルバミン酸 tert-ブチルが油状物として得られた。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物を用い、実施例 7 1 の工程 2 に記載する方法と同様に
 反応・処理することにより粗 (4-アミノフェニル) - [(3 R, 4 S) - 4 -
 [(1 R) - 1 - (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ)
 - 3-フェニルピペリジン-1-イル] メタノン 塩酸塩が白色粉末として得ら
 5 れた。

(工程 3)

工程 2 で得られた化合物を用い、実施例 2 2 の工程 3 に記載する方法と同様に
 反応・処理することにより標題化合物が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 579 (M+H)

10 実施例 7 6

4 - [[(3 R, 4 S) - 4 - [(1 R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロ
 メチル) フェニル] エトキシ] - 3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニ
 ル] ピペリジン-2, 6-ジオン

実施例 3 2 で得られた化合物及び公知の方法 (US 2 8 7 4 1 5 8) によって
 15 合成した 2, 6-ジオキソピペリジン-4-カルボン酸を用い、実施例 6 に記載
 する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 557 (M+H)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.36-1.44 (3H, m), 1.54
 -1.83 (1H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 2.56-2.9
 20 3 (5H, m), 3.03-4.02 (5H, m), 4.40 (1H, dq, J
 =6.0 and 27.0 Hz), 4.51-4.65 (1H, m), 7.0
 2-7.16 (2H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 7.65 (1H,
 s), 7.88-8.03 (1H, m)

[α]_D²⁵ +74.8° (c 1.0, MeOH)

25 実施例 7 7

4 - [[(3 R, 4 S) - 4 - [(1 R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロ
 メチル) フェニル] エトキシ] - 3-フェニルピペリジン-1-イル] カルボニ
 ル] - 1-メチルピペリジン-2, 6-ジオン

実施例 76 で得られた化合物 (79 mg) 及び Et₃N (0.040 mL) の
 アセトニトリル (5 mL) 溶液にヨウ化メチル (0.036 mL) を加え、8
 0℃で14時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣
 5 を分取HPLCで分離・精製することにより、標題化合物 (74 mg) が油状物
 として得られた。

MS (ESI+) : 571 (M+H)

実施例 78

5- [2- [(3R, 4S)-4- [(1R)-1- [3, 5-ビス (トリフル
 10 オロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2
 -オキソエチル] イミダゾリジン-2, 4-ジオン

実施例 32 で得られた化合物及び公知の方法 (Journal of the
 American Chemical Society, 69巻, 1382頁,
 1947年) によって合成した (2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)
 15 酢酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成し
 た。

MS (ESI+) : 558 (M+H)

実施例 79

(3R, 4S)-4- [(1R)-1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
 20 フェニル] エトキシ] -3-フェニル-1- (1H-テトラゾール-1-イルア
 セチル) ピペリジン

実施例 32 で得られた化合物及び1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-
 酢酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成し
 た。

25 MS (ESI+) : 528 (M+H)

実施例 80

5- [2- [(3R, 4S)-4- [(1R)-1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2

ーオキシエチル]ー2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-
オン

実施例32で得られた化合物及び公知の方法 (Australian Journal of Chemistry, 32巻, 161頁, 1979年) によつて合成した (5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) 酢酸を用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 543 (M+H)

実施例81

(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] -3-フェニル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルアセチル) ピペリジン

実施例32で得られた化合物及び ([1, 2, 4] トリアゾール-1-イル) 酢酸を用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 527 (M+H)

実施例82

(3R, 4S)-N-[(1R)-1-[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] フェニル] エチル] -3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩、および (3R, 4S)-N-[(1S)-1-[2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] フェニル] エチル] -3-フェニルピペリジン-4-アミン 塩酸塩 (ジアステレオ混合物)

(工程1)

公知の方法 (J. Labelled Cpd. Radiopharm., 43巻, 29-45頁, 2000年) によつて合成した2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル] ベンズアルデヒド (3.5g) のEt₂O (15mL) 及びTHF (25mL) 溶液に、1Mメチルマグネシウムブロミド/Et₂O溶液 (40mL) を-78℃で加え、室温で

2時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）で分離・精製することにより、1-〔2-メトキシ-5-〔5-（トリフルオロメチル）-1
5 H-テトラゾール-1-イル〕フェニル〕エタノール（2.9 g）が無色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 289 (M+H)

(工程2)

工程1で得られた化合物（2.9 g）のCH₂Cl₂（100 mL）溶液に、
10 モレキュラーシーブズ4A（5 g）及びPDC（ピリジニウムジクロメート）
（7.6 g）を加え、室温で14時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、セライトでろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）で分離・精製することにより、1-〔2-メトキシ-5-〔5-（トリフルオロメチル）-1H-テ
15 トラゾール-1-イル〕フェニル〕エタノン（1.7 g）が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 287 (M+H)

(工程3)

工程2で得られた化合物（0.68 g）、公知の方法（WO 03/10196
20 4）によって合成した（3R, 4S）-4-アミノ-3-フェニルピペリジイン-1-カルボン酸

tert-ブチル（1.3 g）及びEt₃N（1.0 mL）のCH₂Cl₂（40 mL）溶液に、1.5 M四塩化チタン／CH₂Cl₂（0.8 mL）溶液を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、NaBH₃
25 CN（0.45 g）のMeOH（8 mL）溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）で分離・精製することにより、（3R, 4S）-4-〔〔（1R）-1-〔2-メトキシ-5-〔5-（トリフ

ルオロメチル) - 1H-テトラゾール-1-イル] フェニル] エチル] アミノ] - 3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル及び (3R, 4S) - 4- [[(1S) - 1- [2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) - 1H-テトラゾール-1-イル] フェニル] エチル] アミノ] - 3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの混合物 (0.51 g) が
 5 無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.01 (3H $\times$ 1/2, d, $J=9.0$ Hz), 1.20 (3H $\times$ 1/2, d, $J=9.0$ Hz), 1.40-1.75 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.84-1.90 (1H, m), 2.
 10 84-3.04 (2H, m), 3.50-4.18 (5H, m), 3.73 (3H $\times$ 1/2, s), 3.89 (3H $\times$ 1/2, s), 6.87-7.36 (8H, m)

(工程4)

工程3で得られた化合物 (0.15 g) を MeOH (2 mL) に溶解し、4N
 15 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加えて 65°C で 30 分間攪拌した。
 減圧下で溶媒を留去することによりジアステレオ混合物である標題化合物 (0.14 g) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 447 (M-HCl+H)

実施例83

20 (3R, 4S) - 1- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) カルボニル] - N- [1- [2-メトキシ-5- [5- (トリフルオロメチル) - 1H-テトラゾール-1-イル] フェニル] エチル] - 3-フェニルピペリジン-4-アミン
 (保持時間小)

実施例82で得られた化合物 (150 mg)、1-アセチルピペリジン-4-
 25 カルボン酸 (80 mg)、HOBt $\cdot$ H₂O (68 mg) 及び Et₃N (87 μ L) の DMF (4 mL) 溶液にWSC $\cdot$ HCl (90 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、3% KHSO₄ 水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサ

ン＝5：1）で精製した後、得られたジアステレオ混合物をキラルカラムクロマトグラフィーによって精製した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより標題化合物（45mg）が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 600 (M+H)

5 $[\alpha]_D^{25} -12.7^\circ$ (c 0.2, MeOH)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK AD 50mm ID×500mm L

溶媒：ヘキサン／エタノール＝85／15

流速：80mL/min

10 温度：30℃

検出法：UV 254nm

実施例 84

(3R, 4S) - 1 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) カルボニル] - N - [1 - [2 - メトキシ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル] フェニル] エチル] - 3 - フェニルピペリジン - 4 - アミン
15 (保持時間大)

実施例 83 に記載する保持時間大の分取画分を濃縮することにより標題化合物（100mg）が得られた。

MS (ESI+) : 600 (M+H)

20 $[\alpha]_D^{25} -41.9^\circ$ (c 0.2, MeOH)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

カラム：CHIRALPAK AD 50mm ID×500mm L

溶媒：ヘキサン／エタノール＝85／15

流速：80mL/min

25 温度：30℃

検出法：UV 254nm

実施例 85

N - [[2 - [(3R, 4S) - 4 - [1 - [2 - メトキシ - 5 - (5 - トリフルオロメチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル] - フェニル] エチルアミノ]

－3－フェニルピペリジン－1－イル]－2－オキソエチル] アセトアミド (保持時間小)

- 実施例 8 2 で得られた化合物を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより得られたジアステレオ混合物が得られた。これをキラルカラムクロマトグラフィーによって精製した。保持時間小の分取画分を濃縮することにより標題化合物 (37 mg) が無色不定形として得られた。

MS (ESI+) : 546 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} + 50.4^\circ$ (c 0.14, MeOH)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

- 10 カラム : YMC-Pack ODS-A 30mm ID × 250mm L

溶媒 : アセトニトリル / 50mM $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 50 / 50$ (pH 8)

流速 : 20mL / min

温度 : 30°C

検出法 : UV 254nm

- 15 実施例 8 6

N-[[2- [(3R, 4S) -4- [1- [2-メトキシ-5- (5-トリフルオロメチル) -1H-テトラゾール-1-イル] -フェニル] エチルアミノ] -3-フェニルピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル] アセトアミド (保持時間大)

- 20 実施例 8 5 に記載する保持時間大の分取画分を濃縮することにより標題化合物 (35 mg) が得られた。

MS (ESI+) : 546 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} + 8.1^\circ$ (c 0.17, MeOH)

キラルカラムクロマトグラフィーによる精製条件

- 25 カラム : YMC-Pack ODS-A 30mm ID × 250mm L

溶媒 : アセトニトリル / 50mM $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 50 / 50$ (pH 8)

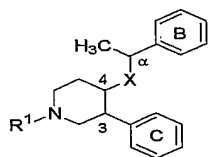
流速 : 20mL / min

温度 : 30°C

検出法 : UV 254nm

実施例 3 2 から実施例 8 6 に記載される化合物は以下の通りである（表 3 ～ 6）。

表 3



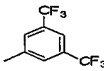
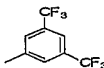
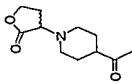
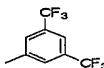
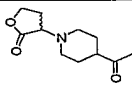
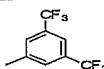
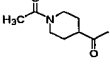
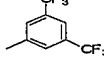
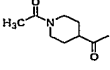
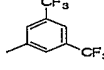
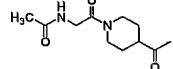
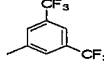
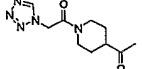
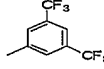
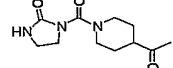
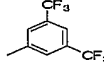
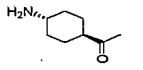
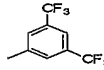
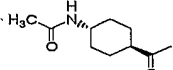
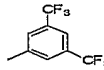
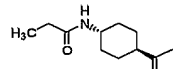
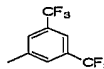
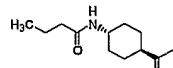
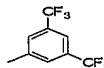
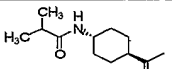
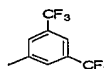
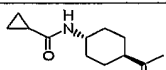
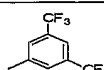
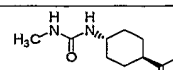
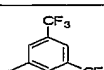
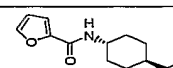
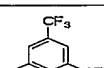
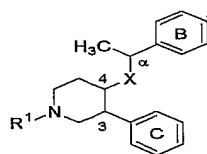
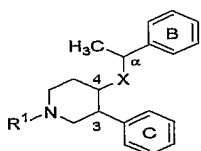
実施例 番号	立体化学	R ¹	X			付加物	MS (ESI)
5							
32	(3R,4S), α-R	H	O			HCl	418
33	(3R,4S), α-S	H	O			HCl	418
34	(3R,4S), α-R smaller Rt		O			HCl	613
35	(3R,4S), α-R larger Rt		O			HCl	613
36	(3R,4S), α-R		O				571
37	(3R,4S), α-S		O				571
38	(3R,4S), α-R		O				628
39	(3R,4S), α-R		O				639
40	(3R,4S), α-R		O				641
41	(3R,4S), α-R		O			HCl	543
42	(3R,4S), α-R		O				585
43	(3R,4S), α-R		O				599
44	(3R,4S), α-R		O				613
45	(3R,4S), α-R		O				613
46	(3R,4S), α-R		O				611
47	(3R,4S), α-R		O				600
48	(3R,4S), α-R		O				637
20							
25							

表 4



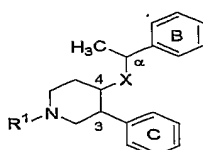
実施例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	付加物	MS (ESI)
5	(3R,4S), α-R		O				621
			O				635
			O				653
10	(3R,4S), α-R		O				636
			O				623
			O				585
15	(3R,4S), α-R		O				668
			O				683
			O				682
20	(3R,4S), α-R		O				653
			O				662
			O				683
25	(3R,4S), α-R		O				601
			O				615
			O				614
	(3R,4S), α-R		O				628
			O				628

表 5



实施例 番号	立体化学	R ¹	X			付加物	MS (ESI)
5	66	(3R,4S), α -R		O			614
	67	(3R,4S), α -R		O			586
	68	(3R,4S), α -R		O			585
10	69	(3R,4S), α -R		O			599
	70	(3R,4S), α -R		O			616
	71	(3R,4S), α -R		O			586
	72	(3R,4S), α -R		O			600
15	73	(3R,4S), α -R		O			586
	74	(3R,4S), α -R		O			600
	75	(3R,4S), α -R		O			579
20	76	(3R,4S), α -R		O			557
	77	(3R,4S), α -R		O			571
	78	(3R,4S), α -R		O			558
	79	(3R,4S), α -R		O			528
25	80	(3R,4S), α -R		O			543
	81	(3R,4S), α -R		O			527

表 6



5

実施例 番号	立体化学	R ¹	X			付加物	MS (ESI)
82	(3R,4S), α -RS	H	NH			HCl	447
83	(3R,4S), smaller Rt		NH				600
84	(3R,4S), larger Rt		NH				600
85	(3R,4S), smaller Rt		NH				546
86	(3R,4S), larger Rt		NH				546

10

実施例 8 7

- 15 1 - { 1 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ピペリジン - 4 - イル } ピロリジン - 2 - オン

(工程 1)

- 実施例 1 8 5 で得られた化合物 (1 . 0 g) および E t ₃ N (0 . 4 8 m L)
 20 の CH₂Cl₂ (1 5 m L) 溶液にクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (0 . 4 1 g) を 0 °C で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製することにより (3 R , 4
 25 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 4 - ニトロフェニル (1 . 0 7 g) が無色油状物として得られた。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物 (0 . 1 5 g) の K₂CO₃ (0 . 0 7 1 g) の DMF

- (5 mL) 溶液に公知の方法 (JP/59065071) により合成した 1-ペ
 ペリジーン-4-イルピロリジーン-2-オン (0.087 g) を加え、140℃で
 4時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を
 飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で
 5 留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：
 ヘキサン：メタノール=2：1：0.1) で精製することにより標題化合物 (0.
 13 g) が淡黄色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 612 (M+H)

実施例 88

- 10 1- {4- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジーン-1-イル) カ
 ルボニル] ピペラジーン-4-イル} ピロリジーン-2-オン

- 実施例 87 の工程 1 で得られた化合物及び 1-ピペラジーン-1-イルピロリジ
 ン-2-オンを用い、実施例 87 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理す
 15 ることにより合成した。

MS (ESI+) : 613 (M+H)

実施例 89

- 1- {4- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジーン-1-イル) カ
 20 ルボニル] ピペラジーン-1-イル} ピペリジーン-2-オン

実施例 87 の工程 1 で得られた化合物及び 1-ピペラジーン-1-イルピペリジ
 ン-2-オンを用い、実施例 87 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理す
 ることにより合成した。

MS (ESI+) : 627 (M+H)

25 実施例 90

- 4- {1- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジーン-1-イル) カ
 ルボニル] ピペリジーン-4-イル} モルホリン-3-オン

実施例 87 の工程 1 で得られた化合物及び公知の方法 (WO 2005/012297) により合成した 4-ピペラジン-4-イルモルホリン-3-オンを用い、実施例 87 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 628 (M+H)

5 実施例 91

(3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-1-{[4-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3-フェニルピペリジン

実施例 87 の工程 1 で得られた化合物及び公知の方法 (WO 2004/037810) により合成した 4-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)ピペリジンを用い、実施例 87 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 648 (M+H)

実施例 92

15 3-{1-[((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

実施例 87 の工程 1 で得られた化合物及び公知の方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 18, 2001, 2475-2480) により合成した 3-ピペリジン-4-イル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを用い、
20 実施例 87 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 614 (M+H)

実施例 93

25 3-{1-[((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1, 3-オキサジナン-2-オン

実施例 87 の工程 1 で得られた化合物及び公知の方法 (WO 2000/039114) により合成した 3-ピペリジン-4-イル-1, 3-オキサジナン-2

ーオンを用い、実施例 87 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 628 (M+H)

実施例 94

- 5 N- {1- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] ピペリジン-4-イル} メタンスルホンアミド

実施例 73 の工程 3 で得られた化合物 (0.10 g) 及び Et₃N (0.048 mL) の THF (5 mL) 溶液に塩化メタンスルホン (0.054 mL) を
10 0℃で加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取 HPLC で分離・精製することにより、標題化合物 (0.082 g) が白色結晶として得られた。

MS (ESI+) : 622 (M+H)

15 実施例 95

N- {1- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] ピペリジン-4-イル} -2-ヒドロキシアセトアミド

実施例 73 の工程 3 で得られた化合物 (0.18 g)、ヒドロキシ酢酸 (0.031 g)、HOBt · H₂O (0.073 g) 及び Et₃N (0.088 mL) の THF (5 mL) 溶液にWSC · HCl (0.096 g) を加え、室温で
20 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取 HPLC で分離・精製することにより、標題化
25 合物 (0.095 g) が無色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 602 (M+H)

実施例 96

N- {1- [((3 R, 4 S) -4- { (1 R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] ピペリジン-4-イル} -3-ヒドロキシプロパンアミド

- 実施例 73 の工程 3 で得られた化合物及び 3-ヒドロキシプロパン酸を用い、
5 実施例 95 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 616 (M+H)

実施例 97

- 4- [((3 R, 4 S) -4- { (1 R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニ
10 ル] ピペラジン-2-オン

(工程 1)

- ピペラジン-2-オン (2.05 g) および Et₃N (6.96 mL) の CH₂Cl₂ (25 mL) 溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (6.04 g) を
0℃で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで
15 抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥
後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を EtOH から結晶化させることに
より 3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニル (4.2 g)
が白色粉末として得られた。

- ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.46-3.60 (2H, m), 3.86
20 (2H, dt, J=27.0 and 6.0 Hz), 4.30 (2H, d, J
=27.0 Hz) 6.56 (1H, d, J=30.0 Hz), 7.33 (2H,
d, J=12.0 Hz), 8.24-8.33 (2H, m)

(工程 2)

- 工程 1 で得られた化合物及び実施例 185 で得られた化合物を用い、実施例 8
25 7 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物を合成
した。

MS (ESI+) : 544 (M+H)

実施例 98

4-[(3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-phenylpiperidine-1-yl]carbonyl]piperidine-2, 6-dione

(工程1)

- 5 N-(2-amino-2-oxoethyl)-N-[(4-nitrophenoxy)carbonyl]glycin methyl ester

公知の方法(WO/9600391)によって合成したN-(2-amino-2-oxoethyl)glycin methyl ester(1.0g)を用い、実施例91の工程1に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物を合成した。

- 10 (工程2)

工程1で得られた化合物及び実施例185で得られた化合物を用い、実施例87の工程2に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物を合成した。

MS(ESI+): 558 (M+H)

- 15 実施例99

(3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-N-[1-(methylsulfonyl)piperidine-4-yl]-3-phenylpiperidine-1-carboxamide

- 20 実施例71の工程2で得られた化合物を用い、実施例94に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS(ESI+): 622 (M+H)

実施例100

- 25 (3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-N-(1-lactylpiperidine-4-yl)-3-phenylpiperidine-1-carboxamide

実施例71の工程2で得られた化合物及び2-ヒドロキシプロパン酸を用い、実施例95に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS(ESI+): 616 (M+H)

実施例101

(3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - N - [1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) ピペリジーン - 4 - イル] - 3 - フェニルピペリジーン - 1 - カルボキサミド

- 実施例 71 の工程 2 で得られた化合物及び 3 - ヒドロキシプロパン酸を用い、
5 実施例 95 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 616 (M+H)

実施例 102

- 1 - {trans-4 - [((3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3, 5 -
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジーン -
10 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} ピペリジーン - 2 - オン
(工程 1)

- 実施例 41 で得られた化合物 (0.077 g) 及び Et₃N (0.037 mL) の DMA (5 mL) 溶液に塩化 4 - クロロブタノイル (0.051 mL) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、
15 溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取 HPLC で分離・精製することにより、N - {trans-4 - [((3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジーン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - クロロペンタンアミド (0.061 g) が無色油状物として得られた。
20

(工程 2)

- 工程 1 で得られた化合物 (0.091 g) の DMF (5 mL) 溶液に KO^tBu (0.037 g) を加え、70°C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食
25 塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取 HPLC で分離・精製することにより、標題化合物 (0.026 g) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 625 (M+H)

実施例 103

N- { t r a n s - 4 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 -
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジーン-
 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} - N - メチルアセトアミド

実施例 4 2 で得られた化合物 (0. 0 8 8 g) 及びヨウ化メチル (0. 0 4 0
 5 mL) の DMF (5 mL) 溶液に KO *t* - B u (0. 0 8 0 g) を加え、7 0 °C
 で 1 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機
 層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧
 下で留去した。得られた残渣を分取 H P L C で分離・精製することにより、標題
 化合物 (0. 0 5 7 g) が無色不定形として得られた。

10 MS (E S I +) : 5 9 9 (M + H)

実施例 1 0 4

N- { t r a n s - 4 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 -
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジーン-
 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} - 2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 -
 15 ジオキソ - 1, 3 - オキサゾリジーン - 3 - イル) アセトアミド

実施例 4 1 で得られた化合物 (0. 1 6 g)、公知の方法 (J. Am. Ch e
 m. S o c. , 7 0, 1 9 4 8, 1 0 2 1) によって合成した (5, 5 - ジメチ
 ル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - オキサゾリジーン - 3 - イル) 酢酸 (0. 0 5 8
 g) 及び E t ₃ N (0. 0 7 7 mL) の THF (5 mL) 溶液に D E P C (0.
 20 0 8 6 mL) を加え、室温で 1 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢
 酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗
 浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取 H P L C で分離・
 精製することにより、標題化合物 (0. 1 6 5 g) が無色不定形として得られた。

MS (E S I +) : 7 1 2 (M + H)

25 実施例 1 0 5

1 - { t r a n s - 4 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 -
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジーン-
 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} ピロリジーン - 2 - オン

実施例 4 1 で得られた化合物及び塩化 3-クロロプロパノイルを用い、実施例 1 0 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 611 (M+H)

実施例 1 0 6

- 5 N- { t r a n s - 4 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 -
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジーン-
1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - 2-ヒドロキシアセトアミド

実施例 4 1 で得られた化合物及び 2-ヒドロキシ酢酸を用い、実施例 1 0 4 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

- 10 MS (ESI+) : 601 (M+H)

実施例 1 0 7

N- { t r a n s - 4 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 -
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジーン-
1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - N-メチルプロパンアミド

- 15 実施例 4 3 で得られた化合物及びヨウ化メチルを用い、実施例 1 0 3 に記載する
方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 613 (M+H)

実施例 1 0 8

- 20 N- { t r a n s - 4 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 -
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジーン-
1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} - 3-ヒドロキシプロパンアミド

実施例 4 1 で得られた化合物及び 3-ヒドロキシプロパン酸を用い、実施例 1
0 4 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 615 (M+H)

- 25 実施例 1 0 9

N- { c i s - 4 - [((3 R , 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 -ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジーン-1-
イル) カルボニル] シクロヘキシル} プロパンアミド

実施例 41 で得られた化合物、cis-4-[[tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸及び塩化プロピオニルを用い、実施例 2 の工程 1～3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 599 (M+H)

5 実施例 110

N-{trans-4-[(3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} 尿素

実施例 41 で得られた化合物 (0.153 g) 及び Et₃N (0.074 mL) の THF (5 mL) 溶液に CDI (0.051 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。次いで、28%アンモニア水 (0.20 mL) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取 HPLC で分離・精製することにより、標題化合物 (0.040 g) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 586 (M+H)

実施例 111

trans-4-[(3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル]-N, N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド

実施例 68 の工程 1 で得られた化合物及びジメチルアミンを用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 599 (M+H)

実施例 112

(3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ}-3-フェニル-1-{[trans-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} ピペリジン

実施例 68 の工程 1 で得られた化合物及びピロリジンを用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 625 (M+H)

実施例 113

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニル-1- { [trans-4- (ピペリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} ピペリジン

実施例 68 の工程 1 で得られた化合物及びピペリジンを用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 639 (M+H)

実施例 114

trans-4- [((3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] シクロヘキサンカルボキサミド

実施例 68 の工程 1 で得られた化合物及び 28% アンモニア/エタノール溶液を用い、実施例 95 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 571 (M+H)

実施例 115

trans-4- [((3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] -N-メトキシシクロヘキサンカルボキサミド

実施例 68 の工程 1 で得られた化合物及び O-メチルヒドロキシルアミンを用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 601 (M+H)

実施例 116

trans-4- [((3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] -N-エトキシシクロヘキサンカルボキサミド

実施例 68 の工程 1 で得られた化合物及び O-エチルヒドロキシルアミンを用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 615 (M+H)

実施例 117

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3-フェニル - 1 - (ピペリジン - 4-イルカルボニル) ピペリジン 塩酸塩

- 5 実施例 185 で得られた化合物を用い、実施例 7 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 529 (M-HCl+H)

実施例 118

- 10 (3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 1 - { [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4-イル] カルボニル } - 3-フェニルピペリジン

実施例 117 で得られた化合物を用い、実施例 94 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 607 (M+H)

- 15 実施例 119

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3-フェニル - 1 - { [1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イルアセチル) ピペリジン - 4-イル] カルボニル } ピペリジン

- 20 実施例 117 で得られた化合物及び 1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル酢酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 638 (M+H)

- ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.36-1.46 (3H, m), 1.62-2.01 (5H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 2.68-3.43 (5H, m), 3.49-4.06 (4H, m), 4.28-4.70 (3H, m), 4.94-5.20 (2H, m), 7.01-7.34 (7H, m), 7.65 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.24 (1H, d, J=6.0 Hz)

[α]_D²⁵ +72.5° (c 1.0, MeOH)

実施例 120

5- (2- {4- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス
 (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-
 イル) カルボニル] ピペリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -2, 4-ジ
 5 ヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

実施例 117 で得られた化合物及び 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1,
 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と
 同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 654 (M+H)

10 実施例 121

(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
 フェニル] エトキシ} -3-フェニル-1- { [1- (1H-テトラゾール-5
 -イルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン

実施例 117 で得られた化合物及び 1H-テトラゾール-5-イル酢酸を用い、
 15 実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 639 (M+H)

実施例 122

(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
 フェニル] エトキシ} -3-フェニル-1- { [1- (1H-ピラゾール-1-
 20 イルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン

実施例 117 で得られた化合物及び 1H-ピラゾール-1-イル酢酸を用い、
 実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 637 (M+H)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.35-1.44 (3H, m), 1.60
 25 -1.85 (5H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.61-4.0
 9 (9H, m), 4.28-4.70 (3H, m), 4.90-5.14 (2H,
 m), 6.29-6.36 (1H, m), 7.01-7.32 (7H, m), 7.
 48-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, s)

[α]_D²⁵ +75.0° (c 1.0, MeOH)

実施例 1 2 3

5 5- (2- {4- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス
 (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-
 イル) カルボニル] ピペリジン-1-イル} -2-オキソエチル) イミダゾリジ
 ン-2, 4-ジオン

実施例 1 1 7 で得られた化合物及び (2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-
 イル) 酢酸を用い、実施例 1 0 4 に記載する方法と同様に反応・処理すること
 より合成した。

MS (ESI+) : 669 (M+H)

10 実施例 1 2 4

(6R) -6- [((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (ト
 リフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イ
 ル) カルボニル] ジヒドロピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

15 実施例 1 8 5 で得られた化合物 (0. 504 g)、N²- (tert-ブトキ
 シカルボニル) -D-アスパラギン (0. 239 g)、HOBt · H₂O (0.
 200 g) 及び Et₃N (0. 238 mL) の THF (10 mL) 溶液に WS
 C · HCl (0. 248 g) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加
 え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び
 飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を 1 % ト
 20 リフルオロ酢酸/アセトニトリル溶液で処理し、分取 HPLC で分離・精製する
 ことにより、標題化合物 (0. 121 g) が無色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 558 (M+H)

実施例 1 2 5

25 2- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメ
 チル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -2-オキ
 ソエタノール

実施例 1 8 5 で得られた化合物を用い、実施例 9 5 に記載する方法と同様に反
 応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 476 (M+H)

実施例 1 2 6

1-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-オール

- 5 実施例 1 8 5 で得られた化合物及び 2-ヒドロキシプロパン酸を用い、実施例 9 5 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 490 (M+H)

実施例 1 2 7

- 10 (2S)-1-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-オール

実施例 1 8 5 で得られた化合物及び (2S)-2-ヒドロキシプロパン酸を用い、実施例 9 5 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 490 (M+H)

- 15 実施例 1 2 8

1-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-オール

- 20 実施例 1 8 5 で得られた化合物及び 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を用い、実施例 9 5 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 504 (M+H)

実施例 1 2 9

- 25 3-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン-1-オール

実施例 1 8 5 で得られた化合物及び 3-ヒドロキシプロパン酸を用い、実施例 9 5 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 490 (M+H)

実施例 1 3 0

[2-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-1-イル)-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチル

実施例185で得られた化合物及びN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンを用い、実施例95に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 575 (M+H)

実施例131

N-[2-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-1-イル)-2-オキソエチル]メタンスルホンアミド

(工程1)

実施例130で得られた化合物を用い、実施例1の工程3に記載する方法と同様に反応・処理することにより[2-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-1-イル)-2-オキソエチル]アミン塩酸塩を合成した。

(工程2)

工程1で得られた化合物を用い、実施例99に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 553 (M+H)

実施例132

N-[2-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-1-イル)-2-オキソエチル]アセトアミド

実施例185で得られた化合物を用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 517 (M+H)

実施例133

[2-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-1, 1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチル

- 5 実施例185で得られた化合物及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルアラニンを用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 603 (M+H)

実施例134

- 10 1-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン 塩酸塩

実施例133で得られた化合物を用い、実施例1の工程3に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 503 (M-HCl+H)

15 実施例135

N-[(1S)-2-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-1-(1H-イミダゾール-5-イルメチル)-2-オキソエチル]アセトアミド

- 20 実施例185で得られた化合物及び(3S)-3-(アセチルアミノ)-4-(1H-イミダゾール-5-イル)ブタン酸一水和物を用い、実施例104に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 597 (M+H)

実施例136

- 25 {(1R)-3-アミノ-1-[2-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3-オキソプロピル}カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 185 で得られた化合物及び (3R) - 5 - アミノ - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - オキソペンタン酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 632 (M+H)

5 実施例 137

(3R) - 3 - (アセチルアミノ) - 4 - ((3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタンアミド

10 実施例 185 で得られた化合物及び (3R) - 3 - (アセチルアミノ) - 5 - アミノ - 5 - オキソペンタン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 574 (M+H)

実施例 138

15 (3S) - 3 - (アセチルアミノ) - 4 - ((3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタンアミド

実施例 185 で得られた化合物及び (3S) - 3 - (アセチルアミノ) - 5 - アミノ - 5 - オキソペンタン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

20 MS (ESI+) : 574 (M+H)

実施例 139

[3 - ((3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル] カルバミン酸 tert - ブチル

25 実施例 185 で得られた化合物及び N - (tert - ブトキシカルボニル) - β - アラニンを用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 589 (M+H)

実施例 140

3-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン-1-アミン 塩酸塩

実施例 139 で得られた化合物を用い、実施例 1 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 489 (M-HCl+H)

実施例 141

N-[3-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル]アセトアミド

実施例 185 で得られた化合物及び N-アセチル-β-アラニンを用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 531 (M+H)

実施例 142

N-[3-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル]プロパンアミド

実施例 140 で得られた化合物及び塩化プロピオニルを用い、実施例 22 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 545 (M+H)

実施例 143

3-[3-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン

(工程 1)

実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (Egyptian Journal of Chemistry (1972), 15 (1), 11-21) によって合成した 3-(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)プロパン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理するこ

とにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 589 (M+H)

実施例 144

N- [3- ((3R, 4S)-4- { (1R)-1- [3, 5-ビス (トリフル
5 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
-オキソプロピル] メタンスルホンアミド

実施例 140 で得られた化合物及び塩化メタンスルホニルを用い、実施例 22
の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 567 (M+H)

10 実施例 145

1- [3- ((3R, 4S)-4- { (1R)-1- [3, 5-ビス (トリフル
オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
-オキソプロピル] ピロリジン-2, 5-ジオン

15 実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (J. Am. Chem. So
c., 71, 1948, 1251) によって合成した 3- (2, 5-ジオキソピ
ロリジン-1-イル) プロパン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に
反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 571 (M+H)

実施例 146

20 1- [3- ((3R, 4S)-4- { (1R)-1- [3, 5-ビス (トリフル
オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
-オキソプロピル] ピペリジン-2, 6-ジオン

25 実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (Pharmaceutica
l Research (1984), (6), 267-9) によって合成した
3- (2, 6-ジオキソピペリジン-1-イル) プロパン酸を用い、実施例 10
4 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 585 (M+H)

実施例 147

N- [3- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
 -オキソプロピル] -N-イソプロピル尿素

実施例 140 で得られた化合物及びイソプロピルイソシアネートを用い、実施
 5 例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 574 (M+H)

実施例 148

N- [3- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
 10 -オキソプロピル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

実施例 140 で得られた化合物及び塩化ピバロイルを用い、実施例 3 に記載す
 る方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 573 (M+H)

実施例 149

15 N- [3- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
 -オキソプロピル] -4-クロロブタンアミド

実施例 140 で得られた化合物及び塩化 3-クロロプロパノイルを用い、実
 施例 102 の工程 1 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

20 MS (ESI+) : 594 (M+H)

実施例 150

1- [3- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
 -オキソプロピル] ピロリジン-2-オン

25 実施例 149 で得られた化合物を用い、実施例 102 の工程 2 に記載する方法
 と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 557 (M+H)

実施例 151

N' - [3 - ((3R, 4S) - 4 - {(1R) - 1 - [3, 5-ビス(トリフル
 ルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン-1-イル) -
 3-オキソプロピル] -N, N-ジメチル尿素

実施例 140 で得られた化合物及び N, N-ジメチルカルバミン酸クロリドを
 5 用い、実施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 560 (M+H)

実施例 152

[4 - ((3R, 4S) - 4 - {(1R) - 1 - [3, 5-ビス(トリフルオロ
 メチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン-1-イル) - 4-オ
 10 キソブチル] カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 185 で得られた化合物及び 4 - [(tert-ブトキシカルボニル)
 アミノ] ブタン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理する
 ことにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 603 (M+H)

15 実施例 153

4 - ((3R, 4S) - 4 - {(1R) - 1 - [3, 5-ビス(トリフルオロメ
 チル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン-1-イル) - 4-オキ
 ソブタン-1-アミン 塩酸塩

実施例 152 で得られた化合物を用い、実施例 1 の工程 3 に記載する方法と同
 20 様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 503 (M-HCl+H)

実施例 154

N - [4 - ((3R, 4S) - 4 - {(1R) - 1 - [3, 5-ビス(トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン-1-イル) - 4
 25 -オキソブチル] アセトアミド

実施例 153 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 3 に記載する方法と
 同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 545 (M+H)

実施例 155

N- [4- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -4
 -オキソブチル] プロパンアミド

実施例 153 で得られた化合物及び塩化プロピオニルを用い、実施例 22 の工
 5 程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 559 (M+H)

実施例 156

N- [4- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -4
 10 -オキソブチル] メタンスルホンアミド

実施例 153 で得られた化合物及び塩化メタンスルホニルを用い、実施例 22
 の工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 581 (M+H)

実施例 157

15 2- [3- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
 -オキソプロピル] ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例 185 で得られた化合物及び 3- [1- (tert-ブトキシカルボニ
 ル) ピロリジン-2-イル] プロパン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と
 20 同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 643 (M+H)

実施例 158

(3R, 4S) -1- [3- (1-アセチルピロリジン-2-イル) プロパノイ
 ル] -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]
 25 エトキシ} -3-フェニルピペリジン

(工程 1)

実施例 157 で得られた化合物を、実施例 1 の工程 3 に記載する方法と同様に
 反応・処理することにより、(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-

ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニル-1- (3-
ピロリジン-2-イルプロパノイル) ピペリジンを合成した。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 3 に記載する方法と同様に
5 反応・処理することにより合成した。

MS (ESI+) : 585 (M+H)

実施例 159

[5- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロ
メチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -5-オ
10 キソペンチル] カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 185 で得られた化合物及び 4- [(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ] ペンタン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理す
ることにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 617 (M+H)

15 実施例 160

5- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメ
チル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -5-オキ
ソペンタン-1-アミン 塩酸塩

実施例 159 で得られた化合物を用い、実施例 1 の工程 3 に記載する方法と同
20 様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 517 (M-HCl+H)

実施例 161

N- [5- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -5
25 -オキシペンチル] アセトアミド

実施例 160 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 3 に記載する方法と
同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 559 (M+H)

実施例 162

4-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-phenylpiperidin-1-yl)-4-oxobutanoic acid methyl ester

- 5 実施例 185 で得られた化合物及び 4-メトキシ-4-オキソブタン酸を用い、
実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 532 (M+H)

実施例 163

- 10 4-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-phenylpiperidin-1-yl)-4-oxobutanoic acid

- 実施例 162 で得られた化合物 (0.82 g) の MeOH (10 mL) 溶液に 2N 水酸化カリウム (10 mL) を加え、50℃で 14 時間攪拌した。反応液に塩酸を加え酸性にした後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水
15 で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を分取 HPLC で分離・精製することにより、標題化合物 (0.67 g) が無色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 518 (M+H)

実施例 164

- 20 4-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-phenylpiperidin-1-yl)-4-oxobutanamide

- 実施例 185 で得られた化合物及び 4-アミノ-4-オキソブタン酸を用い、
実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成
25 した。

MS (ESI+) : 517 (M+H)

実施例 165

4-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-phenylpiperidin-1-yl)-N-methyl-4-oxobutanamide

5 実施例163で得られた化合物および40%メチルアミン/メタノール溶液を用い、実施例104に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 531 (M+H)

実施例166

10 (3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-1-(4-oxo-4-piperidin-1-ylbutanoyl)-3-phenylpiperidine

実施例163で得られた化合物およびピロリジンを用い、実施例104に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 571 (M+H)

15 実施例167

1-[(3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-phenylpiperidin-1-yl]cyclopropanecarboxamide

20 実施例185で得られた化合物及び1-(アミノカルボニル)シクロプロパンカルボン酸を用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 529 (M+H)

実施例168

25 2-[(1E)-3-((3R, 4S)-4-{(1R)-1-[3, 5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-phenylpiperidin-1-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]pyridine

実施例185で得られた化合物及び(2E)-3-pyridin-2-ylacrylic acid 塩酸塩を用い、実施例6に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 549 (M+H)

実施例 169

2- [3- ((3R, 4S)-4- { (1R)-1- [3, 5-ビス (トリフル
 5 -オキシプロピル] ピリジン

実施例 185 で得られた化合物及び 3-ピリジン-2-イルプロパン酸 塩酸
 塩を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化
 合物を合成した。

MS (ESI+) : 551 (M+H)

10 実施例 170

5- [3- ((3R, 4S)-4- { (1R)-1- [3, 5-ビス (トリフル
 オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
 -オキシプロピル] イミダゾリジン-2, 4-ジオン

15 実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (J. Am. Chem. So
 c., 66, 1944, 650) によって合成した 3- (2, 5-ジオキシイミ
 ダゾリジン-4-イル) プロパン酸を用い、実施例 6 に記載する方法と同様に反
 応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 572 (M+H)

実施例 171

20 (3R, 4S)-4- { (1R)-1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
 フェニル] エトキシ} -3-フェニル-1- [(2E)-3- (3-チエニル)
 プロパー 2-エノイル] ピペリジン

25 実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (US 6177443) によっ
 て合成した (2E)-3- (3-チエニル) アクリル酸を用い、実施例 104 に
 記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 554 (M+H)

実施例 172

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3 - フェニル - 1 - [3 - (3-チエニル) プロパノイル] ピペリジン

実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (US 6313312) によって合成した 3 - (3-チエニル) プロパン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 556 (M+H)

実施例 173

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 1 - [(2E) - 3 - (2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル) プロパー-2-エノイル] - 3 - フェニルピペリジン

(工程 1)

2-エチル-1H-イミダゾール-5-カルボアルデヒドを用い、実施例 179 の工程 1 および工程 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、(2E) - 3 - (2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル) アクリル酸を合成した。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物及び実施例 185 で得られた化合物を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 566 (M+H)

実施例 174

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 1 - [3 - (2-フリル) プロパノイル] - 3 - フェニルピペリジン

実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (US 6710190) によって合成した 3 - (2-フリル) プロパン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 540 (M+H)

実施例 175

(3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 1 - [3 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパノイル] - 3 - フェニルピペリジン

(工程 1)

- 5 2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボアルデヒドを用い、実施例 1 7 9 の工程 1 ~ 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、3 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸を合成した。

(工程 2)

- 10 工程 1 で得られた化合物及び実施例 1 8 5 で得られた化合物を用い、実施例 1 0 4 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 568 (M+H)

実施例 1 7 6

- 15 (3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3 - フェニル - 1 - [(2 E) - 3 - (1 H - ピロール - 2 - イル) プロパー 2 - エノイル] ピペリジン

実施例 1 8 5 で得られた化合物及び公知の方法 (Chem. Pharm. Bull., 37, 3, 1989, 684-687) によって合成した (2 E) - 3 - (1 H - ピロール - 2 - イル) アクリル酸を用い、実施例 1 0 4 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

- 20 MS (ESI+) : 537 (M+H)

実施例 1 7 7

(3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3 - フェニル - 1 - [(2 E) - 3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) プロパー 2 - エノイル] ピペリジン

- 25 実施例 1 8 5 で得られた化合物及び公知の方法 (US 4154834) によって合成した (2 E) - 3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) アクリル酸を用い、実施例 1 0 4 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 555 (M+H)

実施例 178

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3-フェニル - 1 - [3 - (1, 3-チアゾール - 2-イル) プロパノイル] ピペリジン

- 5 実施例 185 で得られた化合物及び公知の方法 (US 2002/77329) によって合成した 3 - (1, 3-チアゾール - 2-イル) プロパン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 557 (M+H)

10 実施例 179

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 1 - [3 - (1-メチル - 1H-イミダゾール - 2-イル) プロパノイル] - 3-フェニルピペリジン

(工程 1)

- 15 ジエチルホスホ酢酸エチル (6.5 mL) の THF (70 mL) 溶液に、0°C で水素化ナトリウム (1.97 g、60% 油性) を加え、30 分間攪拌した。次いで、1-メチル - 1H-イミダゾール - 2-カルボアルデヒド (3.0 g) の THF (70 mL) 溶液を加えた後、0°C で 2 時間攪拌した。反応液を水に加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、
20 溶媒を減圧下で留去することにより粗 (2E) - 3 - (1-メチル - 1H-イミダゾール - 2-イル) アクリル酸メチルエステル (4.6 g) が無色油状物として得られた。

- ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.33 (3H, t, J=6.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=6.0 Hz), 6.81 (1
25 H, d, J=15.0 Hz), 6.97 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=15. Hz)

(工程 2)

工程 1 で得られた粗生成物 (4.6 g) の MeOH (150 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (1.5 g) を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 24 時

間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下で濃縮することにより粗 3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン酸（2.6 g）が無色油状物として得られた。

（工程 3）

- 5 工程 2 で得られた化合物（2.6 g）の MeOH（30 mL）溶液に 2 N 水酸化カリウム水溶液（8 mL）を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を塩酸で酸性とした後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより粗 3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）アクリル酸（1.2 g）が無色油状物として得られた。

10 （工程 4）

工程 3 で得られた化合物及び実施例 185 で得られた化合物を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS（ESI⁺）：554（M+H）

実施例 180

- 15 3-（（3R, 4S）-4- {（1R）-1- [3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリル

実施例 185 で得られた化合物及びシアノ酢酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

- 20 MS（ESI⁺）：485（M+H）

実施例 181

4-（（3R, 4S）-4- {（1R）-1- [3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル）-4-オキソブタンニトリル

- 25 実施例 185 で得られた化合物及び 3-シアノプロパン酸を用い、実施例 104 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS（ESI⁺）：499（M+H）

実施例 182

3- [3- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -3
-オキソプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン

実施例181で得られた化合物 (0.35 g) のDMSO (5 mL) 溶液に、
5 50%ヒドロキシアミン水溶液 (5 mL) および炭酸水素ナトリウム (0.07
5 g) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、生成物を酢酸
エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去
した。得られた残渣のTHF (5 mL) 溶液にCDI (0.126 g) 及びDB
U (0.11 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えた後、
10 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を
減圧下で留去した。分取HPLCで分離・精製することにより、標題化合物 (0.
18 g) が無色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 558 (M+H)

実施例183

15 3- [2- ((3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフル
オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) -2
-オキソエチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン

実施例180で得られた化合物を用い、実施例182に記載する方法と同様に
反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

20 MS (ESI+) : 544 (M+H)

実施例184

(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル)
フェニル] エトキシ} -3-フェニル-1- (1H-テトラゾール-5-イルア
セチル) ピペリジン

25 実施例185で得られた化合物及び公知の方法 (WO2005/14602)
によって合成した1H-テトラゾール-5-イル酢酸を用い、実施例104に記
載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 528 (M+H)

実施例185

(3R, 4S) - 4 - { (1R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ } - 3 - フェニルピペリジン p - トシル酸塩

(工程 1)

公知の方法 (WO 03 / 101964) によって合成した (3R, 4S) - 4 -
5 - ヒドロキシ - 3 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
(80.0 g) の MeOH (288 mL) 溶液に 4N 塩化水素 / 酢酸エチル溶液
(288 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して白色
粉末を得た。得られた白色粉末のアセトニトリル (600 mL) 溶液にジイソプ
ロピエルエチルアミン (193 g) を加え、ベンジルブロミド (24.9 g) を
10 0℃で加えた。反応溶液を室温下で14時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残
渣を酢酸エチルおよび水に溶解させた後、pHを7～8に調節後、有機層を分離
した。再度、水層を酢酸エチルで抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水で洗
浄して乾燥後、溶媒を減圧下で留去することにより、(3R, 4S) - 1 - ベン
ジル - 3 - フェニルピペリジン - 4 - オール (62.8 g) が白色粉末として得
15 られた。

MS (ESI+) : 268 (M+H)

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物 (52.3 g) 及び実施例 1 の工程 1 で得られた化合
物 (280.6 g) の CH₂Cl₂ (1300 mL) 及びシクロヘキサン (65
20 0 mL) 混合溶液に、モレキュラーシーブズ 4A (150 g) を加えて 5 分間攪
拌した。-10～0℃下でトリフルオロメタンスルホン酸 (104.6 g) を加
え、室温下で14時間攪拌した。反応液を飽和重曹水及び酢酸エチルに注ぎ入れ
て攪拌し、セライトろ過の後、分液した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し
て乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。析出する白色粉末 (CCl₃CONH₂)
25 を Et₂O - ヘキサン混合溶液 (1 : 1, v / v) でろ別した。ろ液を減圧下に
濃縮した後、再び、析出する白色粉末 (CCl₃CONH₂) を Et₂O - ヘキサ
ン混合溶液 (1 : 1, v / v) でろ別した (この操作を 3 回繰り返した)。こう
して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサ
ン = 1 : 10) で分離・精製することにより、ジアステレオマー混合物としての

粗 (3R, 4S) - 1-ベンジル-4- {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3-フェニルピペリジン (144.4 g) が淡黄色油状物として得られた。

MS (ESI+) : 508 (M+H)

5 (工程3)

工程2で得られた化合物 (144.0 g) の EtOH (1800 mL) 溶液に 10% Pd (OH)₂ (14.4 g) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に p-トルエンスルホン酸一水和物 (37.8 g) を加え、EtOH 及び IPE の混合溶液から結晶化させることにより、ジアステレオマー過剰率 86% の標題化合物 (39.1 g) が白色粉末として得られた。得られた粉末を再度、EtOH 及び IPE の混合溶液から結晶化させることにより、ジアステレオマー過剰率 99% 以上の標題化合物 (34.7 g) が白色粉末として得られた。

MS (ESI+) : 418 (M-CH₃C₆H₄SO₃H+H)

15 融点 : 212-214°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.35 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.16-3.62 (6H, m), 4.32 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.14-7.25 (7H, m), 7.62 (1H, s), 7.74-7.77 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.60-9.60 (2H, br)

[α]_D²⁵ +41.6° (c 1.0, MeOH)

LCによるジアステレオマー過剰率の測定:

カラム: Inertsil ODS-2 4.6 mm ID × 150 mm L

25 溶媒: 0.1% トリフルオロ酢酸含有水、B液; 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00分 (A液/B液=70/30)、15.00分 (A液/B液=15/85)、15.01分 (A液/B液=5/95)、20.00分 (A液/

B液=5/95)、20.01分(A液/B液=70/30)、25.00分(A液/B液=70/30)ヘキサン/エタノール=98/2

流速:1.0mL/min

5 温度:20℃

検出法:UV220nm

保持時間:11.4分(実施例185化合物のフリー体)

11.6分(そのジアステレオマー)

実施例186

10 (3S, 4R)-4-{(1S)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジン p-トシル酸塩

公知の方法(WO03/101964)によって合成した(3S, 4R)-4-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例185に記載する方法と同様に反応・処理することにより、ジアス

15 テレオマー過剰率99%以上の標題化合物を合成した。

MS(ESI+):418(M-CH₃C₆H₄SO₃H+H)

融点:215-217℃

¹H-NMR(CDCl₃):δ 1.35(3H, d, J=6.3Hz),
2.00-2.20(2H, m)、2.34(3H, s), 3.16-3.62
20 (6H, m)、4.32(1H, q, J=6.4Hz), 6.90-6.94
(2H, m), 7.14-7.25(7H, m), 7.62(1H, s), 7.
74-7.77(2H, d, J=8.1Hz), 8.60-9.60(2H, b
r)

[α]_D²⁵-41.0°(c 1.0, MeOH)

25 LCによるジアステレオマー過剰率の測定:

測定条件:実施例185に記載する内容に同じ

保持時間:11.4分(実施例186化合物のフリー体)

11.6分(そのジアステレオマー)

実施例187

(3 S, 4 R) - 4 - { (1 S) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン 塩酸塩

実施例 186 で得られた化合物 (0.40 g) を酢酸エチルおよび水の混合溶液に懸濁させ、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄して乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣の酢酸エチル溶液に 4 N 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (0.18 mL) を加え、I P E から結晶化させることにより、ジアステレオマー過剰率 99% 以上の標題化合物 (0.27 g) が白色粉末として得られた。

融点: 169 - 171 °C

10 $[\alpha]_D^{25} - 53.9^\circ$ (c 1.0, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.30 - 2.35 (2H, m), 3.25 - 3.50 (4H, m), 3.60 - 3.75 (2H, m), 4.35 (1H, q, J = 6.3 Hz), 7.01 - 7.05 (2H, m), 7.16 - 7.26 (5H, m), 7.64 (1H, s), 9.00 - 10.40 (2H, br)

実施例 188

{trans-4 - [(3 S, 4 R) - 4 - { (1 S) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} カルバミン酸 tert-ブチル

20 実施例 186 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 1 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 643 (M+H)

実施例 189

25 trans-4 - [(3 S, 4 R) - 4 - { (1 S) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキサミン 塩酸塩

実施例 188 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 543 (M-HCl+H)

実施例 190

N- { t r a n s - 4 - [((3 S , 4 R) - 4 - { (1 S) - 1 - [3 , 5 -
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン -
 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} プロパンアミド

- 5 実施例 189 で得られた化合物を用い、実施例 23 に記載する方法と同様に反
 応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 599 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} - 79.4^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 191

- 10 (3 S , 4 R) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル)
 フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン 塩酸塩

- 実施例 186 の結晶化工程で得られるろ液の残渣 (9.24 g) に IPE を加
 え、析出する結晶をろ別した。こうして得られるろ液を減圧下に濃縮後、残渣に
 IPE を加え、析出する結晶をろ別した (この操作を 3 回繰り返す)。残渣を酢
 15 酸エチルおよび水の混合溶液に懸濁させ、2 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカ
 リ性とし、有機層を飽和食塩水で洗浄して乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得
 られた残渣の酢酸エチル溶液に 1 当量の 4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、
 0℃で 2 日間放置した。析出した結晶をろ別することにより、ジアステレオマー
 過剰率 93.0% の標題化合物 (2.08 g) が白色粉末として得られた。

- 20 MS (ESI+) : 418 (M-HCl+H)

融点 : 150 - 152℃

$[\alpha]_D^{25} - 31.4^\circ$ (c 1.0, MeOH)

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.95 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.72 (1H, d like), 1.93 (1H, t like), 2.
 25 91 (1H, dt, $J=13.3$ and 2.5 Hz), 3.12 (1H, d like), 3.27 (1H, d like), 3.29 (1H, d, like
 e), 3.50 (1H, t, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.97 (1H, s like), 4.41 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.32 (1H, t like

e), 7.35 (2H, d like), 7.39 (2H, t like), 7.93 (2H, s), 8.01 (1H, s), 9.19 (2H, brs)

実施例 192

5 {trans-4-[(3S, 4R)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス
(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-1-
イル)カルボニル]シクロヘキシル}カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 191 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 1 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 643 (M+H)

10 実施例 193

trans-4-[(3S, 4R)-4-{(1R)-1-[3, 5-ビス
(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-1-
イル)カルボニル]シクロヘキサミン 塩酸塩

15 実施例 192 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 543 (M-HCl+H)

実施例 194

20 N-{trans-4-[(3S, 4R)-4-{(1R)-1-[3, 5-
ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-
1-イル)カルボニル]シクロヘキシル}プロパンアミド

実施例 193 で得られた化合物を用い、実施例 23 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 599 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} -56.8^\circ$ (c 1.0, MeOH)

25 実施例 195

{trans-4-[(3R, 4S)-4-{(1S)-1-[3, 5-ビス
(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニルピペリジーン-1-
イル)カルボニル]シクロヘキシル}カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 33 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 1 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 643 (M+H)

実施例 196

- 5 trans-4- [((3R, 4S) -4- { (1S) -1- [3, 5-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-
イル) カルボニル] シクロヘキサンアミン 塩酸塩

実施例 195 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物を合成した。

- 10 MS (ESI+) : 543 (M-HCl+H)

実施例 197

N- {trans-4- [((3R, 4S) -4- { (1S) -1- [3, 5-
ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-
1-イル) カルボニル] シクロヘキシル} プロパンアミド

- 15 実施例 196 で得られた化合物を用い、実施例 23 に記載する方法と同様に反
応・処理することにより、標題化合物を合成した。

MS (ESI+) : 599 (M+H)

$[\alpha]_D^{25} + 56.7^\circ$ (c 1.0, MeOH)

実施例 198

- 20 (3R, 4S) -1-ベンジル-4- {1- [3-メチル-5- (トリフルオロ
メチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン
(工程 1)

- 公知の方法 (US 6337344) によって合成した [3-メチル-5- (ト
リフルオロメチル) ベンジル] アミン (9.45 g) の酢酸 (20 mL) 及び水
25 (6 mL) 混合溶液にヘキサメチレンテトラミン (7.70 g) を加え、11
0℃で4時間攪拌した。反応溶液に6N塩酸 (20 mL) を加え、110℃で3
0分攪拌した。反応液を2N水酸化ナトリウム水でアルカリ性とした後、生成物
を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下

で留去した。得られた残渣を蒸留精製することにより、3-メチルー5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(4.90g)が無色油状物として得られた。

沸点: 42-45°C (1mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.52 (3H, s), 7.69 (1H, s
5 like), 7.88 (1H, s), 7.94 (1H, s), 10.04 (1H,
s)

(工程2)

工程1で得られた化合物(26.0g)の Et_2O (60mL)溶液に、3m
ol/Lメチルマグネシウムブロミド/ Et_2O 溶液(60mL)を-78°Cで
10 加え、0°Cで30分撹拌した。反応液を塩化アンモニウム水に注いだ後、生成物
を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下
で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ
ル:ヘキサン=1:20)で分離・精製することにより、1-[3-メチルー5-
-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノール(26.8g)が無色油状物と
15 して得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.
85 (1H, d, $J=3, 6\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 4.89-4.9
7 (1H, m), 7.36 (1H, s like), 7.37 (1H, s li
ke), 7.43 (1H, s like)

20 (工程3)

工程2で得られた化合物を用い、実施例1の工程1に記載する方法と同様に反
応・処理することにより、2,2,2-トリクロロエタンイミド酸 1-[3-
メチルー5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.
25 42 (3H, s), 5.98 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 7.36 (1H,
s like), 7.39 (1H, s like), 7.48 (1H, s li
ke), 8.33 (1H, br s)

(工程4)

工程 3 で得られた化合物および (3 R, 4 S) - 1 - ベンジル - 3 - フェニル
 ピペリジン - 4 - オールを用い、実施例 185 の工程 2 に記載する方法と同様に
 反応・処理することにより、ジアステレオ混合物としての標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 454 (M+H)

5 実施例 199

(3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチ
 ル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジン p - トシル酸塩

実施例 198 で得られた化合物を用い、実施例 185 の工程 3 に記載する方法
 と同様に反応・処理することにより、ジアステレオマー過剰率 98.0% の標題

10 化合物が得られた。

MS (ESI+) : 364 (M-CH₃C₆H₄SO₃H+H)

融点 : 167 - 169°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.29 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.20-2.
 15 40 (5H, m), 3.05-3.60 (5H, m), 4.57 (1H, d, J
 =6.0 Hz), 6.64 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.06-7.
 40 (8H, m), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.61 (2H,
 b r s)

[α]_D²⁵ +47.7° (c 1.0, MeOH)

20 LC によるジアステレオマー過剰率の測定 :

測定条件 : 実施例 185 に記載する内容と同じ

保持時間 : 10.8 分 (実施例 199 化合物のフリー体)

11.2 分 (そのジアステレオマー)

実施例 200

25 N - { t r a n s - 4 - [((3 R, 4 S) - 4 - { (1 R) - 1 - [3 - メチ
 ル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} - 3 - フェニルピペリジ
 ン - 1 - イル) カルボニル] シクロヘキシル} プロパンアミド

実施例 199 で得られた化合物を用い、実施例 22 の工程 1 - 2 および実施例
 23 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 545 (M+H)

実施例 201

4- [[(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3-メチル-5-(トリフル
オロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カル
5 ボニル] ピペリジン-2, 6-ジオン

実施例 199 で得られた化合物を用い、実施例 76 に記載する方法と同様に反
応・処理することにより、標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 503 (M+H)

実施例 202

10 4- [[(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロ
メチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニ
ル] -N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 34 の工程 1 で得られた化合物およびメチルイソシアネートを用い、実
施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物が得られ
15 た。

MS (ESI+) : 586 (M+H)

実施例 203

4- [[(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロ
メチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニ
20 ル] -N-エチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 34 の工程 1 で得られた化合物およびエチルイソシアネートを用い、実
施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物が得られ
た。

MS (ESI+) : 600 (M+H)

25 実施例 204

4- [[(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロ
メチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニ
ル] -N, N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 3 4 の工程 1 で得られた化合物および N, N-ジメチルカルバミン酸クロリドを用い、実施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 600 (M+H)

5 実施例 205

4-[[(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル] -1-カルボン酸 メチル

実施例 3 4 の工程 1 で得られた化合物およびクロロギ酸メチルを用い、実施例
10 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 587 (M+H)

実施例 206

4-[[(3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン-1-イル) カルボニル]
15 ル] -1-カルボン酸 エチル

実施例 3 4 の工程 1 で得られた化合物およびクロロギ酸エチルを用い、実施例
3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 601 (M+H)

実施例 207

20 (3R, 4S) -4- { (1R) -1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -1- { [1- (1H-イミダゾール-1-イルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} -3-フェニルピペリジン

実施例 3 4 の工程 1 で得られた化合物および 1H-イミダゾール-1-イル酢酸を用い、実施例 3 に記載する方法と同様に反応・処理することにより、標題化
25 合物が得られた。

MS (ESI+) : 637 (M+H)

実施例 208

(3R, 4S) -1-ベンジル-4- { 1- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ} -3-フェニルピペリジン

(工程 1)

1 — [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン (10.0 g) の MeOH (15 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.47 g) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣を 1 N 塩酸と tert-ブチルメチルエーテルとの混合溶液に注いだ後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：10) で分離・精製することにより、1 — [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノール (10.7 g) が無色油状物として得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.51 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.96–2.35 (1H, m), 4.96 (1H, q, J=6.0 Hz), 7.11–7.34 (2H, m), 7.43 (1H, s)

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物を用い、実施例 1 の工程 1 に記載する方法と同様に反応・処理することにより粗 2, 2, 2-トリクロロエタンイミド酸 1 — [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルが無色油状物として得られた。

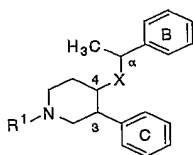
(工程 3)

工程 2 で得られた化合物および実施例 185 の工程 1 で得られた (3R, 4S) — 1-ベンジル-3-フェニルピペリジン-4-オールを用い、実施例 185 の工程 2 に記載する方法と同様に反応・処理することにより標題化合物が得られた。

MS (ESI+) : 458 (M+H)

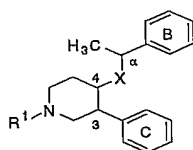
実施例 87 から実施例 208 に記載される化合物は以下の通りである (表 7 ~ 13)。

表 7



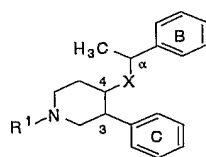
実施例 番号	立体化学	R¹	X	B	C	付加物	MS (ESI)
87	(3R,4S), α-R		O				612
88	(3R,4S), α-R		O				613
89	(3R,4S), α-R		O				627
90	(3R,4S), α-R		O				628
91	(3R,4S), α-R		O				648
92	(3R,4S), α-R		O				614
93	(3R,4S), α-R		O				628
94	(3R,4S), α-R		O				622
95	(3R,4S), α-R		O				602
96	(3R,4S), α-R		O				616
97	(3R,4S), α-R		O				544
98	(3R,4S), α-R		O				558
99	(3R,4S), α-R		O				622
100	(3R,4S), α-R		O				616
101	(3R,4S), α-R		O				616
102	(3R,4S), α-R		O				625
103	(3R,4S), α-R		O				599
104	(3R,4S), α-R		O				712

表 8



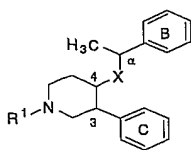
実施例 番号	立体化学	R ¹	X			付加物	MS (ESI)
105	(3R,4S), α -R		O				611
106	(3R,4S), α -R		O				601
107	(3R,4S), α -R		O				613
108	(3R,4S), α -R		O				615
109	(3R,4S), α -R		O				599
110	(3R,4S), α -R		O				586
111	(3R,4S), α -R		O				599
112	(3R,4S), α -R		O				625
113	(3R,4S), α -R		O				639
114	(3R,4S), α -R		O				571
115	(3R,4S), α -R		O				601
116	(3R,4S), α -R		O				615
117	(3R,4S), α -R		O			HCl	529
118	(3R,4S), α -R		O				607
119	(3R,4S), α -R		O				638
120	(3R,4S), α -R		O				654
121	(3R,4S), α -R		O				639
122	(3R,4S), α -R		O				637

表 9



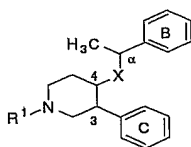
実施例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	付加物	MS (ESI)
123	(3R,4S), α -R		O				669
124	(3R,4S), α -R		O				558
125	(3R,4S), α -R		O				476
126	(3R,4S), α -R		O				490
127	(3R,4S), α -R		O				490
128	(3R,4S), α -R		O				504
129	(3R,4S), α -R		O				490
130	(3R,4S), α -R		O				575
131	(3R,4S), α -R		O				553
132	(3R,4S), α -R		O				517
133	(3R,4S), α -R		O				603
134	(3R,4S), α -R		O			HCl	503
135	(3R,4S), α -R		O				597
136	(3R,4S), α -R		O				632
137	(3R,4S), α -R		O				574
138	(3R,4S), α -R		O				574
139	(3R,4S), α -R		O				589

表 10



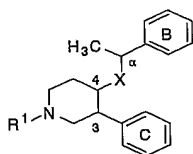
実施例 番号	立体化学	R ¹	X			付加物	MS (ESI)
140	(3R,4S), α -R		O			HCl	489
141	(3R,4S), α -R		O				531
142	(3R,4S), α -R		O				545
143	(3R,4S), α -R		O				589
144	(3R,4S), α -R		O				567
145	(3R,4S), α -R		O				571
146	(3R,4S), α -R		O				585
147	(3R,4S), α -R		O				574
148	(3R,4S), α -R		O				573
149	(3R,4S), α -R		O				594
150	(3R,4S), α -R		O				557
151	(3R,4S), α -R		O				560
152	(3R,4S), α -R		O				603
153	(3R,4S), α -R		O			HCl	503
154	(3R,4S), α -R		O				545
155	(3R,4S), α -R		O				559
156	(3R,4S), α -R		O				581
157	(3R,4S), α -R		O				643

表 1 1



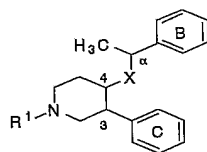
実施例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	付加物	MS (ESI)
158	(3R,4S), α-R		O				585
159	(3R,4S), α-R		O				617
160	(3R,4S), α-R		O			HCl	517
161	(3R,4S), α-R		O				559
162	(3R,4S), α-R		O				532
163	(3R,4S), α-R		O				518
164	(3R,4S), α-R		O				517
165	(3R,4S), α-R		O				531
166	(3R,4S), α-R		O				571
167	(3R,4S), α-R		O				529
168	(3R,4S), α-R		O				549
169	(3R,4S), α-R		O				551
170	(3R,4S), α-R		O				572
171	(3R,4S), α-R		O				554
172	(3R,4S), α-R		O				556
173	(3R,4S), α-R		O				566
174	(3R,4S), α-R		O				540
175	(3R,4S), α-R		O				568

表 1 2



実施例 番号	立体化学	R ¹	X	B	C	付加物	MS (ESI)
176	(3R,4S), α-R		O				537
177	(3R,4S), α-R		O				555
178	(3R,4S), α-R		O				557
179	(3R,4S), α-R		O				554
180	(3R,4S), α-R		O				485
181	(3R,4S), α-R		O				499
182	(3R,4S), α-R		O				558
183	(3R,4S), α-R		O				544
184	(3R,4S), α-R		O				528
185	(3R,4S), α-R	H	O			p-TsOH	418
186	(3S,4R), α-S	H	O			p-TsOH	418
187	(3S,4R), α-S	H	O			HCl	418
188	(3S,4R), α-S		O				643
189	(3S,4R), α-S		O			HCl	543
190	(3S,4R), α-S		O				599
191	(3S,4R), α-R	H	O			HCl	418
192	(3S,4R), α-R		O				643
193	(3S,4R), α-R		O			HCl	543

表 1 3



実施例 番号	立体化学	R ¹	X			付加物	MS (ESI)
194	(3S,4R), α -R		O				599
195	(3R,4S), α -S		O				643
196	(3R,4S), α -S		O			HCl	543
197	(3R,4S), α -S		O				599
198	(3R,4S), α -RS		O				454
199	(3R,4S), α -R	H	O			<i>p</i> -TsOH	364
200	(3R,4S), α -R		O				545
201	(3R,4S), α -R		O				503
202	(3R,4S), α -R		O				586
203	(3R,4S), α -R		O				600
204	(3R,4S), α -R		O				600
205	(3R,4S), α -R		O				587
206	(3R,4S), α -R		O				601
207	(3R,4S), α -R		O				637
208	(3R,4S), α -RS		O				458

製剤例 1

- | | | |
|---|-----------------------|---------|
| | (1) 実施例 1 の化合物 | 1 0 m g |
| | (2) 乳糖 | 6 0 m g |
| | (3) コーンスターチ | 3 5 m g |
| 5 | (4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 3 m g |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 2 m g |

実施例 1 で得られた化合物 1 0 m g と乳糖 6 0 m g およびコーンスターチ 3 5 m g との混合物を、1 0 重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液 0 . 0 3 m L (ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして 3 m g) を用いて顆粒化した後、4 0 °C で乾燥し篩過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 m g と混合し、圧縮する。得られる錠剤を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

製剤例 2

- | | | |
|----|------------------|---------|
| 15 | (1) 実施例 1 の化合物 | 1 0 m g |
| | (2) 乳糖 | 7 0 m g |
| | (3) コーンスターチ | 5 0 m g |
| | (4) 可溶性デンプン | 7 m g |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3 m g |

20 実施例 1 で得られた化合物 1 0 m g とステアリン酸マグネシウム 3 m g を可溶性デンプンの水溶液 0 . 0 7 m L (可溶性デンプンとして 7 m g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0 m g およびコーンスターチ 5 0 m g と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

参考製剤例 1

- | | | |
|----|-------------|--------------|
| 25 | (1) ロフェコキシブ | 5 . 0 m g |
| | (2) 食塩 | 2 0 . 0 m g |
| | (3) 蒸留水 | 全量 2 m L とする |

ロフェコキシブ 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 mL とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 mL のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

参考製剤例 2

5	(1) ロフェコキシブ	50 mg
	(2) ラクトース	34 mg
	(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
10	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
	計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

製剤例 3

製剤例 1 または 2 で製造された製剤と、参考製剤例 1 または 2 で製造された製剤とを組み合わせる。

試験例 1

ラジオリガンド レセプター結合阻害活性 (ヒトリンパ芽球細胞 (IM-9) からの受容体を用いた結合阻害活性)

エム・エー・カシエリ (M. A. Cascieri) [モレキュラー ファーマコロジー (Molecular Pharmacology) 42 巻, 458 頁 (1992 年発行)] らの方法を改変して用いた。受容体はヒトリンパ芽球細胞 (IM-9) より調製した。IM-9 細胞 (2×10^5 cells/mL) を接種後 3 日間培養 (1 リットル) した後、 $500 \times G$ で 5 分間遠心し、細胞ペレットを得た。得られたペレットをリン酸緩衝液 (フローラボラトリー社, CAT. No. 28-103-05) を用いて 1 回洗浄した後、30 mL の 120 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カリウム、 $2 \mu\text{g/mL}$ キモスタチン、 $40 \mu\text{g/mL}$ バシトラシン、 $5 \mu\text{g/mL}$ ホスホラミドン、0.5 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド、1 mM エチレンジアミン四酢酸を含む 50 mM トリス・塩酸緩衝液 (pH 7.4) 中でポリトロン・ホモゲナイザー [キネマチカ

(K i n e m a t i k a) 社製、ドイツ] を用いて破碎し、 $40,000\times G$ で20分間遠心分離した。分離物を上記緩衝液30mLで2回洗浄した後、受容体標品として凍結(-80°C)保存した。

この標品を 0.5mg/mL のタンパク濃度になるように反応緩衝液[50mMトリス・塩酸緩衝液($\text{pH}7.4$)、 0.02% 牛血清アルブミン、 1mM フェニルメチルスルホニルフルオリド、 $2\mu\text{g/mL}$ キモスタチン、 $40\mu\text{g/mL}$ バシトラシン、 3mM 塩化マンガン]に懸濁し、 $100\mu\text{L}$ 容量を反応に使用した。サンプル、 ^{125}I -BHSP(0.46KBq)を加え、 0.2mL の反応緩衝液中、 25°C で、30分反応させた。非特異的結合量は $2\times 10^{-6}\text{M}$ になるようにサブスタンスPを添加して求めた。

反応後、セルハーベスター[290PHD、ケンブリッジ・テクノロジー・インコーポレーション(Cambridge Technology, Inc.)社製、米国]を用いて、グラスフィルター[GF/B, ワットマン(Whatman)社製、米国]上に急速濾過して反応を停止し、 $250\mu\text{L}$ の 0.02% 牛血清アルブミンを含む 50mM トリス・塩酸緩衝液($\text{pH}7.4$)で3回洗浄し、フィルター上に残った放射活性をガンマ・カウンターで測定した。フィルターは使用前に 0.1% ポリエチレンイミンに一昼夜浸漬した後、風乾して用いた。

そして、実施例で得られた化合物の拮抗活性を、それぞれ、上記の条件下で 50% 阻害を示すに必要な薬剤濃度(IC_{50} 値)として求めたところ、表の結果を得た(表14)。

表 1 4

実施例No. IC ₅₀ 値 (nM)		
5	3 4	0. 0 3 5
	3 5	0. 0 4 3
	3 6	0. 0 2 6
	3 8	0. 0 2 5
	3 9	0. 0 3 2
10	4 0	0. 0 3 8
	4 2	0. 0 2 3
	4 3	0. 0 3 9
	4 4	0. 0 5 3
	4 5	0. 0 5 0
15	4 6	0. 0 6 1
	4 7	0. 0 3 6
	4 9	0. 0 5 5
	5 1	0. 0 7 7
	5 4	0. 0 7 5
20	5 7	0. 0 5 7
	5 9	0. 0 8 7
	6 1	0. 0 9 8
	6 3	0. 0 7 5
	6 5	0. 0 9 9
25	6 6	0. 0 7 2
	6 8	0. 0 9 4
	6 9	0. 0 9 9
	7 1	0. 0 9 4
	7 2	0. 0 9 1
30	7 3	0. 0 9 7
	7 4	0. 0 8 7
	7 6	0. 0 8 4
	7 7	0. 0 6 2
	7 8	0. 0 9 6
35	8 3	0. 0 5 8
	8 5	0. 0 9 0
	1 1 9	0. 0 2 0
	1 2 2	0. 0 2 1

ラジオ・リガンドとは、 $[^{125}\text{I}]$ でラベルされたサブスタンス P を示す。

表より、本発明の化合物が優れたサブスタンス P 受容体拮抗作用を有することが分かった。

試験例 2

- 5 サブスタンス P 受容体拮抗物質の膀胱容量増大活性（ウレタン麻酔モルモットにおける膀胱容量増大作用）

10 サブスタンス P 受容体拮抗作用を有する物質の頻尿・尿失禁抑制作用をウレタン麻酔雄性モルモットの膀胱容量を増加させる能力により示した。尿を引き抜くことで膀胱内を空とした後、 39°C に加温した生理食塩水を一定速度（ 0.3 mL/分 ）で膀胱内に注入することで排尿が誘発される。この操作を繰り返し、安定した膀胱容量（排尿誘発までに注入された生理食塩水量）を確認後、DMSO に溶解した化合物を静脈内投与し作用を調べた。投与後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表 15 および表 16 に示す。サブスタンス P 受容体拮抗作用物質である MK-869 は排尿圧に影響をあたえずに膀胱容量を増加した。

15

表 15

薬物	用量 (mg/kg)	例数	膀胱容量変化 (対投与前、%)
DMSO		6	9.1 ± 7.3
MK-869	0.1	6	14.7 ± 4.8
	0.3	6	$49.5 \pm 10.3^*$
	1	6	$71.2 \pm 16.9^{**}$

データは平均±標準誤差で示した。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ （DMSO 投与対照群に対する有意性、Dunnett の多重比較検定、両側検定）。

表 1 6

薬物	用量 (mg/kg)	例数	膀胱容量変化 (対投与前、%)
DMSO		6	2.0±7.6
実施例 4 3 化合物	0.01	6	20.8±5.6
	0.03	6	19.3±4.5
	0.1	6	39.9±4.9 *
	0.3	6	55.2±13.3 **
	1	6	74.3±11.1 **

データは平均±標準誤差で示した。

* P<0.05, ** P<0.01 (DMSO投与対照群に対する有意性、Dunnettの多重比較検定、両側検定)。

5

産業上の利用可能性

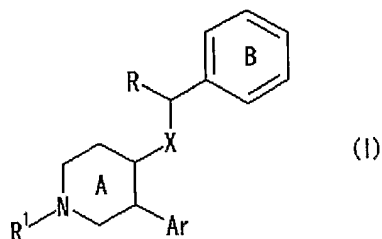
本発明の化合物 (I) またはその塩あるいはプロドラッグは、タキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンス P 受容体拮抗作用が高く、中枢移行性に優れ、毒性が小さく医薬として安全である。そのため、本発明の化合物 (I) またはその塩あるいはプロドラッグは医薬、例えばタキキニン受容体拮抗剤、下部尿路機能異常等の予防・治療剤として有用である。

本出願は日本で出願された特願 2004-272639 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。また、本明細書で引用した特許文献および非特許文献は、引用したことによってその内容の全てが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

15

請求の範囲

1. 式



- 5 [式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基を、RはC₁₋₆アルキル基を、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を、Xは酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、A環は更に置換基を有していてもよいピペリジン環を、B環は置換基を有するベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩。

10

2. Arがハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基である請求項1記載の化合物。

3. Rがメチル基である請求項1記載の化合物。

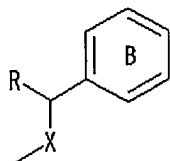
15

4. R¹が水素原子、C₆₋₁₄アリールーC₁₋₆アルキル基またはアシル基である請求項1記載の化合物。

5. Xが酸素原子またはNHである請求項1記載の化合物。

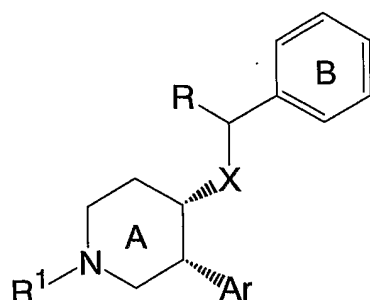
20

6. Arが(R)配置で、



- が(S)配置である請求項1記載の化合物。

7. 式



- 5 [式中、各記号は請求項1と同意義である。] で表される光学活性化合物である請求項1記載の化合物。

8. Xが酸素原子である請求項1記載の化合物。

- 10 9. Rが(R)配置で、Xが酸素原子である請求項1記載の化合物。

10. B環がハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基を有するベンゼン環である請求項1記載の化合物。

- 15 11. Arがハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基で、Rがメチル基で、R¹が水素原子、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基またはアシル基である請求項1記載の化合物。

12. Arがハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基で、
20 Rがメチル基で、

R¹が

(1) 水素原子、

(2) ホルミル基、

(3) 式 $-(C=O)-NR^{b^1}R^{b^2}$

(式中、 R^{b^1} および R^{b^2} はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)で表される基、

5 (4) 式 $-(C=O)-(CH_2)_m-R^{b^3}$

(式中、 m は1～3の整数を、 R^{b^3} は C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、ホルミルアミノおよび C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる置換基で置換されていてもよく、1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、

10 酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基を示す)で表される基、

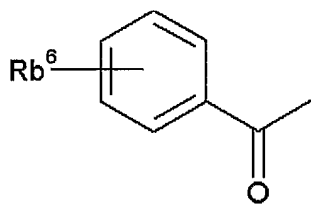
(5) 式 $-(C=O)-(CH_2)_n-NR^{b^4}R^{b^5}$

(式中、 n は1～4の整数を、 R^{b^4} および R^{b^5} はそれぞれ (a) 水素原子、

(b) ホルミル基、(c) ハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カ

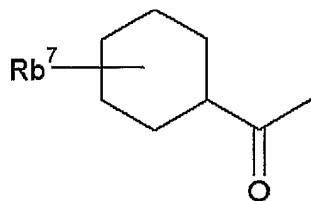
15 ルボニル基、(d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(e) C_{1-6} アルキルスルホニル基または(f) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基を示す)で表される基、

(6) 式



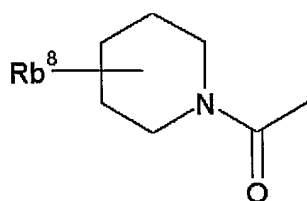
20 [式中、 Rb^6 はホルミルアミノまたは C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基を示す]で表される基、

(7) 式



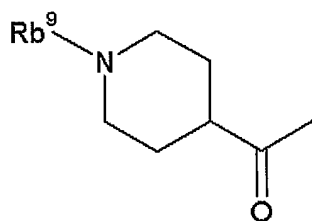
[式中、R^{b7}は

- (i) アミノ基、
- (ii) ホルミルアミノ基、
- (iii) (a) C₁₋₆アルキル、(b) ヒドロキシ、(c) C₁₋₆アルコキシ、
- 5 (d) ハロゲン原子、(e) ホルミルアミノ、(f) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、および(g) 1または2個のC₁₋₆アルキルを有していてもよい1または2個のオキソを有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の非芳香族または芳香族複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換
- 10 されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、
- (iv) C₃₋₇シクロアルキル-カルボニルアミノ基、
- (v) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (vi) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環-カル
- 15 ボニル-アミノ基、
- (vii) 1または2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいウレイド基、
- (viii) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
- (ix) C₁₋₆アルコキシを有していてもよいカルバモイル基、
- (x) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、
- 20 (xi) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、
- (xii) 1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基、または
- (xiii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1
- 25 種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環-カルボニル基を示す] で表される基、
- (8) 式



- 〔式中、 Rb^8 は (i) ホルミルアミノ基、(ii) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(iii) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、または (v) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基を示す〕で表される基、

(9) 式



- 〔式中、 Rb^9 は
- (i) 水素原子、
- (ii) ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイルおよびモノ又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (iii) ホルミル基、
- (v) (a) ホルミルアミノ、(b) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、および (c) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (v) 1または2個のオキシを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環カルボニル基、

(v i) 1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基、

(v i i) ホルミルアミノ基、

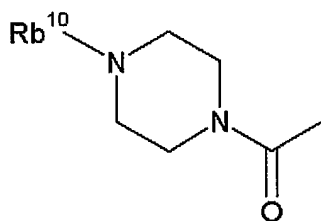
5 (v i i i) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(i x) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(x) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または

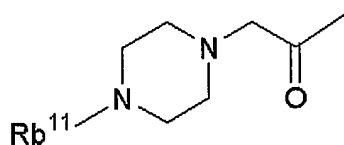
(x i) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を示す] で表される基、

10 (10) 式



[式中、 Rb^{10} は(i)ホルミル基、(i i) C_{1-6} アルキルカルボニル基または(i i i) 1または2個のオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基を示す] で表される基、

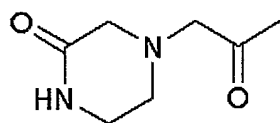
(11) 式



[式中、 Rb^{11} は C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、または C_{1-6} アルキルカルボニル基を示す] で表される基、

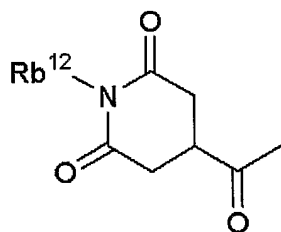
20

(12) 式



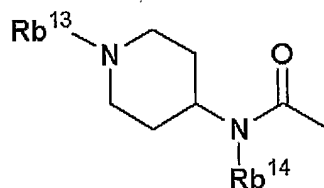
で表される基、

(13) 式



〔式中、R b ¹² は水素原子または C₁₋₆ アルキル基を示す〕 で表される基、

(14) 式



5

〔式中、R b ¹³ は

(i) 水素原子、

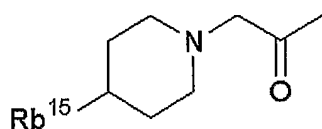
(ii) ホルミル基、

(iii) ヒドロキシで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルーカルボニル基、

10 (iv) C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、または

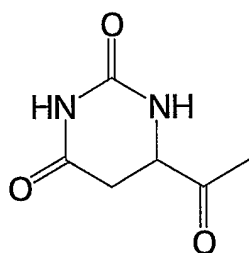
(v) C₁₋₆ アルキルスルホニル基を、R b ¹⁴ は水素原子または C₁₋₆ アルキル基を示す〕 で表される基、

(15) 式



15 〔式中、R b ¹⁵ はヒドロキシ基、ホルミルアミノまたは C₁₋₆ アルキルーカルボニルアミノ基を示す〕 で表される基、

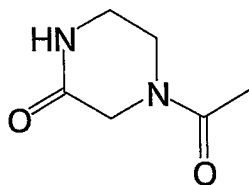
(16) 式



20

で表される基、

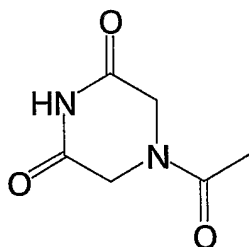
(17) 式



5

で表される基、

(18) 式



10

で表される基、

(19) (i) シアノ、(ii) ヒドロキシ、(iii) カルボキシ、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(v) カルバモイル、(vi) C_{1-6} アルキル-カルバモイルおよび (vii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環-カルボニルから選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

15

(20) カルバモイルで置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル基、

(21) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族または非芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルケニル-カルボニル基、

20

(22) 式 $-(C=O)-(CR^{b16}R^{b17})-NHR^{b18}$

(式中、R^{b16}は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を、R^{b17}はカルバモイルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族複素環から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を、R^{b18}は水素原子、

- 5 C₁₋₆アルキル-カルボニル基またはC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基を示す)
で表される基、または

(23) C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基で、

Xが酸素原子またはNHで、

- B環がハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン原子から選
10 ばれる置換基を有するベンゼン環である請求項1記載の化合物。

13. (3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニル-1-[[1-(1H-テトラゾール-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル]ピペリジン、

- 15 N-[trans-4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]シクロヘキシル]プロパンアミド、

4-[[(3R, 4S)-4-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]-3-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-2, 6-ジオン、

- (3R, 4S)-4-{ (1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニル-1-{ [1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン、
(3R, 4S)-4-{ (1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ}-3-フェニル-1-{ [1-(1H-ピラゾール-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン、またはこれらの塩。
25

14. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

- 1 5. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有する医薬。
- 1 6. タキキニン受容体拮抗剤である請求項 1 5 記載の医薬。
- 5
- 1 7. 下部尿路機能異常、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤である請求項 1 5 記載の医薬。
- 1 8. 過活動膀胱、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、嘔吐、悪心、うつ病、不安
- 10 神経症、不安症状、骨盤内臓痛または間質性膀胱炎の予防・治療剤である請求項 1 5 記載の医薬。
- 1 9. 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、下部尿路機能異常、消化器疾患または中枢神経
- 15 疾患の予防・治療方法。
- 2 0. 下部尿路機能異常、消化器疾患または中枢神経疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D211/46 (2006.01), A61K31/451 (2006.01), A61K31/4545 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61P1/00 (2006.01), A61P1/04 (2006.01), A61P1/12 (2006.01), A61P13/02 (2006.01), A61P13/10 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P25/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D211/46 (2006.01), A61K31/451 (2006.01), A61K31/4545 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61P1/00 (2006.01), A61P1/04 (2006.01), A61P1/12 (2006.01), A61P13/02 (2006.01), A61P13/10 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P25/04 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAplus (STN), CAOLD (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/101964 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 December, 2003 (11.12.03), & CA 2487688 A & BR 2003011425 A & EP 1553084 A1 & JP 2004-285038 A & NO 2004005701 A	1-18,20
A	JP 8-506823 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 23 July, 1996 (23.07.96), Examples & WO 94/19323 A1 & US 5633266 A & EP 683767 A1 & AU 6109394 A & CA 2152925 A	1-18,20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 November, 2005 (24.11.05)		Date of mailing of the international search report 06 December, 2005 (06.12.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017538

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

(2006.01), **A61P25/22** (2006.01), **A61P25/24** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D211/58**, (2006.01), **C07D401/14** (2006.01), **C07D405/14** (2006.01), **C07D409/12** (2006.01), **C07D211/62** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01), **C07D211/76** (2006.01), **C07D211/88** (2006.01), **A61P1/08** (2006.01), **C07D401/06** (2006.01), **C07D405/12** (2006.01), **A61K31/4525** (2006.01), **A61K31/4535** (2006.01), **C07D405/06** (2006.01), **C07D417/14** (2006.01), **C07D413/14** (2006.01), **A61K31/5355** (2006.01), **A61K31/497** (2006.01), **C07D413/12** (2006.01), **C07D401/12** (2006.01), **C07D409/06** (2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

(2006.01), **A61P25/22** (2006.01), **A61P25/24** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D211/58**, (2006.01), **C07D401/14** (2006.01), **C07D405/14** (2006.01), **C07D409/12** (2006.01), **C07D211/62** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01), **C07D211/76** (2006.01), **C07D211/88** (2006.01), **A61P1/08** (2006.01), **C07D401/06** (2006.01), **C07D405/12** (2006.01), **A61K31/4525** (2006.01), **A61K31/4535** (2006.01), **C07D405/06** (2006.01), **C07D417/14** (2006.01), **C07D413/14** (2006.01), **A61K31/5355** (2006.01), **A61K31/497** (2006.01), **C07D413/12** (2006.01), **C07D401/12** (2006.01), **C07D409/06** (2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017538

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 19 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. **C07D211/46** (2006.01), **A61K31/451** (2006.01), **A61K31/4545** (2006.01), **A61K31/496** (2006.01),
A61P1/00 (2006.01), **A61P1/04** (2006.01), **A61P1/12** (2006.01), **A61P13/02** (2006.01),
A61P13/10 (2006.01), **A61P25/00** (2006.01), **A61P25/04** (2006.01), **A61P25/22** (2006.01), (続き有)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. **C07D211/46** (2006.01), **A61K31/451** (2006.01), **A61K31/4545** (2006.01), **A61K31/496** (2006.01),
A61P1/00 (2006.01), **A61P1/04** (2006.01), **A61P1/12** (2006.01), **A61P13/02** (2006.01),
A61P13/10 (2006.01), **A61P25/00** (2006.01), **A61P25/04** (2006.01), **A61P25/22** (2006.01), (続き有)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAplus (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/101964 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003.12.11 & CA 2487688 A & BR 2003011425 A & EP 1553084 A1 & JP 2004-285038 A & NO 2004005701 A	1-18, 20
A	JP 8-506823 A (メルク シャープ エント トーム リミテッド) 1996.07.23 実施例参照。 & WO 94/19323 A1 & US 5633266 A & EP 683767 A1 & AU 6109394 A & CA 2152925 A	1-18, 20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 4 . 1 1 . 2 0 0 5

国際調査報告の発送日

0 6 . 1 2 . 2 0 0 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 2 8 2

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. **A61P25/24** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D211/58** (2006.01), **C07D401/14** (2006.01),
C07D405/14 (2006.01), **C07D409/12** (2006.01), **C07D211/62** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01), **C07D211/76** (2006.01),
C07D211/88 (2006.01), **A61P1/08** (2006.01), **C07D401/06** (2006.01), **C07D405/12** (2006.01), **A61K31/4525** (2006.01),
A61K31/4535 (2006.01), **C07D405/06** (2006.01), **C07D417/14** (2006.01), **C07D413/14** (2006.01),
A61K31/5355 (2006.01), **A61K31/497** (2006.01), **C07D413/12** (2006.01), **C07D401/12** (2006.01), **C07D409/06** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. **A61P25/24** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D211/58** (2006.01), **C07D401/14** (2006.01),
C07D405/14 (2006.01), **C07D409/12** (2006.01), **C07D211/62** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01), **C07D211/76** (2006.01),
C07D211/88 (2006.01), **A61P1/08** (2006.01), **C07D401/06** (2006.01), **C07D405/12** (2006.01), **A61K31/4525** (2006.01),
A61K31/4535 (2006.01), **C07D405/06** (2006.01), **C07D417/14** (2006.01), **C07D413/14** (2006.01),
A61K31/5355 (2006.01), **A61K31/497** (2006.01), **C07D413/12** (2006.01), **C07D401/12** (2006.01), **C07D409/06** (2006.01)

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲19に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。