

明 細 書

発明の名称： シクロアルキルウレア誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ウレア骨格を有する新規な化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、オレキシン受容体、特にオレキシン2型受容体が関与する疾患に対する治療薬または予防薬に関する。具体的には、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等の疾患の治療薬または予防薬に関する。

背景技術

[0002] オレキシンは、脳視床下部外側野及びその周辺領域に散在する特定の神経細胞において特異的に産生される神経ペプチドである。オレキシンは、主として脳内に存在するGタンパク質共役受容体であるオレキシン受容体の内在性リガンドであり、オレキシン受容体に結合する。オレキシン受容体には1型と2型の2種類のサブタイプが知られている（非特許文献1）。

[0003] オレキシン神経細胞を変性させたトランジェニックマウスにおいて生じるナルコレプシー様症状がオレキシンペプチドの脳室内投与で改善することが報告されており（非特許文献2）、またオレキシンの前駆タンパクであるプレプロオレキシンのKOによりナルコレプシー様の症状が惹起されることも報告されており（非特許文献3）、さらにナルコレプシー患者の脳脊髄液中オレキシン濃度が顕著に低下していることが明らかとなっており（非特許文献4）、ナルコレプシーはオレキシンの欠乏により惹起されることが示唆された。

また、遺伝性のナルコレプシーのイヌにおいてオレキシン2受容体の変異が報告されており（非特許文献5）、睡眠覚醒に対するオレキシン2受容体の関与が示唆され、さらにオレキシン2受容体のKOマウスにおいてもナルコレプシー様の症状が惹起されることが明らかとなっており（非特許文献6）、オレキシン2受容体刺激の覚醒維持作用への関与が強く示唆されている。

。このような背景からオレキシン2受容体作動薬はナルコレプシーをはじめとした過眠症状を呈する疾患に対する有望な治療法として期待されている。

[0004] 近年、オレキシン2受容体作動作用を有する化合物が報告されている（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2017/135306号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：セル、第92巻、573-585頁、1998年（Cell, Vol. 92, 573-585, 1998）

非特許文献2：プロシーディングズ オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、第101巻、4649-4654頁、2004年（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004）

非特許文献3：セル、第98巻、437-451頁、1999年（Cell, Vol. 98, 437-451, 1999）

非特許文献4：ザ ランセット、第355巻、39-40頁、2000年（THE LANCET, Vol. 355, 39-40, 2000）

非特許文献5：セル、第98巻、365-376頁、1999年（Cell, Vol. 98, 365-376, 1999）

非特許文献6：ニューロン、第38巻、715-730頁、2003年（Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003）

非特許文献7：ブレイン、第130巻、1577-1585頁、2007年（Brain, Vol. 130, 1577-1585, 2007）

非特許文献8：ニューロサイエンス レターズ、第569巻、68-73頁、2014年（Neuroscience Letters, Vol. 569, 68-73, 2014）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、オレキシン 2 型受容体が関与する疾患、具体的にはナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等の疾患に対する治療薬または予防薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

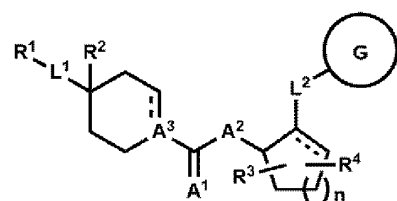
[0008] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式 (1) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することもある。）が、オレキシン 2 型受容体が関与する疾患、具体的にはナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等の疾患に対し治療および予防効果を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[0010] [項 A 1]

式 (1) :

[化1]



(1)

[式中、

R¹は、置換されていてもよいC₆₋₁₀芳香族炭素環基、置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環基、置換されていてもよいC₃₋₆飽和炭素環基、置換されていてもよい4～10員の飽和複素環基、又はシアノを表し；

L¹及びL²は、各々独立して、単結合、-CH₂-, 又は酸素原子を表し；

R²は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又は置換されていてもよいC₁₋₄アルキルを表し；

またL¹が単結合の場合、R¹とR²が一緒になってスピロ環となり、置換されていてもよいC₃₋₆飽和炭素環または置換されていてもよい4～10員の飽

和複素環を形成してもよく；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、カルボキシ基、 $-(C=O)O-R^7$ 、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシを表し、また R^3 及び R^4 は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく、 R^3 及び R^4 が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いに C_{1-6} アルキレンを介して結合して縮合環または架橋環を形成してもよく；

$R^5 \sim R^7$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し；

n は 1 又は 2 の整数であり；

環 G は、置換されていてもよい C_{6-10} 芳香族炭素環基、置換されていてもよい 5 ～ 10 員の芳香族複素環基、置換されていてもよい C_{3-6} 飽和炭素環基、又は置換されていてもよい 4 ～ 10 員の飽和複素環基を表し；

A^1 は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

A^2 は、酸素原子又は $-NH-$ を表し；

A^3 は、 $-CH-$ 、窒素原子又は炭素原子を表し；

破線部分は、単結合または二重結合を表す]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0011] [項 A 2]

$R^2 \sim R^7$ における「置換されていてもよい C_{1-4} アルキル」における置換可能な置換基が、それぞれ独立して、1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-7} シクロアルキルであり、「置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ」における置換可能な置換基が、それぞれ独立して、1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^1 の C_{6-10} 芳香族炭素環基、5 ～ 10 員の芳香族複素環基、 C_{3-6} 飽和炭素環基、及び 4 ～ 10 員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{6-10} 芳香族炭素環

基（該C₆₋₁₀芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₃₋₇シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₃₋₇シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、シアノ、C₁₋₄アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）及び5～10員の芳香族複素環基（該芳香族複素環は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の置換基であり、

環GのC₆₋₁₀芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、C₃₋₆飽和炭素環基、及び4～10員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₆₋₁₀芳香族炭素環基（該アリールC₆₋₁₀芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₃₋₇シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ

基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい)、及び C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい)からなる群から選択される1以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の2つが C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、
項A1の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0012] [項A3]

$R^2 \sim R^7$ における「置換されていてもよい C_{1-4} アルキル」における置換可能な置換基が、それぞれ独立して、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシであり、「置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ」の置換基が、それぞれ独立して、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルであり、

R^1 の C_{6-10} 芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、 C_{3-6} 飽和炭素環基、及び4～10員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{6-10} 芳香族炭素環基(該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい)及び5～10員の芳香族複素環基(該芳

香族複素環は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい) からなる群から選択される 1 以上の置換基であり、

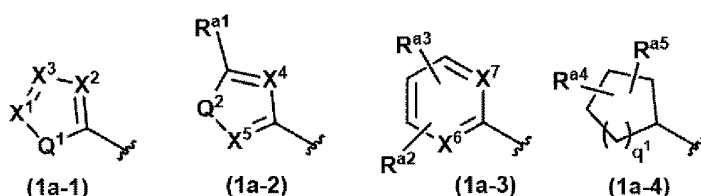
環 G の C_{6-10} 芳香族炭素環基、5～10 員の芳香族複素環基、 C_{3-6} 飽和炭素環基、及び 4～10 員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{6-10} 芳香族炭素環基 (該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル (該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、及び C_{3-7} シクロアルコキシ (該シクロアルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい) からなる群から選択される 1 以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の 2 つが C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、

項 A 1 又は項 A 2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0013] [項 A 4]

R^1 が、下記式 (1a-1) から (1a-4) :

[化2]



[式中、

$X^1 \sim X^7$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し；

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子、 $-NR^{a7}-$ 又は硫黄原子を表し；

$R^{a1} \sim R^{a7}$ は、各々独立して（ CR^{a6} が複数存在する場合は、各 R^{a6} も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、 C_{6-10} 芳香族炭素環基（該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）又は5～10員の芳香族複素環基を表し、 R^{a4} 及び R^{a5} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも CR^{a6} の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される5員環と縮合する6員の炭素環を形成してもよく；

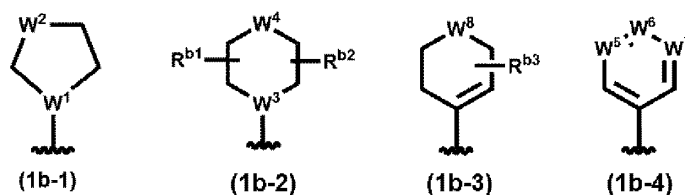
q^1 は、1又は2の整数である。]

から選択されるいずれか一つである項A1～項A3のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] [項A5]

環Gが、下記（1b-1）から（1b-4）：

[化3]



[式中、

W^1 、 W^3 、 W^5 、 W^6 および W^7 は、各々独立して、窒素原子又は CR^{b4} を表し；

W^2 、 W^4 および W^8 は、 NR^{b5} 、酸素原子又は $CR^{b6}R^{b7}$ を表し；

$R^{b1} \sim R^{b7}$ は、各々独立して（ CR^{b4} が複数存在する場合は、各 R^{b4} も各々独立して）、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{6-10} 芳香族炭素環基（該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、又は C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）を表し、 R^{b1} 及び R^{b2} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

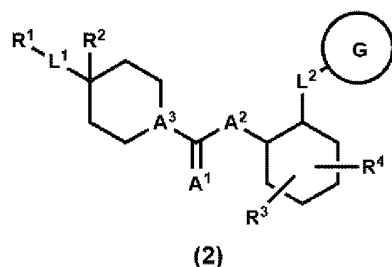
ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい]

選択されるいずれか一つである項A1～項A4のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0015] [項A6]

式 (2) :

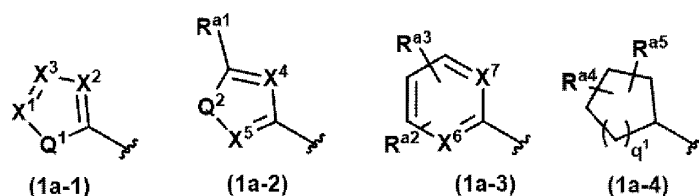
[化4]



[式中、

R^1 は、下記式 (1a-1) から (1a-4) :

[化5]



[式中、

$X^1 \sim X^7$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し；

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子、 $-NR^{a7}-$ 又は硫黄原子を表し；

$R^{a1} \sim R^{a7}$ は、各々独立して (CR^{a6} が複数存在する場合は、各 CR^{a6} も各々独立して)、水素原子、ハロゲン原子、 C_{6-10} 芳香族炭素環基 (該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキル (該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル (該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ (該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルコキシ

(該シクロアルコキシは、1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい) 又は 5 ～ 10 員の芳香族複素環基を表し、 R^{a4} 及び R^{a5} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも CR^{a6} の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される 5 員環と縮合する 6 員の炭素環を形成してもよく；

q^1 は、1 又は 2 の整数である。]

から選択されるいずれか一つであり；

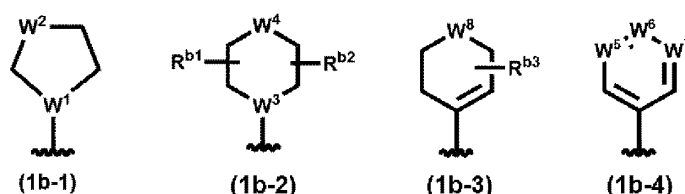
L^1 及び L^2 は、各々独立して、単結合、 $-CH_2-$ 、又は酸素原子を表し；

R^2 は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい)、又は C_{1-4} アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキル置換されていてもよい) を表し、また R^3 及び R^4 は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく、 R^3 及び R^4 が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いに C_{1-6} アルキレンを介して結合して縮合環または架橋環を形成してもよく；

環 G が、下記 (1b-1) から (1b-4)：

[化6]



[式中、

W^1 、 W^3 、 W^5 、 W^6 および W^7 は、各々独立して、窒素原子又は CR^{b4} を

表し；

W^2 、 W^4 および W^8 は、 NR^{b5} 、酸素原子又は $CR^{b6}R^{b7}$ を表し；

$R^{b1} \sim R^{b7}$ は、各々独立して（ CR^{b4} が複数存在する場合は、各 R^{b4} も各々独立して）、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{6-10} 芳香族炭素環基（該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、又は C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）を表し、 R^{b1} 及び R^{b2} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい]

から選択されるいずれか一つであり；

A^1 は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

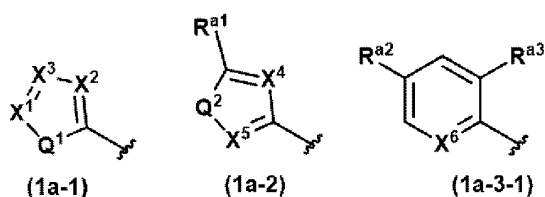
A^2 は、酸素原子又は $-NH-$ を表し；

A^3 は、 $-CH-$ 、窒素原子又は炭素原子で表される項 $A^1 \sim A^5$ のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0016] [項A7]

R^1 が、以下の式（1a-1）、（1a-2）及び（1a-3-1）：

[化7]



[式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1)中、

$X^1 \sim X^6$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し；

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子、 $-NR^{a7}-$ 又は硫黄原子を表し；

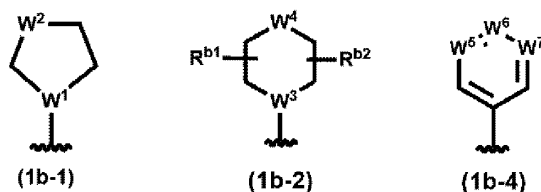
$R^{a1} \sim R^{a3}$ 、 R^{a6} 及び R^{a7} は、各々が独立して(CR^{a6} が複数存在する場合は、各 R^{a6} も各々が独立して)、水素原子、ハロゲン原子、 C_{6-10} 芳香族炭素環基(該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルコキシは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)又は5～10員の芳香族複素環基を表し；ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも CR^{a6} の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される5員環と縮合する6員の炭素環を形成してもよい。]

から選択されるいずれか一つである、項A6に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0017] [項A8]

環Gが、下記(1b-1)、(1b-2)又は(1b-4)：

[化8]



[式中、

W^1 、 W^3 、 W^5 、 W^6 および W^7 は、各々独立して、窒素原子又は CR^{b4} を表し；

W^2 および W^4 は、 NR^{b5} 又は $CR^{b6}R^{b7}$ を表し；

R^{b1} 、 R^{b2} および $R^{b4} \sim R^{b7}$ は、各々独立して(CR^{b4} が複数存在する場合は、各 R^{b4} も各々独立して)、水素原子、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{6-10} 芳香族炭素環基(該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、又は C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)を表し、 R^{b1} 及び R^{b2} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

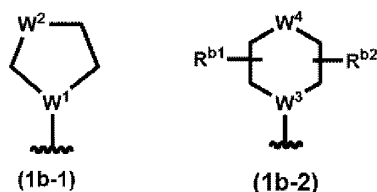
ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、架橋式二環構造を形成してもよい。]

で表される、項A6又は項A7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0018] [項A9]

環Gが、下記(1b-1)又は(1b-2)：

[化9]



[式中、

W^1 および W^3 は、窒素原子又は CR^{b4} を表し；

W^2 および W^4 は、 NR^{b5} 又は $CR^{b6}R^{b7}$ を表し；

R^{b1} 、 R^{b2} および $R^{b4} \sim R^{b7}$ は、各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{6-10} 芳香族炭素環基（該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、又は C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）を表し、 R^{b1} 及び R^{b2} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

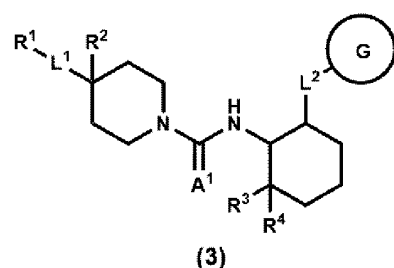
ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、架橋式二環構造を形成してもよい。]

で表される、項A6～項A8のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0019] [項A10]

式(3)：

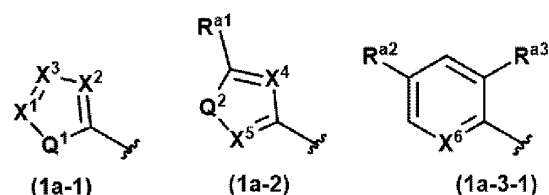
[化10]



[式中、

R^1 は、以下の式(1a-1)、(1a-2)又は(1a-3-1)：

[化11]



(式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1)中、

$X^1 \sim X^6$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し；

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

$R^{a1} \sim R^{a3}$ 及び R^{a6} は、各々が独立して(CR^{a6} が複数存在する場合は、各 R^{a6} も各々が独立して)、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)を表し；ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも CR^{a6} の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される5員環と縮合する6員の炭素環を形成してもよい。)

で表され；

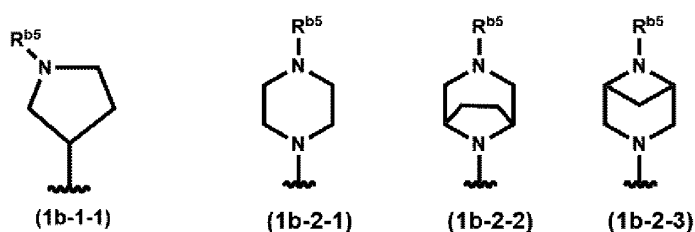
L^1 及び L^2 は、各々独立して、単結合又は酸素原子を表し；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキル（該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい）を表し；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、ハロゲン原子を表し；

環 G は、以下の式（1b-1）、（1b-2-1）、（1b-2-2）又は（1b-2-3）：

[化12]



（式（1b-1-1）、（1b-2-1）、（1b-2-2）又は（1b-2-3）中、

R^{b5} は、水素原子、又は C_{1-6} アルキル（該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）を表し；

A^1 は、酸素原子又は硫黄原子を表す。]

で表される、項 A 1 ～ 項 A 9 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0020] [項 A 1 1]

R^1 が上記式（1a-2）であり、 R^{a1} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）又は C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原

子、又はC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい) からの群から選択されるいずれかを表す、項A 4～項A 10のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0021] [項A 1 2]

R¹が上記式(1 a-2)であり、かつX⁴及びX⁵がいずれも窒素原子である項A 10又は項A 11のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0022] [項A 1 3]

環Gが上記式(1 b-1-1)で表され、かつR^{b5}が、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキルである項A 10～項A 12のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

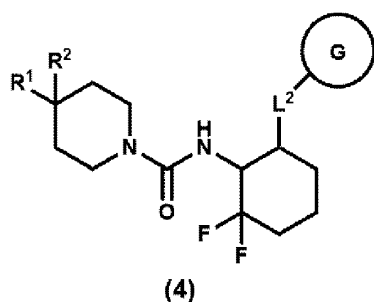
[0023] [項A 1 4]

環Gが上記式(1 b-2-1)で表され、かつR^{b5}が、水素原子又はC₁₋₄アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい)を表す項A 10～項A 12のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0024] [項A 1 5]

式(4) :

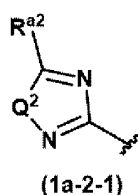
[化13]



[式中、

R¹は、以下の式(1 a-2-1) :

[化14]



(式 (1 a - 2 - 1) 中、

 Q^2 は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

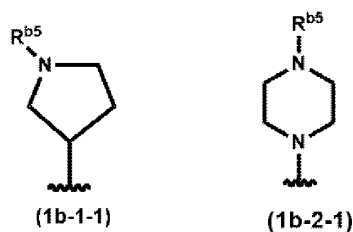
R^{a2} は、 C_{3-7} シクロアルキル基（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されている）又はシクロアルコキシ基（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されている）を表す。）

で表され；

 R^2 は、 C_{1-4} アルキルを表し；

環Gは、以下の式 (1 b - 1) 又は (1 b - 2 - 1)：

[化15]



(式 (1 b - 1 - 1) 又は (1 b - 2 - 1) 中、

R^{b5} は、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されている）を表す。）

を表し；

 L^2 は単結合又は酸素原子を表す。]

で表される、項A1～項A12のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0025] [項 A 1 6]

R^{a2} が1または2以上の同一又は異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基であり、かつ R^2 がメチル基である項 A 1 5 の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0026] [項 A 1 7]

R^{a2} が1または2以上の同一又は異なるハロゲンで置換されていてもよい シクロプロピル基であり、かつ R^2 がメチル基である項 A 1 5 または項 A 1 6 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0027] [項 A 1 8]

環 G が上記式 (1 b - 2 - 1) であり、かつ R^{b8} がイソプロピル基である項 A 1 5 ~ 項 A 1 7 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0028] [項 A 1 9]

環 G が上記式 (1 b - 1 - 1) であり、 R^{b5} がイソプロピル基であり、かつ L^2 が酸素原子である項 A 1 5 ~ 項 A 1 7 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0029] [項 A 2 0]

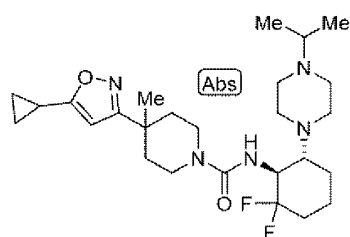
Q^2 が酸素原子である項 A 1 5 ~ 項 A 1 9 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0030] [項 A 2 1]

以下の化合物名称又は構造式で表される、項 A 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

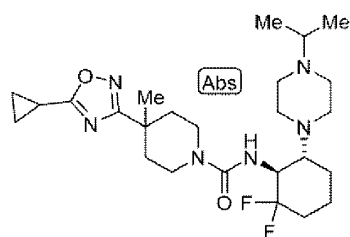
実施例 2 2 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - N - { (1 S, 6 R) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

[化16]



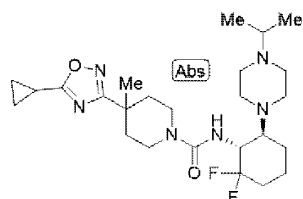
実施例 23 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - { (1 S, 6 R) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化17]



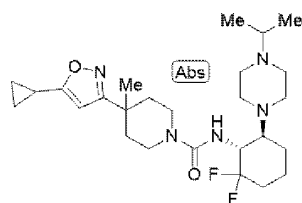
実施例 24 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化18]



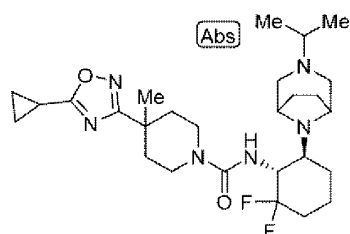
実施例 25 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化19]



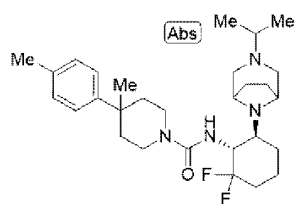
実施例 62 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化20]



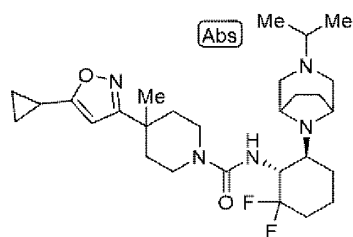
実施例 63 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチル - 4 - (4 - メチルフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化21]



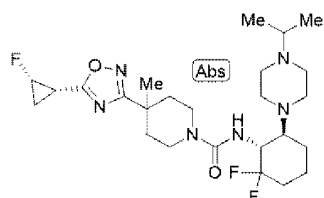
実施例 65 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化22]



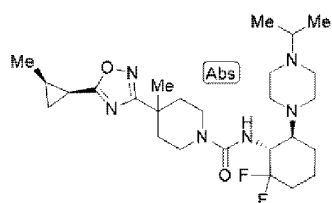
実施例 66 : N- { (1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 4 - { 5 - [(1 S , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化23]



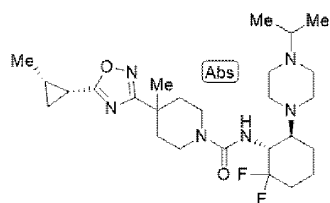
実施例 68 : N- { (1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - { 5 - [(1 S , 2 R) - 2 - メチルシクロプロピル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化24]



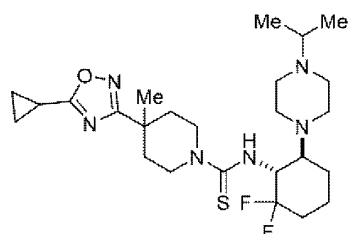
実施例 69 : N- { (1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - { 5 - [(1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロプロピル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化25]



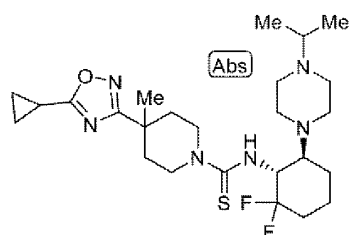
実施例 79 : rac-4-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-((1R,6S)-2,2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル)-4-メチルピペリジン-1-カルボチオアミド

[化26]



実施例 80 : 4-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-((1R,6S)-2,2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル)-4-メチルピペリジン-1-カルボチオアミド。

[化27]



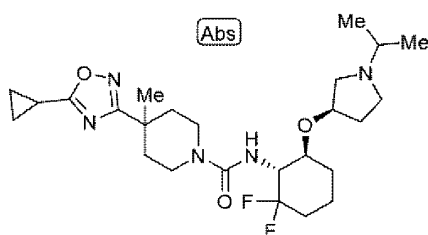
[0031] [項 A 2 2]

以下の化合物名称又は構造式で表される、項 A 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

実施例 64 : 4-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-

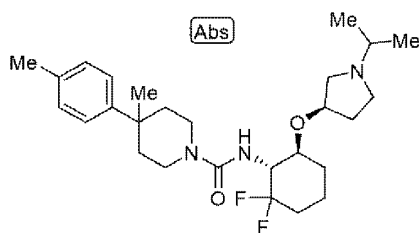
3-イル) -N- [(1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- { [(3R)
)-1-(プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘ
キシル] -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化28]



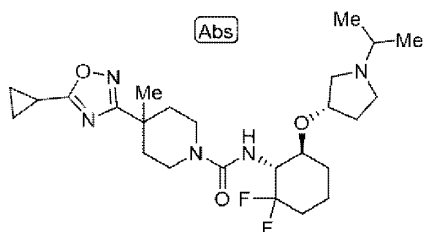
実施例67 : N- [(1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- { [(3R)
)-1-(プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘ
キシル] -4-メチル-4-(4-メチルフェニル) ピペリジン-1-カル
ボキサミド

[化29]



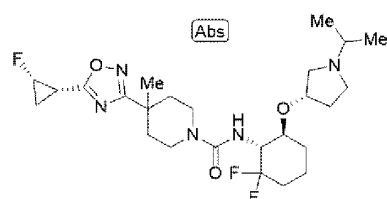
実施例71 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-
3-イル) -N- [(1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- { [(3S)
)-1-(プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘ
キシル] -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化30]



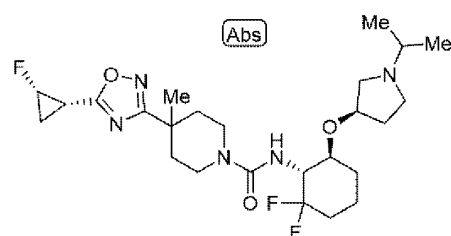
実施例 7 2 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化31]



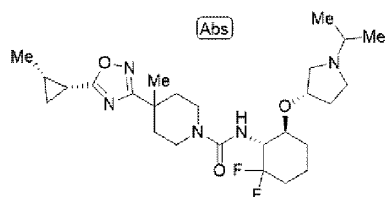
実施例 7 3 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3R)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化32]



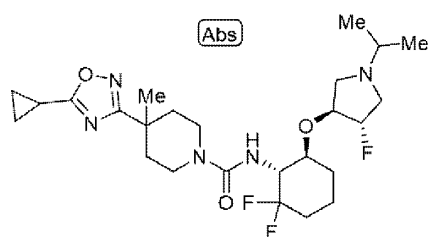
実施例 7 4 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチル-4-{5-[(1R, 2S)-2-メチルシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}ピペリジン-1-カルボキサミド

[化33]



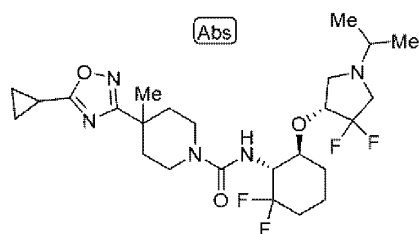
実施例 75 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [(3 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] オキシ } シクロヘキシル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化34]



実施例 76 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - [(1 R, 6 S) - 6 - { [(3 R) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] オキシ } - 2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化35]



[0032] [項 A 2 3]

項 A 1 ~ 項 A 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容

される塩を含有する、オレキシン受容体が関与する疾患の治療薬。

[0033] [項 A 2 4]

項 A 1 ～ 項 A 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病 C 型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM 睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムに関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群 X 、生殖系ホルモン異常

、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞踏病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ADHD）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、または外傷性脳障害の治療薬。

[0034] [項A 2 5]

項A 1～項A 2 2のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、またはレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療薬。

[0035] [項A 2 6]

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項 A 1 ～項 A 2 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、またはレビー小体型認知症に伴う過眠症を治療するための方法。

[0036] [項 A 2 7]

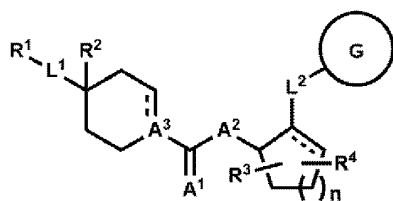
ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、またはレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療剤を製造するための、項 A 1 ～項 A 2 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

[0037] 本発明はまた、以下も提供する。

[0038] [項 1]

式 (1) :

[化36]



(1)

[式中、

R¹は、置換されていてもよいC₆₋₁₀芳香族炭素環基、置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環基、置換されていてもよいC₃₋₆飽和炭素環基、置換されていてもよい4～10員の飽和複素環基、又はシアノを表し；

L¹及びL²は、各々独立して、単結合、メチレン（該メチレンは1以上の同一または異なるC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、-NR⁸-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-SO-、-SO₂-、-S-、又は酸素原子を表し；

R^2 は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し；

また L^1 が単結合の場合、 R^1 と R^2 が一緒になってスピロ環となり、置換されていてもよい C_{3-6} 飽和炭素環または置換されていてもよい4～10員の飽和複素環を形成してもよく；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、カルボキシ基、 $-(C=O)O-R^7$ 、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシを表し、また R^3 及び R^4 は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく、 R^3 及び R^4 が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いに C_{1-6} アルキレンを介して結合して縮合環または架橋環を形成してもよく；

$R^5 \sim R^7$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し；

R^8 は、各々独立して、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し；

n は1、2、3又は4の整数であり；

環Gは、置換されていてもよい C_{6-10} 芳香族炭素環基、置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環基、置換されていてもよい C_{3-6} 飽和炭素環基、又は置換されていてもよい4～10員の飽和複素環基を表し；

A^1 は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

A^2 は、酸素原子又は $-NR^8-$ を表し；

A^3 は、 $-CH-$ 、窒素原子又は炭素原子を表し；

破線部分は、各々独立して、単結合または二重結合を表す]
で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0039] [項2]

$R^2 \sim R^8$ における「置換されていてもよい C_{1-4} アルキル」における置換可能な置換基が、それぞれ独立して、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{6-10} 芳香族炭素環基、または

C₃₋₇シクロアルキルであり、「置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ」における置換可能な置換基が、それぞれ独立して、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、またはC₃₋₇シクロアルキルであり、

R¹のC₆₋₁₀芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、C₃₋₆飽和炭素環基、及び4～10員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₆₋₁₀芳香族炭素環基（該C₆₋₁₀芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₃₋₇シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₁₋₆アルキルアミノ（該アルキルアミノにおけるアルキル基は、ハロゲン、水酸基、C₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₃₋₇シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、シアノ、C₁₋₄アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）及び5～10員の芳香族複素環基（該芳香族複素環は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の置換基であり、

環GのC₆₋₁₀芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、C₃₋₆飽和炭素環基、及び4～10員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれ

それぞれ独立して、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい）、 C_{6-10} 芳香族炭素環基（該アリール C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキルアミノ（該アルキルアミノにおけるアルキル基は、ハロゲン、水酸基、 C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい）、及び C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の2つが C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、

項1の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0040] [項3]

$R^2 \sim R^7$ における「置換されていてもよい C_{1-4} アルキル」における置換可能な置換基が、それぞれ独立して、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシであり、「置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ」の置換基が、それぞれ独立して、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルであり、

R^1 の C_{6-10} 芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、 C_{3-6} 飽和炭素環基、及び4～10員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{6-10} 芳香族炭素環

基（該C₆₋₁₀芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、C₃₋₇シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、シアノ、C₁₋₄アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）及び5～10員の芳香族複素環基（該芳香族複素環は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の置換基であり、

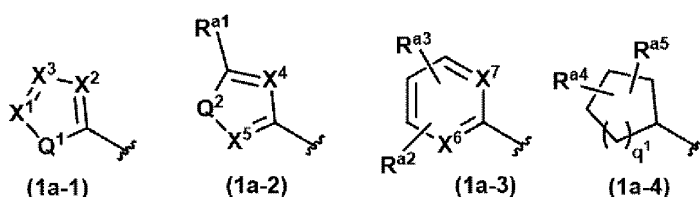
環GのC₆₋₁₀芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、C₃₋₆飽和炭素環基、及び4～10員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい）、C₆₋₁₀芳香族炭素環基（該C₆₋₁₀芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、C₁₋₄アルキル又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい）、C₃₋₇シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい）、C₁₋₆アルキルアミノ（該アルキルアミノにおけるアルキル基は、ハロゲン、水酸基、C₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい）、及びC₃₋₇シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい）

からなる群から選択される 1 以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の 2 つが C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい、
項 1 又は項 2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0041] [項 4]

R^1 が、下記式 (1a-1) から (1a-4) :

[化37]



[式中、

$X^1 \sim X^7$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し；

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子、 $-NR^{a7}-$ 又は硫黄原子を表し；

$R^{a1} \sim R^{a7}$ は、各々独立して (CR^{a6} が複数存在する場合は、各 R^{a6} も各々独立して)、水素原子、ハロゲン原子、 C_{6-10} 芳香族炭素環基 (該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル (該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルコキシ (該シクロアルコキシは、1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい) 又は 5 ~ 10 員の芳香族複素環基を表し、 R^{a4} 及び R^{a5} は化学的に可能であれ

ば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも CR^{a6} の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される5員環と縮合する6員の炭素環を形成してもよく；

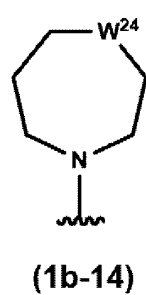
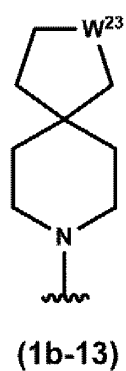
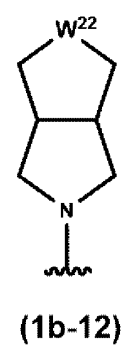
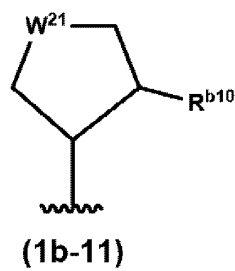
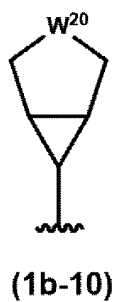
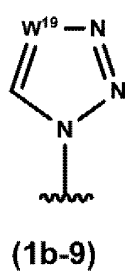
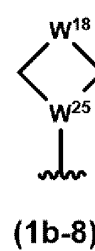
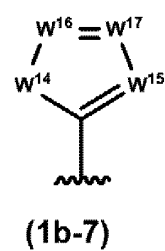
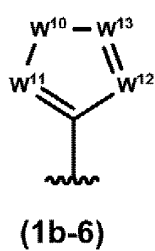
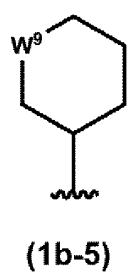
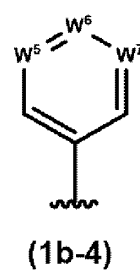
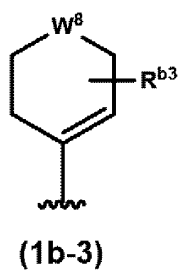
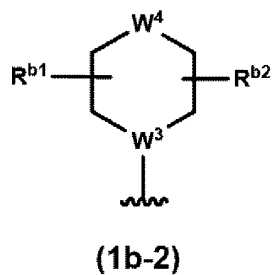
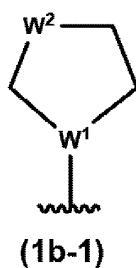
q^1 は、1又は2の整数である。]

から選択されるいずれか一つである項1～項3のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0042] [項5]

環Gが、下記(1b-1)から(1b-4)：

[化38]



[式中、

W¹、W³、W⁵、W⁶、W⁷、W¹¹、W¹²、W¹³、W¹⁵、W¹⁶、W¹⁷、W¹

⁹、および W^{25} は、各々独立して、窒素原子又は CR^{b4} を表し；

W^2 、 W^4 、 W^8 、 W^9 、 W^{10} 、 W^{14} 、 W^{18} 、 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 、 W^{23} 、および W^{24} は、 NR^{b5} 、酸素原子又は $CR^{b6}R^{b7}$ を表し；

$R^{b1} \sim R^{b7}$ は、各々独立して（ CR^{b4} が複数存在する場合は、各 R^{b4} も各々独立して）、水素原子、 $-N(R^{b8})R^{b9}$ 、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよく、該 C_{1-4} アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい）又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{6-10} 芳香族炭素環基（該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、5～10員の芳香族複素環基（該芳香族複素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、又は C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）を表し、 R^{b1} 及び R^{b2} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；

ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよく；

R^{b8} および R^{b9} は、各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよく、該 C_{1-4} アルキルは

ハロゲン原子で置換されていてもよい)、又は5～10員の芳香族複素環基で置換されていてもよく)、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)、5～10員の芳香族複素環基(該芳香族複素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、又は C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)を表し、

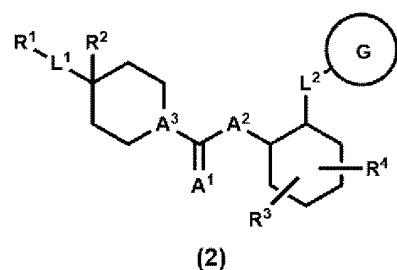
ここで、 R^{b8} および R^{b9} は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に3～7員の含窒素飽和複素環を形成してもよい]

選択されるいずれか一つである項1～項4のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0043] [項6]

式(2) :

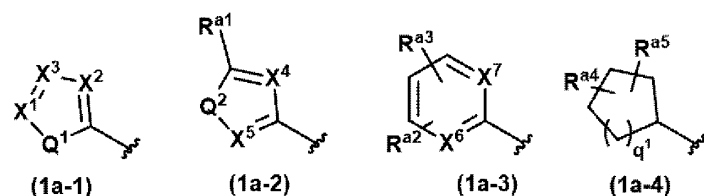
[化39]



[式中、

R^1 は、下記式(1a-1)から(1a-4) :

[化40]



[式中、

$X^1 \sim X^7$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し；

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子、 $-NR^{a7}-$ 又は硫黄原子を表し；

$R^{a1} \sim R^{a7}$ は、各々独立して（ CR^{a6} が複数存在する場合は、各 CR^{a6} も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、 C_{6-10} 芳香族炭素環基（該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{3-6} シクロアルキル（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、 C_{3-7} シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）又は5～10員の芳香族複素環基を表し、 R^{a4} 及び R^{a5} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも CR^{a6} の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される5員環と縮合する6員の炭素環を形成してもよく；

q^1 は、1又は2の整数である。]

から選択されるいずれか一つであり；

L^1 及び L^2 は、各々独立して、単結合、 $-CH_2-$ 、又は酸素原子を表し；

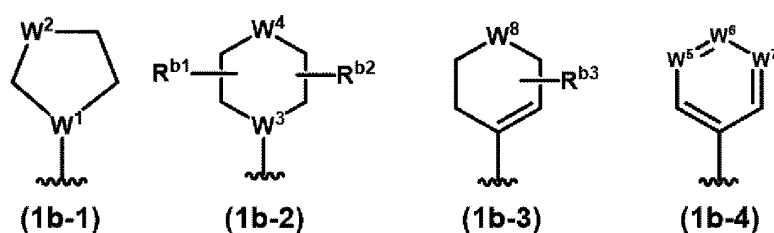
R^2 は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表し；

R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-7} シクロアルキルで置換されていてもよい）、又は C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハ

ロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキル置換されていてもよい)を表し、また R^3 及び R^4 は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく、 R^3 及び R^4 が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いに C_{1-6} アルキレンを介して結合して縮合環または架橋環を形成してもよく；

環Gが、下記(1b-1)から(1b-4)：

[化41]



[式中、

W¹、W³、W⁵、W⁶およびW⁷は、各々独立して、窒素原子又はC R^{b4}を表し；

W²、W⁴およびW⁸は、N R^{b5}、酸素原子又はC R^{b6} R^{b7}を表し；

R^{b1}～R^{b7}は、各々独立して(C R^{b4}が複数存在する場合は、各R^{b4}も各々独立して)、水素原子、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{6-10} 芳香族炭素環基(該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、又は C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)を表し、R^{b1}及びR^{b2}は化学的に可能であれば同一の炭素原

子に結合してもよく；

ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい]

から選択されるいずれか一つであり；

A^1 は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

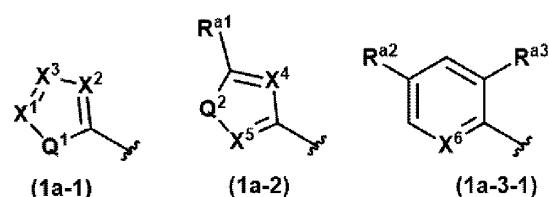
A^2 は、酸素原子又は $-NH-$ を表し；

A^3 は、 $-CH-$ 、窒素原子又は炭素原子で表される項1～項5のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0044] [項7]

R^1 が、以下の式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1)：

[化42]



[式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1)中、

$X^1 \sim X^6$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し；

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子、 $-NR^{a7}-$ 又は硫黄原子を表し；

$R^{a1} \sim R^{a3}$ 、 R^{a6} 及び R^{a7} は、各々が独立して(CR^{a6} が複数存在する場合は、各 R^{a6} も各々が独立して)、水素原子、ハロゲン原子、 C_{6-10} 芳香族炭素環基(該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されている)、 C_{1-4} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されている)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されている)、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ(

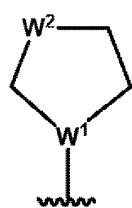
該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルコキシは、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)又は5～10員の芳香族複素環基を表し;ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも CR^{a6} の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される5員環と縮合する6員の炭素環を形成してもよい。]

から選択されるいずれか一つである、項6に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

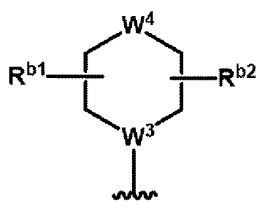
[0045] [項8]

環Gが、下記(1b-1)、(1b-2)又は(1b-4)：

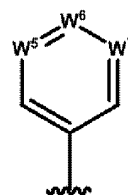
[化43]



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

[式中、

W^1 、 W^3 、 W^5 、 W^6 および W^7 は、各々独立して、窒素原子又は CR^{b4} を表し；

W^2 および W^4 は、 NR^{b5} 又は $CR^{b6}R^{b7}$ を表し；

R^{b1} 、 R^{b2} および $R^{b4} \sim R^{b7}$ は、各々独立して(CR^{b4} が複数存在する場合は、各 R^{b4} も各々独立して)、水素原子、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{6-10} 芳香族炭素環基(該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1また

は2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、又は C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)を表し、 R^{b1} 及び R^{b2} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく;

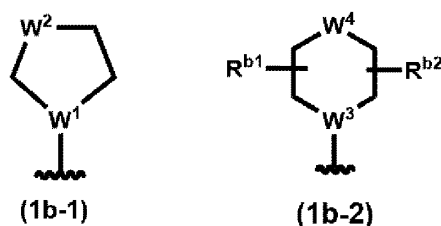
ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、架橋式二環構造を形成してもよい。]

で表される、項6又は項7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0046] [項9]

環Gが、下記(1b-1)又は(1b-2) :

[化44]



[式中、

W^1 および W^3 は、窒素原子又は CR^{b4} を表し;

W^2 および W^4 は、 NR^{b5} 又は $CR^{b6}R^{b7}$ を表し;

R^{b1} 、 R^{b2} および $R^{b4} \sim R^{b7}$ は、各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{6-10} 芳香族炭素環基(該 C_{6-10} 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アル

キルで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、又は C_{3-7} シクロアルコキシ(該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)を表し、 R^{b1} 及び R^{b2} は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく;

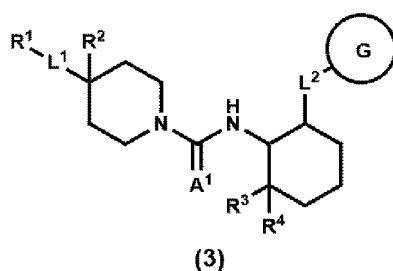
ここで、 R^{b1} および R^{b2} は、 C_{1-6} アルキレンを介して結合して、架橋式二環構造を形成してもよい。]

で表される、項6～項8のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0047] [項10]

式(3) :

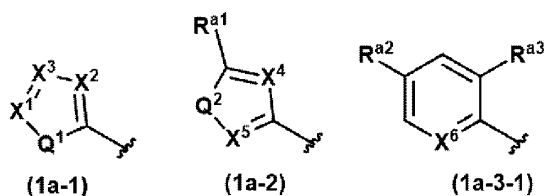
[化45]



[式中、

R^1 は、以下の式(1a-1)、(1a-2)又は(1a-3-1) :

[化46]



(式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1)中、

$X^1 \sim X^6$ は各々独立して、窒素原子又は CR^{a6} を表し;

Q^1 及び Q^2 は、酸素原子又は硫黄原子を表し;

$R^{a1} \sim R^{a3}$ 及び R^{a6} は、各々が独立して ($C R^{a6}$ が複数存在する場合は、各 R^{a6} も各々が独立して)、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル (該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい) を表し; ただし、 X^1 及び X^3 がいずれも $C R^{a6}$ の場合、 R^{a6} 及び R^{a6} と結合する炭素原子は共に、 X^1 、 X^2 及び X^3 により構成される 5 員環と縮合する 6 員の炭素環を形成してもよい。) で表され;

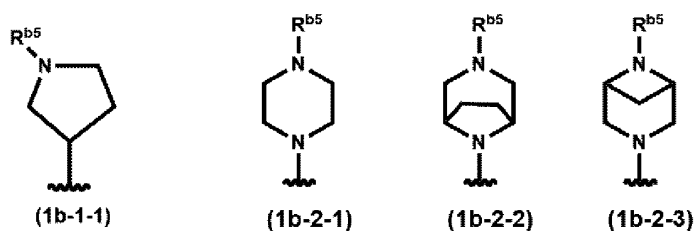
L^1 及び L^2 は、各々独立して、単結合又は酸素原子を表し;

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい) を表し;

R^3 及び R^4 は、各々独立して、ハロゲン原子を表し;

環 G は、以下の式 (1b-1)、(1b-2-1)、(1b-2-2) 又は (1b-2-3) :

[化47]



(式 (1b-1-1)、(1b-2-1)、(1b-2-2) 又は (1b-2-3) 中、

R^{b5} は、水素原子、又は C_{1-6} アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同

ー又は異なるハロゲン原子、又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい)を表し;

A¹は、酸素原子又は硫黄原子を表す。]

で表される、項1～項9のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0048] [項11]

R¹が上記式(1a-2)であり、R^{a1}が、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい)、C₃₋₇シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい)又はC₁₋₄アルコキシ(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい)からなる群から選択されるいずれかを表す、項4～項10のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0049] [項12]

R¹が上記式(1a-2)であり、かつX⁴及びX⁵がいずれも窒素原子である項10又は項11のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0050] [項13]

環Gが上記式(1b-1-1)で表され、かつR^{b5}が、1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキルである項10～項12のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

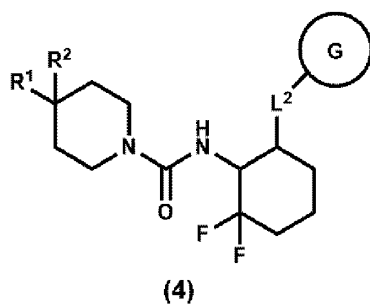
[0051] [項14]

環Gが上記式(1b-2-1)で表され、かつR^{b5}が、水素原子又はC₁₋₄アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい)を表す項10～項12のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0052] [項 1 5]

式 (4) :

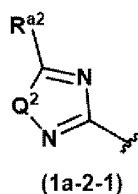
[化48]



[式中、

 R^1 は、以下の式 (1 a - 2 - 1) :

[化49]



(式 (1 a - 2 - 1) 中、

 Q^2 は、酸素原子又は硫黄原子を表し ;

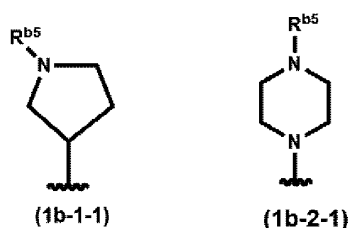
R^{a2} は、 C_{3-7} シクロアルキル基 (該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい) 又はシクロアルコキシ基 (該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい) を表す。)

で表され ;

 R^2 は、 C_{1-4} アルキルを表し ;

環Gは、以下の式 (1 b - 1 - 1) 又は (1 b - 2 - 1) :

[化50]



(式 (1b-1-1) 又は (1b-2-1) 中、

R^{b5} は、 C_{1-4} アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）を表す。）

を表し；

L^2 は単結合又は酸素原子を表す。]

で表される、項1～項12のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0053] [項16]

R^{a2} が1または2以上の同一又は異なるハロゲンで置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基であり、かつ R^2 がメチル基である項15の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0054] [項17]

R^{a2} が1または2以上の同一又は異なるハロゲンで置換されていてもよいシクロプロピル基であり、かつ R^2 がメチル基である項15または項16のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0055] [項18]

環Gが上記式 (1b-2-1) であり、かつ R^{b5} がイソプロピル基である項15～項17のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0056] [項19]

環Gが上記式 (1b-1-1) であり、かつ R^{b5} がイソブチル基である項15～項17のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0057] [項 20]

環 G が上記式 (1b-1-1) であり、R^{b5} がイソプロピル基であり、かつ L² が酸素原子である項 15～項 17 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0058] [項 21]

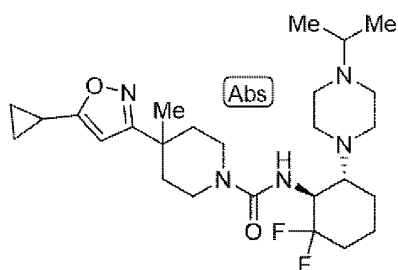
Q² が酸素原子である項 15～項 20 のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0059] [項 22]

以下の化合物名称又は構造式で表される、項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

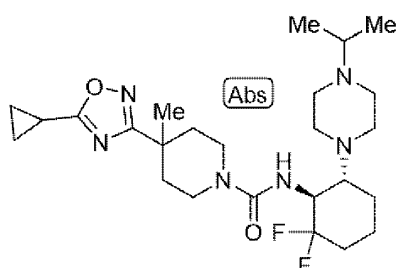
実施例 22 : 4- (5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-イル) -N- { (1S, 6R) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化51]



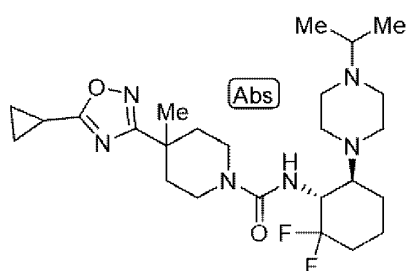
実施例 23 : 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- { (1S, 6R) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化52]



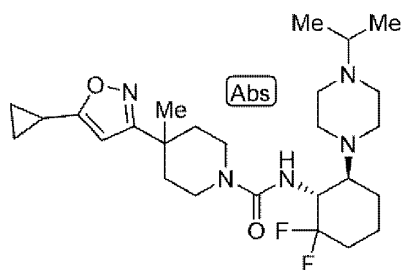
実施例 24 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化53]



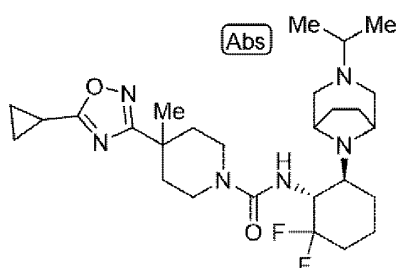
実施例 25 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化54]

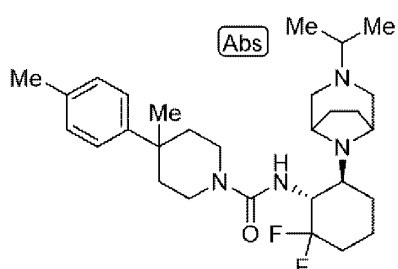


実施例 62 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール -

3-イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6 - [3 - (プロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] シクロヘキシル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド
[化55]

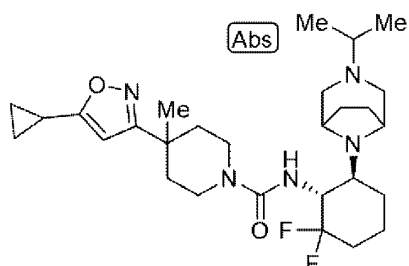


実施例 63 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6 - [3 - (プロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] シクロヘキシル} - 4-メチル-4 - (4-メチルフェニル) ピペリジン-1-カルボキサミド
[化56]



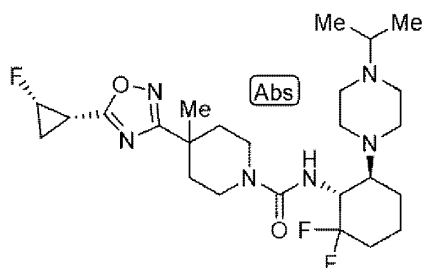
実施例 65 : 4 - (5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6 - [3 - (プロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] シクロヘキシル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化57]



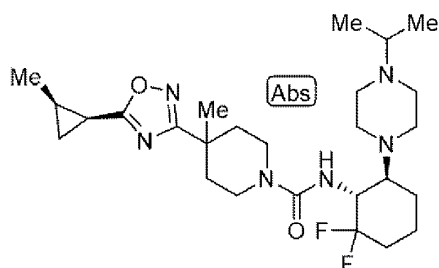
実施例 66 : N- { (1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プ
ロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 4 - { 5 -
[(1 S , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 2 , 4 - オキサジ
アゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化58]



実施例 68 : N- { (1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プ
ロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 4 - メチル
- 4 - { 5 - [(1 S , 2 R) - 2 - メチルシクロプロピル] - 1 , 2 , 4
- オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド

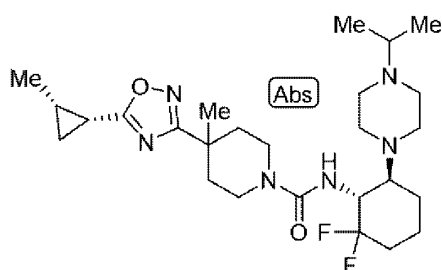
[化59]



実施例 69 : N- { (1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プ

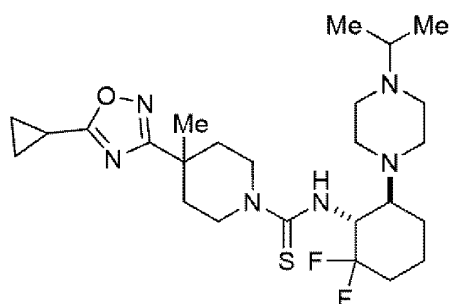
ロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチル
 -4- {5- [(1R, 2S)-2-メチルシクロプロピル]-1, 2, 4-
 -オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-1-カルボキサミド

[化60]



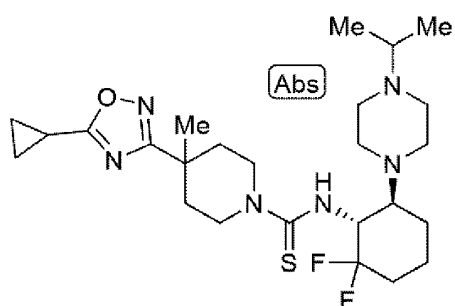
実施例 79 : rac-4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-
 3-イル) -N- { (1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-
 2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メ
 チルピペリジン-1-カルボチオアミド

[化61]



実施例 80 : 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-
 3-イル) -N- { (1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロ
 パン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチル
 ピペリジン-1-カルボチオアミド。

[化62]

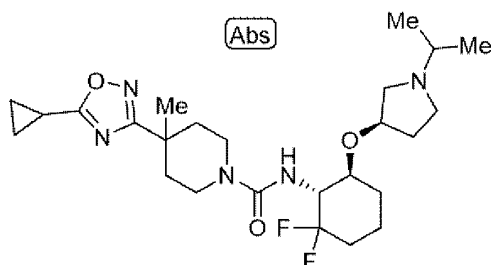


[0060] [項23]

以下の化合物名称又は構造式で表される、項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

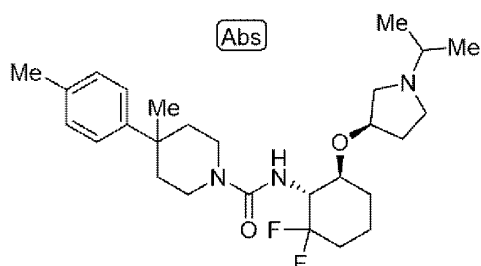
実施例64：4-（5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-N-〔（1R,6S）-2,2-ジフルオロ-6-〔〔（3R）-1-（プロパン-2-イル）ピロリジン-3-イル〕オキシ〕シクロヘキシル〕-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化63]



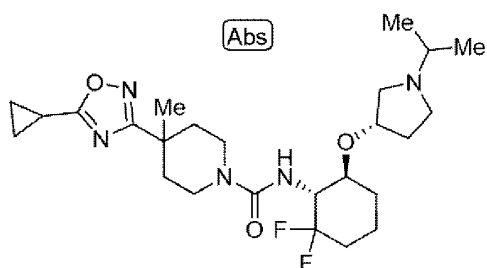
実施例67：N-〔（1R,6S）-2,2-ジフルオロ-6-〔〔（3R）-1-（プロパン-2-イル）ピロリジン-3-イル〕オキシ〕シクロヘキシル〕-4-メチル-4-（4-メチルフェニル）ピペリジン-1-カルボキサミド

[化64]



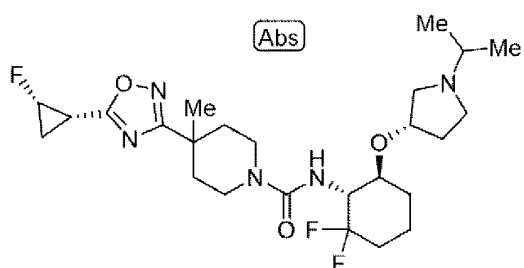
実施例 71 : 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- [(1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- { [(3S) -1- (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化65]



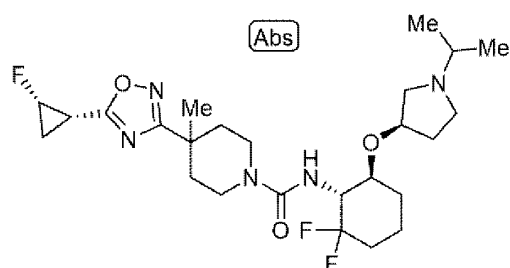
実施例 72 : N- [(1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- { [(3S) -1- (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化66]



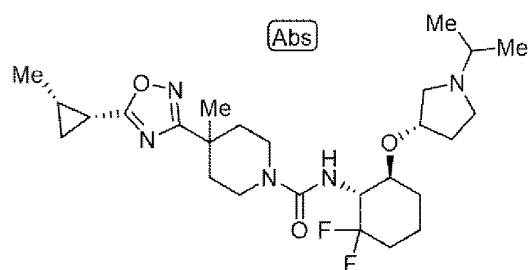
実施例 73 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3R)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化67]



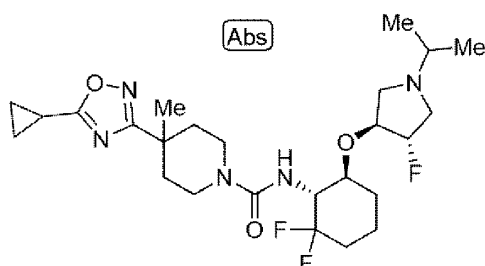
実施例 74 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチル-4-{5-[(1R, 2S)-2-メチルシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}ピペリジン-1-カルボキサミド

[化68]



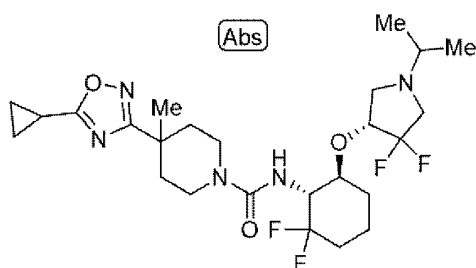
実施例 75 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S, 4S)-4-フルオロ-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化69]



実施例 76 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - [(1 R, 6 S) - 6 - { [(3 R) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] オキシ } - 2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化70]

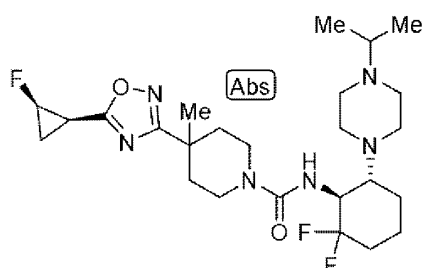


[0061] [項 2 4]

以下の化合物名称又は構造式で表される、項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

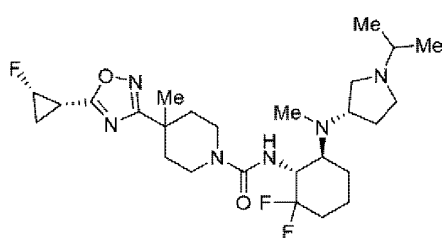
実施例 82 : N - { (1 S, 6 R) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 4 - {5 - [(1 R, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化71]



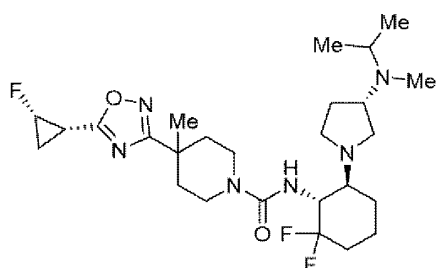
実施例 95 : N - [(1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { メチル [(3 S) - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } シクロヘキシル] - 4 - { 5 - [(1 S , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化72]



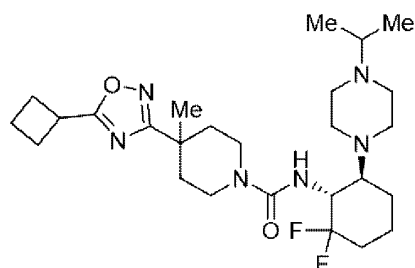
実施例 96 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{(3S)-3-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]ピロリジン-1-イル}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化73]



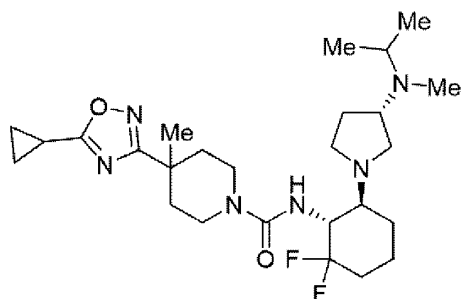
実施例 97 : 4 - (5 - シクロブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化74]



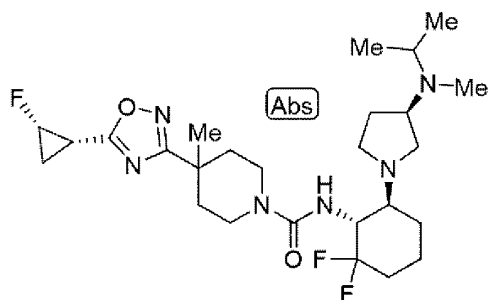
実施例 99 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { (3 S) - 3 - [メチル (プロパン - 2 - イル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル} シクロヘキシル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化75]



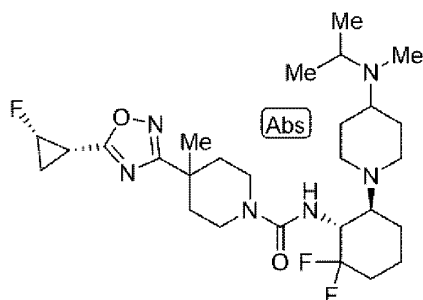
実施例 110 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化78]



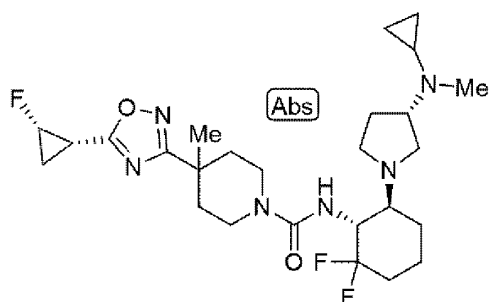
実施例 114 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{4-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化79]



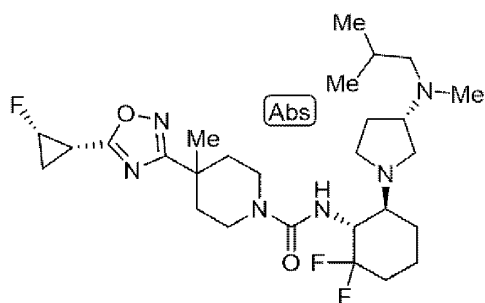
実施例 115 : N-[(1R, 6S)-6-{(3S)-3-[シクロプロピル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化80]



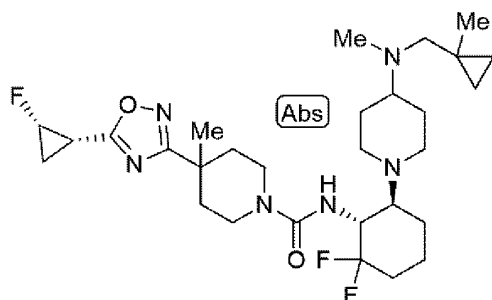
実施例128：N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{(3S)-3-[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]ピロリジン-1-イル}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化81]



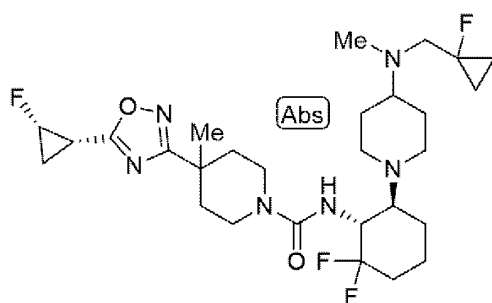
実施例134：N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-(4-{メチル[(1-メチルシクロプロピル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化82]



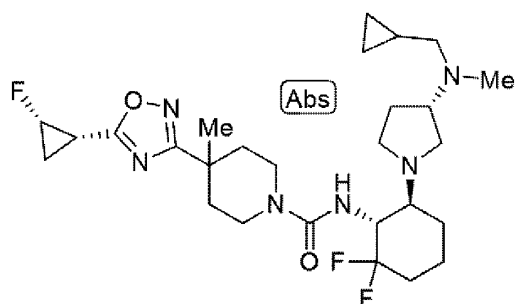
実施例 136: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-(4-{
[(1-フルオロシクロプロピル)メチル](メチル)アミノ}ピペリジン
-1-イル)シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオ
ロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メ
チルピペリジン-1-カルボキサミド

[化83]



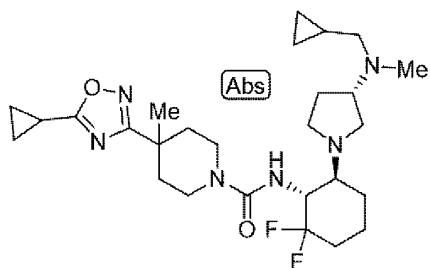
実施例 137: N-[(1R, 6S) -6- { (3S) -3- [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] ピロリジン-1-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化84]



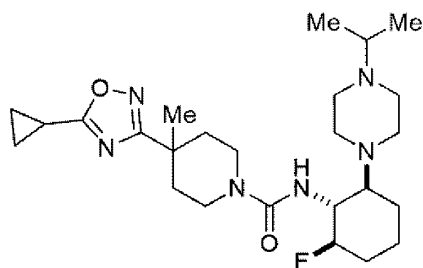
実施例138：N-[(1R, 6S)-6-{(3S)-3-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-2,2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化85]



実施例139：rac-4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-{(1R, 2R, 6S)-2-フルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

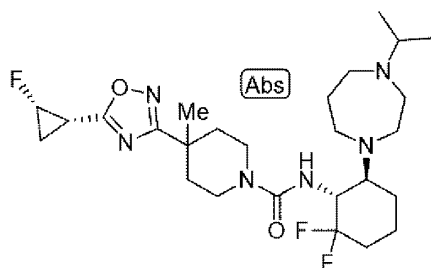
[化86]



実施例152：N-{(1R, 6S)-2,2-ジフルオロ-6-[4-(

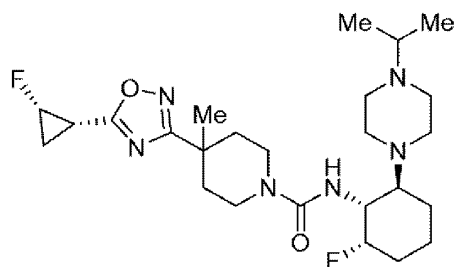
プロパン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]シクロヘキシル}
 -4-{5-[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,2,
 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキ
 サミド

[化87]



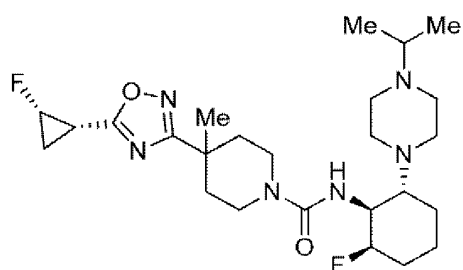
実施例156-A: 4-{5-[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロ
 ピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-{(1R,2S
 ,6S)-2-フルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-
 1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化88]



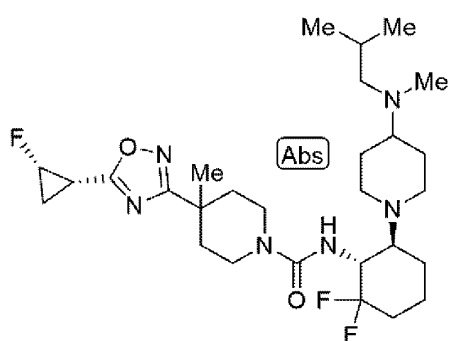
実施例156-B: 4-{5-[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロ
 ピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-{(1S,2R
 ,6R)-2-フルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-
 1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化89]



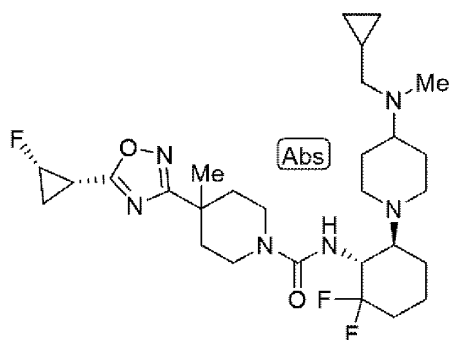
実施例157：N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{4-[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]ピペリジン-1-イル}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化90]



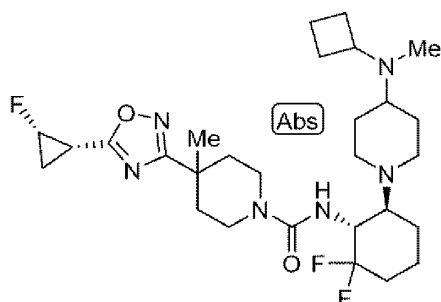
実施例158：N-[(1R, 6S)-6-{4-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化91]



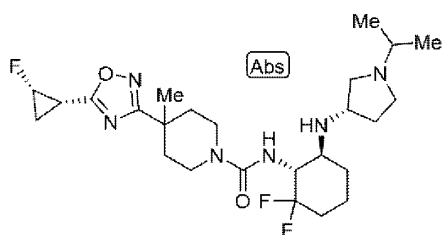
実施例159：N-[(1R,6S)-6-{4-[シクロブチル(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-2,2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-{5-[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化92]



実施例161：N-[(1R,6S)-2,2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化93]

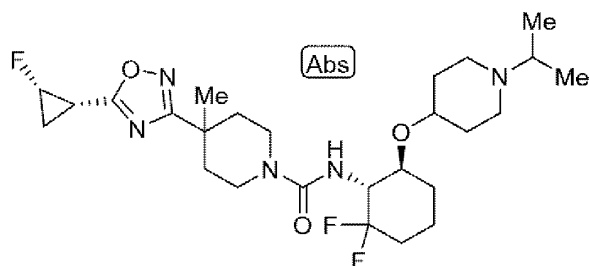


[0062] [項 25]

以下の化合物名称又は構造式で表される、項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

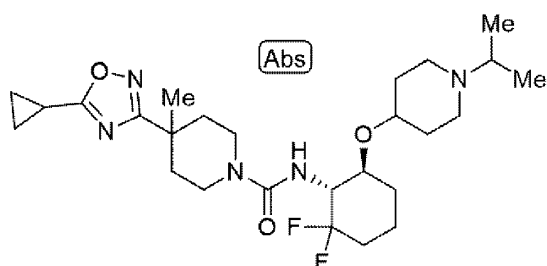
実施例 83 : N - [(1 R , 6 S) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } シクロヘキシル] - 4 - { 5 - [(1 S , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化94]



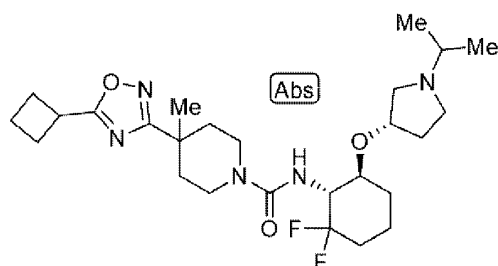
実施例 84 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化95]



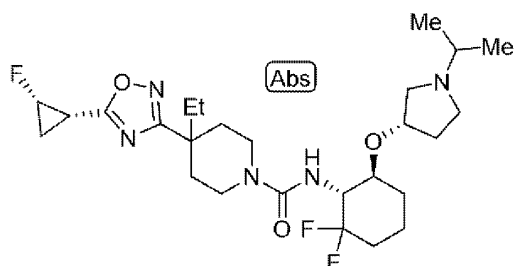
実施例102：4-（5-シクロブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-N-〔（1R,6S）-2,2-ジフルオロ-6-〔〔（3S）-1-（プロパン-2-イル）ピロリジン-3-イル〕オキシ〕シクロヘキシル〕-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化96]



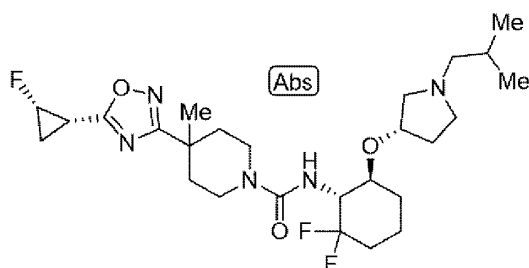
実施例103：N-〔（1R,6S）-2,2-ジフルオロ-6-〔〔（3S）-1-（プロパン-2-イル）ピロリジン-3-イル〕オキシ〕シクロヘキシル〕-4-エチル-4-〔5-〔（1S,2S）-2-フルオロシクロプロピル〕-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ピペリジン-1-カルボキサミド

[化97]



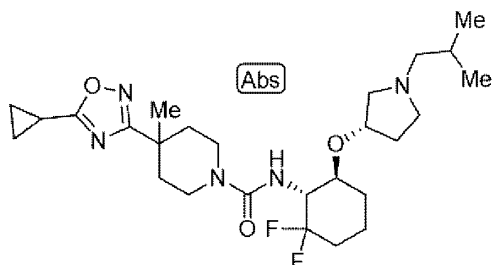
実施例 107 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(2-メチルプロピル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化98]



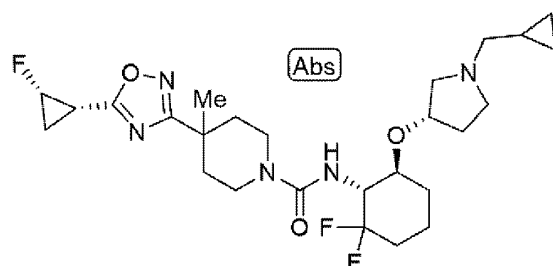
実施例 116 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(2-メチルプロピル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化99]



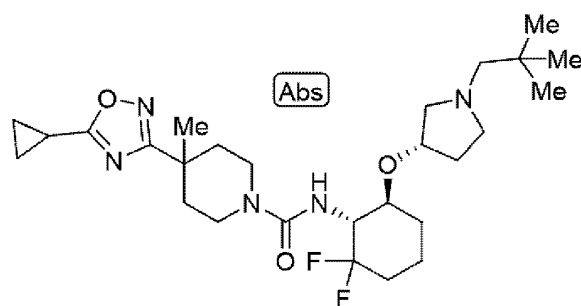
実施例 118 : N-[(1R, 6S)-6-{[(3S)-1-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化100]



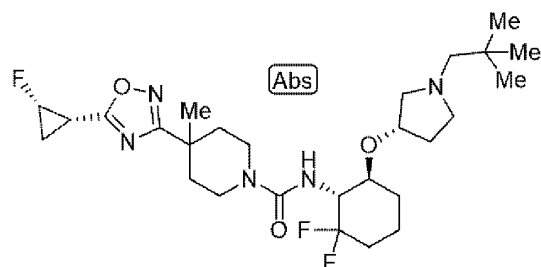
実施例 119 : 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- [(1R, 6S) -6- { [(3S) -1- (2, 2-ジメチルプロピル) ピロリジン-3-イル] オキシ} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化101]



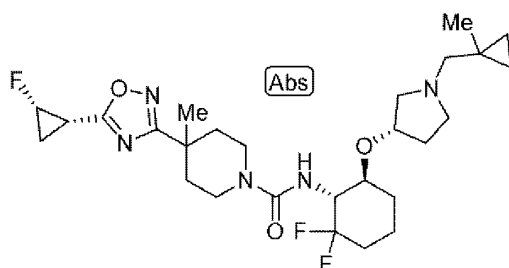
実施例 120 : N- [(1R, 6S) -6- { [(3S) -1- (2, 2-ジメチルプロピル) ピロリジン-3-イル] オキシ} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化102]



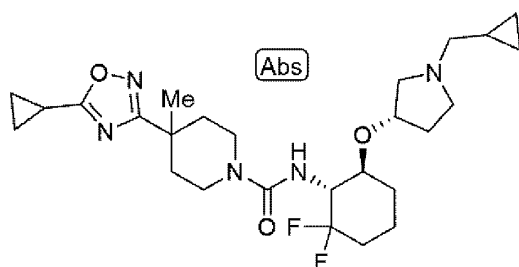
実施例 121 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-({(3S)-1-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]ピロリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化103]



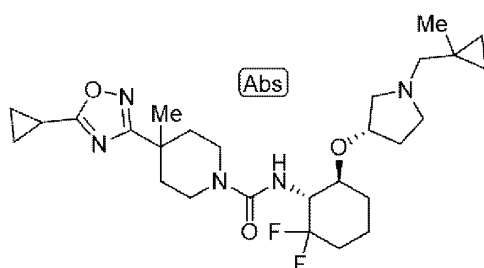
実施例 122 : N-[(1R, 6S)-6-{ [(3S)-1-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化104]



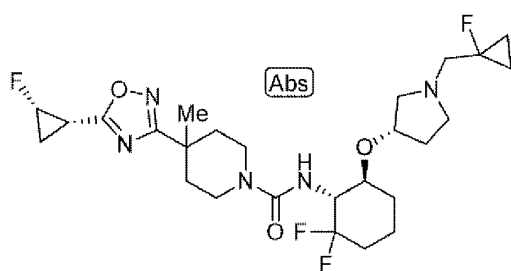
実施例 126 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-({(3S)-1-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]ピロリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化105]



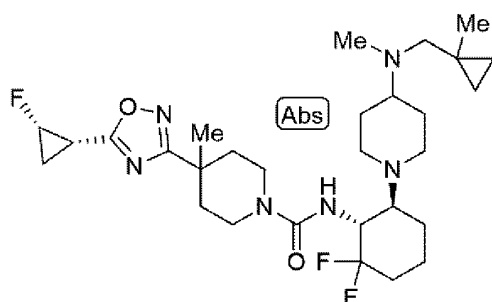
実施例133：N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-({(3S)-1-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]ピロリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化106]



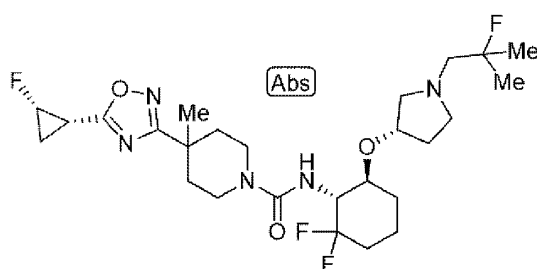
実施例134：N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-(4-{メチル[(1-メチルシクロプロピル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化107]



実施例143：N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化108]



[0063] [項26]

項1～項25のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、オレキシン受容体が関与する疾患の治療薬。

[0064] [項27]

項1～項25のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群

、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病C型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムに関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群X、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害

、双極性障害、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞蹈病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ADHD）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、または外傷性脳障害の治療薬。

[0065] [項 28]

項 1～項 25 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、またはレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療薬。

[0066] [項 29]

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項 1～項 25 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、またはレビー小体型認知症に伴う過眠症を治療するための方法。

[0067] [項 30]

ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、

またはレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療剤を製造するための、項1～項25のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

発明を実施するための形態

- [0068] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「 C_{1-6} 」などと表記する場合もある。具体的には、「 C_{1-6} アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキルと同義である。また、本明細書において、「置換されていてもよい」または「置換されている」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「 C_{1-6} アルキル」とは、「非置換 C_{1-6} アルキル」であることを意味する。
- [0069] また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。なお、「置換されていてもよい」で定義される場合において、置換基が存在するときの置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。すなわち、該当する基における置換可能な炭素原子、または炭素原子および窒素原子上における置換可能な数の置換基によって置換されていてもよい事を示す。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。
- [0070] 置換基の結合位置は、本明細書において特に明示していない場合は化学的に可能な任意の位置である。
- [0071] 「ハロゲン」としては、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素等が挙げられる。好ましくは、フッ素または塩素である。
- [0072] 「 C_{1-4} アルキル」とは、炭素数が1～4個の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数が1～6個の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{1-4} アルキル」の具体例としては、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-ブチルが挙げられ、「 C_{1-6} アルキル」の具体例としては、上記に加え、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルブ

ロピル、ヘキシル、ならびにそれらの構造異性体が挙げられる。当該「C₁₋₆アルキル」または「C₁₋₄アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが好ましく、メチルおよびイソプロピルがより好ましい。

[0073] 「C₁₋₆アルキレン」とはとは、炭素原子数1～6個を有し、直鎖状又は分枝鎖状の2価の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₆アルキレン」として、好ましくは「C₁₋₄アルキレン」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキレン」が挙げられる。「C₁₋₃アルキレン」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン等が挙げられる。「C₁₋₄アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ブチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。「C₁₋₆アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ペンチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルブチレン、2-メチルブチレン、1-メチルペンチレン、2-メチルペンチレン、3-メチルペンチレン、ヘキシレン等が挙げられる。

[0074] 「C₃₋₇シクロアルキル」とは、炭素数3～7個を有する、環状の非芳香族性炭化水素基（飽和炭化水素基および一部不飽和炭化水素基）を意味する。好ましくは「C₃₋₆シクロアルキル」である。「C₃₋₇シクロアルキル」には、架橋したものも含まれる。「C₃₋₇シクロアルキル」の具体例としては、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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル等が挙げられる。

[0075] 前記「C₃₋₇シクロアルキル」には、「C₃₋₇シクロアルキル」と、ベンゼン環または5員もしくは6員の窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個、または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する環（例えば、下記で説明する「5または6員の単環式ヘテロアリアル」、および下記で説明する「4～10員の飽和複素環」のうち5または6員の環）とが縮環した2環式の基も包含される。

- [0076] 「C₁₋₄アルコキシ」とは、前記「C₁₋₄アルキル」で置換されたオキシ基を意味し、「C₁₋₄アルコキシ」とは、前記「C₁₋₄アルキル」で置換されたオキシ基を意味する。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、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-ブトキシ等が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」として好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシが挙げられる。
- [0077] 「C₃₋₇シクロアルコキシ」とは、前記「C₃₋₇シクロアルキル」で置換されたオキシ基を意味する。好ましくは「C₃₋₆シクロアルコキシ」である。「C₃₋₇シクロアルコキシ」の具体例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは、シクロヘキシルオキシである。
- [0078] 「C₆₋₁₀芳香族炭素環基」とは、炭素数6～10個を有する芳香族炭化水素基であり、「C₆₋₁₀アリール」とも称す。より好ましくはフェニルである。「C₆₋₁₀芳香族炭素環基」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。
- [0079] 前記「C₆₋₁₀芳香族炭素環基」には、「フェニル」と、窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個、または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する5もしくは6員の環（例えば、下記で説明する「5または6員の単環式芳香族複素環基」、下記で説明する「4～10員の飽和複素環」のうち5または6員の環）、または5～7員のシクロアルキル環（例えばシクロペンタン、シクロヘキサンまたはシクロヘプタン）とが縮環した基も包含される。
- [0080] 「5～10員の芳香族複素環基」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素、硫黄または酸素から選ばれるヘテロ原子を1個、または同一または異なって2個以上（例えば2～4個）含有する単環式もしくは多環式の5～10員の芳香族基を意味し、好ましくは、「5または6員の単環式芳香族複素環基」である。「5または6員の単環式芳香族複素環基」とは、「5～10員の芳香族複素環基」のうち単環式の5または6員の芳香族基を意味

する。

[0081] 前記「5～10員の芳香族複素環基」における多環式芳香族複素環基としては、具体的には同一または異なる二つの単環式芳香族複素環が縮環したもの、あるいは単環式芳香族複素環と芳香環（例えばベンゼンなど）または非芳香族環（例えばシクロヘキサンなど）とが縮環したものが挙げられる。

「5～10員の芳香族複素環基」の具体例としては、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルが挙げられる。別の実施態様では、好ましくは、ベンゾフラニル（結合位置は、ヘテロアリール（フラン）環上）、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルが挙げられる。

[0082] 「C₃₋₆飽和炭素環」とは、炭素原子数3から6の単環式の飽和又は部分不飽和の炭化水素環を意味する。「C₃₋₆飽和炭素環」の具体例としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン等が挙げられる。好ましくは、シクロプロパン又はシクロブタンが挙げられる。

[0083] 「4～10員の飽和複素環」とは、環を構成する原子として炭素に加えて、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択される、同一又は異なる1又は2個以上（例えば、2～4個、好ましくは、2～3個、より好ましくは2個）のヘテロ原子を含む、4～10個の原子で構成される単環式又は二環式の飽和複素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの、一部架橋された構造を有するもの及び一部スピロ化されたものを含む。好ましくは5員もしくは6員の飽和複素環である。二環式の飽和複素環には、単環式の飽和複素環とベンゼン又は単環式の5から6員の芳香族複素環とが縮環したものも含まれる。また、当該飽和複素環を構成するのに、1又は2個のカルボニル、チオカルボニル、スルフィニル又はスルホニルを含んでもよく、例えば、ラクタム、チオラクタム、ラクトン、チオラクトン、環状のイミド、環状のカルバメート、環状のチオカルバメート等の環状基も当該飽和複素環に

含まれる。ここにおいて、カルボニル、スルフィニル及びスルホニルの酸素原子及びチオカルボニルの硫黄原子は、4～10員の数（環の大きさ）及び環を構成しているヘテロ原子の数には含まれない。「4～10員の飽和複素環」として、好ましくは単環式又は二環式の「4～8員の飽和複素環」が挙げられ、より好ましくは単環式の「4～6員の飽和複素環」が挙げられ、さらに好ましくは単環式の「5又は6員の飽和複素環」が挙げられる。「4～10員の飽和複素環」の具体例としては、ピペラジン、オキセタニル、アゼチジニル、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、オキセタニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル等が挙げられる。好ましくは、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルである。二環式の飽和複素環の具体例としては、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。

[0084] 「4～6員の飽和複素環基」とは、上記「4～10員の飽和複素環」のうち、「4～6員の飽和複素環」が1価基となっている置換基を意味する。好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

R^{b8} および R^{b9} は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に形成さ

れる「3～7員の含窒素飽和複素環」とは、上記「4～10員の飽和複素環」の環を構成する原子を3～7個とし、環を構成する原子として炭素に加えて、窒素原子を一つ含む「3～7員の飽和複素環」をいう。

[0085] 本発明の化合物には、各種水和物、溶媒和物および結晶多形も含まれる。

[0086] また、本発明の化合物は、同位体元素（例えば、D、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、³⁵S、¹⁸F、¹²⁵I等）で置換されていてもよく、これらの化合物も本発明の化合物に含まれる。

[0087] 本発明において、「製薬学的に許容される塩」とは、薬学的に使用することが許容されている酸付加塩および塩基付加塩を意味する。「製薬学的に許容される塩」としては、これらに限定されないが、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、マロン酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスコルビン酸塩、マンデル酸塩、サッカリン酸塩、キシナホ酸塩、パモ酸塩、ケイヒ酸塩、アジピン酸塩、システイン塩、N-アセチルシステイン塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマー塩、カルボキシビニルポリマー等の酸付加塩；リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基付加塩；モルホリン、ピペリジン等の有機塩基付加塩；アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との付加塩等が挙げられる。

[0088] 本発明の化合物は、経口投与または非経口投与により、直接または適当な剤形を用いて製剤、医薬または医薬組成物にし、投与することができる。これらの剤形の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられる。また、これらの製剤は、通常の医薬品添加物として使用されてい

る添加剤を用いて、公知の方法で製造することができる。

[0089] これらの添加剤としては、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。これらの添加剤の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0090] 本発明の化合物の投与量は、投与対象動物、投与経路、疾患、患者の年齢、体重および症状によって適宜選択される。例えば、経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり

、下限として0.01mg、上限として10000mgであり、この量を1日1回または数回に分けて投与することができる。

[0091] 本発明の化合物は、オレキシン受容体に対して作動活性を持つ化合物である。従って、オレキシン受容体に関連する疾患に対して有用な予防または治療剤となりえる。これらの疾患の具体例としては、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマンピック病C型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体

性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群X、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外

傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞踏病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ADHD）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、外傷性脳障害が挙げられる。好ましくは、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症が挙げられる。

[0092] 以下に、本発明における式（１）で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

[0093] 製造法

本発明化合物は、下記に示す製造法、および公知の合成方法を組み合わせた方法により合成してもよい。

反応式中の化合物はそれぞれ塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、上記「製薬学的に許容される塩」と同様のものが挙げられる。なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成化学に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で本発明化合物を製造することもできる。

[0094] 下記において説明する各製造法において、具体的に保護基の使用を明示していない場合であっても、保護が必要な官能基が存在する場合は、当該官能基を必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより目的物を得ることもある。

[0095] 保護基としては、例えば、文献（T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)）等に記載されている通常の保護基を用いることがで

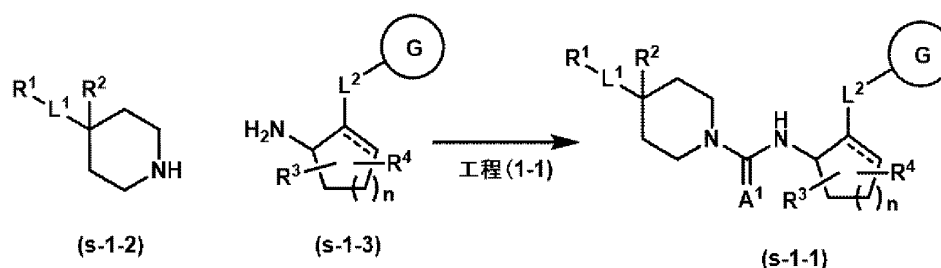
き、更に具体的には、アミノ基の保護基としては、例えば、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-トルエンスルホニル、*o*-ニトロベンゼンスルホニル、テトラヒドロピラニル等を、またヒドロキシ基の保護としては、例えば、トリアルキルシリル、アセチル、ベンジル、テトラヒドロピラニル、メトキシメチル等を、アルデヒド基の保護基としては、例えば、ジアルキルアセタール、環状アルキルアセタール等を、カルボキシル基の保護基としては、例えば、*tert*-ブチルエステル、オルトエステル、アミド等をそれぞれ挙げることができる。

[0096] 保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)に記載されている方法等）またはそれに準じた方法により行うことができる。

[0097] 製造法 1 :

式(1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩のうち、 A^3 が窒素原子である式(s-1-1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化109]



(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 L^1 、 L^2 、 n 、環G、 A^1 、および破線部分は、項1と同義である。)

[0098] 工程(1-1) :

化合物(s-1-1)は適切な不活性溶媒中で通常用いられるウレア結合形成条件で化合物(s-1-2)および化合物(s-1-3)を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばトリホスゲン、4

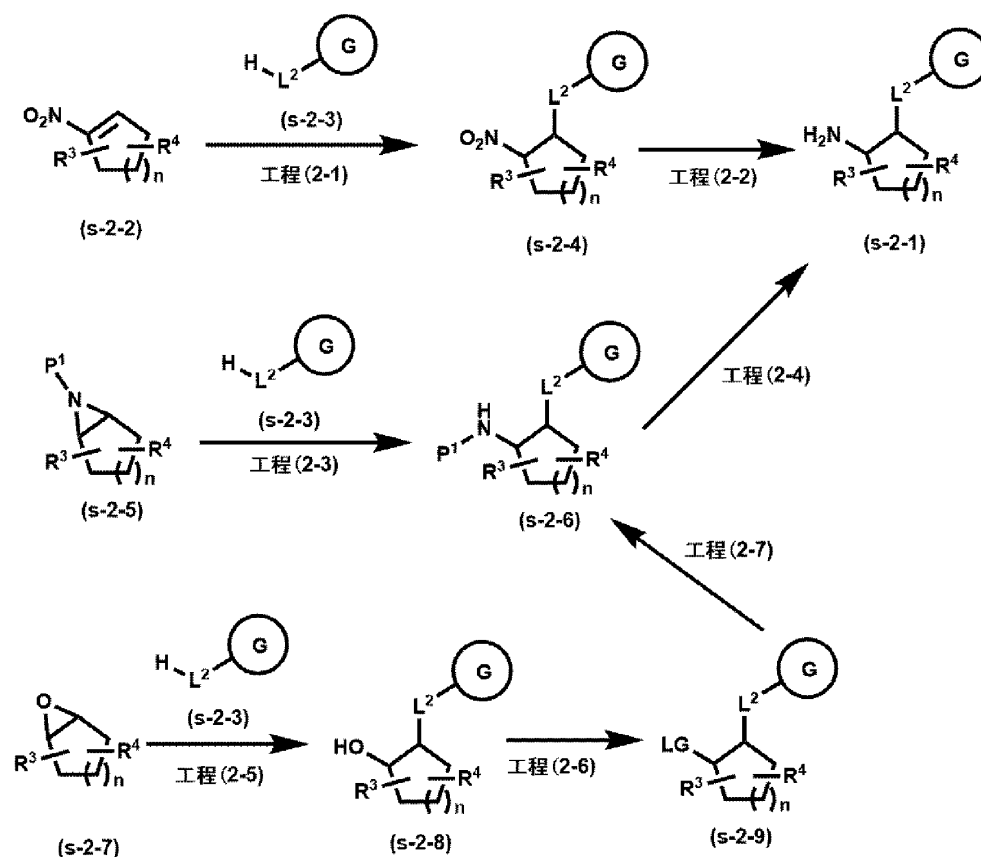
ーニトロフェニルクロロホルメート、1, 1'-カルボニルジイミダゾールまたはチオホスゲンを用いた条件が挙げられる。本反応では塩基を使用し、使用する塩基としてはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0099] 工程(1-1)において、中間体であるイソシアネート等を単離して続く変換を行ってもよい。

[0100] 製造法2:

式(s-1-3)で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有さない式(s-2-1)で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。(ただしL²が酸素原子または-NR¹⁰-の化合物又はL²が単結合でありかつ環Gが窒素原子を介してシクロアルキルと連結している化合物に限る。ここでR¹⁰はHまたはC₁₋₄アルキルを表し、以下説明がない場合も同義である。)

[化110]



(式中、 R^3 、 R^4 、 L^2 、 n 、環G、および破線部分は、項1と同義である。
また P^1 は適当な保護基を示し、LGは適当な脱離基を示し、以下説明がない場合も同義である。)

[0101] 化合物(s-2-1)は化合物(s-2-2)から工程(2-1)および工程(2-2)を経て合成できる。

[0102] 工程(2-1)：

化合物(s-2-4)は適切な不活性溶媒中で化合物(s-2-2)と化合物(s-2-3)を、添加物なしの条件下または酸存在下あるいは塩基存在下、反応させることにより製造することができる。本反応で用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、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のプロトン酸や、塩化亜鉛(II)、スカンジウ

ムトリフレート (III)、塩化銅 (I)、三フッ化ホウ素、ボロン酸、ボロン酸エステル等のルイス酸等が挙げられる。また本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはDBU等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、LDAやLHMDS等の金属アミド試薬等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0103] 工程 (2-2) :

化合物 (s-2-1) は適切な不活性溶媒中もしくは必要な場合には水素雰囲気下、通常用いられるニトロ基還元反応条件で化合物 (s-2-4) を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えば鉄や亜鉛、塩化スズ (II)、ラネーニッケル、パラジウム炭素、水酸化パラジウム (II) を用いる条件等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、メタノールやエタノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0104] 化合物 (s-2-1) は化合物 (s-2-5) から工程 (2-3) および工程 (2-4) を経ても合成できる。

[0105] 工程 (2-3) :

化合物 (s-2-6) は適切な不活性溶媒中で化合物 (s-2-5) と化合物 (s-2-3) を、添加物なしの条件下または酸存在下あるいは塩基存

在下、通常用いられるアジリジンの開環反応条件に付すことにより製造することができる。本反応で用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、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のプロトン酸や、塩化亜鉛(II)、スカンジウムトリフレート(III)、塩化銅(I)、三フッ化ホウ素、ボロン酸、ボロン酸エステル等のルイス酸等が挙げられる。また本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはDBU等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、LDAやLHMDs等の金属アミド試薬等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0106] 工程(2-4) :

化合物(s-2-1)は化合物(s-2-6)を公知の方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.), Comprehensive Organic Transformation, R. C. ラロック著等、VCH publisher Inc., 1989等に記載の方法)と同様の方法で保護基の脱保護を行うことにより製造される。

[0107] 化合物(s-2-1)は化合物(s-2-7)をから工程(2-5)～工程(2-7)および工程(2-4)を経ても合成できる。

[0108] 工程(2-5) :

化合物(s-2-8)は適切な不活性溶媒中で化合物(s-2-7)と化合物(s-2-3)を、添加物なしの条件下または酸存在下あるいは塩基存在下、通常用いられるエポキシドの開環反応条件に付すことにより製造することができる。本反応で用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、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のプロトン酸や、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛（II）、スカンジウムトリフレート（III）、塩化銅（I）、ボロン酸、ボロン酸エステル等のルイス酸等が挙げられる。また本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはDBU等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、LDAやLHMDS等の金属アミド試薬等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0109] 工程（2-6）：

化合物（s-2-9）は適切な不活性溶媒中で化合物（s-2-8）を通常用いられる水酸基から脱離基への変換反応条件に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばメタンスルホニルクロリド、パラトルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリドを用いた条件が挙げられる。また本反応では塩基を使用し、使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはDBU等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、LDAやLHMDS等の金属アミド試薬等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の

沸点までである。

[0110] 工程（２－７）：

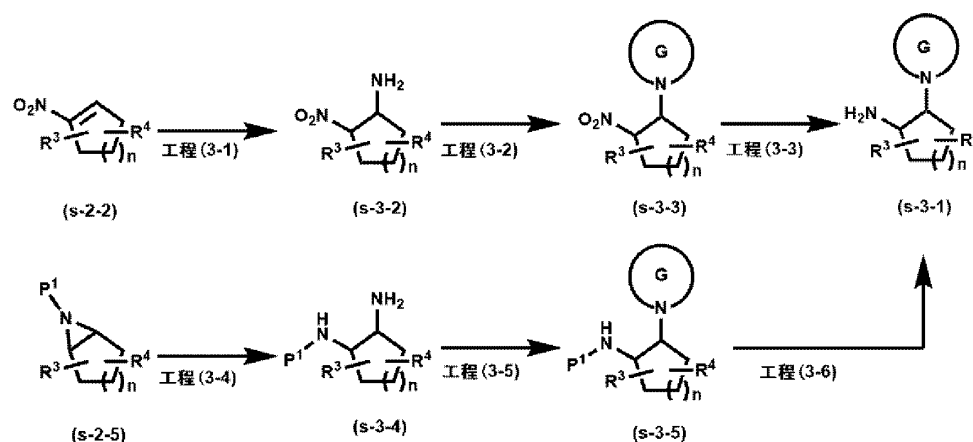
化合物（ $s-2-6$ ）は化合物（ $s-2-9$ ）と P^1NH_2 および塩基を用いて一般的な求核置換反応条件で反応させることで合成できる。本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたは DBU 等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、LDA や LHMD S 等の金属アミド試薬等が挙げられる。用いられる溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約 1 時間から 24 時間であり、反応温度は $-20^{\circ}C$ から溶媒の沸点までである。

[0111] 工程（２－６）および工程（２－７）は中間体を単離せず 1 段階で行ってもよい。または光延反応の条件を用いることで工程（２－６）および工程（２－７）を 1 段階で行ってもよい。

[0112] 製造法 3-1：

式（ $s-2-1$ ）で表される化合物のうち、 L^2 が単結合かつ環 G が窒素原子を介してシクロアルキルと連結している式（ $s-3-1$ ）で表される化合物は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

[化111]



(式中、 R^3 、 R^4 、 n 、および環Gは、項1と同義である。)

[0113] 化合物 (s-3-1) は化合物 (s-2-2) から工程 (3-1) ~ 工程 (3-3) を経て製造できる。

[0114] 工程 (3-1) :

化合物 (s-3-2) は、化合物 (s-2-2) とアンモニアもしくはアンモニアと同等な試薬 (保護されたアミン試薬と反応させた後に脱保護反応を行う場合や、アジド導入反応剤を反応させた後に還元反応によってアミノ基へ変換する場合を含む) を用いて工程 (2-1) と同様な条件で反応させることにより製造することができる。

[0115] 工程 (3-2) :

化合物 (s-3-3) は化合物 (s-3-2) を用いて含窒素ヘテロ環を形成する反応工程によって製造できる。例えば環Gがピペラジンの場合は、N-ベンジル-ビス (2-クロロエチル) アミンと反応させた後に脱保護反応とアルキル化を行う工程等で製造できる。

[0116] 工程 (3-3) :

化合物 (s-3-1) は化合物 (s-3-3) を用いて工程 (2-2) と同様な条件により製造することができる。

[0117] 化合物 (s-3-1) は化合物 (s-2-5) から工程 (3-4) ~ 工程 (3-6) を経ても合成できる。

[0118] 工程（３－４）：

化合物（ｓ－３－４）は、化合物（ｓ－２－５）とアンモニアもしくはアンモニアと同等な試薬（保護されたアミン試薬と反応させた後に脱保護反応を行う場合や、アジド導入反応剤を反応させた後に還元反応によってアミノ基へ変換する場合を含む）を用いて工程（２－３）と同様な条件で反応させることにより製造することができる。

[0119] 工程（３－５）：

化合物（ｓ－３－５）は化合物（ｓ－３－４）を用いて工程（３－２）と同様な反応工程によって合成できる。

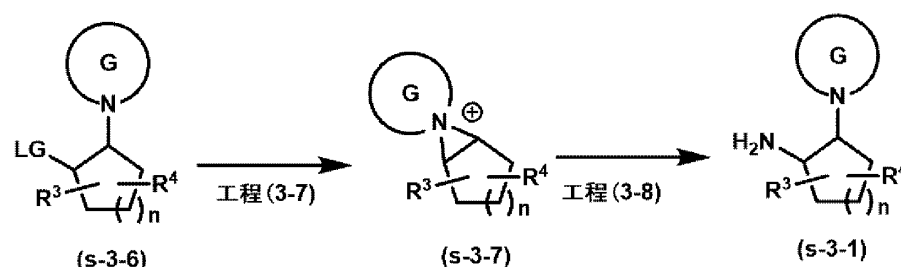
[0120] 工程（３－６）：

化合物（ｓ－３－１）は化合物（ｓ－３－５）を用いて工程（２－４）と同様な脱保護条件により製造することができる。

[0121] 製造法３－２：

式（ｓ－３－１）で表される化合物は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

[化112]



（式中、R³、R⁴、n、および環Gは、項１と同義である。）

[0122] 化合物（ｓ－３－１）は化合物（ｓ－３－６）から工程（３－７）および工程（３－８）を経て製造できる。

[0123] 工程（３－７）：

化合物（ｓ－３－６）は製造法２で示した化合物（ｓ－２－９）のうち、L²が単結合かつG環が窒素原子を介してシクロアルキルと連結している化合物である。化合物（ｓ－３－７）は化合物（ｓ－３－６）と一般的に使用さ

れる塩基を用いて工程（２－７）と同様な一般的な分子内求核置換反応条件で反応させることで合成できる。化合物（ $s-3-7$ ）は単離せずに次の反応に用いてもよい。

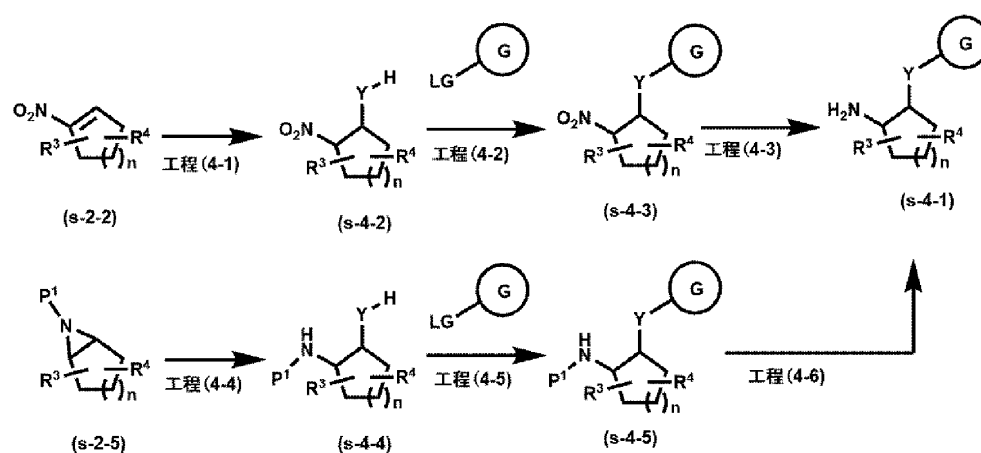
[0124] 工程（３－８）：

化合物（ $s-3-1$ ）は、化合物（ $s-3-7$ ）とアンモニアもしくはアンモニアと同等な試薬（保護されたアミン試薬と反応させた後に脱保護反応を行う場合や、アジド導入反応剤を反応させた後に還元反応によってアミノ基へ変換する場合を含む）を用いて一般的な開環反応の条件に付すことによって製造できる。

[0125] 製造法４：

式（ $s-2-1$ ）で表される化合物のうち、 L^2 が O または NR^{10} である式（ $s-4-1$ ）で表される化合物は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

[化113]



（式中、 R^3 、 R^4 、 n 、および環 G は、項１と同義である。また Y は O または NR^{10} あり、以下説明がない場合も同義である。）

[0126] 化合物（ $s-4-1$ ）は化合物（ $s-2-2$ ）から工程（４－１）～工程（４－３）を経て合成できる。

[0127] 工程（４－１）：

化合物（ $s-4-2$ ）は YH_2 または同等な試薬（保護された試薬 P^2YH

と反応させ、続いて脱保護反応を行う場合を含む：ここで P^2 は適当な保護基を示し、以下説明がない場合も同義である。）を用いて工程（2-1）と同様な条件で化合物（s-2-2）を反応させることにより製造することができる。

[0128] 工程（4-2）：

化合物（s-4-3）は化合物（s-4-2）と脱離基を有する環G、および塩基を用いて一般的な求核置換反応条件または芳香族求核置換反応条件で反応させることで合成できる。本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはDBU等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、LDAやLHMDS等の金属アミド試薬等が挙げられる。用いられる溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0129] 工程（4-3）：

化合物（s-4-1）は化合物（s-4-3）を用いて工程（2-2）と同様な条件により製造することができる。

[0130] 化合物（s-4-1）は化合物（s-2-5）から工程（4-4）～工程（4-6）を経ても合成できる。

[0131] 工程（4-4）：

化合物（s-4-4）は YH_2 または同等な試薬（保護された試薬 P_2YH と反応させ、続いて脱保護反応を行う場合を含む）を用いて工程（2-3）と同様な条件で化合物（s-2-5）を反応させることにより製造することができる。

[0132] 工程（４－５）：

化合物（ $s-4-5$ ）は化合物（ $s-4-4$ ）を用いて工程（４－２）と同様な反応工程によって合成できる。

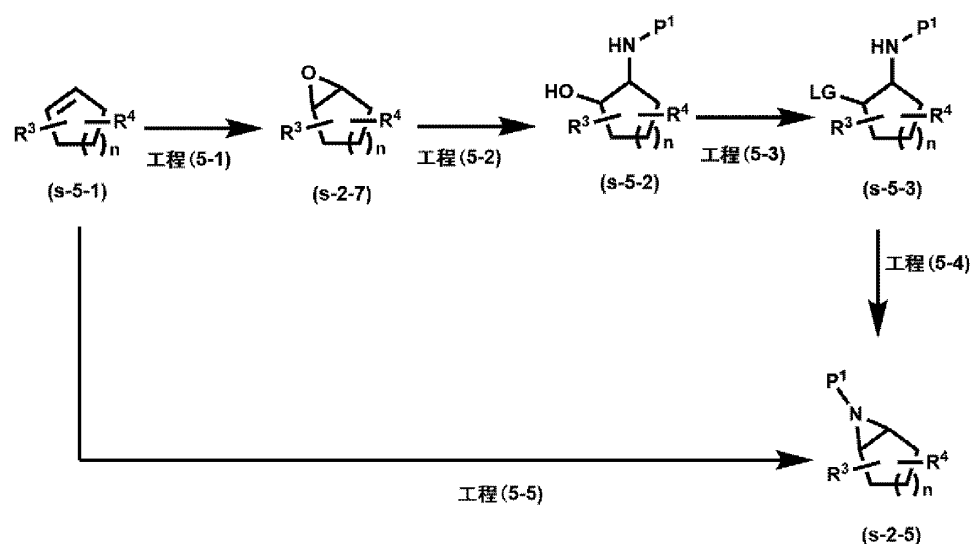
[0133] 工程（４－６）：

化合物（ $s-4-1$ ）は化合物（ $s-4-5$ ）を用いて工程（２－４）と同様な脱保護条件により製造することができる。

[0134] 製造法５：

式（ $s-2-5$ ）で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化114]



（式中、 R^3 、 R^4 、および n は、項１と同義である。）

[0135] 化合物（ $s-2-5$ ）は化合物（ $s-5-1$ ）から工程（５－１）～工程（５－４）を経て合成できる。

[0136] 工程（５－１）：

化合物（ $s-2-7$ ）は適切な不活性溶媒中で通常用いられるエポキシド形成条件で化合物（ $s-5-1$ ）を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えば過酸化水素水、mCPBA、tert-ブチルヒドロペルオキシドまたはオキソン等の酸化剤用いた条件が挙げられる。また本

反応では、必要に応じてV、Mo、Al、Ti、Fe、Ta、Zr、Nb、W、Re等を含む金属触媒を添加してもよい。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0137] 工程(5-2) :

化合物(s-5-2)は適切な不活性溶媒中で化合物(s-2-7)と P^1NH_2 を工程(2-5)と同様な条件に付すことによって合成できる。

[0138] 工程(5-2)は、化合物(s-2-7)とアンモニアもしくはアンモニアと同等な試薬(保護されたアミン試薬と反応させた後に脱保護反応を行う場合や、アジド導入試薬を反応させた後に還元反応によってアミノ基へ変換する場合を含む)を反応させた後に、保護基 P^1 で保護する条件でも合成できる。

[0139] 工程(5-3) :

化合物(s-5-3)は適切な不活性溶媒中で化合物(s-5-2)を用いて工程(2-6)と同様な条件に付すことにより製造することができる。

[0140] 工程(5-4) :

化合物(s-2-5)は適切な不活性溶媒中で化合物(s-5-3)を塩基存在下、通常用いられる分子内環化反応の条件に付すことにより製造することができる。本反応で使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはDBU等の有機塩基や炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、n-ブチルリチウムやイソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬、LDAやLHMDS等の金属アミド試薬等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸

メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約 1 時間から 2 4 時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

[0141] 工程 (5-3) および工程 (5-4) は中間体を単離せずに一段階で行ってもよい。または光延反応の条件を用いることで工程 (5-3) および工程 (5-4) を 1 段階で行ってもよい。

[0142] 化合物 (s-2-5) は化合物 (s-5-1) から工程 (5-5) を経ることも合成できる。

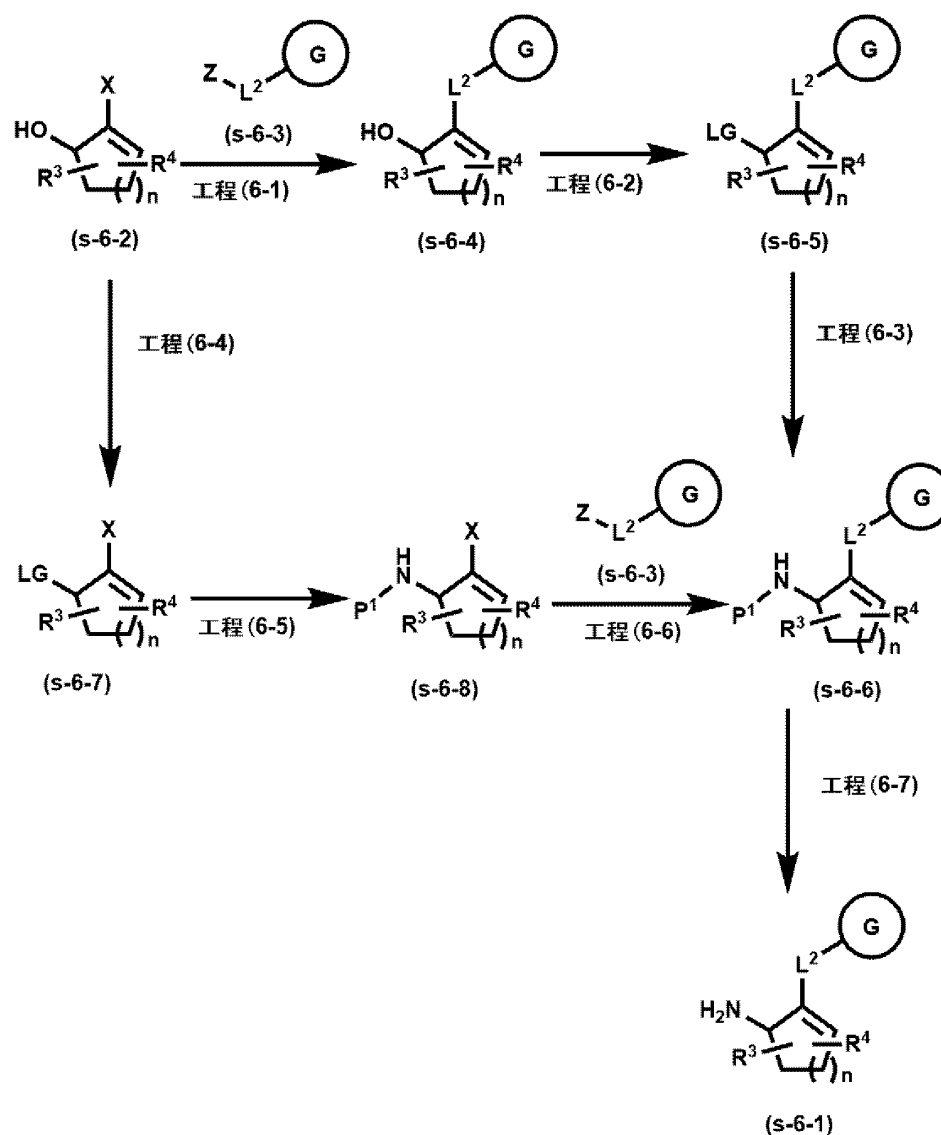
[0143] 工程 (5-5) :

化合物 (s-2-5) は適切な不活性溶媒中で通常用いられるアジリジン形成条件で化合物 (s-5-1) を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えば P^1NH_2 とヨードシルベンゼン等の酸化剤を金属触媒下用いる条件やヒドロキシルアミン誘導体 $\text{P}^1\text{N}(\text{H})\text{O-LG}$ と金属触媒を用いる条件等である。

[0144] 製造法 6 :

式 (s-1-1) で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有する式 (s-6-1) で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化115]



(式中、R³、R⁴、L²、n、および環Gは、項1と同義である。またZはボロン酸、ボロン酸エステル、BF₃K、BF₃Na、トリアルキルスズ、ハロゲン化亜鉛または水素原子を表わし、Xはハロゲンを表す。)

[0145] 化合物(s-6-1)は化合物(s-6-6)から工程(6-7)を経て合成できる。また化合物(s-6-6)は化合物(s-6-2)から工程(6-1)～工程(6-3)を経るか、または工程(6-4)～工程(6-6)

)を経て合成できる。

[0146] 工程(6-1) :

化合物(s-6-4)のうち L^2 が単結合またはメチレン(該メチレンは1以上の同一又は異なる C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)である化合物は、適切な不活性溶媒中で化合物(s-6-2)を適当な不活性溶媒中で、パラジウム触媒およびホスフィン配位子の存在下、場合により塩基の存在下、Zがボロン酸、ボロン酸エステル、 BF_3K 、 BF_3Na 、トリアルキルスズまたはハロゲン化亜鉛で表される化合物(s-6-3)と反応させることにより製造される。化合物(s-6-3)は市販品として購入したもの、または公知の方法、もしくはそれに準じた方法によって合成されたものを用いることができる。パラジウム触媒としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(0)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)等が挙げられる。

ホスフィン配位子としては、例えばo-トリルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル(S-Phos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(X-Phos)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE)、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(DPPP)、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(DPPB)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(XANT-Phos)、ビス(2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル)エーテル(DPE-Phos)等が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウ

ム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば1,4-ジオキサン、THF、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、水およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0147] また化合物(s-6-4)のうちL²がOまたはNR¹⁰である化合物は、化合物(s-6-2)を適当な不活性溶媒中でパラジウム触媒、ホスフィン配位子および塩基の存在下、Zが水素原子で表される化合物(s-6-3)と反応させることによっても製造される。

[0148] 工程(6-2)：

化合物(s-6-5)は化合物(s-6-4)を用いて工程(2-6)と同様な条件にて製造することができる。

[0149] 工程(6-3)：

化合物(s-6-6)は化合物(s-6-5)とP¹NH₂を工程(2-7)と同様な条件に付すことによって製造できる。

[0150] 工程(6-3)は化合物(s-6-5)とアンモニアもしくはアンモニアと同等な試薬(保護されたアミン試薬と反応させた後に脱保護反応を行う場合や、アジド導入試薬を反応させた後に還元反応によってアミノ基へ変換する場合を含む)を反応させた後に、保護基P¹で保護する条件でもよい。

[0151] 工程(6-2)および工程(6-3)は中間体を単離せずに一段階で行ってもよい。または光延反応の条件を用いることで工程(6-2)および工程(6-3)を1段階で行ってもよい。

[0152] 工程(6-4)：

化合物(s-6-7)は化合物(s-6-2)を用いて工程(6-2)と同様な条件にて製造することができる。

[0153] 工程(6-5)：

化合物(s-6-8)は化合物(s-6-7)を用いて工程(6-3)と同様な条件にて製造することができる。

[0154] 工程(6-5)は化合物(s-6-7)とアンモニアもしくはアンモニアと同等な試薬(保護されたアミン試薬と反応させた後に脱保護反応を行う場合や、アジド導入試薬を反応させた後に還元反応によってアミノ基へ変換する場合を含む)を反応させた後に、保護基P¹で保護する条件でもよい。

[0155] 工程(6-4)および工程(6-5)は中間体を単離せずに一段階で行ってもよい。または光延反応の条件を用いることで工程(6-4)および工程(6-5)を1段階で行ってもよい。

[0156] 工程(6-6)：

化合物(s-6-6)は化合物(s-6-8)を用いて工程(6-1)と同様な条件にて製造することができる。

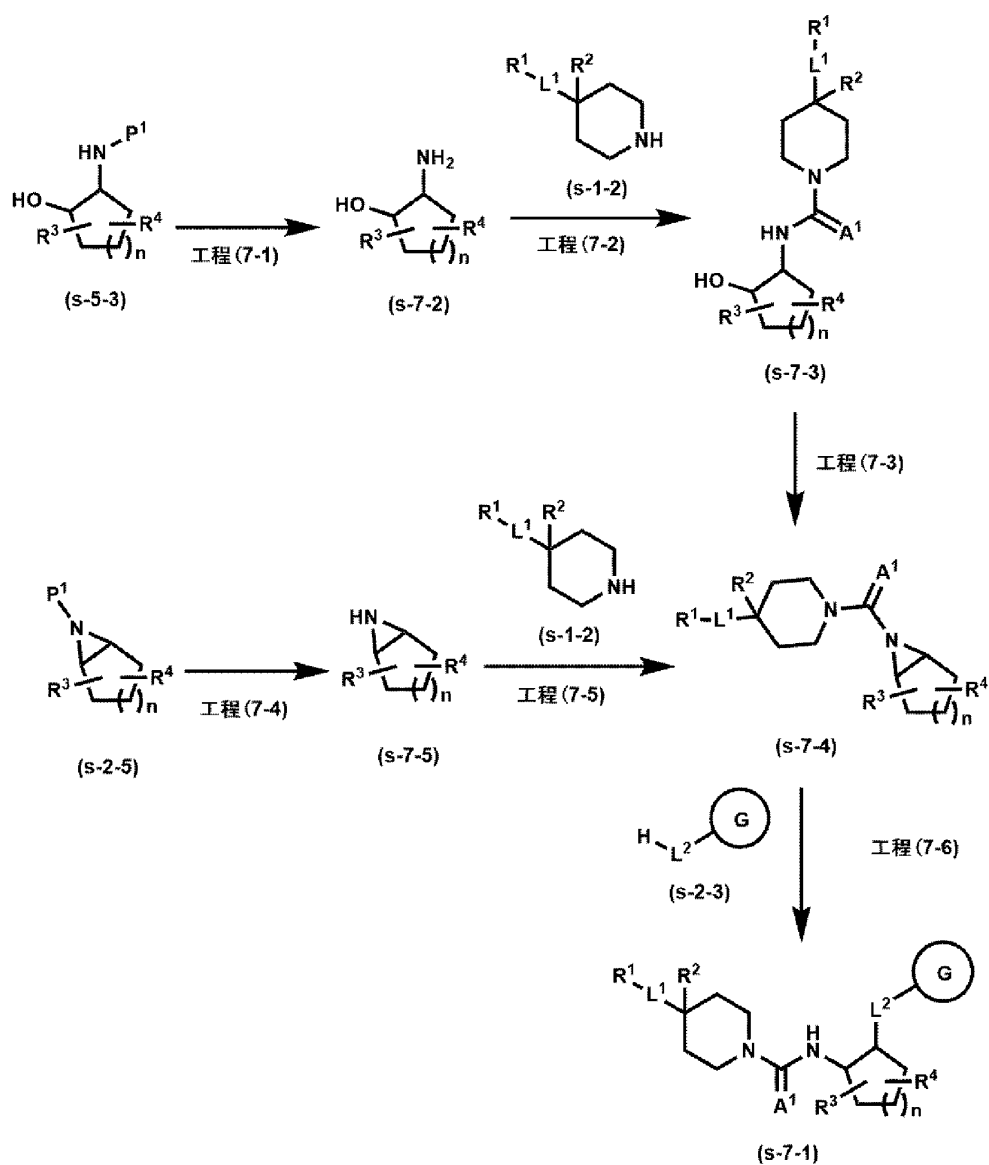
[0157] 工程(6-7)：

化合物(s-6-1)は化合物(s-6-6)を用いて工程(2-4)と同様な脱保護条件により製造することができる。

[0158] 製造法7：

式(s-1-1)で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有さない式(s-7-1)で表される化合物は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

[化116]



(式中、R¹~R⁴、L¹、L²、n、環G、およびA¹は、項1と同義である。
)

[0159] 化合物(s-7-1)は化合物(s-7-4)から工程(7-6)を経て合成できる。また化合物(s-7-4)は化合物(s-5-3)から工程(7-1)~工程(7-3)を経るか、化合物(s-2-5)から工程(7-4)および工程(7-5)を経ることで合成できる。

[0160] 工程（7-1）：

化合物（s-7-2）は化合物（s-5-3）を用いて工程（2-4）と同様な脱保護条件により製造することができる。

[0161] 工程（7-2）：

化合物（s-7-3）は化合物（s-7-2）と化合物（s-1-2）を用いて工程（1-1）と同様なウレア化条件により製造することができる。

この工程において必要な場合には水酸基の保護と脱保護を行ってもよい。

[0162] 工程（7-3）：

化合物（s-7-4）は化合物（s-7-3）を用いて工程（5-3）および工程（5-4）と同様な工程を経ることで製造することができる。

[0163] 工程（7-4）：

化合物（s-7-5）は化合物（s-2-5）を用いて工程（2-4）と同様な脱保護条件により製造することができる。

[0164] 工程（7-5）：

化合物（s-7-4）は化合物（s-7-5）と化合物（s-1-2）を用いて工程（1-1）と同様なウレア化条件により製造することができる。

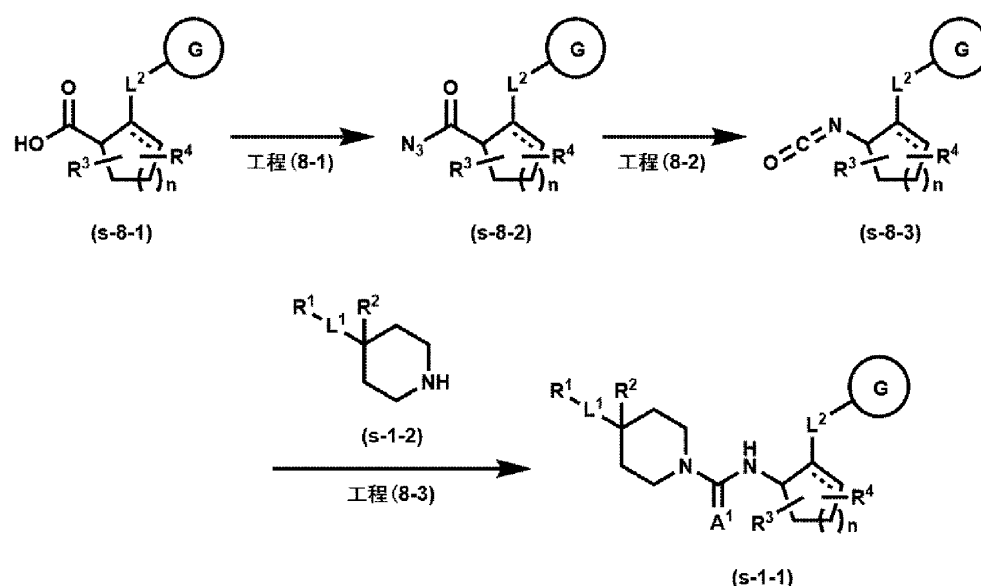
[0165] 工程（7-6）：

化合物（s-7-1）は化合物（s-7-4）と化合物（s-2-3）を用いて工程（2-3）と同様なアジリジン開環反応条件により製造することができる。

[0166] 製造法8：

式（s-1-1）で表される化合物は、化合物（s-8-1）から工程（8-1）～工程（8-3）を経ることによっても製造することができる。

[化117]



(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 L^1 、 L^2 、 n 、環 G 、 A^1 、および破線部分は、項1と同義である。)

[0167] 工程 (8-1) :

化合物 (s-8-2) は適切な不活性溶媒中で通常用いられるアシルアジド形成条件で化合物 (s-8-1) を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばジフェニルリン酸アジドを用いる条件や、酸ハロゲン化物に変換した後に金属アジドを作用させる条件などである。不活性溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、 N , N -ジメチルホルムアミド、 N , N -ジメチルアセトアミド、 N -メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

[0168] 工程 (8-2) :

化合物 (s-8-3) は適切な不活性溶媒中で通常用いられるクルチウス転位反応条件で化合物 (s-8-2) を反応に付すことにより製造することができる。ここで用いる化合物 (s-8-2) は前の工程において単離しなくてもよい。

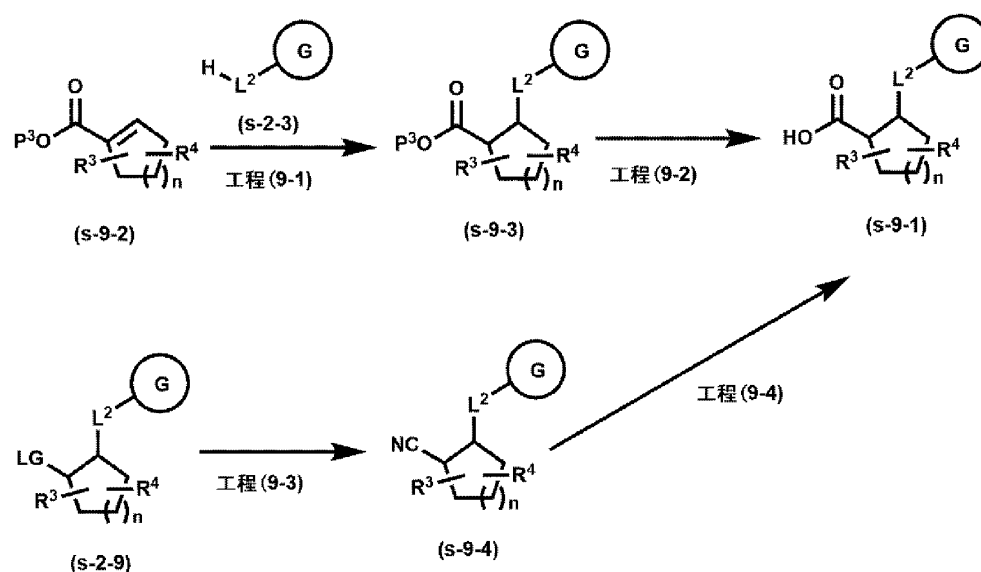
[0169] 工程 (8-3) :

化合物 (s-1-1) は適切な不活性溶媒中で通常用いられる付加反応条件で化合物 (s-8-3) と化合物 (s-1-2) を反応に付すことにより製造することができる。ここで用いる化合物 (s-8-3) は前の工程において単離しなくてもよい。

[0170] 製造法 9 :

化合物 (s-8-1) のうち環内に不飽和結合を有さない式 (s-9-1) で表される化合物は、例えば下記の製法によって製造することができる。

[化118]



(式中、 R^3 、 R^4 、 L^2 、 n 、および環Gは、項1と同義である。また P^3 は適当な保護基または C_{1-3} アルキルを示し、以下説明がない場合も同義である。)

[0171] 化合物 (s-9-1) は化合物 (s-9-2) から工程 (9-1) および工程 (9-2) を経て合成できる。

[0172] 工程 (9-1) :

化合物 (s-9-3) は化合物 (s-9-2) と化合物 (s-2-3) を工程 (2-1) と同様な条件に付すことによって製造できる。

[0173] 工程 (9-2) :

化合物 (s-9-1) は化合物 (s-9-3) を一般的な加水分解条件に付すか、脱保護条件に付すことによって製造できる。

[0174] 化合物 (s-9-1) は化合物 (s-2-9) から工程 (9-3) および工程 (9-4) を経て合成できる。

[0175] 工程 (9-3) :

化合物 (s-9-4) は化合物 (s-2-9) と金属シアニドを工程 (2-7) と同様な条件に付すことによって製造できる。

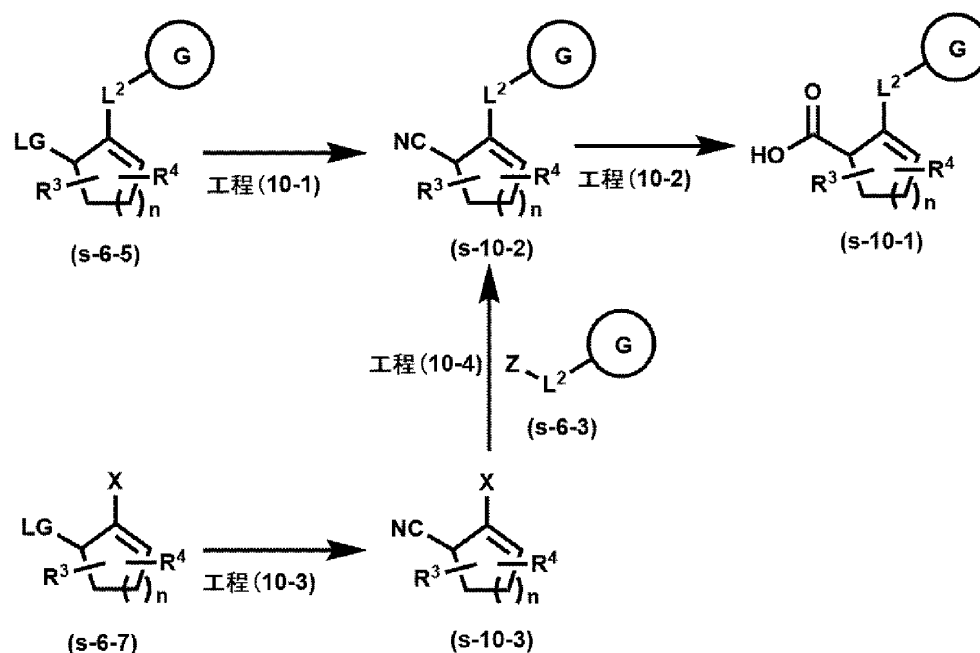
[0176] 工程 (9-4) :

化合物 (s-9-1) は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる加水分解条件で化合物化合物 (s-9-4) を反応に付すことによって製造できる。

[0177] 製造法 10 :

化合物 (s-8-1) のうち環内に不飽和結合を有する式 (s-10-1) で表される化合物は、例えば下記の製法によって製造することができる。

[化119]



(式中、R³、R⁴、L²、n、および環Gは、項1と同義である。またZはボロン酸、ボロン酸エステル、BF₃K、BF₃Na、トリアルキルスズ、ハロゲン化亜鉛または水素原子を表し、Xはハロゲンを表す。)

[0178] 化合物(s-10-1)は化合物(s-10-2)から工程(10-2)を経て合成できる。また化合物(s-10-2)は化合物(s-6-5)から工程(10-1)を経るか、化合物(s-6-7)から工程(10-3)および工程(10-4)を経ることで合成できる。

[0179] 工程(10-1)：

化合物(s-10-2)は、化合物(s-6-5)および金属シアニドを用いて工程(2-7)と同様な条件にて製造できる。

[0180] 工程(10-2)：

化合物(s-10-1)は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる加水分解条件で化合物(s-10-2)を反応に付すことによって製造できる。

[0181] 工程(10-3)：

化合物 (s-10-3) は、化合物 (s-6-7) および金属シアニドを用いて工程 (10-1) と同様な条件にて製造できる。

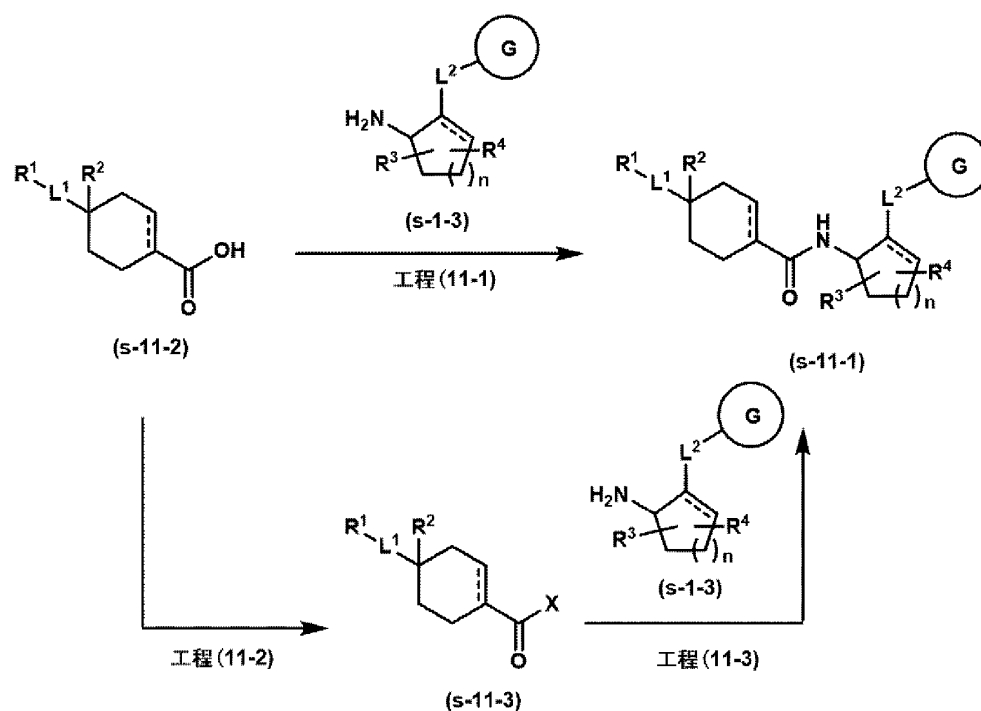
[0182] 工程 (10-4) :

化合物 (s-10-2) は、化合物 (s-10-3) および化合物 (s-6-3) を用いて工程 (6-1) と同様な条件にて製造できる。

[0183] 製造法 11 :

式 (1) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩のうち、 A^3 が炭素原子で表される式 (s-11-1) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化120]



(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 L^1 、 L^2 、 n 、環 G 、および破線部分は、項 1 と同義である。)

[0184] 工程 (11-1) :

化合物 (s-11-1) は適切な不活性溶媒中で通常用いられるアミド結形成条件で化合物 (s-11-2) および化合物 (s-1-3) を反応に

付すことにより製造することができる。本反応の条件は、縮合剤と塩基を用いた条件が挙げられ、例えば縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、ジエチルホスホリルシアニド (DEPC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム テトラヒドロボレイト (TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート (HATU) 等が挙げられる。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基類が挙げられる。不活性溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、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、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0185] 化合物 (s-11-1) は化合物 (s-11-2) から工程 (11-2) および工程 (11-3) を経ても合成できる。

[0186] 工程 (11-2) :

化合物 (s-11-3) は適切な不活性溶媒中で通常用いられる酸ハロゲン化物形成条件に化合物 (s-11-2) を付すことにより合成できる。本

反応の条件は、ハロゲン化剤を用いる条件が挙げられ、例えばハロゲン化剤としては、塩化チオニル、塩化オキサリル、塩化ホスホリル、塩化スルフリル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン等が挙げられる。不活性溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、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、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

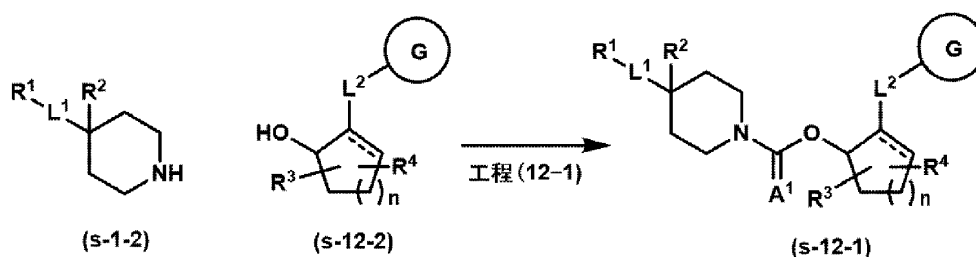
[0187] 工程(11-3) :

化合物(s-11-1)は適切な不活性溶媒中で塩基存在下、化合物(s-11-3)および化合物(s-1-3)を作用させることで得られる。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が挙げられる。不活性溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、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、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

[0188] 製造法12 :

式(1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩のうち、 A^2 が酸素原子で表される式(s-12-1)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化121]



(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 L^1 、 L^2 、 n 、環G、 A^1 、および破線部分は、項1と同義である。)

[0189] 工程 (12-1) :

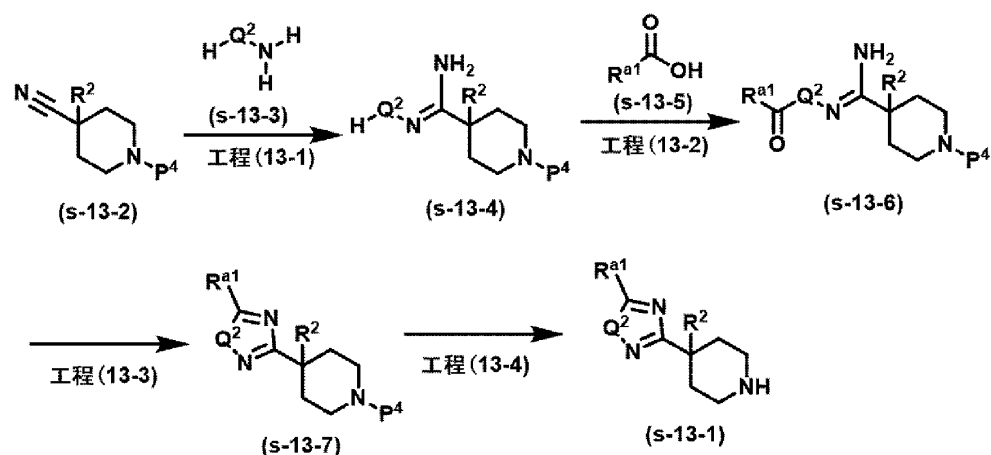
化合物 (s-12-1) は適切な不活性溶媒中で通常用いられるカーバメート形成条件で化合物 (s-1-2) および化合物 (s-12-2) を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばトリホスゲン、4-ニトロフェニルクロロホルメートまたはチオホスゲンを用いた条件が挙げられる。本反応では塩基を使用し、使用する塩基としてはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

[0190] 式 (s-12-2) で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有さない場合は、化合物 (s-2-8) の製造法と同一となる。また環内に不飽和結合を有する場合は、化合物 (s-6-4) の製造法と同一となる。

[0191] 製造法 13 :

式 (s-1-2) で表される化合物のうち式 (s-13-1) で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化122]



(式中、R²は項1と同義である。R^{a1}およびQ²は項4と同義である。またP⁴は適当な保護基を示し、以下説明がない場合も同様である。)

[0192] 工程 (13-1) :

化合物 (s-13-4) は適切な不活性溶媒中で通常用いられる付加反応条件で化合物 (s-13-2) および化合物 (s-13-3) を反応に付すことにより製造することができる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノールやエタノール等のアルコール系溶媒、水が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0193] 工程 (13-2) :

化合物 (s-13-6) は適切な不活性溶媒中で通常用いられる縮合反応条件で化合物 (s-13-4) および化合物 (s-13-5) を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばHATU、DCCまたはCDIを用いた条件が挙げられる。本反応では塩基を使用し、使用する塩基としてはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、

ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

[0194] 工程(13-3) :

化合物(s-13-7)は適切な不活性溶媒中で通常用いられる脱水反応条件で化合物(s-13-6)を反応に付すことにより製造することができる。本反応は、場合によってトリエチルアミンやDBUなどの塩基を用いてもよい。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

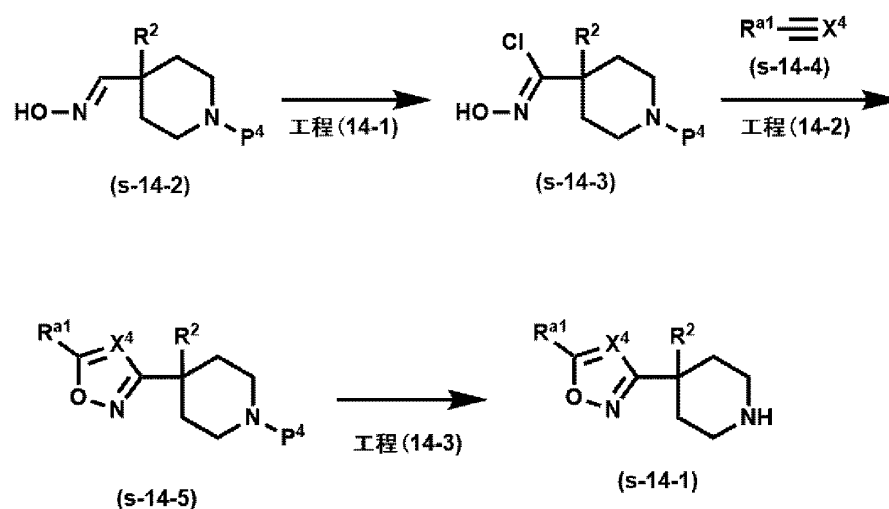
[0195] 工程(13-4) :

化合物(s-13-1)は化合物(s-13-7)を公知の方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)、Comprehensive Organic Transformation, R. C. ラロック著等、VCH publisher Inc., 1989等に記載の方法)と同様の方法で保護基の脱保護を行うことにより製造される。

[0196] 製造法14 :

式(s-1-2)で表される化合物のうち、 L^1 が単結合でありかつ R^1 が置換されていてもよい5員の芳香族複素環基である式(s-14-1)で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化123]



(式中、 R^2 は項1と同義であり、 X^4 および R^{a1} は項4と同義である。)

[0197] 化合物(s-14-1)は化合物(s-14-2)から工程(14-1)～工程(14-3)を経て合成できる。

[0198] 工程(14-1)：

化合物(s-14-3)は適切な不活性溶媒中、通常用いられるクロロ化反応条件で化合物(s-14-2)を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えば塩素、N-クロロスクシンイミド、テトラクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウムを用いる条件等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0199] 工程(14-2)：

化合物(s-14-5)は適切な不活性溶媒中、通常用いられる1,3-

双極子環化反応条件で化合物 (s-14-3) と化合物 (s-14-4) を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えば塩基を用いた条件が挙げられ、用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムt-ブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム等の無機塩基、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBN、DABCO、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、またはNMM等の有機塩基が用いられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

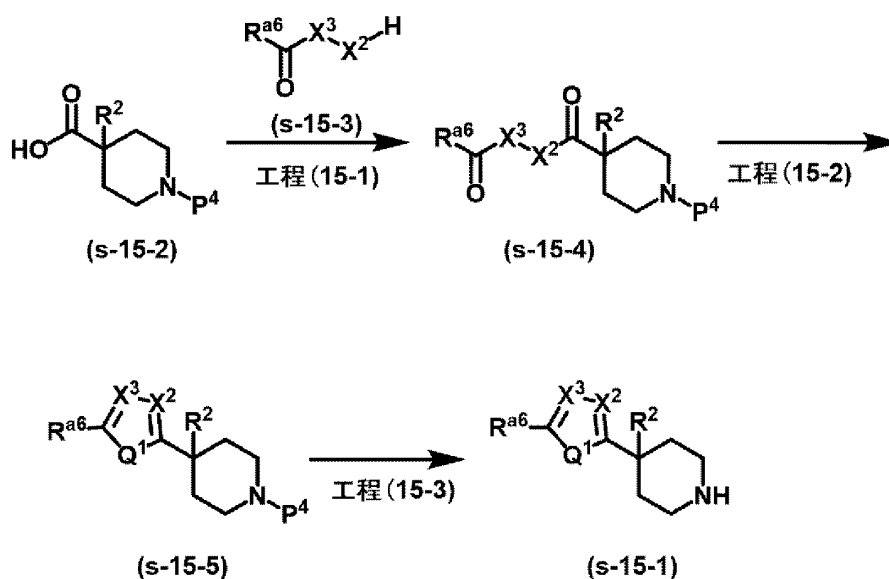
[0200] 工程 (14-3) :

化合物 (s-14-1) は、化合物 (s-14-5) を用いて工程 (13-4) と同様な方法にて製造できる。

[0201] 製造法 15 :

式 (s-1-2) で表される化合物のうち式 (s-15-1) で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化124]



(式中、 R^2 は項1と同義であり、 $X^1 \sim X^3$ 、 Q^1 および R^{a6} は項4と同義である。)

[0202] 工程 (15-1) :

化合物 (s-15-4) は、適切な不活性溶媒中で工程 (13-2) と同様な縮合反応条件で化合物 (s-15-2) および化合物 (s-15-3) を反応に付すことにより製造することができる。

[0203] 工程 (15-2) :

化合物 (s-15-5) は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる脱水反応条件、もしくはローソン試薬等による処理の後の環化反応条件で化合物 (s-15-4) を反応に付すことにより製造することができる。

[0204] 工程 (15-3) :

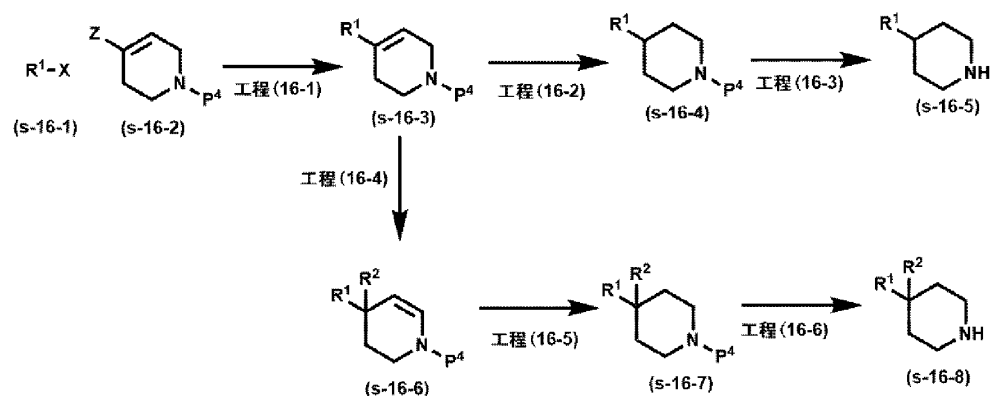
化合物 (s-15-1) は、化合物 (s-15-5) を用いて工程 (13-4) と同様な方法にて製造できる。

[0205] 製造法 16 :

式 (s-1-2) で表される化合物のうち、 L^1 が単結合でありかつ R^1 が置換されていてもよい C_{6-10} 芳香族炭素環基、または置換されていてもよい

5～10員の芳香族複素環基である式(s-16-5)で表される化合物、または式(s-16-8)で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化125]



(式中、 R^1 および R^2 は項1と同義である。Zは下記の工程(16-1)で例示される。Xはハロゲンである。)

[0206] 化合物(s-16-5)は化合物(s-16-1)から工程(16-1)～工程(16-3)を経て合成できる。

[0207] 工程(16-1)：

化合物(s-16-1)に対して、塩基および金属触媒存在下に有機ホウ素化合物(例えばZが $B(OH)_2$ 等)、有機亜鉛化合物(例えばZが $ZnCl$ 等)、アルケニル化合物、アルキニル化合物、ヒドロキシ化合物(例えばZがOH等)、アミン化合物(例えばZが NH_2 等)、金属シアン化物(例えば $CuCN$ 等)等を作用させることにより種々のカップリング反応を行い、(s-16-3)の化合物を製造することができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムt-ブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム等の無機塩基、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBN、DABCO、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、またはNMM等の有機塩基が用いられる。カップリングの種類により、塩基を用いない場合もある。金

属触媒としては例えば、ビス（トリス *tert*-ブチルホスフィン）パラジウム、ビス（トリス *o*-トリルホスフィン）ジクロロパラジウム、ビス（トリス *o*-トリルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロパラジウム（アセトニトリル）、ビス（トリス *o*-トリルホスフィン）ジクロロパラジウム、（1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム、PEPPSITM・IPr（（1，3-ビス（2，6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾリデン）（3-クロロピリジル）パラジウム（II）ジクロライド）などの触媒が使用できる。酢酸パラジウムや塩化パラジウムに対して、*palladium reagents and catalysts*, John Wiley & Sons Inc.（2004年）に記載されている配位子またはその類縁配位子から適切なものを選択して使用することもできる。用いられる溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソールまたは1，4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1，3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約250℃であり、好ましくは約20℃～約200℃である。反応時間は、通常30分から48時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

[0208] 工程（16-2）：

化合物（s-16-4）は適切な不活性溶媒中もしくは必要な場合には水素雰囲気下、通常用いられるアルケン還元反応条件で化合物（s-16-3）を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム（II）、プラチナ炭素、酸化白金（IV）

、ラネーニッケル、ルテニウム炭素、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）等の還元剤を用いる条件等が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0209] 工程（16-3）：

化合物（s-16-5）は、化合物（s-16-4）を用いて工程（13-4）と同様な方法にて製造できる。

[0210] 化合物（s-16-8）は化合物（s-16-1）から工程（16-1）および工程（16-4）～工程（16-6）を経て合成できる。

[0211] 工程（16-4）：

化合物（s-16-6）は適切な不活性溶媒中、アルキル化反応条件で化合物（s-16-3）、アルキル化剤 R^2-X および塩基を反応に付すことにより製造することができる。本反応で用いられる塩基としては、LDA、LHMDS、*n*-ブチルリチウム等である。不活性溶媒としてはジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒やベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応時間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0212] 工程（16-5）：

化合物（s-16-7）は適切な不活性溶媒中、工程（16-2）と同様の方法（但し、還元剤として、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を用いてもよい）で化合物（s-16-6）を反応に付すことにより製造することができる。

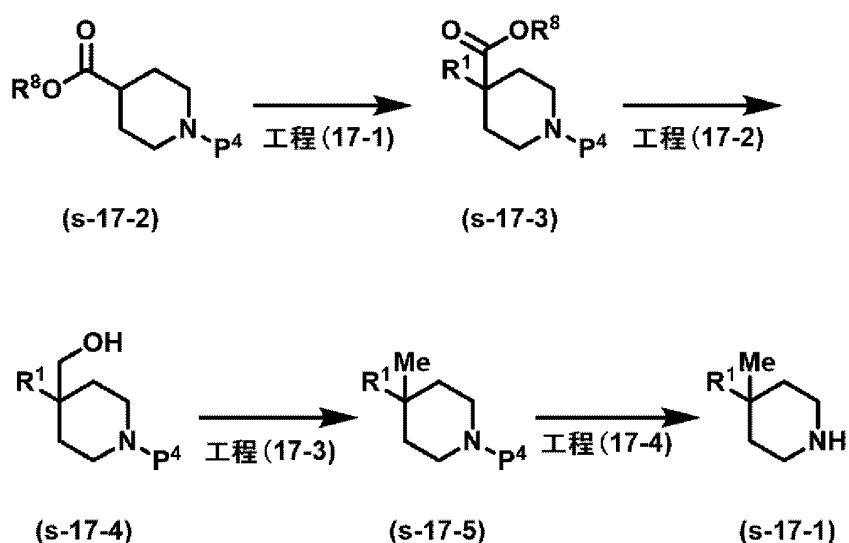
[0213] 工程（16-6）：

化合物 (s-16-8) は、化合物 (s-16-7) を用いて工程 (13-4) と同様な方法にて製造できる。

[0214] 製造法 17 :

式 (s-1-2) で表される化合物のうち式 (s-17-1) で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化126]



(式中、 R^1 は項1と同義である。 R^8 は C_{1-3} アルキルを表す。)

[0215] 工程 (17-1) :

化合物 (s-17-3) は適切な不活性溶媒中、工程 (16-4) と同様なアルキル化反応条件で化合物 (s-17-2) およびアルキル化剤 R^1-X (X はハロゲンを表す) を反応に付すことにより製造することができる。

[0216] 工程 (17-2) :

化合物 (s-17-4) は適切な不活性溶媒中、通常用いられる還元反応条件で化合物 (s-17-3) を反応に付すことにより製造することができる。本反応の条件は、例えば $LiAlH_4$ や $LiAlH_4$ を用いた条件が挙げられる。不活性溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が挙げられる。反応時

間は通常、約1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

[0217] 工程(17-3)：

化合物(s-17-5)は適切な不活性溶媒中、バートン・マッコンビー脱酸素化反応条件で化合物(s-17-4)を反応に付すことにより製造することができる。

[0218] 工程(17-4)：

化合物(s-17-1)は、化合物(s-17-5)を用いて工程(13-4)と同様な方法にて製造できる。

実施例

[0219] 以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。なお、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

[0220] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

CDCl_3 ：重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$ ：重ジメチルスルホキシド

Rt：保持時間

min：分

HATU：O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

DCC：N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

CDI：カルボニルジイミダゾール

THF：テトラヒドロフラン

TFA：トリフルオロ酢酸

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

CPME：シクロペンチルメチルエーテル

B o c : t e r t -ブトキシカルボニル

N s : 2-ニトロベンゼンスルホニル基

T f : トリフルオロメタンスルホニル基

D B U : ジアザビシクロウンデセン

D B N : 1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン

L D A : リチウムジイソプロピルアミド

L H M D S : リチウムビス (トリメチルシリル) アミド

m C P B A : メタクロロ過安息香酸

D A B C O : 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

N M M : N-メチルモルホリン

L A H : 水素化アルミニウムリチウム

D I B A L : 水素化ジイソブチルアルミニウム

A b s : 絶対立体配置 (Absolute Configuration) ; 四角で囲んだAbsの略語を付記した化合物の化学構造は、くさび型の結合を絶対立体配置として表記していることを表す。ただし当該略語を付記していない化合物の化学構造が絶対立体配置の表記ではないことを必ずしも意味するわけではなく、本明細書中での対象化合物に関する記載、文脈及び当業者の常識に従って判断される。

[0221] 参考例および実施例におけるカラムクロマトグラフィーおよびアミノクロマトグラフィーは、山善株式会社製のシリカゲルカラムおよびアミノカラムを用いた。T L C を使用して精製した際の T L C (シリカゲルプレート) にはSilica gel 60F254 (メルク)、T L C (N Hシリカゲルプレート) にはT L C プレートN H (FujiSilysia) を使用した。

[0222] 参考例および実施例では以下の反応装置を用いた。参考例および実施例記載の物理化学データは以下の機器で取得した。

マイクロウェーブ反応装置 : Biotage AB Initiator

¹H-NMR : JEOL JNM-AL400 ; JEOL JNM-ECS400 ; Bruker AVANCE 400 Spectrometer

[0223] NMRに用いられる記号としては、sは一重線、dは二重線、ddは二重の二重線、dddは二重の二重の二重線、ddddは二重の二重の二重の二重線、tは三重線、tdは三重線の二重線、qは四重線、mは多重線、brは幅広い一重線または多重線、およびJは結合定数を意味する。

[0224] 実施例および参考例の各化合物のLC/MSデータは、以下のいずれかの機器で取得した。

Method A

検出機器：ACQUITY（登録商標）SQ deteceter（Waters社）

HPLC：ACQUITY UPLC（登録商標）SYSTEM

カラム：Waters ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 30 mm）

Method B

検出機器：島津 LCMS-2020

カラム：Phenomenex Kinetex（C18, 1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 50 mm）

Method C

検出機器：ACQUITY（登録商標）SQ deteceter（Waters社）

HPLC：ACQUITY UPLC（登録商標）SYSTEM

カラム：Waters ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 30 mm）

[0225] 高速液体クロマト質量分析計；LC/MSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値[MS（m/z）]を[M+H]⁺で、保持時間をR_t（min）で示す。なお、各実測値においては、測定に用いた測定条件をA～Dのいずれかで付記する。

Method A

溶媒：A液；0.06%ギ酸/H₂O、B液；0.06%ギ酸/アセトニトリル

グラジエント条件：0.0–1.3分（linear gradient from B 2% to B 96%）

流速：0.8 mL/分；検出UV：220 nm and 254 nm；温度：40°C

以下、LC-MSデータは、特に断りがなければMethod Aで測定したものを示す。

Method B

溶媒：A液；0.05% TFA / H₂O、B液；アセトニトリル

グラジエント条件：0.0–1.7分（linear gradient from B 10% to B 99%）

流速：0.5 mL / 分；検出UV：220 nm；温度：40℃

Method C

溶媒：A液；0.05%ギ酸 / H₂O、B液；アセトニトリル

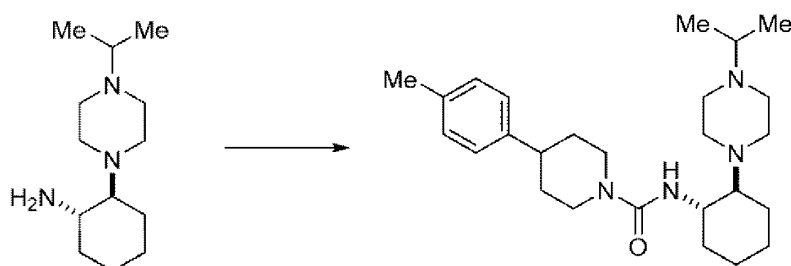
グラジエント条件：0.0–1.3分（linear gradient from B 10% to B 95%）
1.3–1.5分（B 10%）

流速：0.8 mL / 分；検出UV：220 nm and 254 nm；温度：40℃

[0226] 実施例 1：

rac-4-(4-メチルフェニル)-N-{(1S, 2S)-2-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}ピペリジン-1-カルボキサミド

[化127]



参考例 1（211 mg）（原料 A）、トリエチルアミン（0.391 mL）、およびクロロホルム（3 mL）の混合物に 0℃下、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（208 mg）を加えそのままの温度で 40 分攪拌した。反応混合液に 0℃下、4-(4-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩（238 mg）（原料 B）を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣

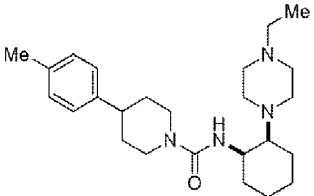
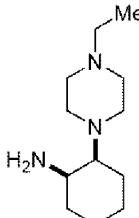
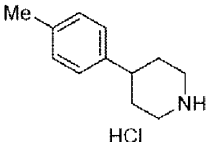
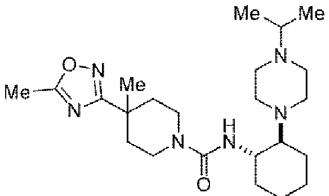
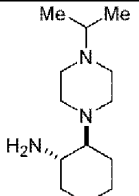
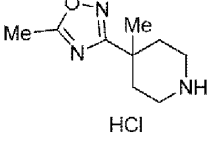
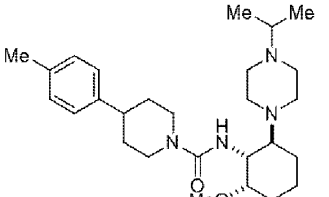
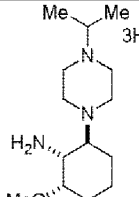
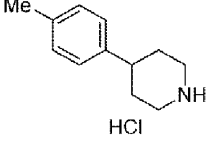
をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（346mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.04–1.11 (1H, m), 1.12–1.40 (3H, m), 1.58–1.71 (3H, m), 1.76–1.93 (4H, m), 2.27 (1H, dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.35–2.54 (6H, m), 2.54–2.65 (3H, m), 2.65–2.75 (2H, m), 2.78–2.91 (2H, m), 3.25–3.33 (1H, m), 4.08–4.19 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

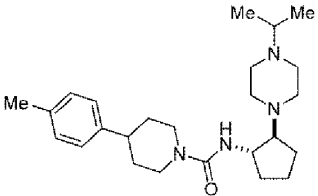
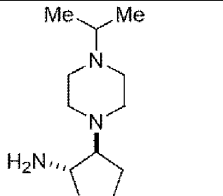
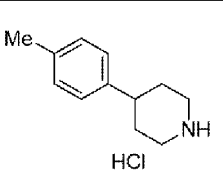
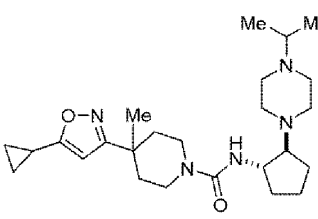
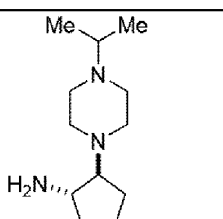
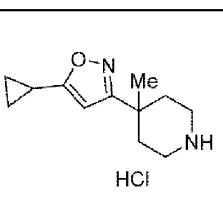
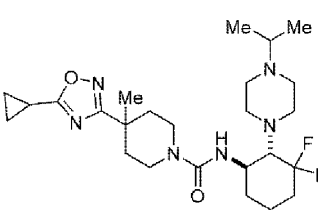
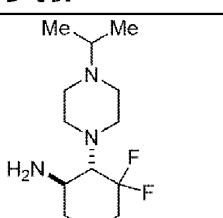
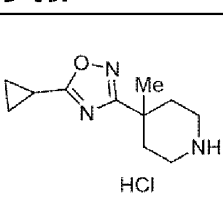
[0227] 実施例 2 ～ 16 :

実施例 1 に記載の原料 A および原料 B に対応する化合物として、下記表に記載の市販化合物または参考例の化合物を用いて、実施例 1 と同様の方法で、下記表に示す実施例 2 ～ 16 の化合物を製造した。

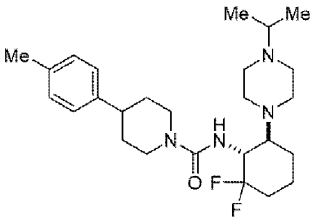
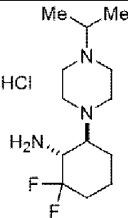
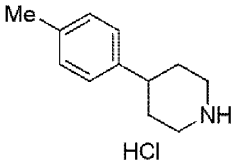
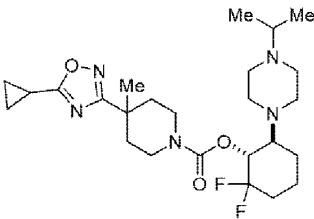
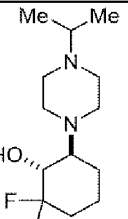
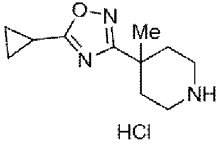
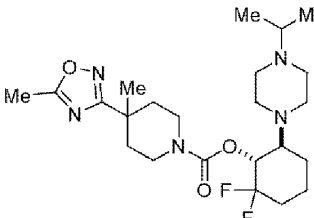
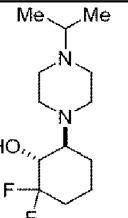
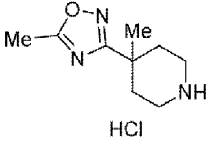
[表1-1]

実施例	構造式	原料A	原料B
	スペクトルデータ		
2		参考例3	市販品
			
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12–1.35 (6H, m), 1.36–1.45 (2H, m), 1.56–1.69 (2H, m), 1.80–1.88 (2H, m), 1.89–1.96 (1H, m), 2.12–2.20 (1H, m), 2.30–2.58 (11H, m), 2.59–2.70 (2H, m), 2.80–2.91 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.07–4.15 (2H, m), 5.16 (1H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz).		
3		参考例1	市販品
			
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.03 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.14–1.28 (3H, m), 1.32 (3H, s), 1.58–1.68 (3H, m), 1.76–1.82 (1H, m), 1.83–1.91 (1H, m), 2.19–2.30 (3H, m), 2.34–2.53 (6H, m), 2.53–2.62 (6H, m), 2.62–2.71 (2H, m), 3.07 (2H, d, J = 13.2, 10.4, 2.8 Hz), 3.20–3.31 (1H, m), 3.63–3.74 (2H, m), 5.70 (1H, s).		
4		参考例4	市販品
			
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.15–1.35 (4H, m), 1.42–1.58 (2H, m), 1.58–1.71 (2H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 1.91–2.01 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.38–2.63 (8H, m), 2.63–2.71 (3H, m), 2.72–2.95 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.50–3.57 (1H, m), 4.01–4.06 (1H, m), 4.06–4.23 (2H, m), 5.53 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.2 Hz).		

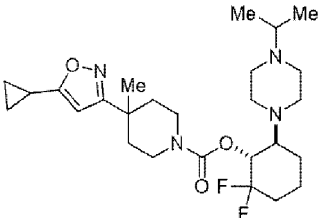
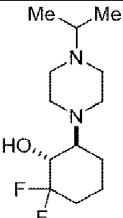
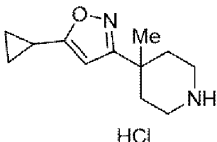
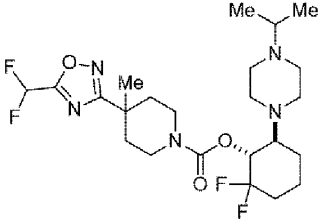
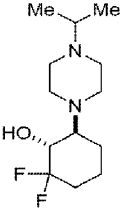
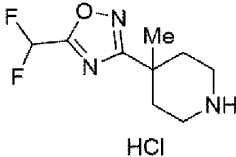
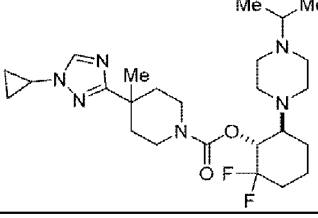
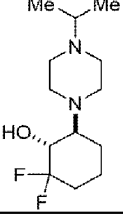
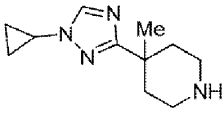
[表1-2]

5		参考例5	市販品
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.06 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.35-1.48 (1H, m), 1.48-1.73 (5H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.39-2.79 (12 H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 3.96-4.12 (3H, m), 4.63 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz).			
6		参考例5	参考例20
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-0.99 (2H, m), 0.99-1.09 (8H, m), 1.26 (3H, s), 1.35-1.45 (1H, m), 1.46-1.76 (6H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.94-2.10 (3H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.37-2.84 (9H, m), 3.08-3.17 (2H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.61 (1H, s), 5.77 (1H, s).			
7		参考例7	参考例8
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.80-0.91 (1H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.18-1.23 (4H, m), 1.24-1.28 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.53-1.70 (2H, m), 1.92-2.28 (5H, m), 2.28-2.69 (7H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.02-3.14 (4H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 5.52 (1H, s).			

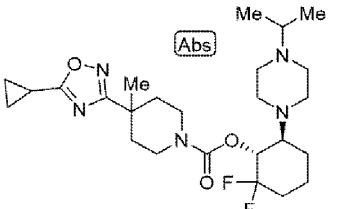
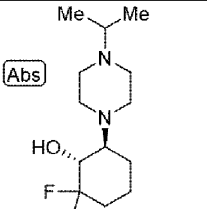
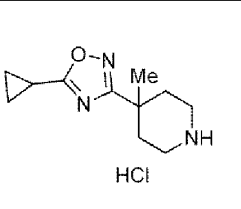
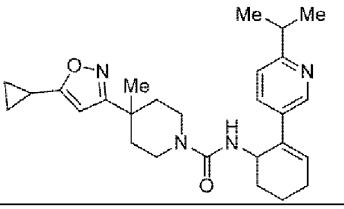
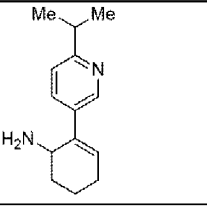
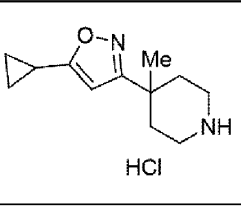
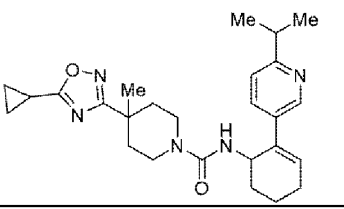
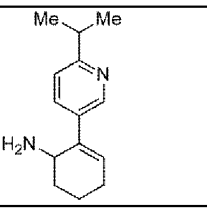
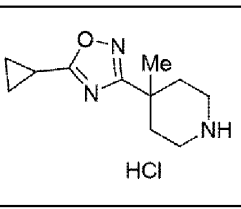
[表1-3]

8		参考例14  3HCl	市販品  HCl
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.96–1.52 (11H, m), 1.70–1.93 (3H, m), 1.94–2.08 (2H, m), 2.13–2.26 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.42–3.27 (12H, m), 4.02–4.26 (3H, m), 4.61 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz).		
9		参考例6  HCl	参考例8  HCl
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46–1.63 (6H, m), 1.12–1.24 (4H, m), 1.24–1.39 (5H, m), 1.39–1.50 (1H, m), 1.51–1.71 (3H, m), 1.86–1.96 (1H, m), 2.07–2.29 (4H, m), 2.31–2.59 (6H, m), 2.59–2.74 (2H, m), 2.74–2.89 (2H, m), 2.93–3.17 (1H, m), 3.18–3.41 (1H, m), 3.62–3.83 (1H, m), 3.83–4.00 (1H, m), 4.82–5.00 (1H, m).		
10		参考例6  HCl	市販品  HCl
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.88–1.10 (6H, m), 1.23–1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.40–1.51 (1H, m), 1.53–2.99 (2H, m), 1.73–1.83 (1H, m), 1.83–1.96 (1H, m), 2.06–2.31 (3H, m), 2.31–2.60 (9H, m), 2.60–2.86 (3H, m), 2.90–3.16 (1H, m), 3.16–3.42 (1H, m), 3.63–3.86 (1H, m), 3.86–4.03 (1H, m), 4.83–5.00 (1H, m).		

[表1-4]

11		参考例6 	参考例20 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.90–1.10 (10H, m), 1.15–1.37 (5H, m), 1.37–1.50 (1H, m), 1.53–1.81 (4H, m), 1.83–1.95 (1H, m), 1.95–2.24 (4H, m), 2.24–2.71 (7H, m), 2.71–2.87 (2H, m), 3.01–3.49 (2H, m), 3.60–3.81 (1H, m), 3.81–3.97 (1H, m), 4.83–5.00 (1H, m), 5.77 (1H, s).		
12		参考例6 	参考例10 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.82–1.12 (6H, m), 1.23–1.50 (5H, m), 1.56–1.83 (4H, m), 1.85–1.97 (1H, m), 2.10–2.33 (3H, m), 2.33–2.73 (8H, m), 2.73–2.88 (2H, m), 2.95–3.22 (1H, m), 3.21–3.48 (1H, m), 3.65–3.84 (1H, m), 3.86–4.04 (1H, m), 4.85–5.00 (1H, m), 6.79 (1H, t, J = 52.3 Hz).		
13		参考例6 	参考例27 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.83–1.15 (10H, m), 1.18–1.34 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.34–1.50 (1H, m), 1.52–1.72 (3H, m), 1.72–1.82 (1H, m), 1.83–1.97 (1H, m), 2.08–2.21 (1H, m), 2.21–2.60 (8H, m), 2.60–2.73 (2H, m), 2.73–2.89 (2H, m), 2.91–3.11 (1H, m), 3.14–3.37 (1H, m), 3.42–3.59 (1H, m), 3.59–3.83 (1H, m), 3.83–4.03 (1H, m), 4.79–5.02 (1H, m), 8.00 (1H, s).		

[表1-5]

14		参考例42 	参考例8 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.46–1.63 (6H, m), 1.12–1.24 (4H, m), 1.24–1.39 (5H, m), 1.39–1.50 (1H, m), 1.51–1.71 (3H, m), 1.86–1.96 (1H, m), 2.07–2.29 (4H, m), 2.31–2.59 (6H, m), 2.59–2.74 (2H, m), 2.74–2.89 (2H, m), 2.93–3.17 (1H, m), 3.18–3.41 (1H, m), 3.62–3.83 (1H, m), 3.83–4.00 (1H, m), 4.82–5.00 (1H, m).		
15		参考例44 	参考例20 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.89–0.98 (2H, m), 0.98–1.06 (2H, m), 1.18 (3H, s), 1.28 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.32–1.41 (1H, m), 1.41–1.54 (1H, m), 1.54–1.79 (2H, m), 1.79–2.05 (5H, m), 2.12–2.32 (2H, m), 2.91–3.09 (3H, m), 3.35–3.44 (1H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.90–4.97 (1H, m), 5.72 (1H, s), 6.26 (1H, dd, J = 3.7, 3.7 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.0 Hz).		
16		参考例44 	参考例8 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.15–1.20 (4H, m), 1.23 (3H, s), 1.24–1.32 (1H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.37 (1H, ddd, J = 14.1, 10.3, 3.6 Hz), 1.50 (1H, d, J = 14.1, 10.3, 3.8 Hz), 1.69–1.79 (1H, m), 1.79–1.97 (2H, m), 2.02–2.18 (3H, m), 2.18–2.34 (2H, m), 2.84–3.09 (3H, m), 3.39–3.48 (1H, m), 3.53–3.61 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.91–4.98 (1H, m), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 4.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.1 Hz).		

[0228] 以下に実施例2～実施例16の化合物名を記載する。

実施例2 : rac-N-[(1R, 2S)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カ

ルボキサミド

実施例3 : rac-4-メチル-4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-{(1S, 2S)-2-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例4 : rac-N-{(1R, 2S, 6S)-2-メトキシ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例5 : rac-4-(4-メチルフェニル)-N-{(1S, 2S)-2-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロペンチル}ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例6 : rac-4-(5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-イル)-4-メチル-N-{(1S, 2S)-2-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロペンチル}ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例7 : rac-4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-{(1R, 2S)-3, 3-ジフルオロ-2-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例8 : rac-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例9 : rac-(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル-4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

実施例10 : rac-(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル-4-メチル-4

－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例 1 1 : rac－（１ R，６ S）－２，２－ジフルオロ－６－〔４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル〕シクロヘキシル ４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

実施例 1 2 : rac－（１ R，６ S）－２，２－ジフルオロ－６－〔４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル〕シクロヘキシル ４－〔５－（ジフルオロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル〕－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

実施例 1 3 : rac－（１ R，６ S）－２，２－ジフルオロ－６－〔４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル〕シクロヘキシル ４－（１－シクロプロピル－１ H－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

実施例 1 4 : （１ R，６ S）－２，２－ジフルオロ－６－〔４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル〕シクロヘキシル ４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

実施例 1 5 : rac－４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－４－メチル－N－〔２－〔６－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕シクロヘキサ－２－エン－１－イル〕ピペリジン－１－カルボキサミド

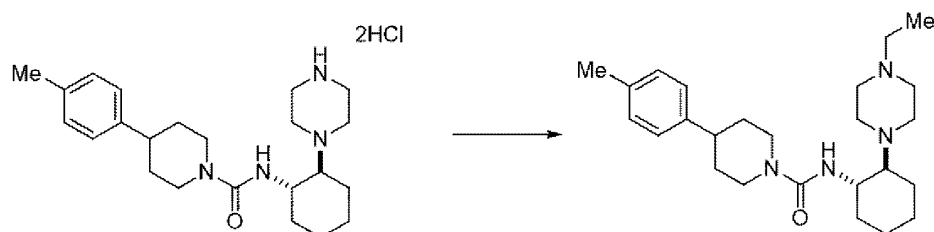
実施例 1 6 : rac－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチル－N－〔２－〔６－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕シクロヘキサ－２－エン－１－イル〕ピペリジン－１－カルボキサミド

[0229] 実施例 1 7 :

rac－N－〔（１ S，２ S）－２－（４－エチルピペラジン－１－イル）シク

ロヘキシル] - 4 - (4 - メチルフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化128]



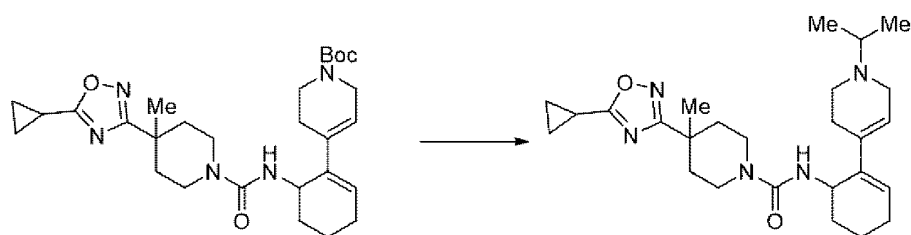
参考例 2 (73.7 mg)、酢酸ナトリウム (18.9 mg)、アセトアルデヒド (0.054 ml)、およびジクロロメタン (2 mL) の混合物に 0℃下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム (122 mg) を加え室温に昇温して 1.5 時間攪拌した。反応混合液に 0℃下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (24 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02-1.12 (1H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14-1.41 (3H, m), 1.57-1.71 (3H, m), 1.75-1.96 (5H, m), 2.16-2.78 (15H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.24-3.39 (1H, m), 4.05-4.18 (2H, m), 5.72 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz).

[0230] 実施例 18 :

rac-4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - N - {2 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル] シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル} ピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化129]



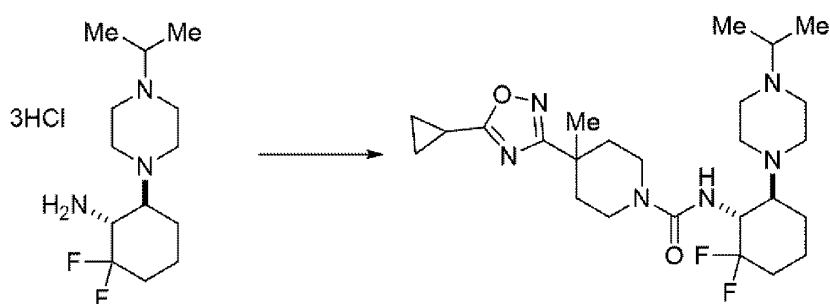
参考例 13 (13.5 mg) のクロロホルム溶液 (2 mL) に塩化水素／酢酸溶液 (4 M、0.198 mL) を加え、室温下撹拌した。原料消失を確認後減圧濃縮し、酢酸ナトリウム (8.66 mg)、アセトン (0.058 mL)、およびクロロホルム (2 mL) を加え、0℃下トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム (33.6 mg) を加え室温に昇温して撹拌した。反応終結後、反応混合液に氷冷下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (10 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.17–1.22 (4H, m), 1.23–1.32 (2H, m), 1.29 (3H, s), 1.43–1.66 (3H, m), 1.91–1.98 (1H, m), 2.08–2.26 (6H, m), 2.26–2.41 (1H, m), 2.50 (1H, ddd, $J = 11.2, 7.2, 4.8$ Hz), 2.63–2.76 (2H, m), 2.97–3.13 (3H, m), 3.13–3.23 (1H, m), 3.52–3.63 (2H, m), 4.43 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.63–4.69 (1H, m), 5.78–5.84 (1H, m), 5.85–5.91 (1H, m).

[0231] 実施例 19:

rac-4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- { (1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化130]



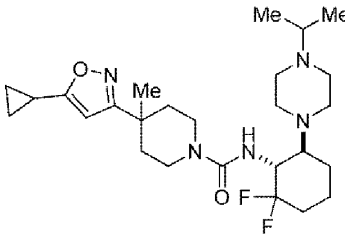
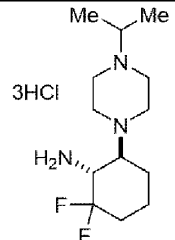
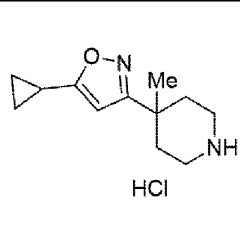
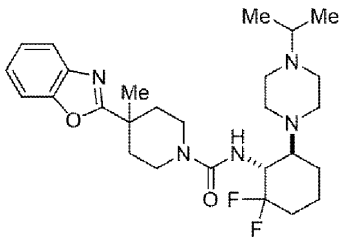
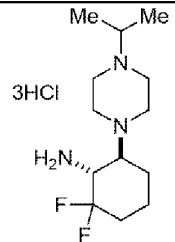
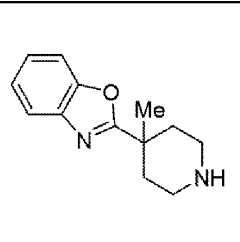
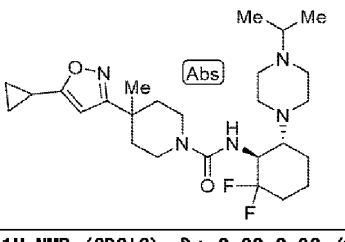
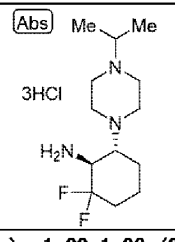
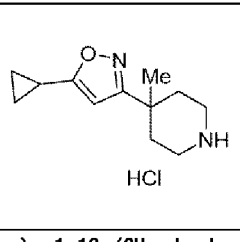
参考例 14 (84.6 mg) (原料 A)、トリエチルアミン (0.318 mL)、およびクロロホルム (2 mL) の混合物に 0℃ 下、トリホスゲン (27.1 mg) を加えそのままの温度で 40 分攪拌した。反応混合液に 0℃ 下、参考例 8 (66.7 mg) (原料 B) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 (99.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.17–1.22 (4H, m), 1.23–1.30 (1H, m), 1.30–1.48 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.57–1.70 (2H, m), 1.75–1.84 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.10–2.27 (4H, m), 2.32–2.53 (7H, m), 2.53–2.64 (1H, m), 2.68–2.78 (2H, m), 3.08 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.7, 3.1$ Hz), 3.16 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.7, 3.1$ Hz), 3.66 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.7, 4.1$ Hz), 3.77 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.7, 4.1$ Hz), 4.10–4.21 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

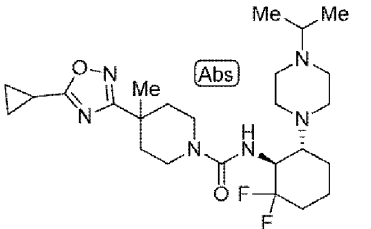
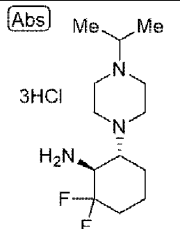
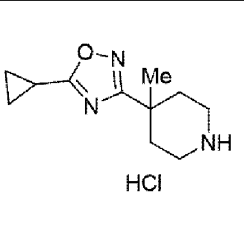
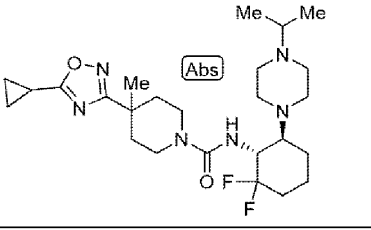
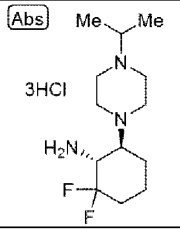
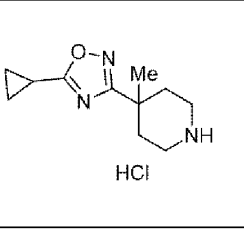
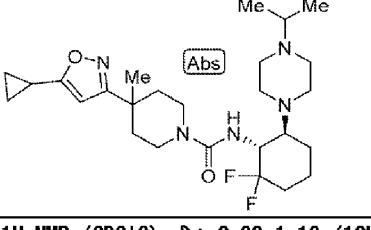
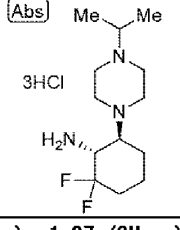
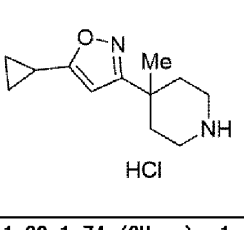
[0232] 実施例 20～76 :

実施例 19 に記載の原料 A および原料 B に対応する化合物として、下記表に記載の市販化合物または参考例を用いて、実施例 19 と同様の方法で、下記表に示す実施例 20～76 を製造した。

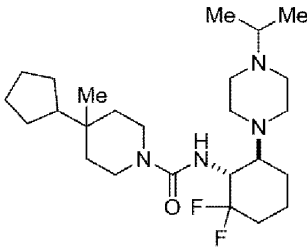
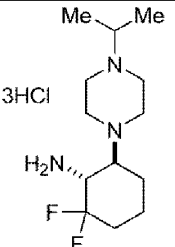
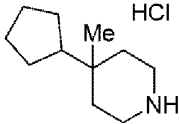
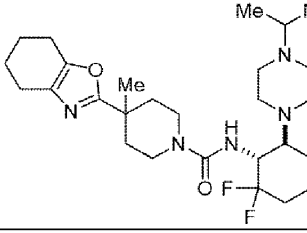
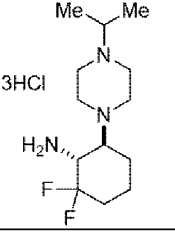
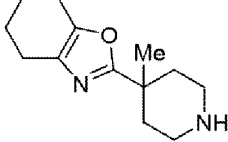
[表2-1]

実施例	構造式	原料A	原料B
	スペクトルデータ		
20		参考例14	参考例20
			
1H-NMR (CDCl3) δ: 0.92–1.19 (10H, m), 1.27 (3H, s), 1.30–1.74 (3H, m), 1.75–1.88 (3H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 1.97–2.04 (1H, m), 2.05–2.27 (3H, m), 2.32–2.67 (8H, m), 2.69–2.81 (2H, m), 3.12–3.29 (2H, m), 3.57–3.68 (1H, m), 3.68–3.80 (1H, m), 4.08–4.25 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.77 (1H, s).			
21		参考例14	参考例21
			
1H-NMR (CDCl3) δ: 0.93 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.22–1.43 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.63–1.86 (4H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.11–2.22 (1H, m), 2.28–2.54 (10H, m), 2.68–2.78 (2H, m), 3.11–3.26 (2H, m), 3.76 (1H, ddd, J = 13.5, 4.1, 4.0 Hz), 3.84 (1H, ddd, J = 13.5, 4.1, 4.0 Hz), 4.09–4.22 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.29–7.35 (2H, m), 7.47–7.53 (1H, m), 7.67–7.72 (1H, m).			
22		参考例15'	参考例20
			
1H-NMR (CDCl3) δ: 0.92–0.98 (2H, m), 1.00–1.08 (2H, m), 1.13 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.28 (3H, s), 1.28–1.47 (3H, m), 1.47–1.88 (5H, m), 1.90–2.25 (5H, m), 2.25–3.07 (8H, m), 3.13–3.03 (2H, m), 3.58–3.74 (2H, m), 4.07–4.23 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.78 (1H, s).			

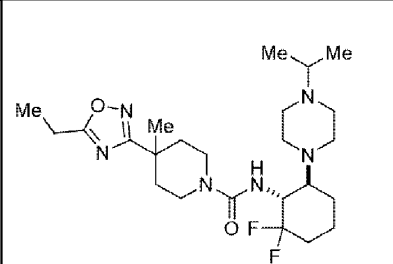
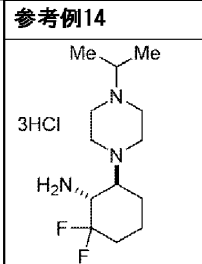
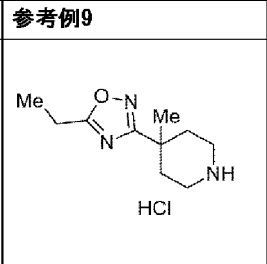
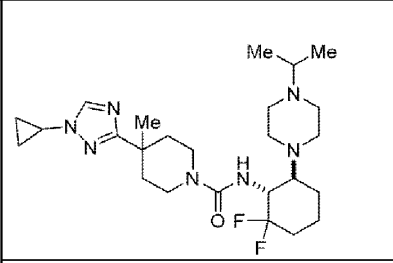
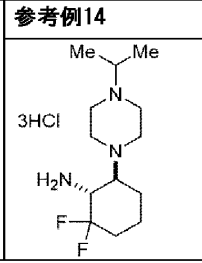
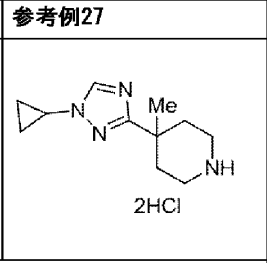
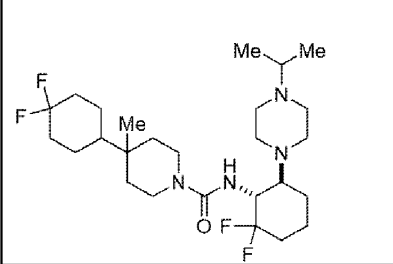
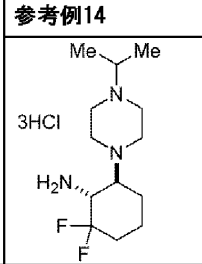
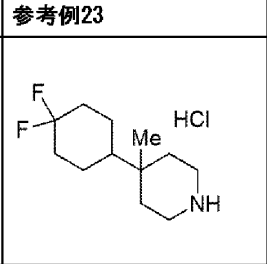
[表2-2]

23		参考例15' 	参考例8 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.97–1.16 (6H, m), 1.16–1.26 (4H, m), 1.26–1.44 (3H, m), 1.31 (3H, s), 1.47–1.75 (5H, m), 1.75–1.88 (2H, m), 1.88–2.03 (1H, m), 2.09–2.28 (4H, m), 2.28–3.01 (6H, m), 3.01–3.26 (2H, m), 3.58–3.84 (2H, m), 4.06–4.26 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 8.0 Hz).			
24		参考例15 	参考例8 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.00 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.17–1.22 (4H, m), 1.23–1.30 (1H, m), 1.30–1.48 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.57–1.70 (2H, m), 1.75–1.84 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.10–2.27 (4H, m), 2.32–2.53 (7H, m), 2.53–2.64 (1H, m), 2.68–2.78 (2H, m), 3.08 (1H, ddd, J = 13.6, 10.7, 3.1 Hz), 3.16 (1H, ddd, J = 13.6, 10.7, 3.1 Hz), 3.66 (1H, ddd, J = 13.6, 4.7, 4.1 Hz), 3.77 (1H, ddd, J = 13.6, 4.7, 4.1 Hz), 4.10–4.21 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.3 Hz).			
25		参考例15 	参考例20 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.92–1.19 (10H, m), 1.27 (3H, s), 1.30–1.74 (3H, m), 1.75–1.88 (3H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 1.97–2.04 (1H, m), 2.05–2.27 (3H, m), 2.32–2.67 (8H, m), 2.69–2.81 (2H, m), 3.12–3.29 (2H, m), 3.57–3.68 (1H, m), 3.68–3.80 (1H, m), 4.08–4.25 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.77 (1H, s).			

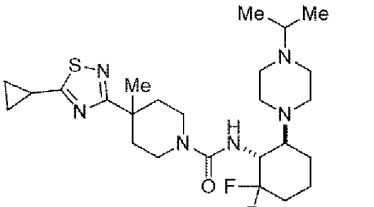
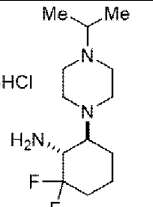
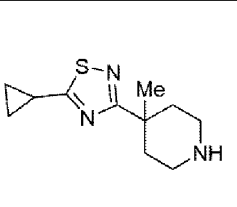
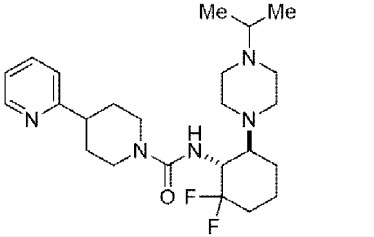
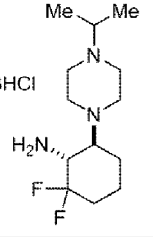
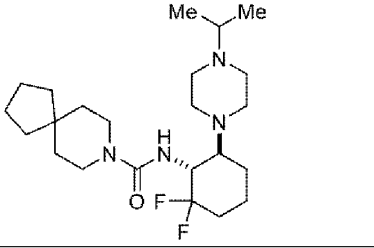
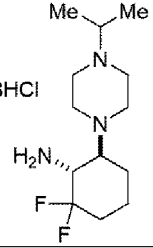
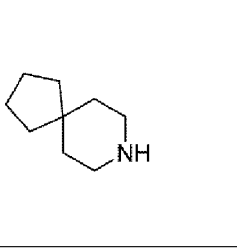
[表2-3]

26		参考例14 	参考例22 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.84–0.91 (4H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.20–1.31 (3H, m), 1.31–1.41 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.46–1.59 (3H, m), 1.66–1.85 (3H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.35–2.55 (7H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 2.67–2.79 (2H, m), 2.98–3.13 (2H, m), 3.18 (1H, ddd, J = 13.8, 10.5, 3.6 Hz), 3.59 (1H, ddd, J = 13.8, 4.6, 3.6 Hz), 3.63–3.79 (2H, m), 4.10–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.9 Hz).			
27		参考例14 	参考例19 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.28–1.46 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.57–1.66 (2H, m), 1.74–1.88 (6H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.22–2.31 (2H, m), 2.35–2.54 (9H, m), 2.54–2.63 (3H, m), 2.69–2.78 (2H, m), 3.09 (1H, ddd, J = 13.8, 10.5, 2.9 Hz), 3.17 (1H, ddd, J = 13.8, 10.5, 2.9 Hz), 3.65 (1H, ddd, J = 13.8, 4.1, 4.1 Hz), 3.79 (1H, ddd, J = 13.8, 4.1, 4.1 Hz), 4.08–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.9 Hz).			

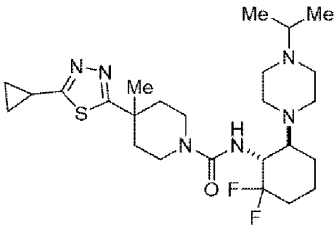
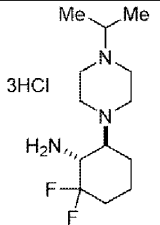
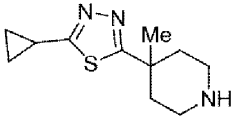
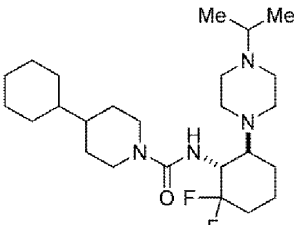
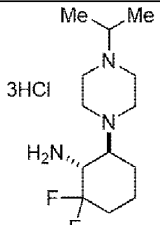
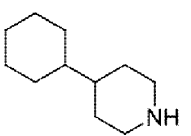
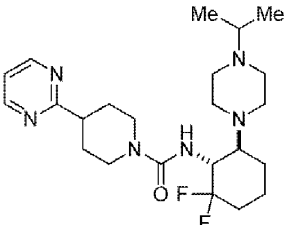
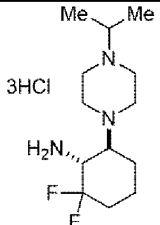
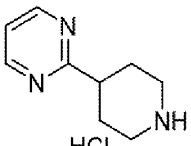
[表2-4]

28		参考例14 	参考例9 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.00 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.20–1.43 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.61–1.74 (2H, m), 1.75–1.86 (1H, m), 1.89–1.98 (1H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.21–2.30 (2H, m), 2.34–2.54 (7H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 2.70–2.78 (2H, m), 2.89 (2H, q, J = 7.7 Hz), 3.09 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.17 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.66 (1H, ddd, J = 13.6, 4.4, 4.4 Hz), 3.79 (1H, ddd, J = 13.6, 4.4, 4.4 Hz), 4.08–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.9 Hz).		
29		参考例14 	参考例27 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.94–1.15 (10H, m), 1.16–1.47 (3H, m), 1.29 (3H, s), 1.52–1.87 (5H, m), 1.87–1.99 (1H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.23–2.36 (2H, m), 2.37–2.92 (8H, m), 2.97–3.08 (1H, m), 3.08–3.19 (1H, m), 3.43–3.65 (2H, m), 3.72–3.84 (1H, m), 4.07–4.23 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, s).		
30		参考例14 	参考例23 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.03 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.10–1.21 (1H, m), 1.22–1.51 (9H, m), 1.54–1.86 (5H, m), 1.61 (3H, s), 1.89–1.98 (1H, m), 2.08–2.23 (3H, m), 2.32–2.55 (7H, m), 2.55–2.65 (1H, m), 2.68–2.79 (2H, m), 3.01–3.19 (2H, m), 3.66 (1H, ddd, J = 13.6, 4.4, 3.2 Hz), 3.78 (1H, ddd, J = 13.6, 4.4, 3.2 Hz), 4.09–4.23 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.3 Hz).		

[表2-5]

31		参考例14 	参考例28 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.00 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.11–1.18 (2H, m), 1.22–1.35 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.35–1.47 (1H, m), 1.62–1.75 (2H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.31–2.62 (11H, m), 2.67–2.78 (2H, m), 3.01 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.10 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.65 (1H, ddd, J = 14.0, 4.3, 4.3 Hz), 3.79 (1H, ddd, J = 14.0, 4.3, 4.3 Hz), 4.08–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.3 Hz).		
32		参考例14 	市販品  2HCl
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.01 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.62–1.88 (4H, m), 1.89–2.06 (3H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.34–2.66 (8H, m), 2.70–2.83 (2H, m), 2.85–3.07 (3H, m), 4.05–4.30 (3H, m), 4.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10–7.18 (2H, m), 7.62 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.6 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).		
33		参考例14 	市販品 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.03 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.20–1.53 (10H, m), 1.54–1.66 (4H, m), 1.66–1.86 (3H, m), 1.88–1.98 (1H, m), 2.08–2.24 (1H, m), 2.26–2.56 (6H, m), 2.56–2.69 (1H, m), 2.69–2.82 (2H, m), 3.20–3.51 (4H, m), 4.06–4.25 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 8.0 Hz).		

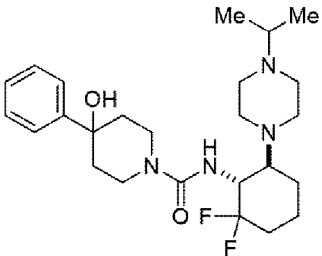
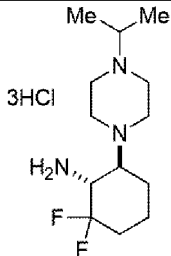
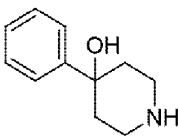
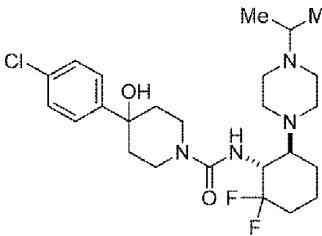
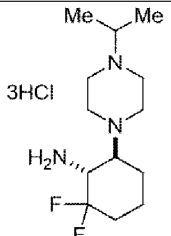
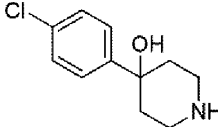
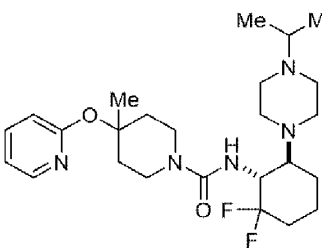
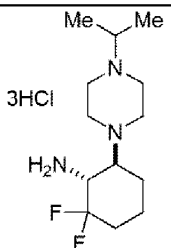
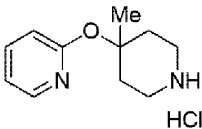
[表2-6]

34		参考例14	参考例24
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01–1.23 (10H, m), 1.23–1.46 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.60–1.74 (1H, m), 1.74–1.87 (3H, m), 1.92–2.03 (1H, m), 2.11–2.29 (3H, m), 2.31–2.40 (1H, m), 2.40–3.14 (8H, m), 3.26–3.38 (2H, m), 3.58–3.71 (2H, m), 4.08–4.23 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.9 Hz).			
35		参考例14	市販品
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.82–1.07 (3H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.07–1.49 (11H, m), 1.49–1.86 (6H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.09–2.25 (1H, m), 2.34–2.56 (7H, m), 2.56–2.67 (1H, m), 2.67–2.87 (4H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 4.05–4.27 (2H, m), 4.49 (1H, d, J = 8.0 Hz).			
36		参考例14	市販品
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.61–2.00 (5H, m), 2.01–2.12 (2H, m), 2.12–2.24 (1H, m), 2.29–2.64 (8H, m), 2.68–2.81 (2H, m), 2.87–3.00 (1H, m), 3.00–3.14 (2H, m), 3.97–4.09 (1H, m), 4.09–4.29 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.67 (2H, d, J = 4.8 Hz).			

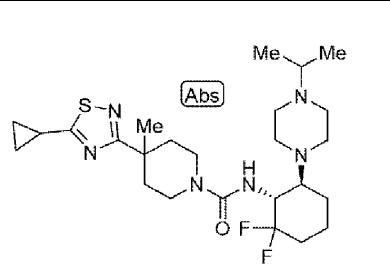
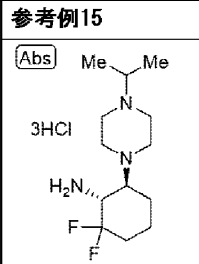
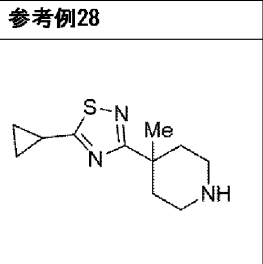
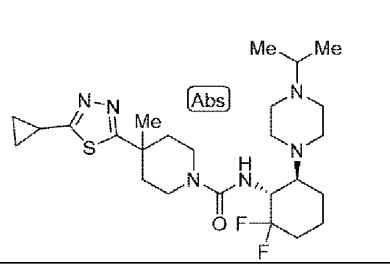
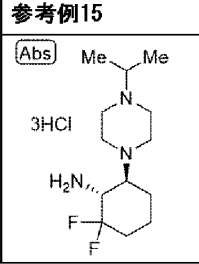
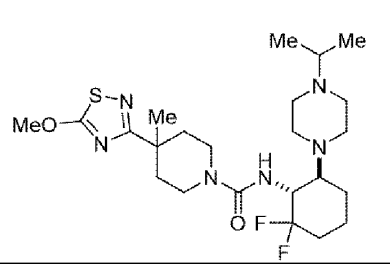
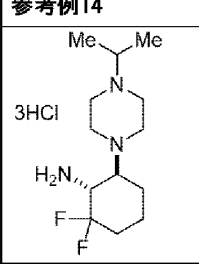
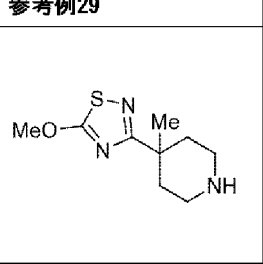
[表2-7]

37		参考例14	市販品
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.03 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.22–1.51 (2H, m), 1.59–1.90 (4H, m), 1.90–2.07 (3H, m), 2.10–2.24 (1H, m), 2.34–2.65 (8H, m), 2.69–2.82 (2H, m), 3.33–3.50 (2H, m), 3.92–4.10 (2H, m), 4.13–4.28 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.30 (1H, bs), 7.23 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.71 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.6 Hz), 8.51–8.55 (1H, m).			
38		参考例14	市販品
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.02 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.22–1.50 (2H, m), 1.61–1.77 (3H, m), 1.77–2.00 (4H, m), 2.11–2.24 (1H, m), 2.31–2.64 (8H, m), 2.65–2.82 (3H, m), 2.83–3.04 (2H, m), 4.02–4.13 (1H, m), 4.13–4.33 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.17–7.24 (3H, m), 7.27–7.34 (2H, m).			
39		参考例14	市販品
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.95 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.18–1.48 (4H, m), 1.60–1.86 (5H, m), 1.87–1.98 (1H, m), 2.07–2.23 (3H, m), 2.25–2.55 (8H, m), 2.66–2.78 (2H, m), 3.28–3.62 (4H, m), 4.07–4.24 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16–7.24 (1H, m), 7.28–7.38 (4H, m).			

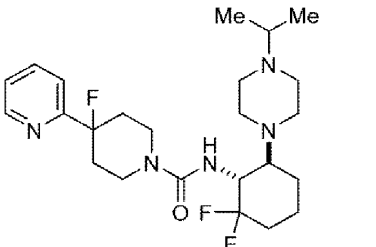
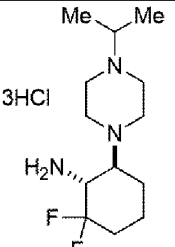
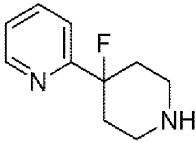
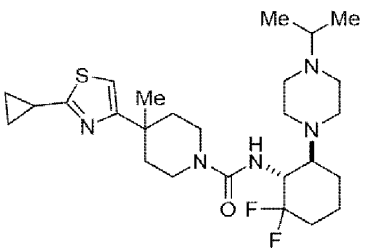
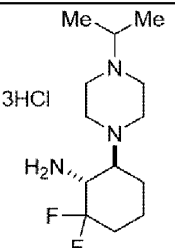
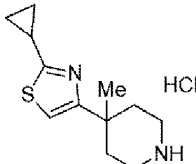
[表2-8]

40		参考例14	市販品
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.22–1.49 (2H, m), 1.56–1.88 (5H, m), 1.89–2.00 (1H, m), 2.01–2.24 (3H, m), 2.29–2.61 (8H, m), 2.68–2.81 (2H, m), 3.30–3.47 (2H, m), 3.85–4.05 (2H, m), 4.11–4.27 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25–7.31 (1H, m), 7.36 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).			
41		参考例14	市販品
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.99 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.60–1.88 (5H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 1.97–2.09 (2H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.27–2.61 (8H, m), 2.66–2.80 (2H, m), 3.25–3.43 (2H, m), 3.84–4.03 (2H, m), 4.07–4.24 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz).			
42		参考例14	参考例31
			
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.19–1.47 (3H, m), 1.65 (3H, s), 1.67–1.84 (3H, m), 1.90–1.97 (1H, m), 2.09–2.21 (1H, m), 2.36–2.53 (9H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 3.19–3.36 (2H, m), 3.66 (1H, d dd, J = 13.0, 4.1, 3.5 Hz), 3.76 (1H, ddd, J = 13.0, 4.1, 3.5 Hz), 4.11–4.26 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 6.7, 5.5 Hz), 7.49–7.54 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J = 5.5, 1.7 Hz).			

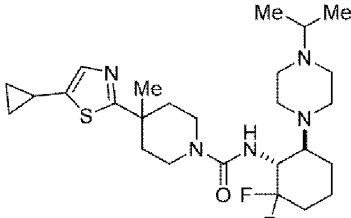
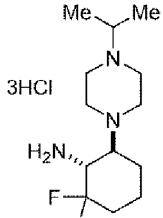
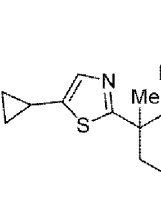
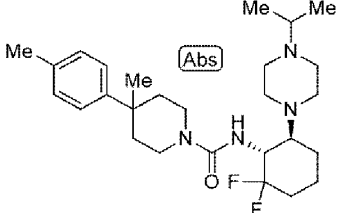
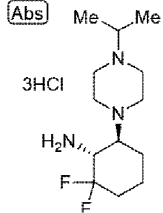
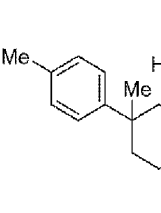
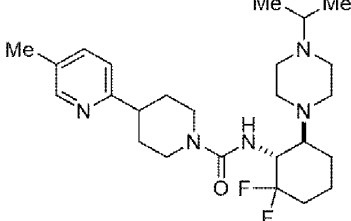
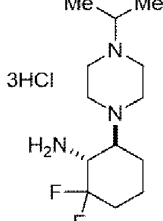
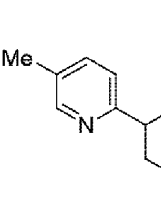
[表2-9]

43		参考例15 	参考例28 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.11-1.18 (2H, m), 1.22-1.35 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.35-1.47 (1H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.31-2.62 (11H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.01 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.10 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.65 (1H, ddd, J = 14.0, 4.3, 4.3 Hz), 3.79 (1H, ddd, J = 14.0, 4.3, 4.3 Hz), 4.08-4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.3 Hz).			
44		参考例15 	参考例24 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01-1.23 (10H, m), 1.23-1.46 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.60-1.74 (1H, m), 1.74-1.87 (3H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.11-2.29 (3H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.40-3.14 (8H, m), 3.26-3.38 (2H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.9 Hz).			
45		参考例14 	参考例29 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04-1.19 (6H, m), 1.21-1.47 (3H, m), 1.31 (3H, s), 1.53-1.87 (3H, m), 1.89-2.01 (1H, m), 2.10-2.23 (1H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.40-2.74 (7H, m), 2.74-3.03 (3H, m), 3.05-3.22 (2H, m), 3.58-3.77 (2H, m), 4.05-4.22 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.53 (1H, s).			

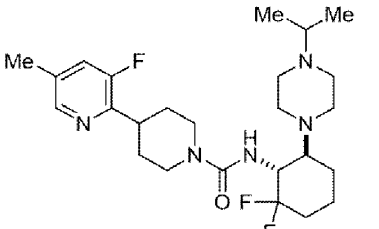
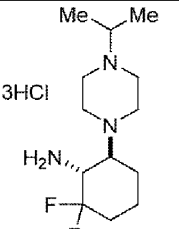
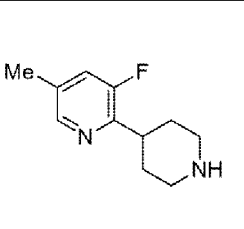
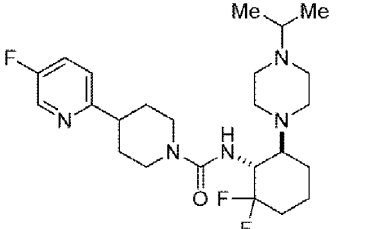
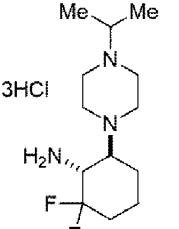
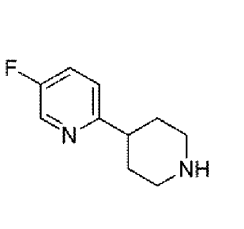
[表2-10]

46		参考例14 	市販品 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.22–1.49 (2H, m), 1.62–1.88 (2H, m), 1.88–2.01 (3H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.23–2.66 (10H, m), 2.70–2.83 (2H, m), 3.20–3.43 (2H, m), 3.89–4.01 (1H, m), 4.06–4.27 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, ddd, J = 8.0, 4.8, 1.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.72 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.2 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.8 Hz).		
47		参考例14 	参考例26 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.96–1.02 (2H, m), 0.99 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.05–1.16 (2H, m), 1.18–1.48 (3H, m), 1.28 (3H, s), 1.62–1.76 (3H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.08–2.23 (3H, m), 2.24–2.32 (1H, m), 2.32–2.63 (8H, m), 2.68–2.80 (2H, m), 3.24 (1H, ddd, J = 13.1, 9.2, 3.7 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 13.1, 9.2, 3.7 Hz), 3.43–3.52 (1H, m), 3.57–3.67 (1H, m), 4.07–4.22 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.63 (1H, s).		

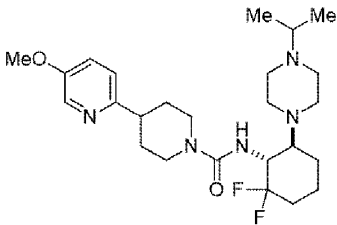
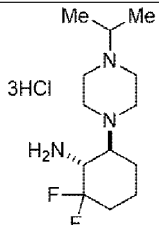
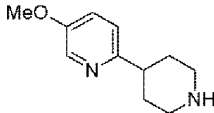
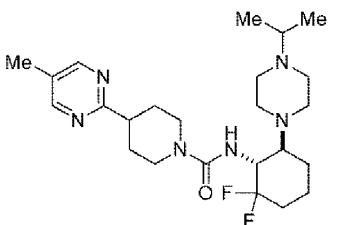
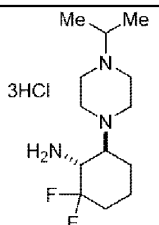
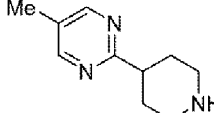
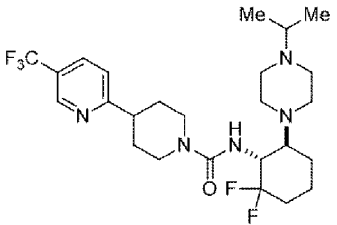
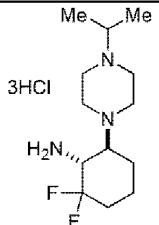
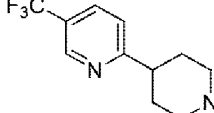
[表2-11]

48		参考例14	参考例25
	1H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68–0.78 (2H, m), 0.95–1.16 (8H, m), 1.22–1.50 (3H, m), 1.35 (3H, s), 1.62–1.86 (3H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 1.97–2.08 (1H, m), 2.10–2.30 (3H, m), 2.32–2.66 (8H, m), 2.68–2.86 (2H, m), 3.23 (1H, ddd, J = 13.6, 9.6, 3.2 Hz), 3.32 (1H, ddd, J = 13.6, 9.6, 3.2 Hz), 3.55–3.66 (1H, m), 3.66–3.76 (1H, m), 4.08–4.23 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.32 (1H, s).		
49		参考例15	市販品
	1H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.19–1.47 (3H, m), 1.25 (3H, s), 1.61–1.85 (3H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 2.06–2.22 (3H, m), 2.28–2.53 (8H, m), 2.32 (3H, s), 2.67–2.76 (2H, m), 3.32 (1H, ddd, J = 11.6, 8.0, 3.6 Hz), 3.40–3.49 (2H, m), 3.56 (1H, ddd, J = 11.6, 8.0, 3.6 Hz), 4.09–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz).		
50		参考例14	市販品
	1H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.62–1.89 (4H, m), 1.89–2.06 (3H, m), 2.09–2.23 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.34–2.63 (8H, m), 2.67–2.80 (2H, m), 2.80–3.06 (3H, m), 4.03–4.29 (3H, m), 4.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz).		

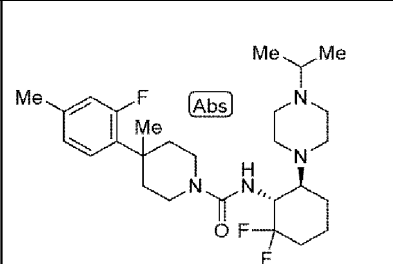
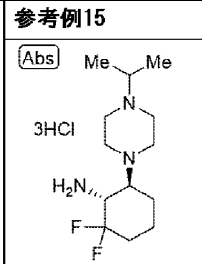
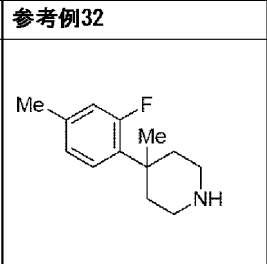
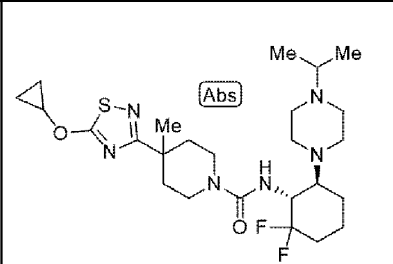
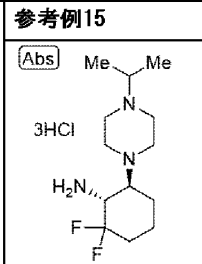
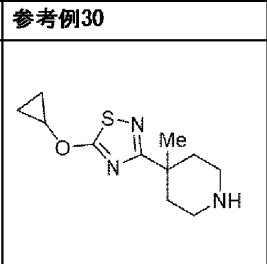
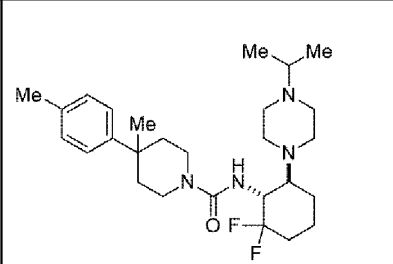
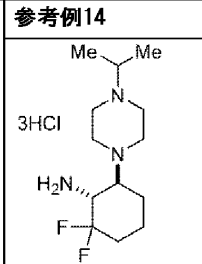
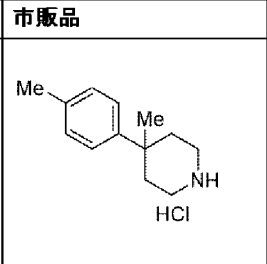
[表2-12]

51		参考例14 	参考例41 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.21–1.48 (2H, m), 1.61–1.88 (4H, m), 1.88–2.04 (3H, m), 2.09–2.24 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.35–2.66 (8H, m), 2.69–2.81 (2H, m), 2.85–3.09 (2H, m), 3.10–3.23 (1H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 4.10–4.33 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.2 Hz), 8.14 (1H, s).		
52		参考例14 	市販品 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.22–1.50 (2H, m), 1.62–1.87 (4H, m), 1.90–2.06 (3H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.33–2.65 (8H, m), 2.69–2.81 (2H, m), 2.85–3.06 (3H, m), 4.04–4.30 (3H, m), 4.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.33 (1H, ddd, J = 8.4, 8.4, 2.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.8 Hz).		

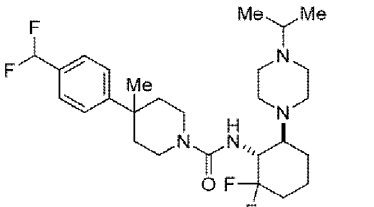
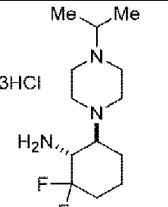
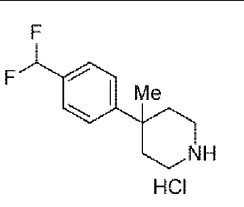
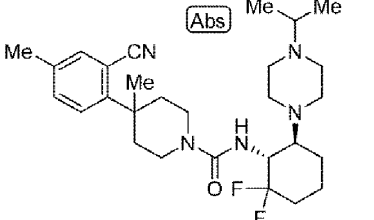
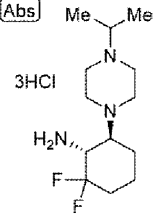
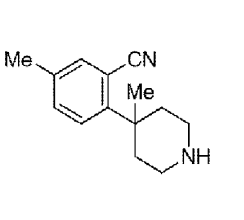
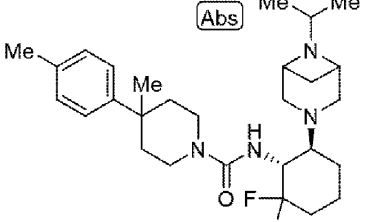
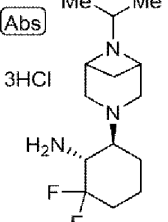
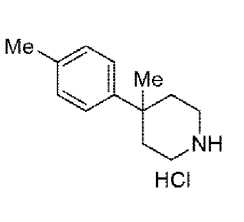
[表2-13]

53		参考例14	市販品
			
1H-NMR (CDCl3) δ : 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.63–1.87 (4H, m), 1.88–2.03 (3H, m), 2.09–2.23 (1H, m), 2.34–2.64 (8H, m), 2.68–2.80 (2H, m), 2.80–3.06 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.03–4.29 (3H, m), 4.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.8 Hz).			
54		参考例14	市販品
			
1H-NMR (CDCl3) δ : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.60–1.99 (5H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.30–2.63 (8H, m), 2.67–2.81 (2H, m), 2.85–3.11 (2H, m), 3.95–4.08 (1H, m), 4.09–4.26 (3H, m), 4.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.48 (2H, s).			
55		参考例14	市販品
			
1H-NMR (CDCl3) δ : 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.22–1.50 (2H, m), 1.63–1.90 (4H, m), 1.90–2.06 (3H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.31–2.65 (8H, m), 2.69–2.81 (2H, m), 2.89–3.08 (3H, m), 4.06–4.32 (3H, m), 4.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.79 (1H, s).			

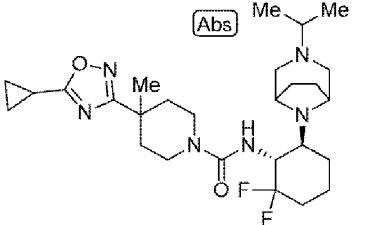
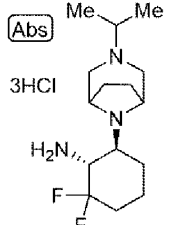
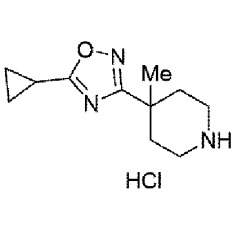
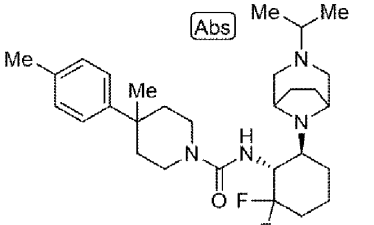
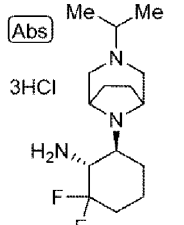
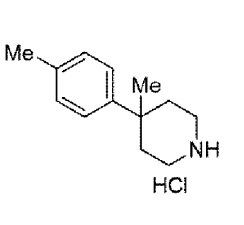
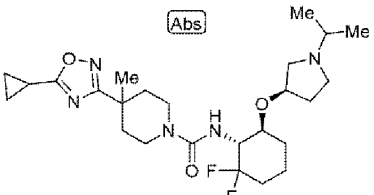
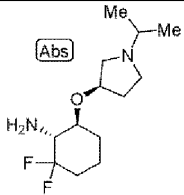
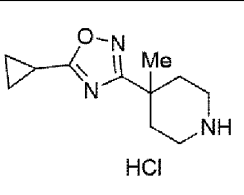
[表2-14]

56		参考例15 	参考例32 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.23–1.47 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.67–1.86 (3H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 2.10–2.23 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.31–2.52 (8H, m), 2.67–2.76 (2H, m), 3.36 (1H, ddd, J = 11.6, 8.0, 3.6 Hz), 3.40–3.52 (2H, m), 3.53–3.59 (1H, m), 4.07–4.23 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.81–6.91 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz).			
57		参考例15 	参考例30 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.86–0.93 (2H, m), 0.94–1.07 (2H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20–1.48 (3H, m), 1.30 (3H, s), 1.54–1.85 (3H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.09–2.22 (1H, m), 2.31–2.54 (9H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 2.68–2.79 (2H, m), 3.06 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.16 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.58–3.68 (1H, m), 3.74–3.84 (1H, m), 4.09–4.23 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.9 Hz).			
58		参考例14 	市販品 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.95 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.19–1.47 (3H, m), 1.25 (3H, s), 1.61–1.85 (3H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 2.06–2.22 (3H, m), 2.28–2.53 (8H, m), 2.32 (3H, s), 2.67–2.76 (2H, m), 3.32 (1H, ddd, J = 11.6, 8.0, 3.6 Hz), 3.40–3.49 (2H, m), 3.56 (1H, ddd, J = 11.6, 8.0, 3.6 Hz), 4.09–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz).			

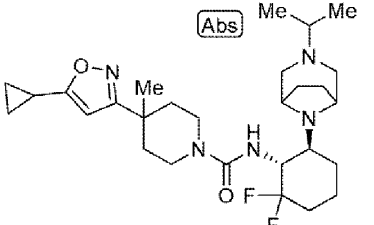
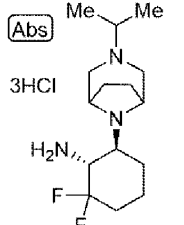
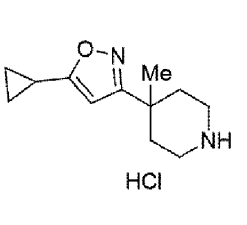
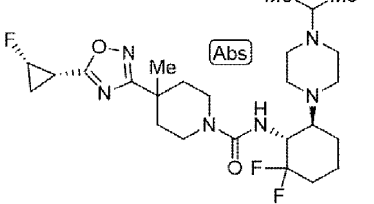
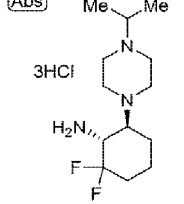
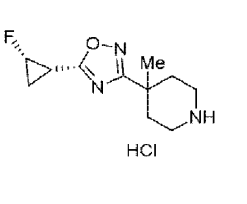
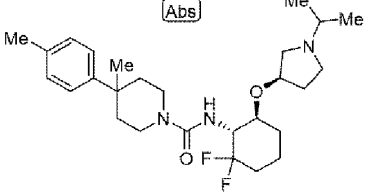
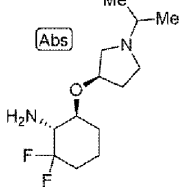
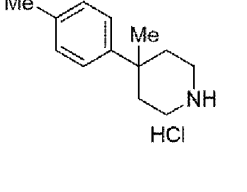
[表2-15]

59		参考例14 	参考例33 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22–1.46 (3H, m), 1.29 (3H, s), 1.64–1.85 (3H, m), 1.88–1.96 (1H, m), 2.06–2.22 (3H, m), 2.25–2.54 (8H, m), 2.66–2.76 (2H, m), 3.36 (1H, ddd, J = 11.2, 7.6, 3.6 Hz), 3.41–3.59 (3H, m), 4.08–4.22 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.63 (1H, t, J = 56.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz).		
60		参考例15 	参考例34 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.95 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.23–1.48 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.59–1.74 (1H, m), 1.74–1.84 (1H, m), 1.89–1.98 (1H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.21–2.32 (2H, m), 2.32–2.58 (8H, m), 2.35 (3H, s), 2.69–2.80 (2H, m), 3.43 (1H, ddd, J = 13.1, 9.2, 3.7 Hz), 3.48–3.61 (3H, m), 4.09–4.23 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.29–7.36 (2H, m), 7.51 (1H, s).		
61		参考例16 	市販品 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.95–1.14 (6H, m), 1.17–1.31 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.33–1.80 (5H, m), 1.80–1.88 (1H, m), 2.05–2.25 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.53–2.63 (1H, m), 2.63–2.73 (1H, m), 2.78–2.88 (1H, m), 2.89–3.14 (2H, m), 3.20–3.34 (3H, m), 3.34–3.54 (3H, m), 3.84–3.98 (2H, m), 4.22–4.37 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz).		

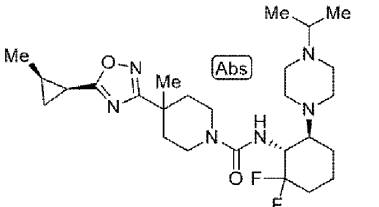
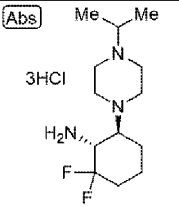
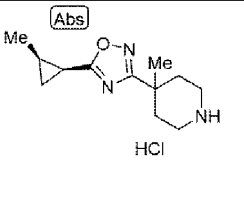
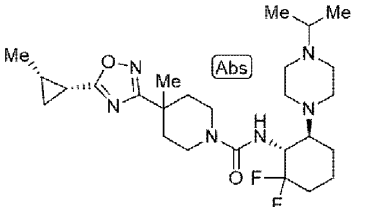
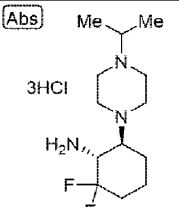
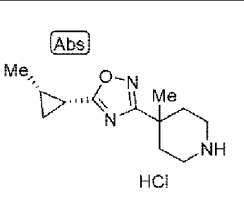
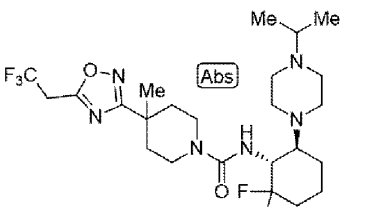
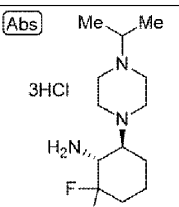
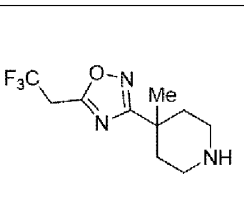
[表2-16]

62		参考例17 	参考例8 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.15–1.22 (4H, m), 1.22–1.35 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.35–1.44 (1H, m), 1.44–1.53 (1H, m), 1.61–1.70 (3H, m), 1.70–1.85 (5H, m), 2.04–2.19 (3H, m), 2.20–2.29 (3H, m), 2.41–2.57 (4H, m), 3.03–3.19 (3H, m), 3.19–3.24 (1H, m), 3.68–3.83 (2H, m), 3.94–4.07 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).		
63		参考例17 	市販品 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.85 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.19–1.35 (1H, m), 1.24 (3H, s), 1.35–1.43 (1H, m), 1.43–1.53 (1H, m), 1.59–1.85 (7H, m), 2.02–2.18 (4H, m), 2.21–2.27 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.34–2.59 (5H, m), 3.03–3.09 (1H, m), 3.18–3.25 (1H, m), 3.34–3.45 (2H, m), 3.46–3.59 (2H, m), 3.94–4.08 (1H, m), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).		
64		参考例38 	参考例8 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.18–1.24 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.35–1.48 (2H, m), 1.56–1.68 (2H, m), 1.68–1.78 (3H, m), 1.93–2.27 (6H, m), 2.31–2.41 (2H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 2.63–2.72 (1H, m), 2.92–3.24 (4H, m), 3.63–3.75 (2H, m), 4.08–4.28 (2H, m), 4.51–4.60 (1H, m).		

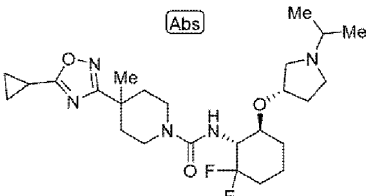
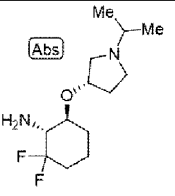
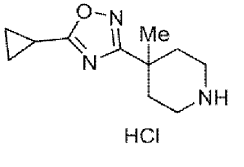
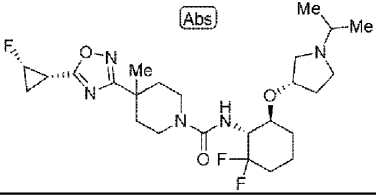
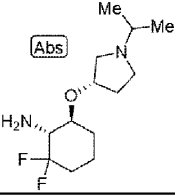
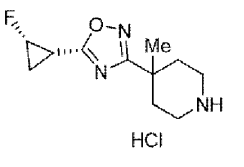
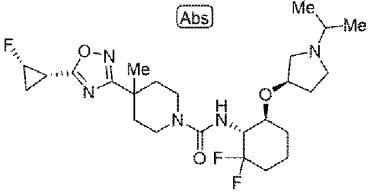
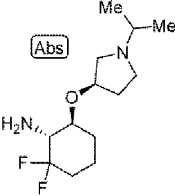
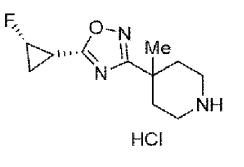
[表2-17]

65		参考例17 	参考例20 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.91–0.99 (2H, m), 0.99–1.07 (2H, m), 1.20–1.35 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.35–1.42 (1H, m), 1.42–1.53 (1H, m), 1.58–1.84 (8H, m), 1.95–2.03 (1H, m), 2.03–2.16 (4H, m), 2.24–2.29 (1H, m), 2.41–2.57 (4H, m), 3.04–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (3H, m), 3.67 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.5, 4.5$ Hz), 3.75 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.5, 4.5$ Hz), 3.93–4.07 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.75 (1H, s).		
66		参考例15 	参考例11 
	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.18–1.36 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.47–1.66 (3H, m), 1.66–1.88 (4H, m), 1.95–2.11 (3H, m), 2.17–2.40 (6H, m), 2.43–2.63 (5H, m), 2.95–3.19 (2H, m), 3.55–3.77 (2H, m), 3.98–4.18 (1H, m), 5.16 (1H, dddd, $J = 65.0, 6.0, 6.0, 3.2$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).		
67		参考例38 	市販品 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.21–1.30 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.35–1.48 (2H, m), 1.65–1.84 (3H, m), 1.98–2.19 (6H, m), 2.25–2.36 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 16.4, 8.0$ Hz), 2.59–2.69 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 10.1, 6.4$ Hz), 3.14–3.23 (1H, m), 3.27–3.42 (2H, m), 3.42–3.56 (2H, m), 4.07–4.28 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).		

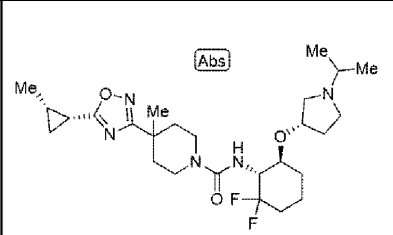
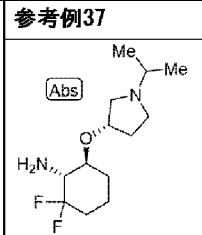
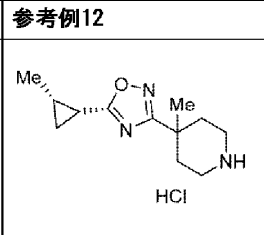
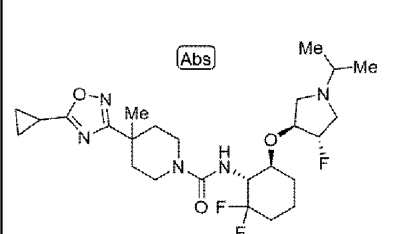
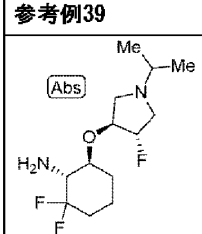
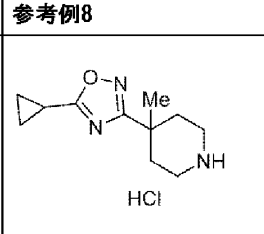
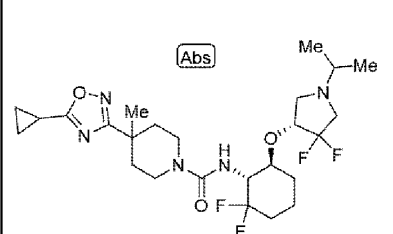
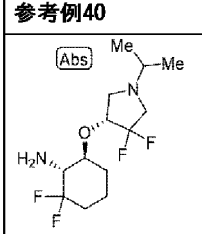
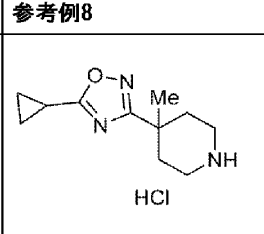
[表2-18]

68		参考例15 	参考例12' 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95–1.06 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.21–1.57 (7H, m), 1.58–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (1H, m), 1.87–1.98 (1H, m), 2.08–2.30 (4H, m), 2.31–2.66 (8H, m), 2.66–2.83 (2H, m), 3.01–3.19 (2H, m), 3.61–3.72 (1H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 4.03–4.24 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 8.0 Hz).		
69		参考例15 	参考例12 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.97–1.06 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.22–1.58 (7H, m), 1.58–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (1H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.08–2.30 (4H, m), 2.31–2.66 (8H, m), 2.66–2.84 (2H, m), 3.00–3.22 (2H, m), 3.61–3.72 (1H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 4.03–4.23 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 8.0 Hz).		
70		参考例15 	市販品 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.97–1.04 (6H, m), 1.20–1.48 (7H, m), 1.62–1.87 (3H, m), 1.89–1.98 (1H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.21–2.31 (2H, m), 2.31–2.54 (6H, m), 2.58 (1H, sept, J = 6.4 Hz), 2.68–2.80 (2H, m), 3.10 (1H, ddd, J = 12.8, 10.0, 2.4 Hz), 3.17 (1H, ddd, J = 13.2, 10.4, 2.8 Hz), 3.63–3.73 (1H, m), 3.73–3.83 (3H, m), 4.08–4.23 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 8.0 Hz).		

[表2-19]

71		参考例37 	参考例8 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.17–1.23 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.36–1.47 (2H, m), 1.56–1.81 (5H, m), 1.98 (1H, ddd, J = 16.0, 13.6, 8.0 Hz), 2.03–2.26 (5H, m), 2.31–2.42 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 16.0, 8.0 Hz), 2.60–2.67 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 10.1, 6.4 Hz), 3.04–3.23 (3H, m), 3.63–3.75 (2H, m), 4.07–4.27 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.2 Hz).		
72		参考例37 	参考例11 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.04 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33 (3H, s), 1.35–1.53 (3H, m), 1.57–1.82 (5H, m), 1.90–2.03 (2H, m), 2.03–2.20 (2H, m), 2.21–2.30 (2H, m), 2.30–2.41 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J = 18.4, 8.4 Hz), 2.64 (1H, ddd, J = 8.5, 8.4, 4.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 10.1, 6.4 Hz), 3.03–3.25 (3H, m), 3.65–3.75 (2H, m), 4.06–4.27 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.7, 6.4, 6.4, 4.0 Hz).		
73		参考例38 	参考例11 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.61 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.89 (3H, s), 1.92–2.10 (3H, m), 2.15–2.41 (5H, m), 2.47–2.77 (4H, m), 2.78–2.86 (2H, m), 2.86–2.97 (3H, m), 3.01–3.13 (1H, m), 3.17–3.27 (1H, m), 3.53 (1H, ddd, J = 19.8, 9.9, 6.5 Hz), 3.59–3.81 (3H, m), 4.20–4.34 (2H, m), 4.64–4.86 (2H, m), 5.07–5.17 (1H, m), 5.48 (1H, dddd, J = 63.7, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

[表2-20]

74		参考例37 	参考例12 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.06–1.12 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.24–1.38 (11H, m), 1.39–1.55 (3H, m), 1.56–1.66 (2H, m), 1.67–1.79 (1H, m), 1.93–2.02 (1H, m), 2.04–2.19 (3H, m), 2.19–2.28 (3H, m), 2.78–2.84 (1H, m), 2.88 (1H, ddd, J = 10.4, 10.4, 6.8 Hz), 3.02–3.19 (3H, m), 3.20–3.36 (2H, m), 3.56–3.73 (3H, m), 4.12–4.28 (2H, m), 4.74 (1H, d, J = 9.2 Hz).		
75		参考例39 	参考例8 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01–1.09 (6H, m), 1.17–1.23 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.37–1.50 (2H, m), 1.55–1.67 (2H, m), 1.67–1.81 (2H, m), 2.05–2.27 (6H, m), 2.32–2.42 (1H, m), 2.54–2.69 (1H, m), 2.93–3.36 (5H, m), 3.63–3.76 (2H, m), 4.06–4.31 (2H, m), 4.59–4.68 (1H, m), 4.76–4.96 (1H, m).		
76		参考例40 	参考例8 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.02 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.17–1.23 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.32–1.51 (2H, m), 1.58–1.70 (2H, m), 1.71–1.87 (2H, m), 2.11–2.26 (5H, m), 2.35–2.50 (2H, m), 2.61–2.74 (1H, m), 3.04–3.27 (4H, m), 3.41–3.50 (1H, m), 3.62–3.75 (2H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 4.19–4.32 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 8.5 Hz).		

[0233] 以下に実施例20～実施例76の化合物名を記載する。

実施例20 : rac-4-(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)-N-{(1R,6S)-2,2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

実施例 21 : rac-4-(1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-N-{
(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)
ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペリジン-1-カル
ボキサミド

実施例 22 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-イル)
-N-{(1S, 6R)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-
2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペリジ
ン-1-カルボキサミド

実施例 23 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-
3-イル)-N-{(1S, 6R)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロ
パン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチル
ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 24 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-
3-イル)-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロ
パン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチル
ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 25 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-イル)
-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-
2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メチルピペリジ
ン-1-カルボキサミド

実施例 26 : rac-4-シクロペンチル-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジ
フルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シク
ロヘキシル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 27 : rac-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-
(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-メ
チル-4-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール
-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 28 : rac-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-

(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-(5-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 29 : rac-4-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 30 : rac-4-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 31 : rac-4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) -N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 32 : rac-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-(ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 33 : rac-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド

実施例 34 : rac-4-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 35 : rac-4-シクロヘキシル-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 36 : rac-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-(ピリミジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 37 : rac-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 38 : rac-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 39 : rac-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 40 : rac-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 41 : rac-4-(4-クロロフェニル)-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 42 : rac-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチル-4-[(ピリジン-2-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 43 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 44 : 4-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロ

パン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例45 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- (5-メトキシ-1, 2, 4-チアゾール-3-イル) -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例46 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-フルオロ-4- (ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例47 : rac-4- (2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-4-イル) -N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例48 : rac-4- (5-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例49 : N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチル-4- (4-メチルフェニル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例50 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- (5-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例51 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- (3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例52 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4-

(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- (5-フルオロピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例53 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- (5-メトキシピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例54 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- (5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例55 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例56 : N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例57 : 4- [5- (シクロプロピルオキシ) -1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル] -N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例58 : rac-N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチル-4- (4-メチルフェニル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例59 : rac-4- [4- (ジフルオロメチル) フェニル] -N- { (1 R, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例60 : 4- (2-シアノ-4-メチルフェニル) -N- { (1 R, 6

S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 61 : N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[6-(プロパン-2-イル) - 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル] シクロヘキシル} - 4-メチル-4-(4-メチルフェニル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 62 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[3-(プロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] シクロヘキシル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 63 : N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[3-(プロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] シクロヘキシル} - 4-メチル-4-(4-メチルフェニル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 64 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - N-[(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-{ [(3 R) - 1-(プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 65 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[3-(プロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] シクロヘキシル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 66 : N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} - 4-{5-[(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 67 : N-[(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6-{ [(3 R

) - 1 - (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - メチル - 4 - (4 - メチルフェニル) ピペリジン-1 - カルボキサミド

実施例 68 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン-2-イル) ピペラジン-1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチル - 4 - {5 - [(1 S, 2 R) - 2 - メチルシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-1 - カルボキサミド

実施例 69 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン-2-イル) ピペラジン-1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチル - 4 - {5 - [(1 R, 2 S) - 2 - メチルシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-1 - カルボキサミド

実施例 70 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン-2-イル) ピペラジン-1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチル - 4 - [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-3-イル] ピペリジン-1 - カルボキサミド

実施例 71 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-3-イル) - N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - {[(3 S) - 1 - (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - メチルピペリジン-1 - カルボキサミド

実施例 72 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - {[(3 S) - 1 - (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-3-イル} - 4 - メチルピペリジン-1 - カルボキサミド

実施例 73 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - {[(3 R) - 1 - (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-3-イル} - 4 - メチルピペリジン-1 -

カルボキサミド

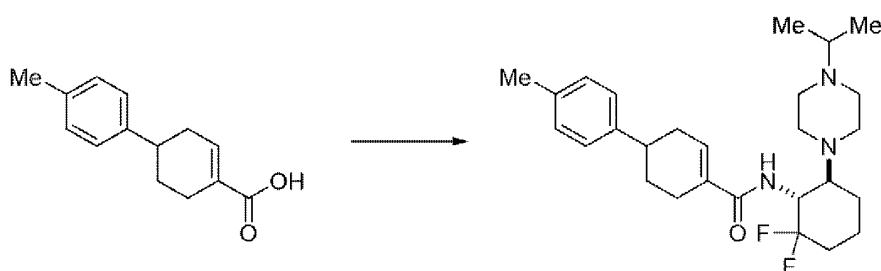
実施例 74 : N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチル-4-{5-[(1R, 2S)-2-メチルシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 75 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S, 4S)-4-フルオロ-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 76 : 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-6-{[(3R)-4, 4-ジフルオロ-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[0234] 実施例 77 :

rac-N-{(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4'-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
[化131]



4-(4-メチルフェニル)-シクロヘキサ-1-エン-カルボン酸 (64.3 mg) のクロロホルム溶液 (2 mL) に塩化オキサリル (0.036

mL) と DMF (5 μ L) を加え室温下 3 時間攪拌した。その後、反応液を減圧濃縮し、そこにクロロホルム (2 mL)、トリエチルアミン (0.120 mL)、および参考例 14 (53.3 mg) を加え攪拌した。反応終結後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (55.6 mg) を得た。

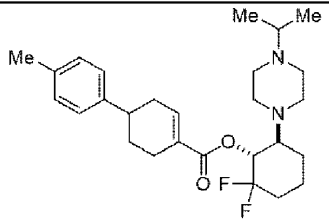
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.23–1.50 (2H, m), 1.71–1.91 (4H, m), 1.93–2.11 (2H, m), 2.13–2.68 (14H, m), 2.69–2.89 (4H, m), 4.27–4.44 (1H, m), 5.68–5.77 (1H, m), 6.67–6.77 (1H, m), 7.09–7.20 (4H, m).

[0235] 実施例 78 :

rac- (1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル 4'-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキシレート

実施例 77 における参考例 14 に代わり、参考例 6 を用いて、実施例 77 と同様の方法で、下記表に示す実施例 78 の化合物を製造した。

[表3]

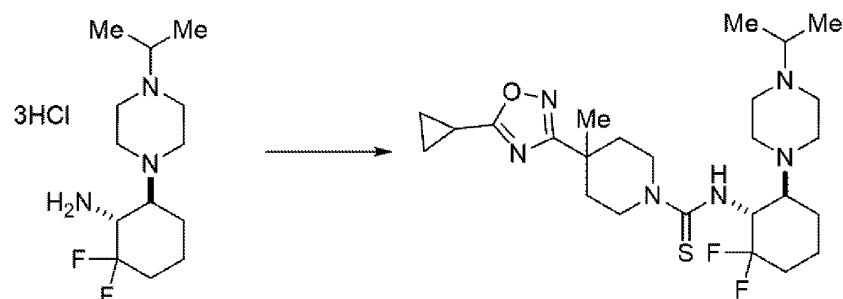
実施例	構造式	機器分析データ
78		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.03 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.29–1.53 (2H, m), 1.58–1.85 (4H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 1.98–2.08 (1H, m), 2.14–2.25 (1H, m), 2.25–2.53 (11H, m), 2.53–2.66 (2H, m), 2.67–2.83 (4H, m), 5.04–5.16 (1H, m), 7.09–7.16 (5H, m).

[0236] 実施例 79 :

rac- 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- { (1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジ

ン－１－カルボチオアミド

[化132]



参考例 14 (10.0 mg) (原料 A)、N, N-ジイソプロピルアミン (0.034 mL)、およびクロロホルム (0.2 mL) の混合物に 0℃ 下、チオホスゲン (4.40 mg) を加えそのままの温度で 40 分撹拌した。反応混合液に 0℃ 下、参考例 8 (66.7 mg) (原料 B) を加え室温にて 1 時間撹拌し反応液をそのままをアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (9.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 5.6$ Hz), 1.14–1.27 (4H, m), 1.27–1.50 (2H, m), 1.50–1.91 (8H, m), 1.91–2.04 (1H, m), 2.08–2.24 (2H, m), 2.24–2.35 (2H, m), 2.35–2.55 (5H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 2.79–3.00 (2H, m), 3.33 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.49 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 5.02–5.26 (1H, m), 5.42 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

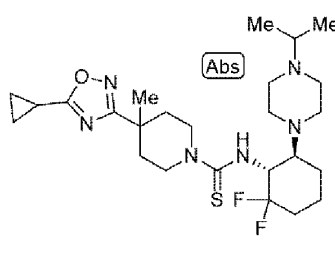
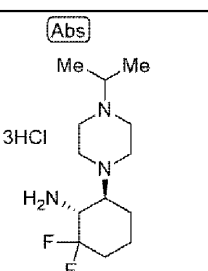
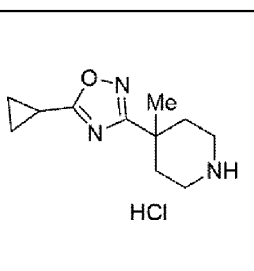
[0237] 実施例 80 :

4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- { (1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボチオアミド

実施例 79 における原料 A として参考例 15、実施例 79 における原料 B として参考例 8 を用いて、実施例 79 と同様の方法で、下記表に示す実施例

80の化合物を製造した。

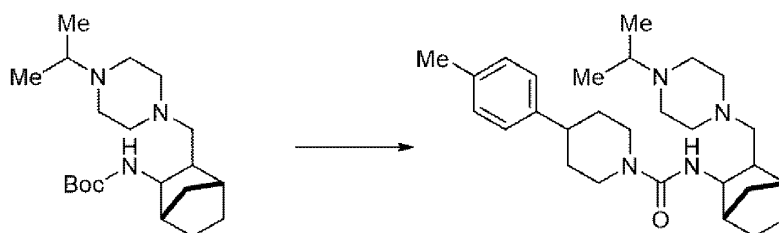
[表4]

実施例	構造式	原料A	原料B
	スペクトルデータ		
80		参考例15 	参考例8 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.02 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.14–1.27 (4H, m), 1.27–1.50 (2H, m), 1.50–1.91 (8H, m), 1.91–2.04 (1H, m), 2.08–2.24 (2H, m), 2.24–2.35 (2H, m), 2.35–2.55 (5H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 2.79–3.00 (2H, m), 3.33 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.49 (1H, t, J = 11.2 Hz), 4.16 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.49 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.02–5.26 (1H, m), 5.42 (1H, d, J = 8.0 Hz).			

[0238] 実施例 81 :

rac-4-(4-メチルフェニル)-N-[(1S, 4R)-3-{[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

[化133]



参考例40(20mg)のクロロホルム溶液(0.5mL)に室温下TFA(0.057mL)を加えそのままの温度で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた残渣をクロロホルム(0.284mL)に溶解し0℃下、N,N-ジイソプロピルエチアミン(36.8mg)と

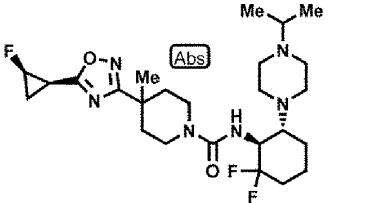
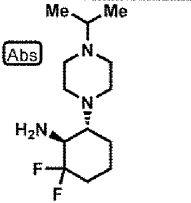
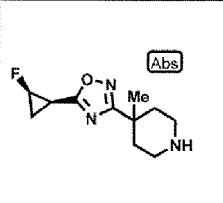
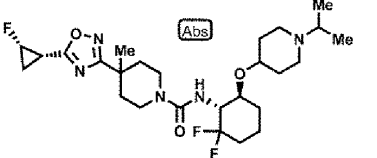
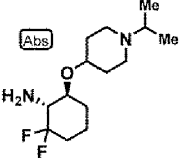
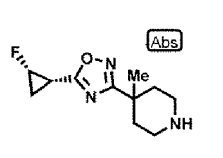
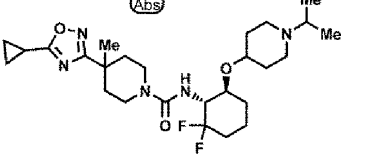
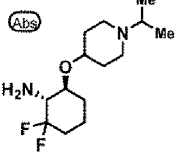
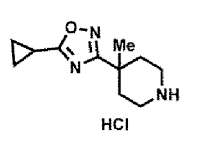
トリホスゲン（8.4 mg）を加えそのままの温度で1時間攪拌した。その後4-（4-メチルフェニル）ピペリジン（0.057 mL）を加え室温にて1時間攪拌し反応液をそのままをアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（8 mg）を得た。

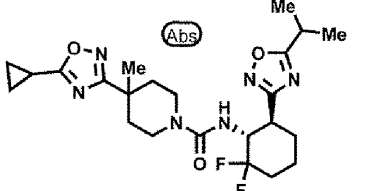
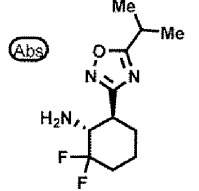
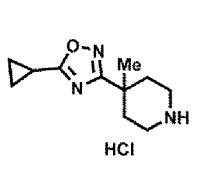
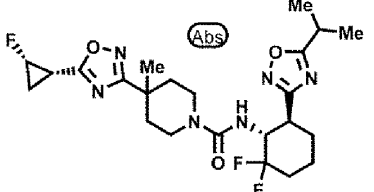
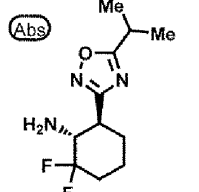
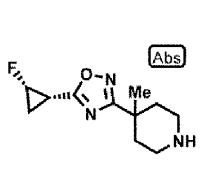
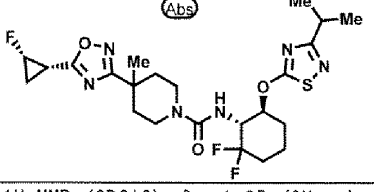
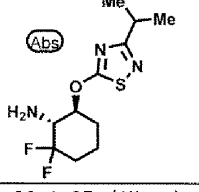
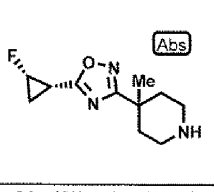
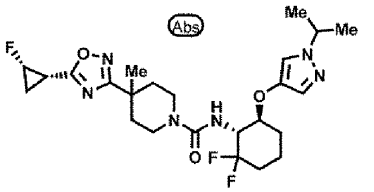
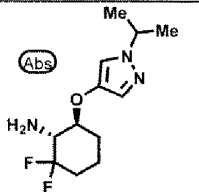
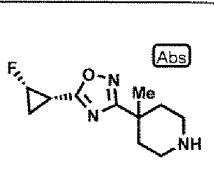
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.31-1.49 (7H, m), 1.54-1.67 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.63 (2H, m), 2.80-2.99 (4H, m), 3.06-3.49 (8H, m), 4.05-4.14 (3H, m), 7.07-7.13 (4H, m).

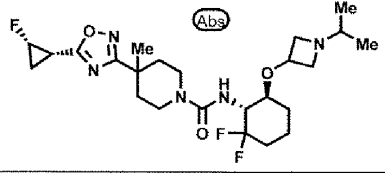
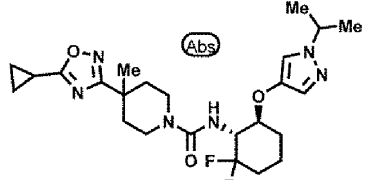
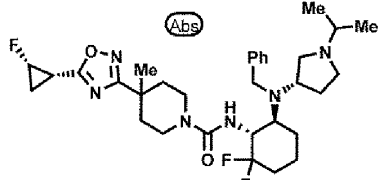
[0239] 実施例 82～156:

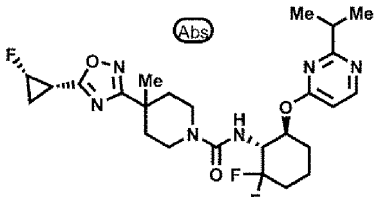
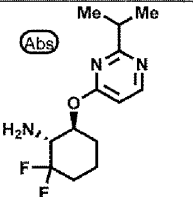
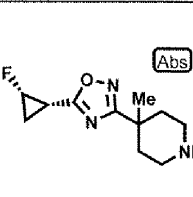
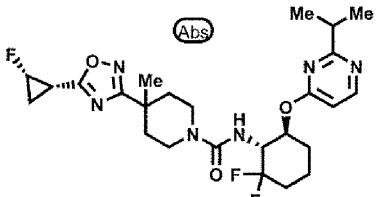
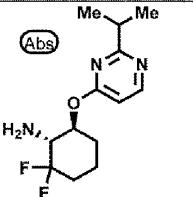
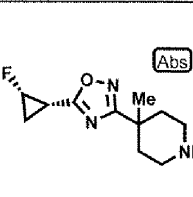
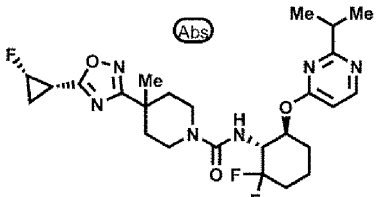
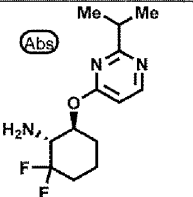
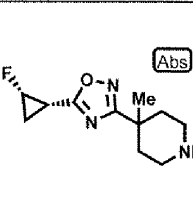
実施例19に記載の原料Aおよび原料Bに対応する化合物として、下記表に記載の市販化合物または参考例を用いて、実施例19と同様の方法で、下記表に示す実施例82～156を製造した。

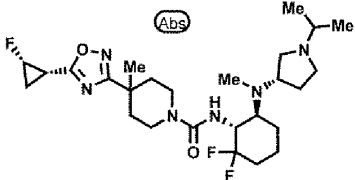
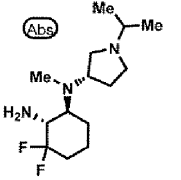
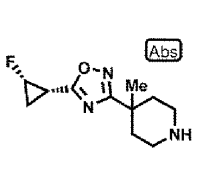
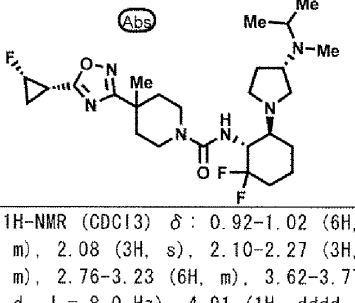
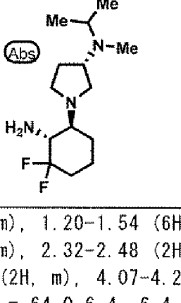
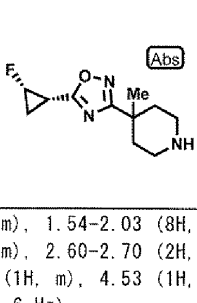
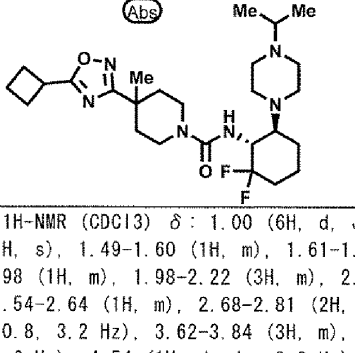
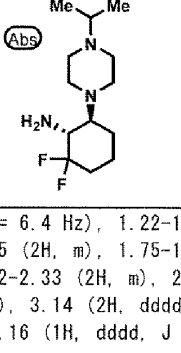
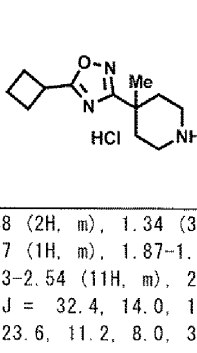
[表5]

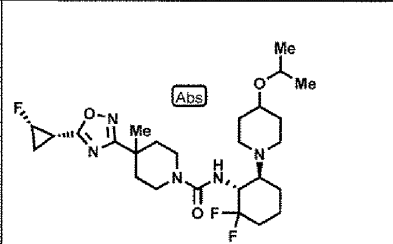
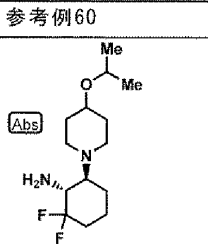
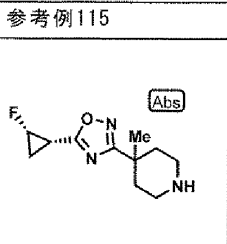
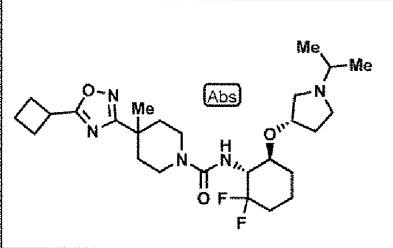
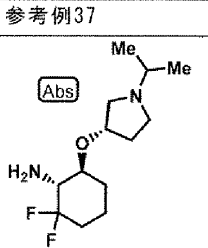
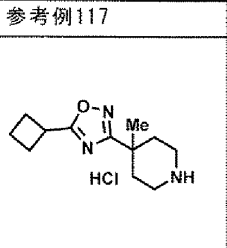
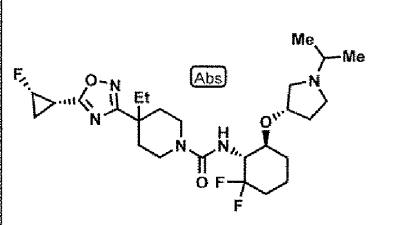
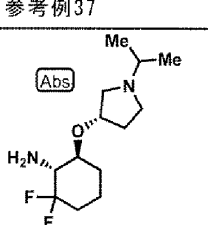
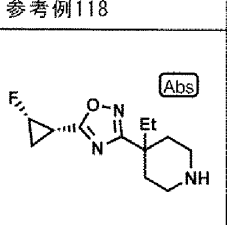
実施例	構造式	原料 A	原料 B
	スペクトルデータ		
82		参考例58 	参考例116 
	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.87 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.18-1.36 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.47-1.66 (3H, m), 1.66-1.88 (4H, m), 1.95-2.11 (3H, m), 2.17-2.40 (6H, m), 2.43-2.63 (5H, m), 2.95-3.19 (2H, m), 3.55-3.77 (2H, m), 3.98-4.18 (1H, m), 5.16 (1H, dddd, J = 65.0, 6.0, 6.0, 3.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 8.0 Hz).		
83		参考例96 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00 (5H, d, J = 6.4 Hz), 1.13 (1H, d, J = 6.4 Hz), 1.33 (3H, s), 1.38-1.85 (9H, m), 1.90-2.30 (8H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.60-2.74 (4H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.33-3.44 (1H, m), 3.65-3.76 (2H, m), 4.13-4.30 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
84		参考例96 	参考例8 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00 (6H, dd, J = 6.8, 1.2 Hz), 1.17-1.25 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.38-1.46 (2H, m), 1.50-1.69 (4H, m), 1.69-1.85 (4H, m), 2.00-2.30 (7H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 4.13-4.30 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 9.2 Hz).		

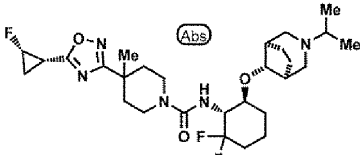
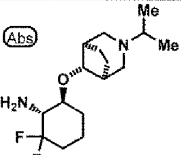
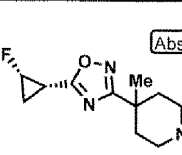
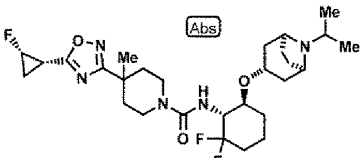
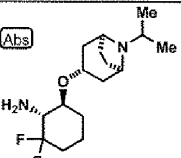
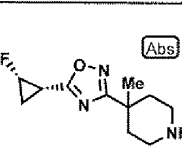
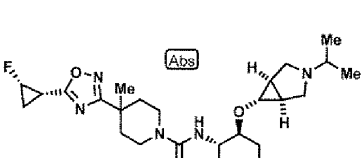
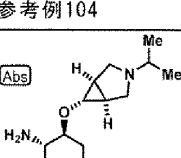
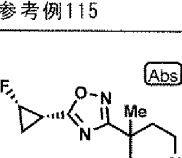
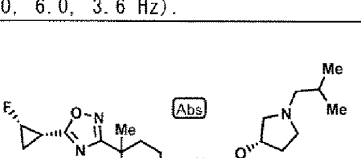
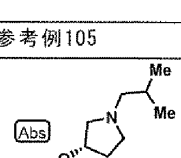
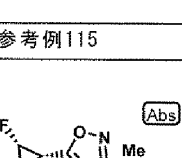
85		参考例91 	参考例8 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16-1.23 (4H, m), 1.27 (3H, s), 1.36 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.44-1.58 (2H, m), 1.58-1.75 (1H, m), 1.80-2.06 (4H, m), 2.09-2.23 (3H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.88-3.08 (3H, m), 3.11-3.25 (1H, m), 3.48-3.67 (2H, m), 4.41-4.57 (1H, m), 4.57-4.67 (1H, m).		
86		参考例91 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.30 (3H, s), 1.35 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.42-1.62 (3H, m), 1.62-1.75 (1H, m), 1.80-2.07 (5H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.22-2.41 (2H, m), 2.89-3.08 (3H, m), 3.11-3.24 (1H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 4.41-4.56 (1H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 4.93 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
87		参考例97 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.25 (3H, s), 1.26-1.37 (1H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39-1.74 (4H, m), 1.74-2.01 (3H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 2.86 (1H, ddd, J = 14.0, 11.0, 3.1 Hz), 2.96-3.08 (2H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 4.46-4.60 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 4.41 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 5.06-5.15 (1H, m).		
88		参考例98 	参考例115 

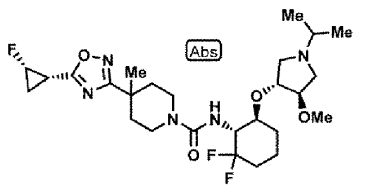
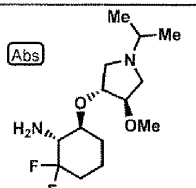
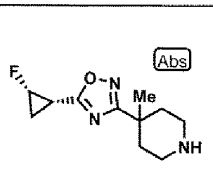
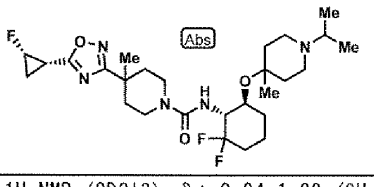
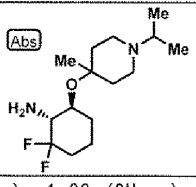
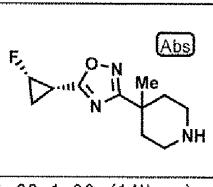
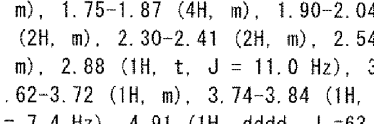
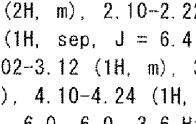
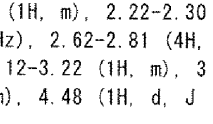
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.30 (3H, s), 1.41–1.89 (14H, m), 1.90–2.02 (1H, m), 2.13–2.30 (4H, m), 2.31–2.41 (1H, m), 2.99–3.13 (2H, m), 3.60–3.78 (2H, m), 4.32–4.50 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 7.17 (1H, s), 7.21 (1H, s).		
89		参考例99	参考例115
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.13 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.42–1.83 (5H, m), 1.87–2.04 (2H, m), 2.06–2.17 (2H, m), 2.18–2.28 (4H, m), 2.31–2.41 (1H, m), 2.60–2.73 (1H, m), 2.88–3.17 (5H, m), 3.30–3.80 (6H, m), 4.80–5.04 (1H, m).		
90		参考例98	参考例8
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17–1.23 (4H, m), 1.27 (3H, s), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46–1.65 (4H, m), 1.69–1.91 (2H, m), 2.12–2.30 (5H, m), 2.99–3.12 (2H, m), 3.59–3.69 (2H, m), 3.69–3.77 (1H, m), 4.31–4.50 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.20 (1H, s).		
91		参考例89	参考例115
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09–1.43 (11H, m), 1.43–1.56 (2H, m), 1.56–1.76 (3H, m), 1.76–2.24 (7H, m), 2.24–2.48 (5H, m), 2.48–2.75 (1H, m), 2.75–3.06 (1H, m), 3.06–3.45 (4H, m), 3.45–3.71 (1H, m), 3.71–3.87 (1H, m), 3.87–4.13 (1H, m), 4.13–4.50 (1H, m), 4.94 (1H, dddd, J = 64.4, 6.0, 6.0, 4.0 Hz), 7.13–7.44 (5H, m), 11.97 (1H, brs).		

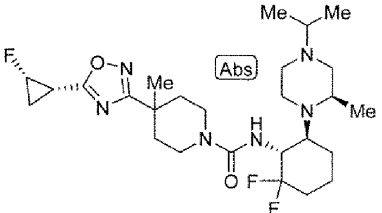
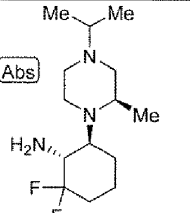
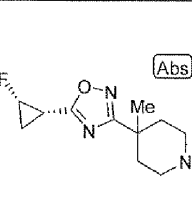
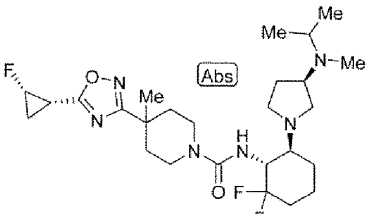
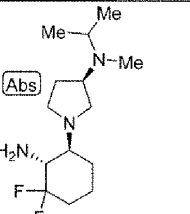
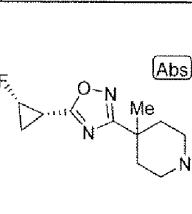
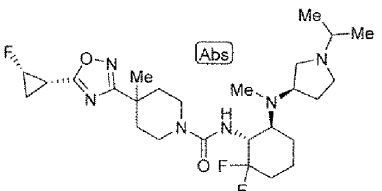
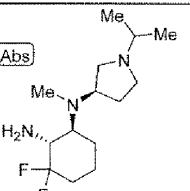
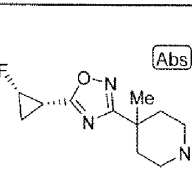
92		参考例 119 	参考例 115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.18–1.29 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.40–1.53 (3H, m), 1.58–1.71 (1H, m), 1.78–2.03 (3H, m), 2.05–2.12 (2H, m), 2.17–2.28 (1H, m), 2.30–2.40 (2H, m), 2.81 (1H, ddd, J = 13.6, 10.8, 2.9 Hz), 2.93–3.06 (2H, m), 3.37–3.47 (1H, m), 3.54–3.61 (1H, m), 4.41–4.54 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 5.40–5.48 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.5 Hz).			
93		参考例 92 	参考例 115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.24–1.30 (9H, m), 1.35–1.53 (3H, m), 1.65–2.04 (6H, m), 2.07–2.20 (2H, m), 2.27–2.40 (2H, m), 2.83 (1H, ddd, J = 14.0, 11.6, 3.2 Hz), 2.95–3.10 (2H, m), 3.40–3.49 (1H, m), 3.57–3.67 (1H, m), 4.60–4.71 (3H, m), 4.90 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 4.0 Hz), 7.42 (1H, s).			
94		参考例 93 	参考例 115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.89 (6H, t, J = 6.8 Hz), 1.27 (3H, s), 1.36–1.53 (3H, m), 1.64–2.04 (6H, m), 2.07–2.20 (2H, m), 2.27–2.40 (3H, m), 2.48–2.63 (2H, m), 2.84 (1H, ddd, J = 14.0, 11.2, 3.2 Hz), 2.98 (1H, ddd, J = 14.0, 11.2, 3.2 Hz), 3.40–3.50 (1H, m), 3.54–3.65 (1H, m), 4.60–4.76 (3H, m), 4.90 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 7.43 (1H, s).			

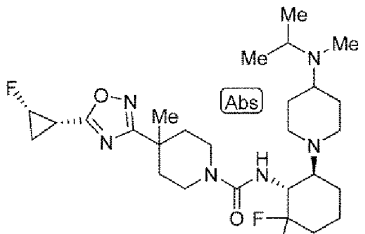
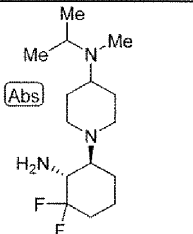
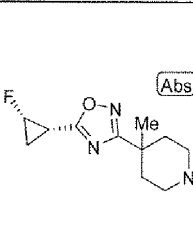
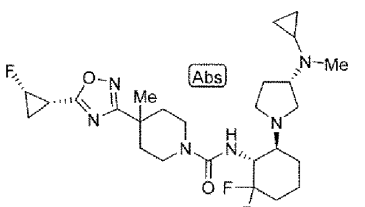
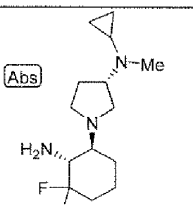
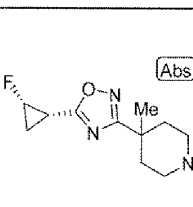
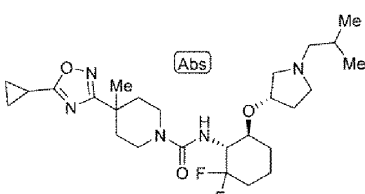
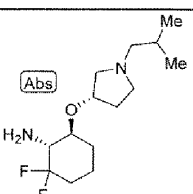
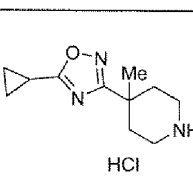
95		参考例81 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.00-1.11 (6H, m), 1.15-1.54 (7H, m), 1.54-1.75 (4H, m), 1.75-2.07 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.20-2.30 (3H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.42-2.57 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.90 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.02-3.18 (2H, m), 3.23 (1H, tt, J = 15.2, 7.2 Hz), 3.63-3.79 (2H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
96		参考例59 	参考例115 
97		参考例18 	参考例117 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.22-1.48 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.49-1.60 (1H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.75-1.87 (1H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 1.98-2.22 (3H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.33-2.54 (11H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 3.14 (2H, dddd, J = 32.4, 14.0, 10.8, 3.2 Hz), 3.62-3.84 (3H, m), 4.16 (1H, dddd, J = 23.6, 11.2, 8.0, 3.6 Hz), 4.54 (1H, d, J = 8.0 Hz).		

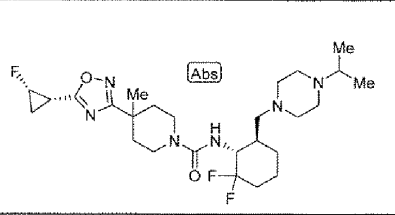
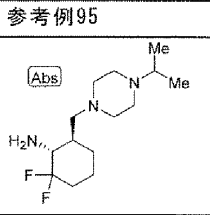
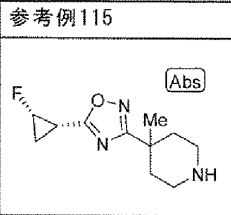
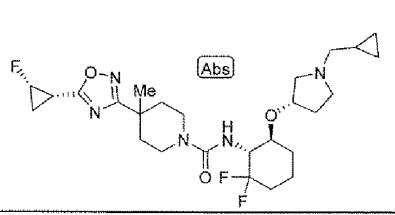
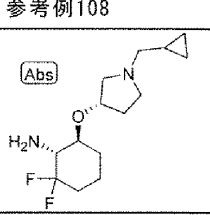
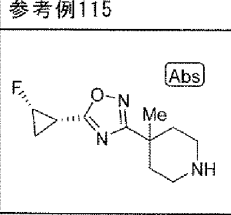
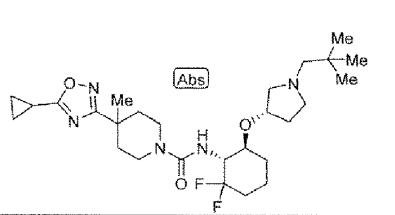
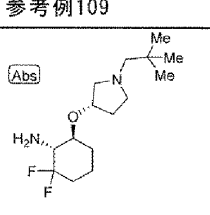
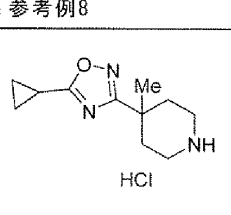
101		参考例60 	参考例115 
	¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.20-1.54 (8H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.74-1.85 (4H, m), 1.85-2.04 (2H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.46-2.63 (3H, m), 2.76-2.85 (1H, m), 3.01-3.17 (2H, m), 3.28 (1H, sep, J = 4.4 Hz), 3.61-3.82 (3H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
102		参考例37 	参考例117 
	¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33 (3H, s), 1.36-1.51 (2H, m), 1.59-1.86 (5H, m), 1.92-2.12 (5H, m), 2.69 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.31-2.40 (2H, m), 2.40-2.55 (5H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.95-3.27 (4H, m), 3.62-3.80 (3H, m), 4.06-4.30 (2H, m), 4.54 (1H, d, J = 9.2 Hz).		
103		参考例37 	参考例118 
	¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.71 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.32-1.54 (3H, m), 1.54-1.87 (7H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.30 (2H, d, J = 18.0 Hz), 2.33-2.42 (3H, m), 2.47 (1H, dd, J = 16.4, 8.0 Hz), 2.60-2.76 (1H, m), 2.88-3.11 (3H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 3.79 (2H, d, J = 13.6 Hz), 4.06-4.29 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

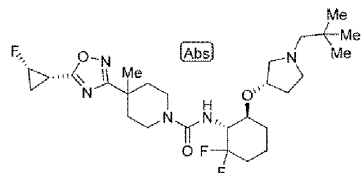
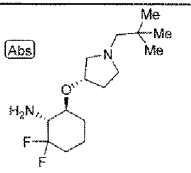
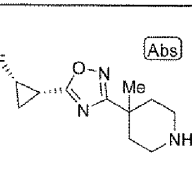
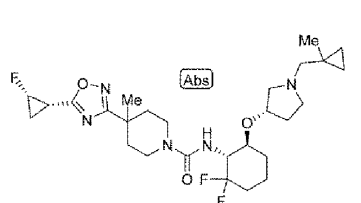
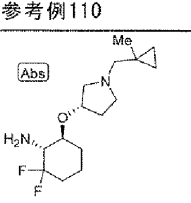
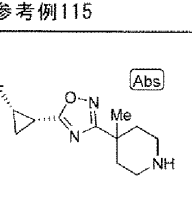
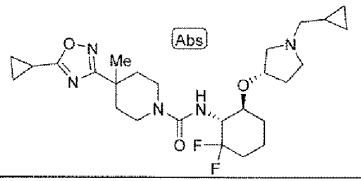
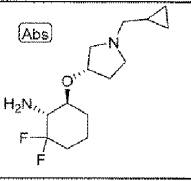
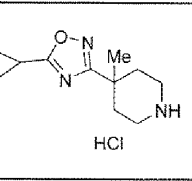
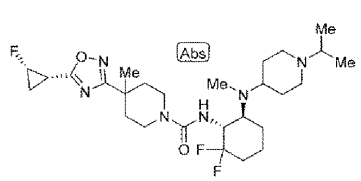
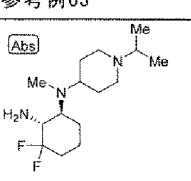
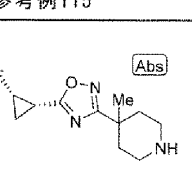
104		参考例102 	参考例115 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.29-1.87 (12H, m), 1.33 (3H, s), 1.90-2.04 (1H, m), 2.04-2.31 (8H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 3.00-3.31 (3H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.63-3.79 (2H, m), 4.12-4.29 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.80-5.02 (1H, m).			
105		参考例103 	参考例115 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.12 (6H, br s), 1.29-1.42 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.42-1.53 (2H, m), 1.54-1.85 (8H, m), 1.90-2.21 (6H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 3.03-3.20 (3H, m), 3.25-3.60 (2H, m), 3.61-3.74 (3H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			
106		参考例104 	参考例115 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01 (6H, d, J = 5.5 Hz), 1.24-1.84 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.90-2.03 (1H, m), 2.07-2.30 (5H, m), 2.30-2.47 (4H, m), 2.96-3.17 (4H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.49-3.57 (1H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			
107		参考例105 	参考例115 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, d, J = 4.3 Hz), 0.94 (3H, d, J = 4.3 Hz), 1.34 (3H, s), 1.36-1.54 (3H, m), 1.58-1.84 (7H, m), 1.91-2.21 (4H, m), 2.22-2.46 (6H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.97-3.24 (4H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			

108		参考例106 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10 (6H, br s), 1.34 (3H, s), 1.39-1.54 (3H, m), 1.54-1.85 (6H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 2.32-2.58 (2H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 3.05-3.19 (3H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.61-3.79 (3H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
109		参考例107 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94-1.29 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.38-1.86 (14H, m), 1.89-2.18 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 2.31-2.75 (4H, m), 2.98-3.51 (4H, m), 3.57-3.79 (2H, m), 4.08-4.26 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.4, 6.4, 4.0 Hz).		
110		参考例61 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.04 (9H, m), 1.23-1.53 (6H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.75-1.87 (4H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.30-2.41 (2H, m), 2.54 (1H, sep, J = 6.4 Hz), 2.62-2.81 (4H, m), 2.88 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.02-3.12 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

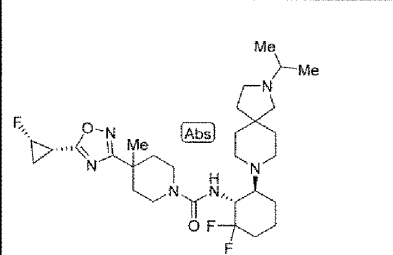
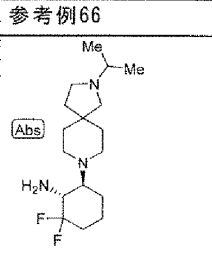
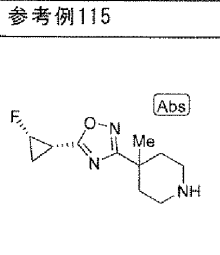
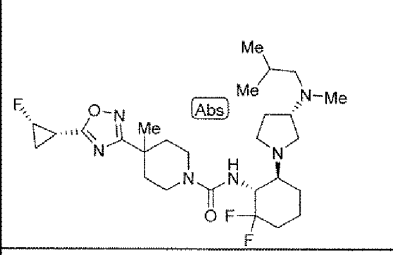
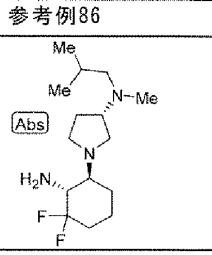
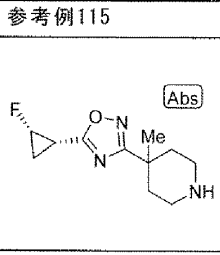
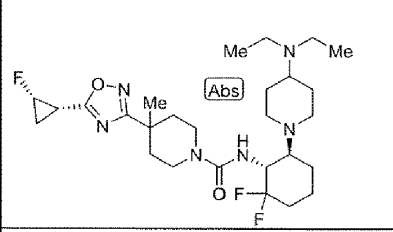
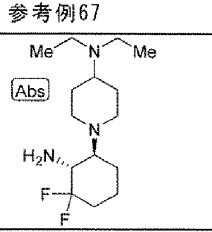
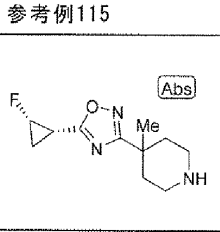
111		参考例62 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ : 0.92–1.00 (6H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33 (3H, s), 1.42–1.54 (3H, m), 1.60–1.89 (5H, m), 1.90–2.22 (3H, m), 2.22–2.42 (4H, m), 2.42–2.67 (4H, m), 2.68–2.79 (2H, m), 2.83–2.94 (1H, m), 3.03–3.18 (2H, m), 3.64–3.77 (2H, m), 4.10–4.27 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
112		参考例82 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ : 0.92–1.02 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.35–1.53 (3H, m), 1.54–1.85 (5H, m), 1.86–2.04 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.10–2.20 (1H, m), 2.20–2.28 (2H, m), 2.31–2.42 (1H, m), 2.56–2.68 (2H, m), 2.70–2.80 (3H, m), 2.85–2.97 (1H, m), 3.02–3.16 (3H, m), 3.66–3.77 (2H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 4.0 Hz).		
113		参考例83 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ : 1.02–1.12 (6H, m), 1.30–1.54 (6H, m), 1.58–1.89 (6H, m), 1.89–2.04 (2H, m), 2.09–2.29 (7H, m), 2.29–2.41 (2H, m), 2.42–2.52 (1H, m), 2.52–2.62 (1H, m), 2.72–2.87 (2H, m), 3.03–3.18 (2H, m), 3.23 (1H, quint, J = 7.6 Hz), 3.63–3.78 (2H, m), 4.07–4.22 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

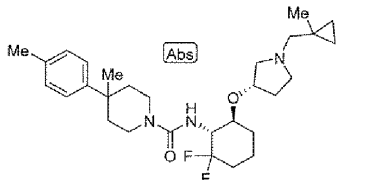
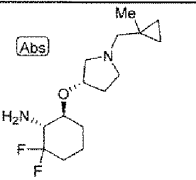
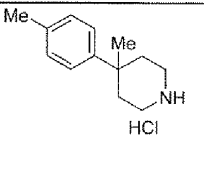
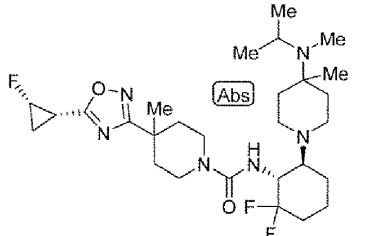
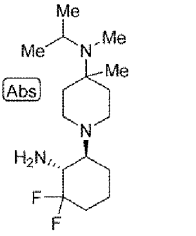
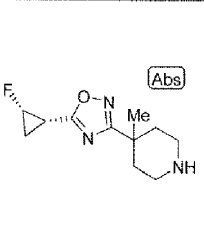
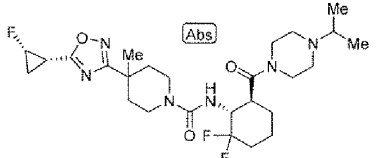
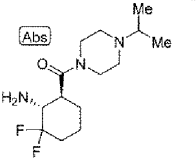
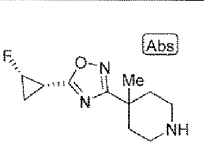
114	 (Abs)	参考例84  (Abs)	参考例115  (Abs)
	$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ : 0.93-1.05 (6H, m), 1.19-1.30 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.37-1.53 (3H, m), 1.60-1.84 (6H, m), 1.85-2.04 (2H, m), 2.05-2.21 (5H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).		
115	 (Abs)	参考例85  (Abs)	参考例115  (Abs)
	$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ : 0.36-0.43 (2H, m), 0.43-0.50 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.34-1.53 (3H, m), 1.55-1.77 (5H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 1.86-2.04 (3H, m), 2.10-2.30 (6H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.52-2.73 (3H, m), 2.81 (1H, td, $J = 8.4, 4.4$ Hz), 2.89 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.98-3.17 (3H, m), 3.62-3.77 (2H, m), 4.09-4.23 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 64.0, 6.0, 6.0, 4.0$ Hz).		
116	 (Abs)	参考例105  (Abs)	参考例8  HCl
	$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ : 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.17-1.24 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.35-1.49 (2H, m), 1.56-1.85 (6H, m), 1.93-2.28 (8H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.56-2.68 (1H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.02-3.24 (3H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 4.55 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).		

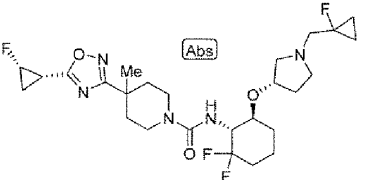
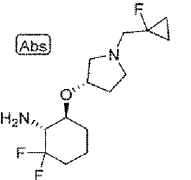
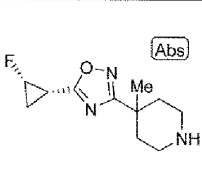
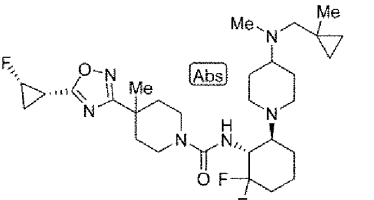
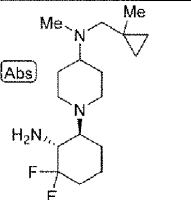
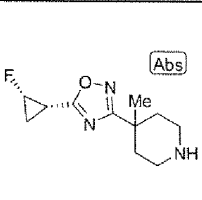
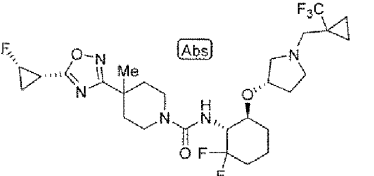
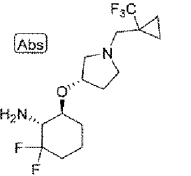
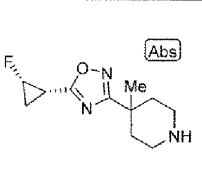
117		参考例95 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, s), 1.43-1.54 (2H, m), 1.57-1.84 (7H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.31-2.71 (10H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.64-3.79 (2H, m), 3.88-4.03 (1H, m), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 5.05 (1H, d, J = 7.3 Hz).		
118		参考例108 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.13 (2H, d, J = 4.3 Hz), 0.50 (2H, d, J = 7.3 Hz), 0.84-0.95 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.36-1.54 (3H, m), 1.56-1.87 (7H, m), 1.91-2.21 (4H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.31-2.46 (3H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.95-3.27 (4H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 4.10-4.25 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
119		参考例109 	参考例8 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.86 (9H, s), 1.18-1.24 (4H, m), 1.30 (s, 3H), 1.35-1.50 (2H, m), 1.55-1.72 (3H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.00-2.29 (7H, m), 2.46 (1H, dd, J = 10.0, 4.0 Hz), 2.53-2.62 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J = 10.0, 6.4 Hz), 3.03-3.27 (3H, m), 3.61-3.78 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.13-4.29 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 9.2 Hz).		

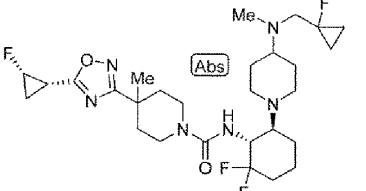
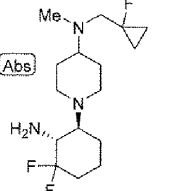
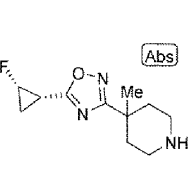
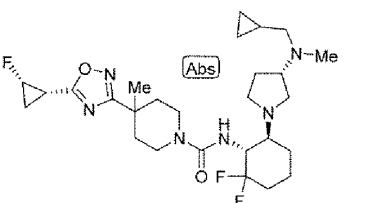
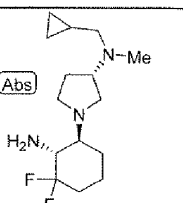
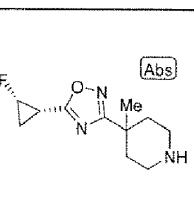
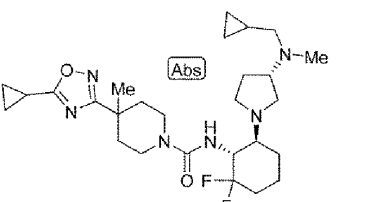
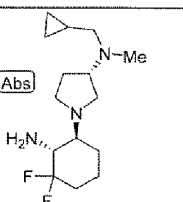
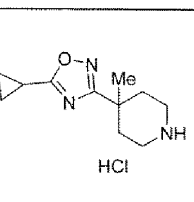
120		参考例109		参考例115	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.87 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.33-1.54 (3H, m), 1.56-1.85 (6H, m), 1.86-2.31 (7H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.54-2.75 (2H, m), 2.89-3.26 (4H, m), 3.63-3.80 (2H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 4.13-4.29 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 6.3, 6.4, 6.4, 4.0 Hz).					
121		参考例110		参考例115	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.19-0.38 (4H, m), 1.03-1.17 (3H, m), 1.32-1.54 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.56-1.84 (6H, m), 1.90-2.56 (10H, m), 3.01-3.24 (4H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.10-4.27 (2H, m), 4.57 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.5, 6.0, 6.0, 3.7 Hz).					
122		参考例108		参考例8	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.06-0.16 (2H, m), 0.44-0.52 (2H, m), 0.81-0.93 (1H, m), 1.09-1.23 (5H, m), 1.30 (3H, s), 1.34-1.49 (2H, m), 1.54-1.85 (4H, m), 1.94-2.26 (6H, m), 2.26-2.42 (3H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 3.02-3.26 (4H, m), 3.61-3.74 (2H, m), 4.09-4.27 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 9.2 Hz).					
123		参考例63		参考例115	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.97-1.09 (6H, m), 1.32 (3H, s), 1.36-1.53 (4H, m), 1.53-1.69 (3H, m), 1.69-1.87 (4H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.04-2.20 (3H, m), 2.20-2.28 (5H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).					

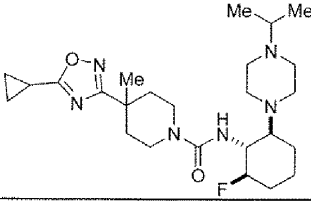
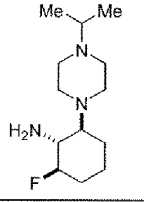
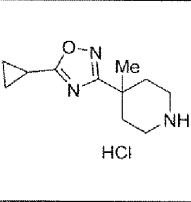
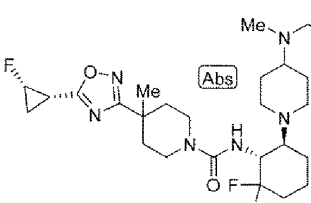
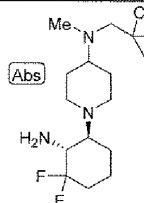
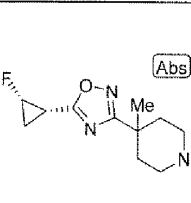
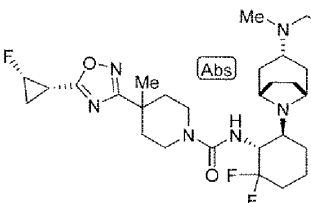
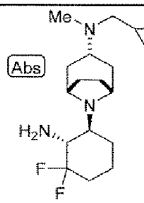
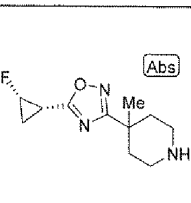
124	(Abs)	参考例 64	参考例 115
		(Abs)	(Abs)
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.18-1.36 (5H, m), 1.36-1.54 (3H, m), 1.60-2.05 (13H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.45-2.66 (7H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 3.01-3.16 (2H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.09-4.23 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.92 (1H, d, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
125	(Abs)	参考例 65	参考例 115
		(Abs)	(Abs)
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.97-1.10 (6H, m), 1.21-1.35 (4H, m), 1.35-1.52 (2H, m), 1.62-1.76 (4H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.87-2.22 (4H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.31-2.42 (3H, m), 2.48-2.64 (3H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.09-3.24 (3H, m), 3.58-3.70 (1H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.07-4.24 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
126	(Abs)	参考例 110	参考例 8
		(Abs)	HCl
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.22-0.34 (4H, m), 1.04-1.24 (8H, m), 1.31 (3H, s), 1.33-1.49 (2H, m), 1.54-1.84 (6H, m), 1.93-2.55 (9H, m), 3.02-3.24 (4H, m), 3.61-3.74 (2H, m), 4.11-4.27 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 9.2 Hz).		

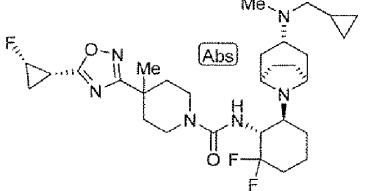
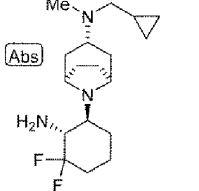
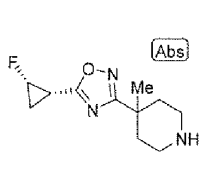
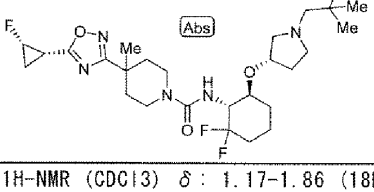
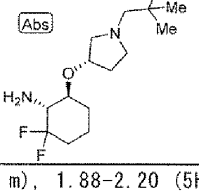
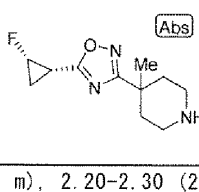
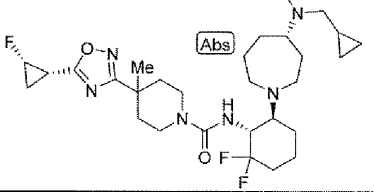
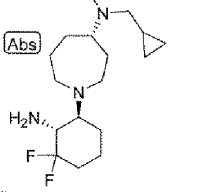
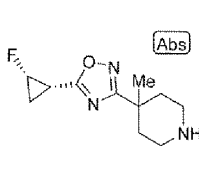
127		参考例66 	参考例115 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00-1.12 (6H, m), 1.21-1.40 (5H, m), 1.40-1.59 (6H, m), 1.59-1.74 (4H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.84-2.06 (2H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 2.22-2.43 (8H, m), 2.43-2.65 (5H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 4.07-4.23 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			
128		参考例86 	参考例115 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.86 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.29-1.53 (6H, m), 1.53-1.76 (4H, m), 1.76-2.08 (7H, m), 2.08-2.28 (6H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.70 (2H, tt, J = 14.8, 4.0 Hz), 4.07-4.22 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz)			
129		参考例67 	参考例115 
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.90-1.84 (20H, m), 1.84-2.04 (3H, m), 2.05-2.31 (5H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.43-2.77 (6H, m), 2.79-2.95 (1H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 3.65-3.81 (2H, m), 4.08-4.24 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.93 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			

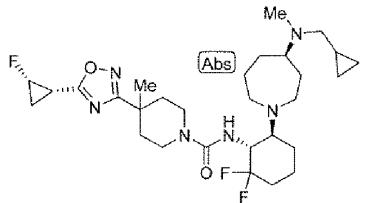
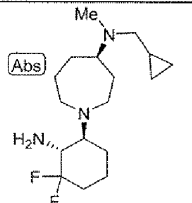
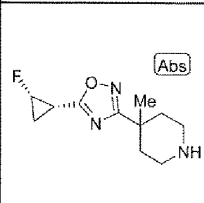
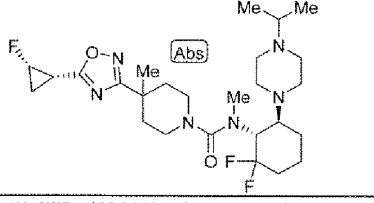
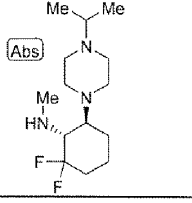
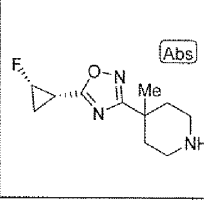
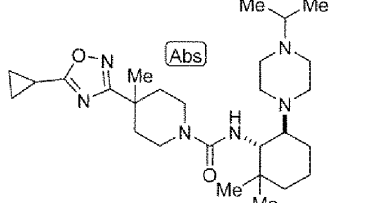
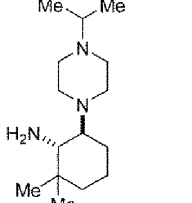
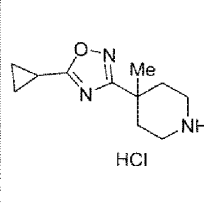
130		参考例110 	市販品 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.16–0.48 (4H, m), 0.98–1.28 (4H, m), 1.25 (3H, s), 1.30–1.50 (2H, m), 1.50–1.89 (7H, m), 1.95–2.21 (5H, m), 2.22–2.65 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.11–3.24 (1H, m), 3.25–3.41 (2H, m), 3.41–3.67 (3H, m), 4.10–4.27 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz).		
131		参考例68 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.88 (3H, s), 0.92–0.98 (6H, m), 1.22–1.52 (8H, m), 1.60–1.84 (6H, m), 1.89–2.03 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.09–2.31 (4H, m), 2.31–2.41 (1H, m), 2.41–2.55 (3H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 3.00–3.23 (3H, m), 3.64–3.75 (1H, m), 3.75–3.85 (1H, m), 4.06–4.22 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
132		参考例94 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.31 (3H, s), 1.41–2.05 (9H, m), 2.14–2.27 (3H, m), 2.31–2.59 (5H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 2.85–2.96 (1H, m), 2.99–3.10 (2H, m), 3.46–3.74 (6H, m), 4.46–4.53 (1H, m), 4.53–4.68 (1H, m), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

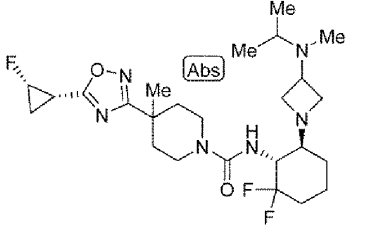
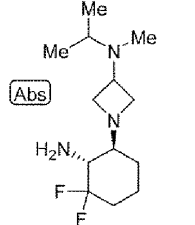
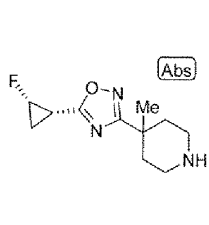
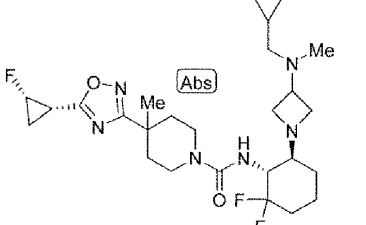
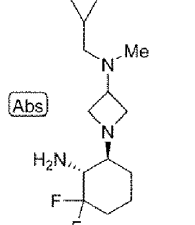
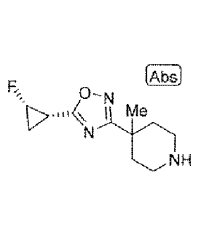
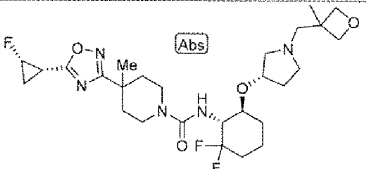
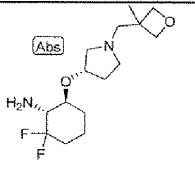
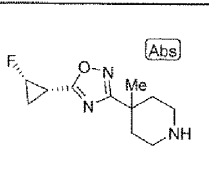
133		参考例111 	参考例115 
¹ H-NMR (CDC13) δ : 0.57-0.69 (2H, m), 0.99-1.10 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.35-1.53 (3H, m), 1.58-1.89 (4H, m), 1.91-2.20 (5H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.75-2.94 (3H, m), 3.04-3.26 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			
134		参考例69 	参考例115 
¹ H-NMR (CDC13) δ : 0.14-0.34 (4H, m), 0.98-1.10 (3H, m), 1.18-1.37 (6H, m), 1.37-1.54 (3H, m), 1.54-1.74 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.03-2.42 (12H, m), 2.46-2.57 (2H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.01-3.20 (2H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 3.74-3.85 (1H, m), 4.07-4.21 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			
135		参考例112 	参考例115 
¹ H-NMR (CDC13) δ : 0.58-0.72 (2H, m), 0.93-1.02 (2H, m), 1.29-1.54 (4H, m), 1.33 (3H, s), 1.55-1.84 (4H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.03-2.21 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.30-2.50 (3H, m), 2.55-2.82 (3H, m), 3.00-3.24 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.08-4.27 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			

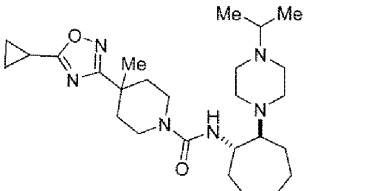
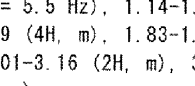
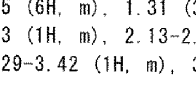
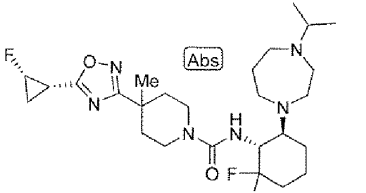
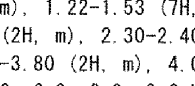
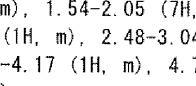
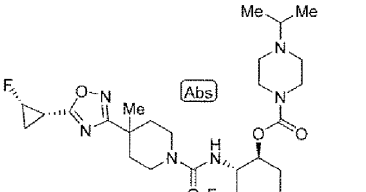
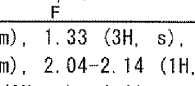
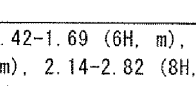
136		参考例70 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.52–0.66 (2H, m), 0.99–1.09 (2H, m), 1.16–1.36 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.36–1.53 (3H, m), 1.53–1.84 (5H, m), 1.84–2.03 (2H, m), 2.04–2.20 (2H, m), 2.21–2.31 (2H, m), 2.31–2.47 (5H, m), 2.47–2.60 (2H, m), 2.63–2.92 (4H, m), 3.04–3.19 (2H, m), 3.68–3.79 (2H, m), 4.08–4.23 (1H, m), 4.49–4.62 (1H, m), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
137		参考例87 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.13–0.33 (2H, m), 0.52–0.74 (2H, m), 0.90–1.14 (1H, m), 1.23–1.38 (5H, m), 1.38–1.55 (2H, m), 1.57–1.69 (2H, m), 1.69–1.87 (2H, m), 1.87–2.05 (4H, m), 2.10–2.27 (4H, m), 2.32–2.41 (2H, m), 2.41–2.62 (4H, m), 2.62–2.73 (2H, m), 2.90–3.04 (2H, m), 3.04–3.17 (2H, m), 3.52–3.75 (2H, m), 4.06–4.23 (1H, m), 4.51–4.64 (1H, m), 4.92 (1H, ddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
138		参考例87 	参考例8 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.05–0.24 (2H, m), 0.44–0.63 (2H, m), 0.80–1.00 (1H, m), 1.13 (4H, d, J = 6.0 Hz), 1.17–1.23 (4H, m), 1.24–1.50 (5H, m), 1.54–1.86 (4H, m), 1.86–1.99 (2H, m), 2.11–2.24 (4H, m), 2.24–2.45 (4H, m), 2.52–2.73 (2H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 3.00–3.16 (2H, m), 3.58–3.72 (2H, m), 4.06–4.22 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 8.0 Hz).		

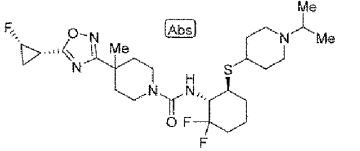
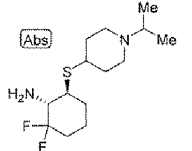
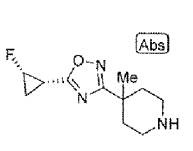
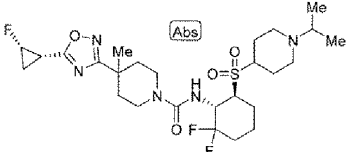
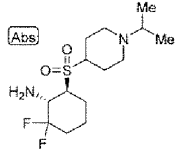
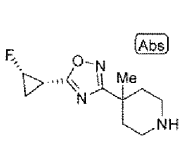
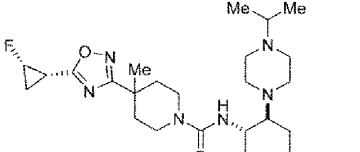
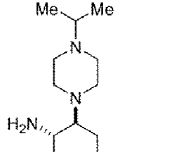
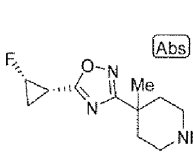
139		参考例123 	参考例8 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.16-1.24 (6H, m), 1.30 (3H, s), 1.54-1.70 (3H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.09-2.31 (5H, m), 2.34-2.53 (6H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 4.19 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.1 Hz).		
140		参考例71 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.57-0.64 (2H, m), 0.87-0.93 (2H, m), 1.10-1.53 (9H, m), 1.54-1.73 (4H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 1.91-2.11 (2H, m), 2.11-2.30 (7H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.55-2.69 (3H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.02-3.19 (2H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 4.06-4.21 (1H, m), 4.53 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 4.83-5.00 (1H, m).		
141		参考例72 	参考例115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.00-0.06 (2H, m), 0.42-0.49 (2H, m), 0.72-0.83 (1H, m), 1.19-1.42 (3H, m), 1.31 (3H, s), 1.42-1.82 (13H, m), 1.89-2.02 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.16-2.28 (7H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.20-3.26 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.90 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

142		参考例73 	参考例115 
143		参考例113 	参考例115 
144		参考例74 	参考例115 

145		参考例75 	参考例115 
146		参考例120 	参考例115 
147		参考例121 	参考例8 

148		参考例 76 	参考例 115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15-1.30 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.37-1.57 (3H, m), 1.57-1.85 (6H, m), 1.85-2.03 (3H, m), 2.11-2.30 (3H, m), 2.30-2.61 (4H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.22-3.42 (1H, m), 3.47-3.68 (4H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.04-4.25 (1H, m), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
149		参考例 77 	参考例 115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.02-0.19 (2H, m), 0.44-0.59 (2H, m), 0.75-0.90 (1H, m), 1.12-1.28 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 1.55-1.70 (3H, m), 1.70-1.82 (2H, m), 1.84-2.04 (4H, m), 2.08-2.29 (8H, m), 2.98-3.20 (4H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.59-4.73 (1H, m), 4.91 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 4.0 Hz).		
150		参考例 114 	参考例 115 
	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.32-1.55 (6H, m), 1.35 (3H, s), 1.58-1.86 (6H, m), 1.91-2.11 (3H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.32-3.05 (6H, m), 3.06-3.24 (3H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.93 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

151		参考例122	参考例115
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.07 (6H, d, J = 5.5 Hz), 1.14–1.25 (6H, m), 1.31 (3H, s), 1.31–1.43 (2H, m), 1.43–1.79 (4H, m), 1.83–1.93 (1H, m), 2.13–2.26 (4H, m), 2.26–2.82 (12H, m), 3.01–3.16 (2H, m), 3.29–3.42 (1H, m), 3.59–3.76 (2H, m), 5.80–6.06 (1H, brs).		
152		参考例78	参考例115
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.90–1.12 (6H, m), 1.22–1.53 (7H, m), 1.54–2.05 (7H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.20–2.29 (2H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.48–3.04 (10H, m), 3.04–3.17 (2H, m), 3.66–3.80 (2H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.90 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
153		参考例125	参考例115
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.89–1.17 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.42–1.69 (6H, m), 1.69–1.89 (2H, m), 1.91–2.04 (1H, m), 2.04–2.14 (1H, m), 2.14–2.82 (8H, m), 2.99–3.13 (2H, m), 3.28–3.77 (6H, m), 4.20–4.35 (1H, m), 4.68–4.80 (1H, m), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 4.94 (1H, d, J = 8.5 Hz).		

154		参考例88 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03–1.21 (6H, m), 1.35 (3H, s), 1.41–1.90 (8H, m), 1.91–2.61 (11H, m), 2.61–2.71 (1H, m), 2.71–3.04 (4H, m), 3.05–3.21 (2H, m), 3.64–3.79 (2H, m), 4.11–4.27 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.93 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).		
155		参考例126 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93–1.14 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.43–1.54 (1H, m), 1.54–1.81 (5H, m), 1.82–2.32 (11H, m), 2.32–2.45 (2H, m), 2.71–2.85 (1H, m), 2.96–3.24 (6H, m), 3.66–3.82 (2H, m), 4.67–4.80 (1H, m), 4.92 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).		
156		参考例124 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98–1.38 (10H, m), 1.40–1.78 (10H, m), 1.89–2.11 (3H, m), 2.16–2.32 (2H, m), 2.32–2.42 (1H, m), 2.43–3.44 (9H, m), 3.54–3.77 (2H, m), 4.89–5.26 (2H, m), 4.93 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).		

[0240] 以下に実施例82～実施例155の化合物名を記載する。

実施例82：N-{(1S, 6R)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-{5-[(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例83：N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{ [1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサ

ミド

実施例 84 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 85 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 86 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] シクロヘキシル} - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 87 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 88 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 89 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

ミド

実施例 90 : 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 91 : N - [(1 R, 6 S) - 6 - {ベンジル [(3 S) - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ} - 2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 92 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [2 - (プロパン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 93 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 94 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 95 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - {メチル [(3 S) - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ} シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル]

ル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 4-メチルピペリジン
- 1-カルボキサミド

実施例96: N-[(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { (3S)
- 3- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピロリジン-1-イル} シ
クロヘキシル] - 4- {5- [(1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピ
ル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 4-メチルピペリジン
- 1-カルボキサミド

実施例97: 4- (5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3
-イル) - N- { (1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロ
パン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} - 4-メチルピ
ペリジン-1-カルボキサミド

実施例98: N-[(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(1R
, 3s, 5S) - 8- (プロパン-2-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2
. 1] オクタン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4- {5- [(1
S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾ
ール-3-イル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例99: 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-
3-イル) - N-[(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { (3S)
- 3- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピロリジン-1-イル} シ
クロヘキシル] - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例100: N-[(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(1
R, 5S, 8r) - 3- (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3.
2. 1] オクタン-8-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4- {5- [(1
S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾ
ール-3-イル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例101: N-[(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- {4- [(1
R, 5S, 8r) - 3- (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3.
2. 1] オクタン-8-イル] オキシ} シクロヘキシル] - 4- {5- [(1
S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾ
ール-3-イル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例102: 4-(5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例103: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-エチル-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例104: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(1R, 5S, 8s)-3-(プロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例105: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(1R, 3r, 5S)-8-(プロパン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例106: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(1R, 5S, 6s)-3-(プロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例107: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[(3S)-1-(2-メチルプロピル)ピロリジン-3-イル]オキシ}シクロ

ヘキシル] - 4 - { 5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル]
- 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1
- カルボキサミド

実施例 108 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [(3
R, 4 R) - 4 - メトキシ - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 -
イル] オキシ } シクロヘキシル] - 4 - { 5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フル
オロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 -
メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 109 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [4 -
メチル - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } シク
ロヘキシル] - 4 - { 5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル
] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン -
1 - カルボキサミド

実施例 110 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [(2 S
) - 2 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シク
ロヘキシル } - 4 - { 5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル
] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン -
1 - カルボキサミド

実施例 111 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [(2 R
) - 2 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シク
ロヘキシル } - 4 - { 5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル
] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン -
1 - カルボキサミド

実施例 112 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { (3 R
) - 3 - [メチル (プロパン - 2 - イル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル }
シクロヘキシル] - 4 - { 5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロ
ピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジ
ン - 1 - カルボキサミド

実施例 1 1 3 : N- [(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- {メチル [(3 R) - 1- (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] アミノ} シクロヘキシル] -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 1 1 4 : N- [(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- {4- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} シクロヘキシル] -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 1 1 5 : N- [(1 R, 6 S) - 6- { (3 S) - 3- [シクロプロピル (メチル) アミノ] ピロリジン-1-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 1 1 6 : 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- [(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(3 S) - 1- (2-メチルプロピル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキシル] -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 1 1 7 : N- [(1 R, 6 R) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] メチル} シクロヘキシル] -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 1 1 8 : N- [(1 R, 6 S) - 6- { [(3 S) - 1- (シクロプロピルメチル) ピロリジン-3-イル] オキシ} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-

1-カルボキサミド

実施例119: 4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(1R, 6S)-6-{ [(3S)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例120: N-[(1R, 6S)-6-{ [(3S)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例121: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-({(3S)-1-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]ピロリジン-3-イル}オキシ)シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例122: N-[(1R, 6S)-6-{ [(3S)-1-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2, 2-ジフルオロシクロヘキシル]-4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例123: N-[(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{メチル[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例124: N-{ (1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-{5-[(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 125 : N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [5- (プロパン-2-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1 H) -イル] シクロヘキシル} -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 126 : 4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- [(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- ({ (3 S) -1- [(1-メチルシクロプロピル) メチル] ピロリジン-3-イル } オキシ) シクロヘキシル] -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 127 : N- { (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [2- (プロパン-2-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] シクロヘキシル} -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 128 : N- [(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { (3 S) -3- [メチル (2-メチルプロピル) アミノ] ピロリジン-1-イル} シクロヘキシル] -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 129 : N- { (1 R, 6 S) - 6- [4- (ジエチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル} -4- {5- [(1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 130 : N- [(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- ({ (3 S) -1- [(1-メチルシクロプロピル) メチル] ピロリジン-3-イル } オキシ) シクロヘキシル] -4-メチル-4- (4-メチルフェニル) ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 131 : N- [(1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- {4-メ

チル-4-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル
}シクロヘキシル]-4-{5-[(1 S, 2 S)-2-フルオロシクロプロ
ピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリ
ジン-1-カルボキサミド

実施例132: N-[(1 R, 6 S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(
プロパン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル]シクロヘキシル]-4
-{5-[(1 S, 2 S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-
オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミ
ド

実施例133: N-[(1 R, 6 S)-2, 2-ジフルオロ-6-({ (3
S)-1-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]ピロリジン-3-イ
ル} オキシ)シクロヘキシル]-4-{5-[(1 S, 2 S)-2-フルオ
ロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メ
チルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例134: N-[(1 R, 6 S)-2, 2-ジフルオロ-6-(4-{
メチル[(1-メチルシクロプロピル)メチル]アミノ}ピペリジン-1-
イル)シクロヘキシル]-4-{5-[(1 S, 2 S)-2-フルオロシク
ロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピ
ペリジン-1-カルボキサミド

実施例135: N-[(1 R, 6 S)-2, 2-ジフルオロ-6-{ [(3
S)-1-{ [1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル}ピロ
リジン-3-イル]オキシ}シクロヘキシル]-4-{5-[(1 S, 2 S
) -2-フルオロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例136: N-[(1 R, 6 S)-2, 2-ジフルオロ-6-(4-{
[(1-フルオロシクロプロピル)メチル] (メチル)アミノ}ピペリジン
-1-イル)シクロヘキシル]-4-{5-[(1 S, 2 S)-2-フルオ
ロシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メ

チルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例137: N-[(1R, 6S) -6- { (3S) -3- [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] ピロリジン-1-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例138: N-[(1R, 6S) -6- { (3S) -3- [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] ピロリジン-1-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例139: rac-4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- { (1R, 2R, 6S) -2-フルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキシル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例140: N- { (1R, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- [4- (メチル { [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} アミノ) ピペリジン-1-イル] シクロヘキシル} -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例141: N-[(1R, 6S) -6- { (1R, 3R, 5S) -3- [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例142: N-[(1R, 6S) -6- { (1R, 3S, 5S) -3- [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4-

－ {5－ [(1 S, 2 S)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－4－メチルピペリジン－1－カルボキサミド

実施例 143 : N－ [(1 R, 6 S)－2, 2－ジフルオロ－6－ { [(3 S)－1－(2－フルオロ－2－メチルプロピル) ピロリジン－3－イル] オキシ} シクロヘキシル]－4－ {5－ [(1 S, 2 S)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－4－メチルピペリジン－1－カルボキサミド

実施例 144 : N－ [(1 R, 6 S)－6－ { (4 S)－4－ [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] アゼパン－1－イル}－2, 2－ジフルオロシクロヘキシル]－4－ {5－ [(1 S, 2 S)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－4－メチルピペリジン－1－カルボキサミド

実施例 145 : N－ [(1 R, 6 S)－6－ { (4 R)－4－ [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] アゼパン－1－イル}－2, 2－ジフルオロシクロヘキシル]－4－ {5－ [(1 S, 2 S)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－4－メチルピペリジン－1－カルボキサミド

実施例 146 : N－ { (1 R, 6 S)－2, 2－ジフルオロ－6－ [4－ (プロパン－2－イル) ピペラジン－1－イル] シクロヘキシル}－4－ {5－ [(1 S, 2 S)－2－フルオロシクロプロピル]－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル}－N, 4－ジメチルピペリジン－1－カルボキサミド

実施例 147 : 4－ (5－シクロプロピル－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル)－N－ { (1 S, 6 S)－2, 2－ジメチル－6－ [4－ (プロパン－2－イル) ピペラジン－1－イル] シクロヘキシル}－4－メチルピペリジン－1－カルボキサミド

実施例 148 : N－ [(1 R, 6 S)－2, 2－ジフルオロ－6－ {3－ [メチル (プロパン－2－イル) アミノ] アゼチジン－1－イル} シクロヘキ

シル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 149 : N - [(1 R, 6 S) - 6 - {3 - [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] アゼチジン - 1 - イル} - 2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 150 : N - [(1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - ({ (3 S) - 1 - [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル] ピロリジン - 3 - イル} オキシ) シクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 151 : rac - 4 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - N - { (1 S, 2 S) - 2 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘプチル} ピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 152 : N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

実施例 153 : (1 S, 2 R) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - [(4 - {5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) アミノ] シクロヘキシル 4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシルレート

実施例 154 : N - [(1 S, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [1 -

(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] スルファニル} シクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 155 : N- {(1S, 6S) -2, 2-ジフルオロ-6- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-スルホニル] シクロヘキシル} -4- {5- [(1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[0241] ジアステレオ混合物である上記の参考例 124 の化合物もしくはその合成に至るまでの中間体は、例えばキラルカラムクロマトグラフィーによる光学分割、または不斉点を有する酸との晶析により、単一のエナンチオマーを得ることが可能である。また参考例 124 の化合物は、原料に光学活性なエポキシドを用いることによって単一エナンチオマーを合成することも可能である。よって、参考例 124 をさらに分取または不斉合成して特定し、実施例 156 の化合物のジアステレオ混合物について、各ジアステレオマーを任意に作り分けて特定することが可能である。

[0242] また、ジアステレオ混合物である実施例 156 の化合物はキラルカラムクロマトグラフィーによる光学分割または不斉点を有する酸との晶析により単一エナンチオマーを得ることが可能である。よって実施例 156 が含む 2 種の各ジアステレオマーについて、さらに分取して、特定することが可能である。

[0243] 実施例 156 の化合物は、異なる 2 種のジアステレオマーを含むジアステレオ混合物である。これらは上述の通り、作り分けやキラルクロマトグラフィーによる分取も可能である。すなわち、該 2 種のジアステレオマーを実質的に合成したといえる。

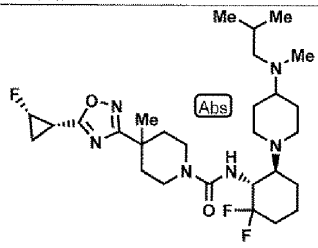
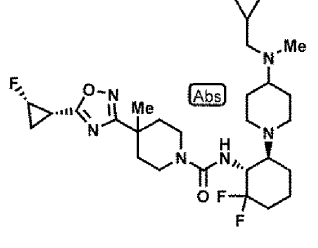
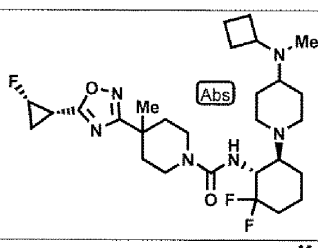
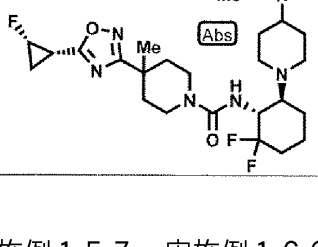
[表6]

連番	ジアステレオマーの化学構造	化学名
156-A		4-〔5-〔(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-N-〔(1R, 2S, 6S)-2-フルオロ-6-〔4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル〕シクロヘキシル〕-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド
156-B		4-〔5-〔(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル〕-N-〔(1S, 2R, 6R)-2-フルオロ-6-〔4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル〕シクロヘキシル〕-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[0244] 实施例 157~160:

参考例 80 の化合物と対応する市販のアルデヒドまたはケトンを用いて、実施例 17 と同様の方法で、下記表に示す実施例 157 ~ 160 の化合物を製造した。

[表7]

実施例	化学構造式	スペクトルデータ
157		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.18-1.35 (4H, m), 1.35-1.54 (3H, m), 1.60-1.84 (8H, m), 1.83-2.04 (2H, m), 2.04-2.31 (11H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.01-3.20 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.86 (1H, m), 4.06-4.22 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.91 (1H, ddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).
158		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06-0.13 (2H, m), 0.47-0.55 (2H, m), 0.80-0.91 (1H, m), 1.19-1.36 (6H, m), 1.36-1.53 (4H, m), 1.53-1.84 (3H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.21-2.45 (10H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2.64-2.71 (1H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.04-3.19 (2H, m), 3.67-3.79 (2H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).
159		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.35 (5H, m), 1.35-1.53 (3H, m), 1.53-1.74 (4H, m), 1.74-2.21 (14H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.61-2.72 (1H, m), 2.74-2.88 (1H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3.65-3.82 (2H, m), 4.05-4.21 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).
160		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-1.83 (16H, m), 1.84-2.03 (3H, m), 2.07-2.43 (9H, m), 2.45-2.76 (5H, m), 2.86-2.98 (1H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.62-3.77 (2H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.93 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).

[0245] 以下に実施例157～実施例160の化合物名を記載する。

実施例157：N-[(1R,6S)-2,2-ジフルオロ-6-{4-[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]ピペリジン-1-イル}シクロヘキシル]-4-{5-[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例158：N-[(1R,6S)-6-{4-[(シクロプロピルメチ

ル) (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

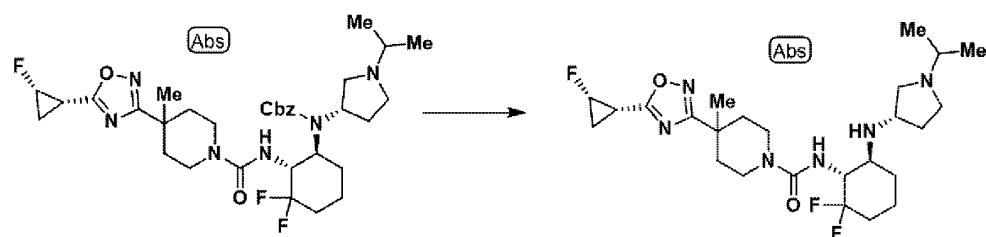
実施例159: N- [(1R, 6S)-6- {4- [シクロブチル (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例160: N- [(1R, 6S)-6- {4- [エチル (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} -2, 2-ジフルオロシクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[0246] 実施例161:

N- [(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6- { [(3S)-1- (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] アミノ} シクロヘキシル] -4- {5- [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

[化134]



参考例90 (175 mg) とエタノール (1.3 mL) の混合物に室温下、パラジウム炭素 (6.4 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌をした。反応終了をLC-MSにて確認後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮し

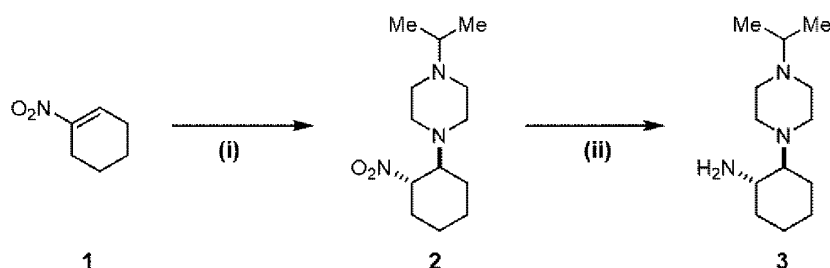
た後に、残渣をHPLC（溶出液：アセトニトリル／水／TFA）で精製し、表題化合物（44.1mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03–1.31 (2H, m), 1.13 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.34 (3H, s), 1.38–1.88 (13H, m), 1.91–2.23 (3H, m), 2.27 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.33–2.42 (1H, m), 2.42–2.54 (1H, m), 2.95–3.21 (2H, m), 3.32–3.54 (1H, brs), 3.58–3.80 (2H, m), 3.91–4.08 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.93 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.4, 6.4, 4.0$ Hz).

[0247] 参考例 1:

rac-(1S, 2S)-2-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノール

[化135]



[0248] 工程 (i):

化合物 1 (1.13g) とジクロロメタン (2mL) の混合物に室温下、1-イソプロピルピペラジン (1.14g) を加え 17 時間攪拌した。原料消失を確認後、反応混合液にジエチルエーテルを加え沈殿物をろ過にて除去し、ろ液を減圧濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 2 (1.82g) を得た。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (min): 256/0.48

[0249] 工程 (ii):

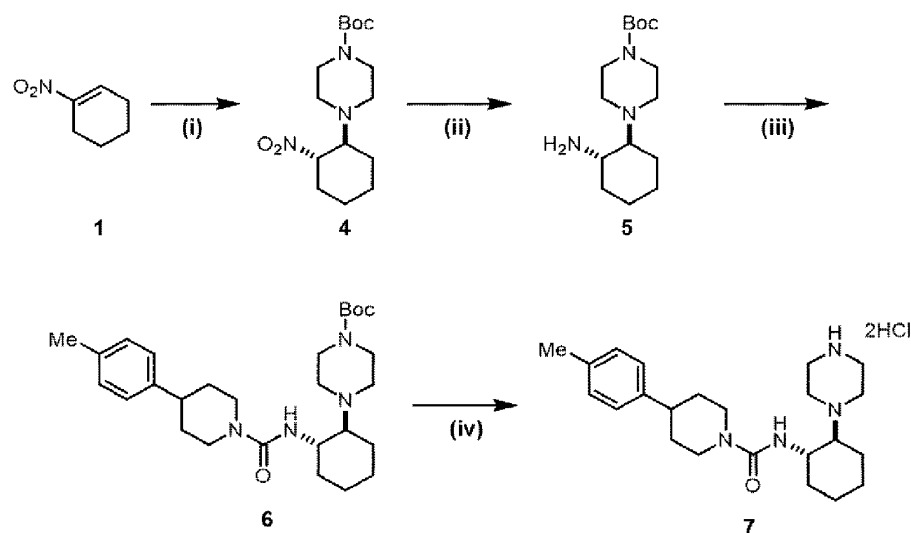
化合物 2 (1.14g)、酢酸 (2.04mL)、およびエタノール (15mL) の混合物に室温下、パラジウム炭素 (0.95g) を加え、水素雰囲気下 18 時間攪拌をした。反応終結を LC-MS にて確認後、反応混合液

をセライトにてろ過し、減圧濃縮した後に、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム）で精製し、表題化合物 3（0.370 g）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 226/0.31

[0250] 参考例 2 :

rac-4-(4-メチルフェニル)-N-[(1S, 2S)-2-(ピペラジーン-1-イル)シクロヘキシル]ピペリジン-1-カルボキサミド二塩酸塩
[化136]



[0251] 工程 (i) :

化合物 1（1.17 g）と 1-Boc-ピペラジン（1.72 g）を用いて、参考例 1 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 4（1.28 g）を得た。

[0252] 工程 (ii) :

化合物 4（593 mg）のエタノール溶液（9 mL）に室温下、水酸化パラジウム（266 mg）を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応終結を LC-MS にて確認後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 5（560 mg）を得た。

[0253] 工程 (iii) :

化合物5 (370 mg)、トリエチルアミン (0.91 mL)、およびジクロロメタン (5 mL) の混合溶液に0℃下、クロロギ酸4-ニトロフェニル (316 mg) を加えて2時間攪拌した。その後、0℃にて4-(4-メチルフェニル) ピペリジン (297 mg) を加え室温にて攪拌を行った。反応中間体の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物6 (435 mg) を得た。

[0254] 工程 (iv) :

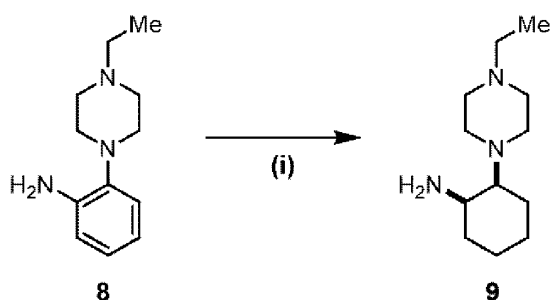
化合物6 (430 mg) とクロロホルム (3 mL) の混合溶液に0℃下、塩化水素/ジオキサン溶液 (4 M、2.22 mL) を加え16時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物7 (310 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 385/0.71

[0255] 参考例3 :

rac-(1R, 2S)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル) シクロヘキサン-1-アミン

[化137]



工程 (i) :

化合物8 (312 mg) と酢酸 (5 mL) の混合物に、酸化白金 (IV) (86 mg) を加え水素雰囲気下70℃にて6時間攪拌した。その後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸

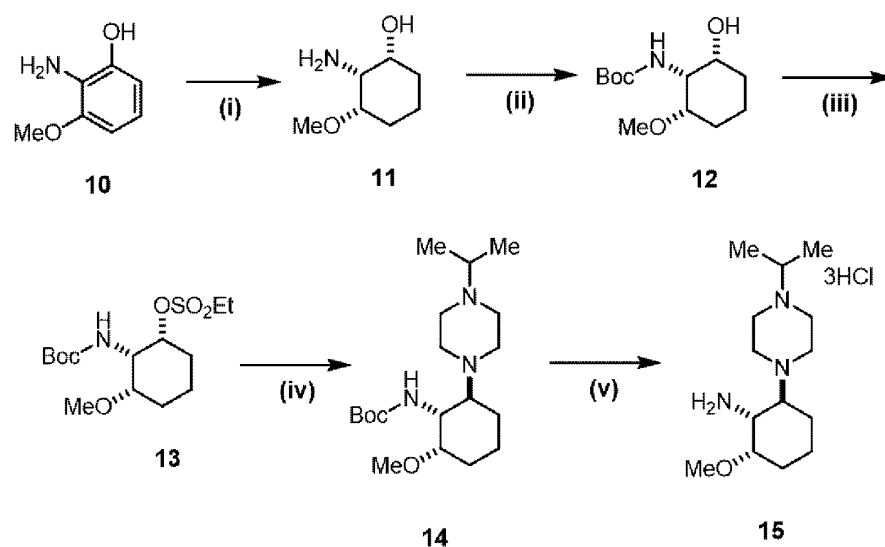
エチル)で精製し、表題化合物 9 (9 mg)を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 212/0.15

[0256] 参考例 4 :

rac- (1 R, 2 S, 6 S) - 2 - メトキシ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキサン - 1 - アミン三塩酸塩

[化138]



[0257] 工程 (i) :

化合物 10 (407 mg) を用いて、参考例 3 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 11 (424 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 146/0.15

[0258] 工程 (ii) :

化合物 11 (424 mg)、トリエチルアミン (1.22 mL)、およびアセトニトリル (10 mL) の混合液に室温下、 Boc_2O (765 mg) を加え、室温下攪拌した。反応終結を LC-MS にて確認後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 12 (310 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 246/0.78

[0259] 工程 (iii) :

化合物 12 (141 mg)、トリエチルアミン (0.160 mL)、および THF (3 mL) の混合液に氷冷下、エタンスルホニルクロリド (0.160 mL) を加え、室温に昇温して攪拌した。反応終結を LC-MS にて確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 13 (180 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 338/0.86

[0260] 工程 (iv) :

化合物 13 (155 mg)、1-イソプロピルピペラジン (236 mg)、および 1,4-ジオキサン (4 mL) の混合溶液に室温下、炭酸カリウム (76 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下 150°C で 13 時間加熱攪拌した。その後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 14 (17 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 356/0.81

[0261] 工程 (v) :

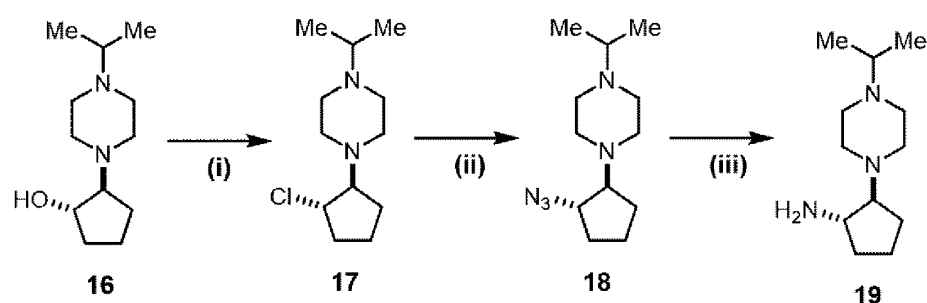
化合物 14 (16.3 mg) を用いて参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 15 (16.8 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 256/0.32

[0262] 参考例 5 :

rac- (1S, 2S) -2- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロペンタン-1-アミン

[化139]



[0263] 工程 (i) :

化合物 16 (315 mg)、トリエチルアミン (0.289 mL)、および THF (5 mL) の混合液にエタンスルホニルクロリド (0.15 mL) を加え、室温にて 15 時間撹拌をした。原料の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 17 (140 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 231/0.44

[0264] 工程 (ii) :

化合物 17 (136 mg) と DMF (4 mL) の混合液にアジ化ナトリウム (77 mg) を加え、80℃にて 3.5 時間撹拌をした。原料の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物 18 (137 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 238/0.42

[0265] 工程 (iii) :

化合物 18 (42.4 mg)、塩酸/酢酸エチル溶液 (4.0 M、0.711 mL)、およびエタノール (2.8 mL) の混合液にパラジウム炭素 (202 mg) を加え、水素雰囲気下 8 時間撹拌をした。反応終結を LC-MS にて確認後、反応混合液にメタノールと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えセライトにてろ過し、クロロホルム/メタノール (6/1) 溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカ

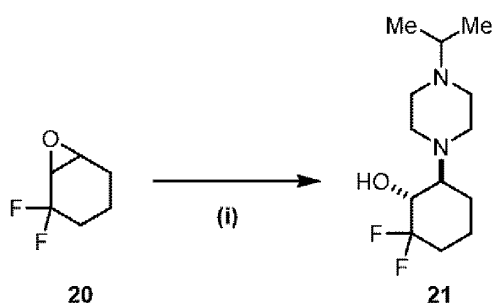
ゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物 19（98.7 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 212/0.15

[0266] 参考例 6 :

rac- (1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-オール

[化140]



工程 (i) :

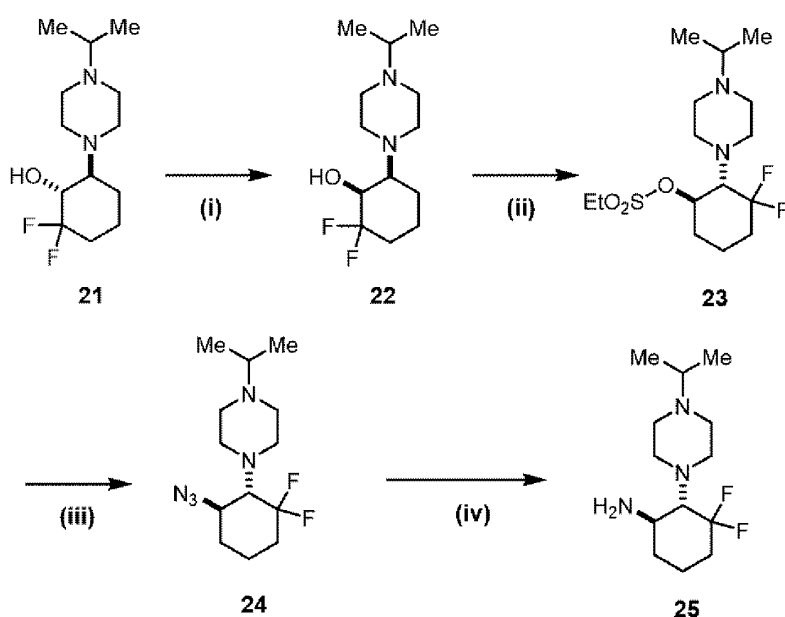
化合物 20（688 mg）とエタノール（20 mL）の混合物に室温下、1-イソプロピルピペラジン（723 mg）を加え 80℃ に加熱して 9 時間加熱攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、減圧濃縮して、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 21（830 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 263/0.35

[0267] 参考例 7 :

rac- (1R, 2S) - 3, 3-ジフルオロ-2- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン

[化141]



[0268] 工程 (i) :

DMSO (0.081 mL) とジクロロメタン (2 mL) の混合液にオキサリクロリド (0.075 mL) を -78°C にて加え、20分撹拌をした。その後化合物21 (150 mL) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を加え、さらに -78°C にて30分撹拌した。トリエチルアミン (0.398 mL) を加え 0°C まで昇温後、30分撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウムを加えて30分撹拌した。そして反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物22 (27 mg) を得た。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (min): 263/0.38

[0269] 工程 (ii) :

化合物22 (27 mg)、トリエチルアミン (0.029 mL)、および THF (2 mL) の混合液にエタンスルホニルクロリド (0.015 mL) を加え、室温にて撹拌をした。原料の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮

後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物 23（23 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 354/0.65

[0270] 工程 (iii) :

化合物 23（23.4 mg）を用いて参考例 5 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 24（16.0 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 288/0.60

[0271] 工程 (iv) :

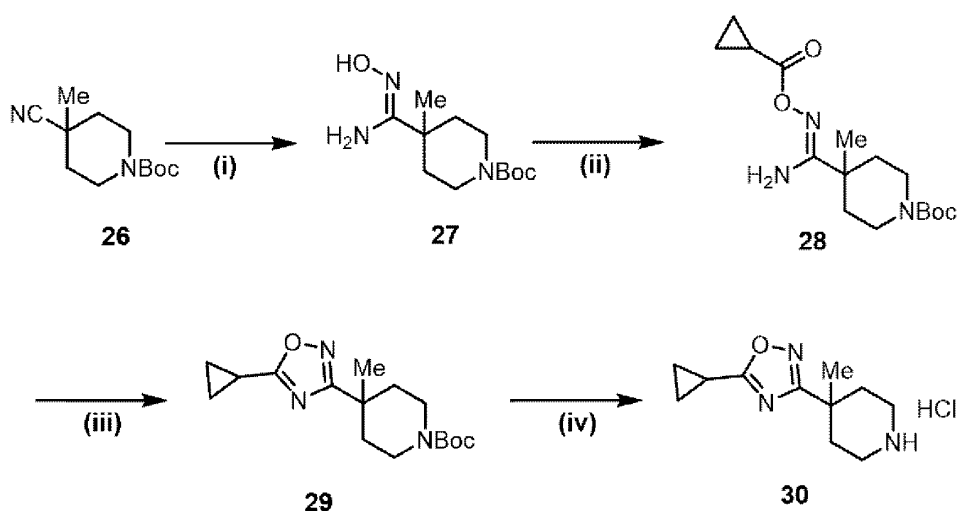
化合物 24（14 mg）、THF（1 mL）、および水（1 mL）の混合液にトリフェニルホスフィン（25.6 mg）を室温下に加え、50℃に加熱して4.5時間加熱撹拌した。その後室温まで冷却後、塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで洗ったのち水層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム／メタノール（3／1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物 25（7.8 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 262/0.31

[0272] 参考例 8 :

4-（5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-4-メチルピペリジーン塩酸塩

[化142]



[0273] 工程 (i) :

化合物 26 (50.0 g) のエタノール (446 mL) 溶液に 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (132 mL) を加え、70℃ にて 8 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水 (892 mL) を加え、室温で 30 分攪拌した。得られた白色結晶をろ取した後、室温にて再度、水 (344 mL) で 30 分懸濁攪拌した。得られた白色固体をろ取・乾燥することで、表題化合物 27 (52.3 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 258/0.52 (Method C)

[0274] 工程 (ii) :

氷浴下、化合物 27 (52.3 g)、シクロプロパンカルボン酸 (18.4 g)、HATU (85 g) および THF (406 mL) の混合物にトリエチルアミン (142 mL) をゆっくり滴下し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチル (406 mL) を加え、水 (406 mL)、飽和食塩水 (406 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 28 (59.1 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 326/0.77 (Method C)

[0275] 工程 (iii) :

化合物 28 (59.1 g)、DBU (54.2 mL) およびトルエン (727 mL) の混合物を加熱還流下、1 時間攪拌した。室温に冷却後、水 (727 mL) で洗浄後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 29 (54.5 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 308/1.11

[0276] 工程 (iv) :

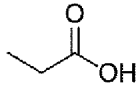
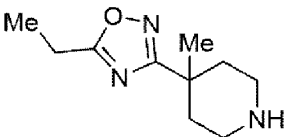
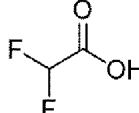
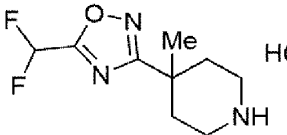
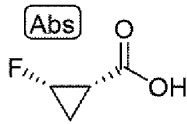
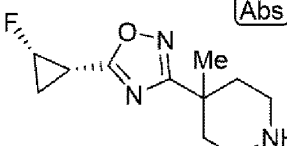
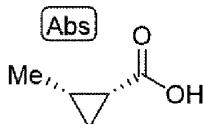
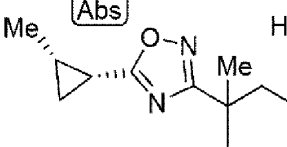
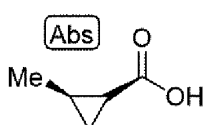
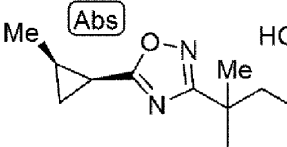
化合物 29 (54.5 g) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 30 (35.3 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 208/0.30 (Method C)

[0277] 参考例 9 ～ 12'

参考例 8 における工程 (ii) のシクロプロパンカルボン酸の代わりに、それぞれ対応する原料化合物を用いて、上記参考例 8 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 9 ～ 12' の化合物を合成した。

[表8]

参考例	原料化合物	化学構造式	機器分析データ
9		 HCl	LCMS: [M+H] ⁺ / Rt (min): 196 /0.32 (Method C)
10		 HCl	LCMS: [M+H] ⁺ / Rt (min): 218 /0.44
11		 HCl	LCMS: [M+H] ⁺ / Rt (min): 226 /0.29 (Method C)
12		 HCl	LCMS: [M+H] ⁺ / Rt (min): 222 /0.46 (Method C)
12'		 HCl	LCMS: [M+H] ⁺ / Rt (min): 222 /0.46 (Method C)

[0278] 参考例 9 : 4 - (5 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)

- 4 - メチルピペリジン - 塩酸塩

参考例 10 : 4 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 塩酸塩

参考例 11 : 4 - {5 - [(1S, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 塩

酸塩

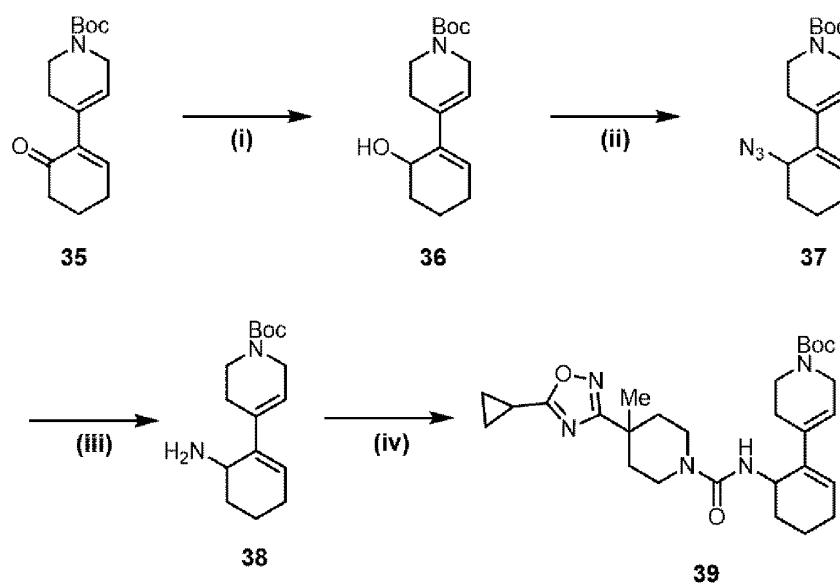
参考例 1 2 : 4-メチル-4-{5-[(1 R, 2 S) -2-メチルシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-塩酸塩

参考例 1 2' : 4-メチル-4-{5-[(1 S, 2 R) -2-メチルシクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-塩酸塩

[0279] 参考例 1 3 :

rac-tert-ブチル 4-(6-{[4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル]アミノ}シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

[化143]



酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルム／メタノール（６／１）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物３６（１２０ｍｇ）を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 280/0.97

[0281] 工程 (ii) :

化合物３６（１１５ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１４３ｍＬ）、およびＴＨＦ（２ｍＬ）の混合物にエタンスルホニルクロリド（０．０５８ｍＬ）を氷冷下に加え３０分撈拌した。その後、反応液にアジ化ナトリウム（１０７ｍｇ）を加え室温まで昇温後撈拌を行った。反応中間体の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物３７（８０ｍｇ）を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 305/1.25

[0282] 工程 (iii)

化合物３７（７３ｍｇ）を用いて、参考例７の工程（iv）と同様の方法に従い、表題化合物３８（３５ｍｇ）を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 279/0.74

[0283] 工程 (iv)

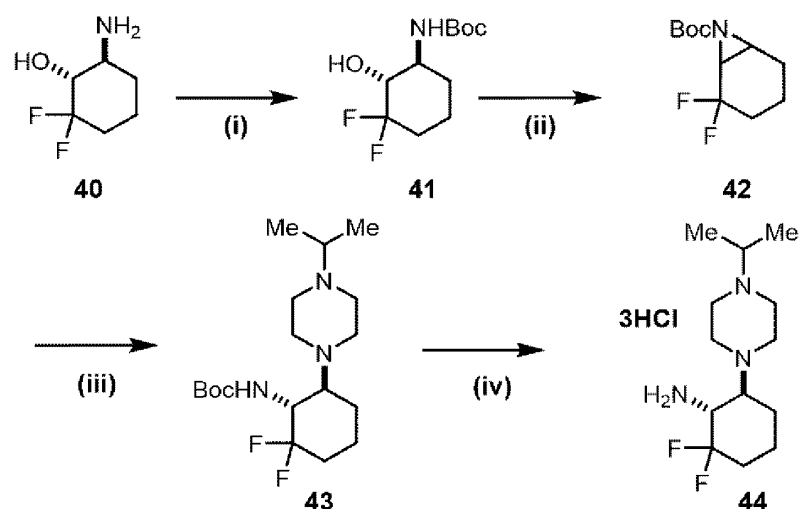
化合物３８（１４．４ｍｇ）を用いて、参考例２の工程（iii）と同様の方法に従い、表題化合物３９（１４．０ｍｇ）を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 512/1.14

[0284] 参考例 14 :

rac-（１Ｒ，６Ｓ）-２，２-ジフルオロ-６-[４-（プロパン-２-イル）ピペラジン-１-イル]シクロヘキサン-１-アミン三塩酸塩

[化144]



[0285] 工程 (i) :

化合物 40 (1.69 g) を用いて、参考例 4 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 41 (1.59 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 252/0.73

[0286] 工程 (ii) :

化合物 41 (1.5 g) と THF (30 mL) の混合液にカリウム *tert*-ブトキシド (1.01 g) を氷冷下に加えそのままの温度で 20 分攪拌した。その後、トシルクロリド (1.37 g) を氷冷下に加えさらに 2.5 時間攪拌した。その後、反応混合液に氷冷下水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣を 1,4-ジオキサン (30 mL) に溶かし、トシルクロリド (1.37 g) を氷冷下に加え 100℃ に加熱し 30 分攪拌を行った。反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルム/エタノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 42 (1.09 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 234/1.01

[0287] 工程 (iii) :

化合物 4 2 (1.09 g)、1-イソプロピルピペラジン (0.899 g)、およびエタノール (10 mL) の混合液をマイクロウェーブ照射下 120 °C にて 8 時間加熱攪拌した。その後、反応液を減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 4 3 (1.32 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 362/0.74

[0288] 工程 (iv) :

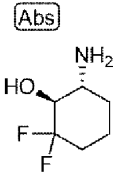
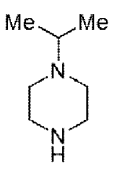
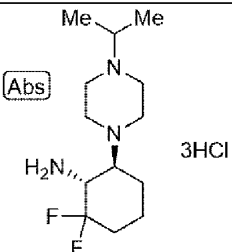
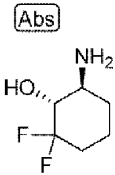
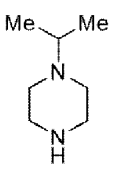
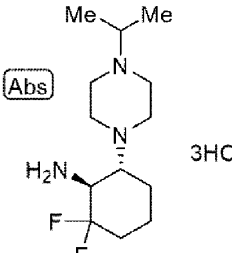
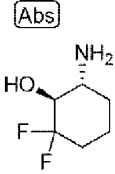
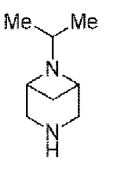
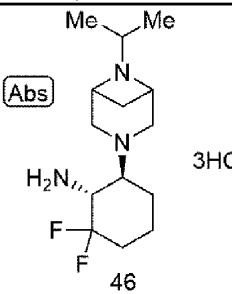
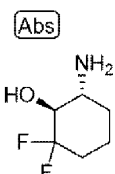
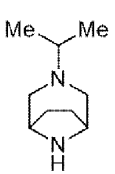
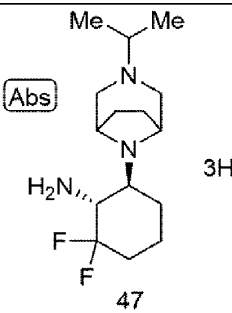
化合物 4 3 (1.31 g) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 4 4 (1.40 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 262/0.19

[0289] 参考例 1 5 ~ 1 7

参考例 1 4 における工程 (i) における化合物 4 0 の代わりに化合物 4 0 の光学活性体 (原料 A) を用いて、及び工程 (iii) の 1-イソプロピルピペラジンの代わりにそれぞれ対応する原料化合物 (原料 B) を用いて、上記参考例 1 4 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 1 5 ~ 1 7 の化合物を合成した。

[表9]

参考例	原料A	原料B	化学構造式	機器分析データ
15				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 262/0.19
15'				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 262/0.19 (Method C)
16				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 274/0.242
17				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 288/0.239

[0290] 参考例15: (1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン三塩酸塩

参考例15': (1S, 6R)-2, 2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン

参考例16: (1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-[6-(プロパン

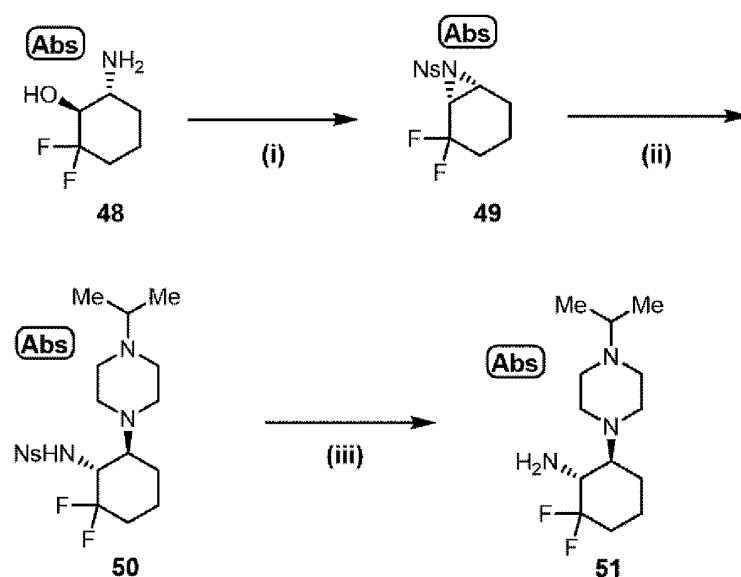
－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル
〕シクロヘキサン－１－アミン

参考例１７：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－〔３－（プロパン
－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－イル
〕シクロヘキサン－１－アミン

[0291] 参考例１８：

（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－〔４－（プロパン－２－イル）
ピペラジーン－１－イル〕シクロヘキサン－１－アミン

[化145]



[0292] 工程（ｉ）：

化合物４８（５．９４ｇ）、炭酸水素ナトリウム（１３．２ｇ）、および
ＴＨＦ（１３１ｍＬ）の混合物に室温下、２－ニトロベンゼンスルホニルクロ
ロリド（１０．５ｇ）を加えそのままの温度で１６時間攪拌した。反応混合
液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水
硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をＴＨＦ（１３
１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１１ｍＬ）とメタンスルホニルクロ
ロリド（３．６７ｍＬ）を氷冷下加えて攪拌した。原料消失を確認後、反応混

合液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル（393 mL）に溶解し、炭酸カリウム（16.3 mg）を加えて、80℃にて1時間加熱攪拌した。その後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物49（9.25 g）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 319/0.94

[0293] 工程 (ii) :

化合物49（7.1 g）、1-イソプロピルピペラジン（3.56 mL）およびトルエン（22.3 mL）の混合物を110℃で1時間加熱攪拌した。原料消失を確認後、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物50（9.79 g）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 447/0.68

[0294] 工程 (iii) :

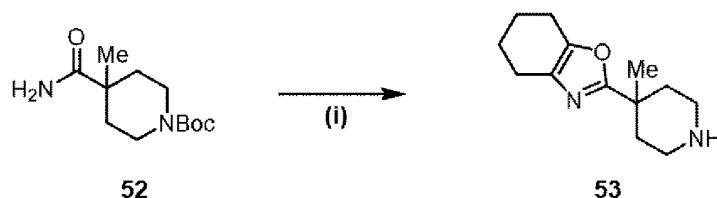
ベンゼンチオール（0.530 mL）とトルエン（11.2 mL）の混合物に水素化ナトリウム（55%、0.215 g）を氷冷下に加え、室温に昇温しながら10分攪拌した。その後、化合物50（1 g）のトルエン溶液（9 mL）を加え60℃で加熱攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を0℃に冷却し40%水酸化ナトリウム水溶液を加えてトルエンで抽出を行った。有機層に氷冷下5 M塩酸を加え、水層で抽出を行い、さらに得られた水層に40%水酸化ナトリウム水溶液を加えて再びトルエンで抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物51（0.47 g）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 262/0.17

[0295] 参考例 19 :

2-((4-メチルピペリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール

[化146]



工程 (i) :

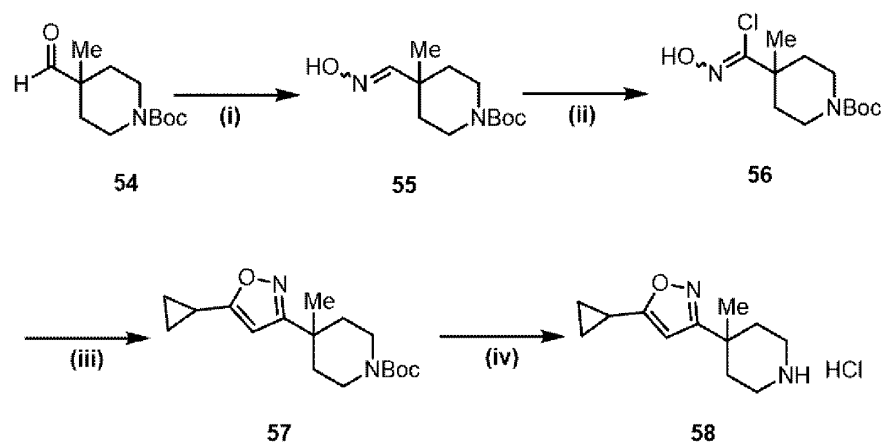
化合物52 (120 mg)、2-クロロシクロヘキサノン (68.9 mg) およびDMF (1.5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下130℃にて11時間加熱撹拌した。その後、反応液に塩化水素/1,4-ジオキサソラン溶液 (0.25 mL) を加え、マイクロウェーブ照射下130℃にて6時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、エタノールに溶解し、15%水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えマイクロウェーブ照射下150℃にて3時間加熱撹拌した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物53 (14 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 221/0.57

[0296] 参考例20 :

4-((5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン-塩酸塩

[化147]



[0297] 工程 (i) :

化合物 54 (900 mg)、酢酸ナトリウム (650 mg)、およびメタノール (5 mL) の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩 (550 mg) を加え、室温下 24 時間攪拌した。反応溶液を 0℃ に冷却して水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して表題化合物 55 (1.23 g) を得た。

[0298] 工程 (ii) :

化合物 55 (416 mg) と DMF (4 mL) の混合物に N-クロロスクシミド (252 mg) を加え 3 時間攪拌した。反応溶液を 0℃ に冷却し、水 (6 mL) を加え、析出した個体をろ過・乾燥し、表題化合物 56 (326 mg) を得た。

[0299] 工程 (iii) :

エチニルシクロプロパン (117 mg) とトルエン (5 mL) の混合物に化合物 56 (326 mg) と炭酸水素ナトリウム (198 mg) を加え、室温にて攪拌した。原料消失を確認後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 57 (348 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 307/1.13

[0300] 工程 (iv) :

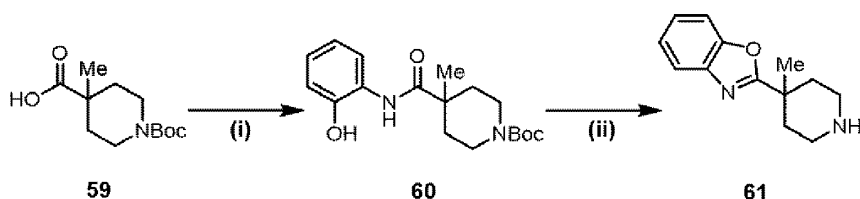
化合物 57 (337 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 58 (307 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 207/0.49

[0301] 参考例 2 1

2-(4-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール

[化148]



[0302] 工程 (i) :

化合物 59 (1.46 g) の THF 溶液 (30 mL) にクロロギ酸イソブチル (819 mg) とジイソプロピルエチルアミン (3.88 g) を氷冷下に加え 1 時間攪拌した。その後、2-アミノフェノール (655 mg) を氷冷下に加え、70℃にて 6 時間加熱攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 60 (710 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 335/2.28 (Method B)

[0303] 工程 (ii) :

化合物 60 (204 mg) と酢酸 (1.10 mL) の混合物を 90℃で 2 時間加熱攪拌し、減圧濃縮を行った。得られた残渣をクロロホルム (2 mL) に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 (2.1 mL) を加え、1 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 61 (99 mg) を得た。

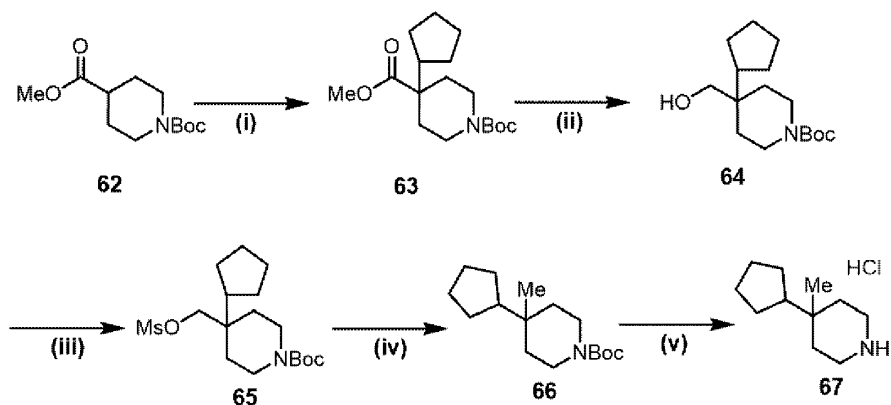
。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 217/1.36 (Method B)

[0304] 参考例 22

4-シクロペンチル-4-メチルピペリジーン塩酸塩

[化149]



[0305] 工程 (i) :

化合物 62 (700 mg) と THF (14 mL) の混合液にリチウムジイソプロピルアミド (2 M、5.18 mL) を -78°C にて加え、そのままの温度で 2 時間攪拌をした。その後、反応混合液にブロモシクロペンタン (1.23 mL) とヨウ化カリウム (478 mg) を加え室温まで昇温し終夜攪拌を行った後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 63 (468 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 312/1.26

[0306] 工程 (ii) :

水素化アルミニウムリチウム (104 mg) と THF (3 mL) の混合物に、氷冷下化合物 63 (371 mg) と THF (6 mL) の混合物を加え 4 時間攪拌を行った。原料の消失を確認後、反応混合液に水 (0.104 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.104 mL)、および水 (0.312 mL) を順次 0°C にて加え攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧濃縮後

、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 64（320 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 284/1.06

[0307] 工程 (iii) :

化合物 64（314 mg）、トリエチルアミン（0.309 mL）、および THF（5 mL）の混合液にメタンルホニルクロリド（0.104 mL）を加え、室温にて攪拌をした。原料の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物 65（290 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 362/1.15

[0308] 工程 (iv) :

化合物 65（278 mg）と THF（3 mL）の混合物に水素化トリエチルホウ素リチウム（0.99 M、1.55 mL）を加え、室温下攪拌した。その後反応液を 70℃ に加熱し、原料消失を確認後 0℃ に冷却して塩化アンモニウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 66（100 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 268/1.42

[0309] 工程 (v) :

化合物 66（90 mg）を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 67（58.5 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 168/0.62

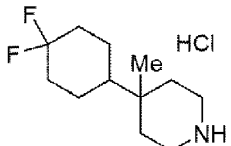
[0310] 参考例 23 :

4-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）-4-メチルピペリジン-塩酸塩

参考例 22 における工程 (i) のブロモシクロペンタンの代わりに、1，

1-ジフルオロ-4-ヨードシクロヘキサンを用いて、上記参考例22記載の方法に準じ、下記表に示す参考例23の化合物を合成した。

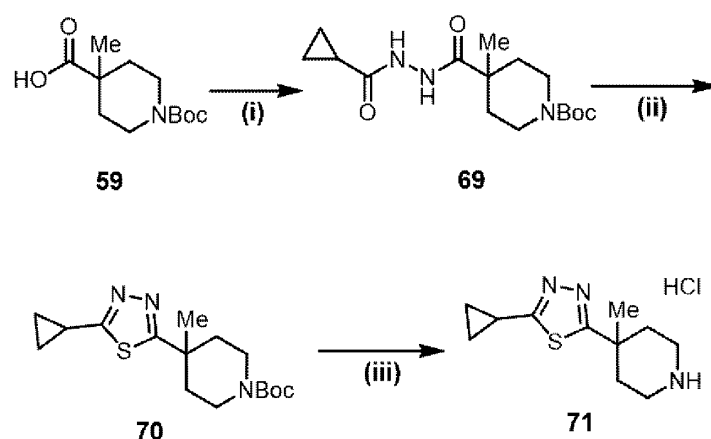
[表10]

参考例	化学構造式	機器分析データ
23		LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 218/0.57

[0311] 参考例24:

4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-メチルピペリジン-塩酸塩

[化150]



[0312] 工程(i):

化合物59 (399 mg)、シクロプロパンカルボヒドラジド塩酸塩 (269 mg)、およびDMF (5 mL) の混合物にHATU (686 mg) とジイソプロピルエチルアミン (1.15 mL) を加え、3時間室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物69 (520 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 326/0.74

[0313] 工程 (ii) :

化合物 69 (255 mg) とトルエン (6 mL) の混合物にローソン試薬 (349 mg) を加え、還流条件下 1 時間加熱攪拌した。反応液を 0℃ に冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル)、その後アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 70 (102 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 324/1.08

[0314] 工程 (iii) :

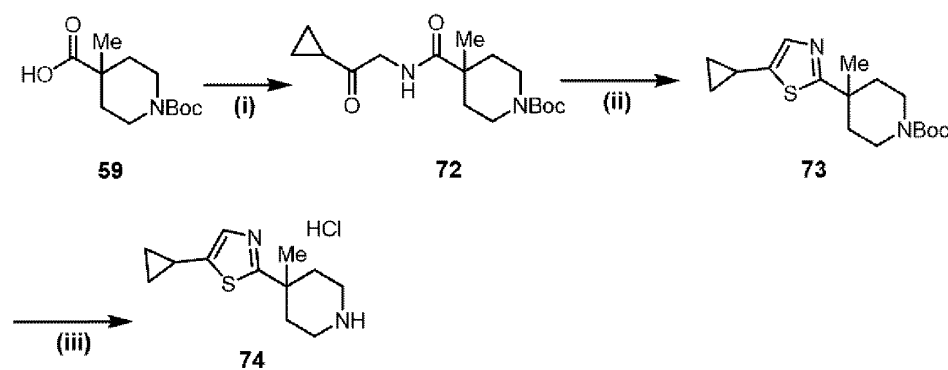
化合物 70 (92 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 71 (78 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 224/0.45

[0315] 参考例 25 :

4-(5-シクロプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-メチル
ピペリジン-塩酸塩

[化151]



[0316] 工程 (i) :

化合物 59 (718 mg) と 2-アミノ-1-シクロプロピルエタン-1-オン塩酸塩 (400 mg) を用いて、参考例 24 の工程 (i) と同様の方

法に従い、表題化合物 72 (796 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 325/0.83

[0317] 工程 (ii) :

化合物 72 (127 mg)、ピリジン (0.063 mL)、およびトルエン (3 mL) の混合物にローソン試薬 (205 mg) を加え、還流条件下 14 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 73 (76.3 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 323/1.43

[0318] 工程 (iii) :

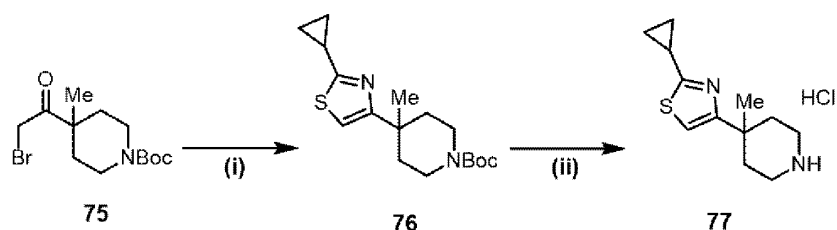
化合物 73 (77 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 74 (66.5 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 223/0.67

[0319] 参考例 26 :

4-(2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-イル)-4-メチル
ピペリジン-塩酸塩

[化152]



[0320] 工程 (i) :

化合物 75 (532 mg) とシクロプロパンカルボチオアミド (168 mg) のメタノール溶液 (6 mL) を加熱還流下で 2 時間半攪拌した。得られた混合物を室温まで放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 76（119mg）を得た。

[0321] 工程 (ii) :

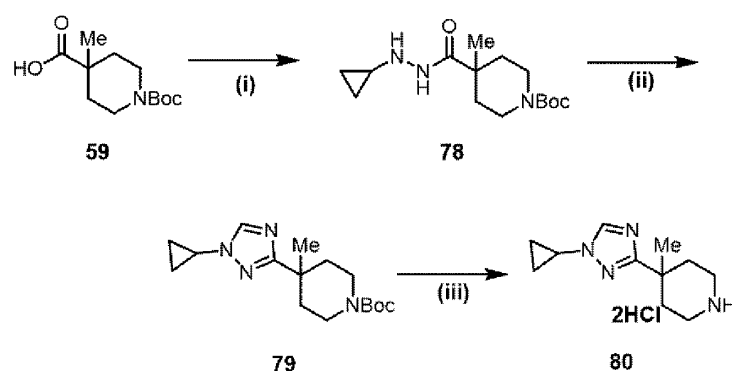
化合物 76（119mg）を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 77（137mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 223/0.572

[0322] 参考例 27 :

4-（1-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）
-4-メチルピペリジン二塩酸塩

[化153]



[0323] 工程 (i) :

化合物 59（611mg）とシクロプロピルヒドラジン塩酸塩（300mg）を用いて、参考例 24 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 78（648mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 298/0.80

[0324] 工程 (ii) :

化合物 78（374mg）、ギ酸アンモニウム（1.43g）およびオルトギ酸トリメチル（2.78mL）の混合物を 100℃ に加熱し攪拌を行った。反応終結後、反応液を濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 7

9 (163 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 307/0.89

[0325] 工程 (iii) :

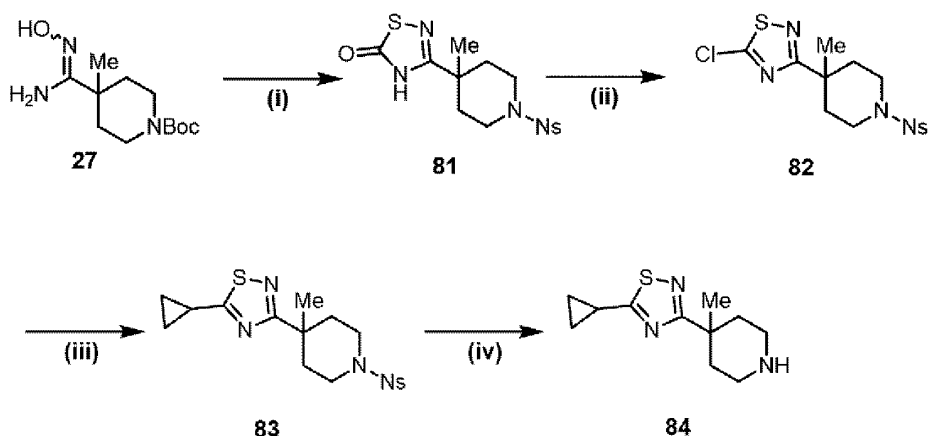
化合物 79 (144 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 80 (142 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 207/0.39

[0326] 参考例 28 :

4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン

[化154]



[0327] 工程 (i) :

化合物 27 (1.04 g) の THF 溶液 (15 mL) にチオカルボニルイミダゾール (0.864 mg) を氷冷下に加え室温にて攪拌した。原料消失後、反応液を 0℃ に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

得られた残渣を THF (15 mL) に溶解し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1.52 mL) を 0℃ で加え、攪拌しながら室温に昇温した。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製

した。

精製して得られた化合物のTHF溶液（15 mL）に塩化水素／ジオキサン溶液（4 M、5.05 mL）を0℃にて加え、室温に昇温し攪拌を行った。反応終結後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（15 mL）に溶解させた後、トリエチルアミン（3.38 mL）と2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（0.985 g）を加えて、室温下攪拌を行った。反応終結後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物81（627 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 385/0.93

[0328] 工程 (ii) :

化合物81（590 mg）、ピリジン（0.248 mL）およびトルエン（7 mL）の混合物に塩化ホスホリル（0.572 mL）を加えて加熱還流を行った。反応終結後、反応液を0℃に冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液の中に加え、ろ過した後酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物82（432 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 403/1.21

[0329] 工程 (iii) :

化合物82（210 mg）、臭化シクロプロピル亜鉛（II）（0.5 M、3.13 mL）およびTHF（2 mL）の混合物にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（30.1 mg）を加えて60℃で1.5時間攪拌を行った。反応終結後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物83（84 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 409/1.24

[0330] 工程 (iv) :

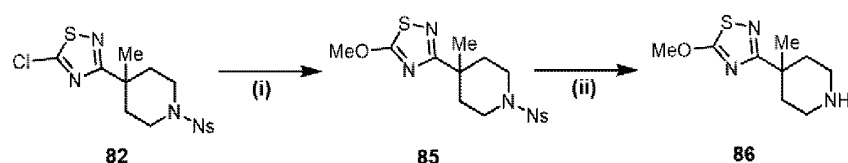
化合物 83 (71.4 mg)、1-ドデカンチオール (0.251 mL) およびアセトニトリル (3 mL) の混合物に炭酸カリウム (145 mg) を加えて 80℃ で攪拌を行った。反応終結後、反応液に水を加えてクロロホルム/メタノール (6/1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル→クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 84 (38 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 224/0.52

[0331] 参考例 29 :

4-(5-メトキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-4-メチルピペリジン

[化155]



[0332] 工程 (i) :

化合物 82 (119 mg) のメタノール溶液 (2 mL) にメトキシナトリウム (28%、285 mg) を加えて室温下攪拌した。反応終結後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出し、減圧濃縮して表題化合物 85 (97.1 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 399/1.18

[0333] 工程 (ii) :

化合物 85 (91.6 mg) を用いて、参考例 28 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 86 (14.9 mg) を得た。

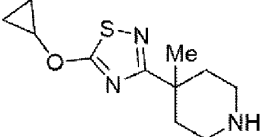
LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 214/0.48

[0334] 参考例 30 :

4-〔5-(シクロプロピルオキシ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル〕-4-メチルピペリジン

参考例29における工程(i)のメトキシナトリウムの代わりに、シクロプロピルアルコールと水素化ナトリウムを用いて、上記参考例29記載の方法に準じ、下記表に示す参考例30の化合物を合成した。

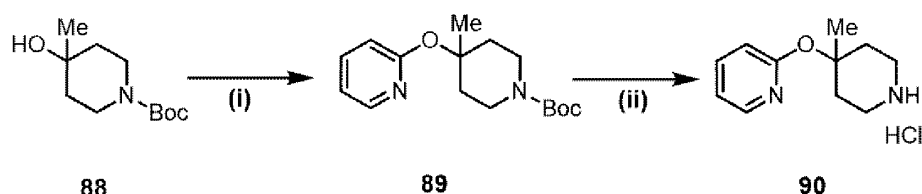
[表11]

参考例	化学構造式	機器分析データ
30		LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 240/0.56

[0335] 参考例31:

2-〔(4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ〕ピリジン-塩酸塩

[化156]



[0336] 工程(i):

化合物88(183mg)のDMF溶液(2mL)に水素化ナトリウム(55%, 48.2mg)を氷冷下加えて20分攪拌した。その後、2-フルオロピリジン(0.109mL)を加え室温にて攪拌した。反応終結後、0℃に冷却して水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物89(18mg)を得た。
LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 293/1.29

[0337] 工程(ii):

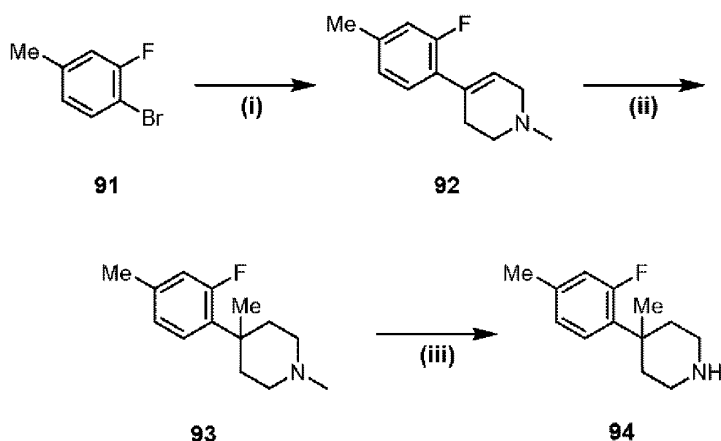
化合物89(14.7mg)を用いて、参考例2の工程(iv)と同様の方法に従い、表題化合物90(13.2mg)を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 193/0.48

[0338] 参考例 3 2 :

4 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - メチルピペリジン

[化157]



[0339] 工程 (i) :

化合物 9 1 (2 1 1 m g)、1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ
ピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (2 7 4 m g)、炭酸カリウム
(3 8 6 m g)、1, 2 - ジメトキシメタン (4 m L)、および水 (1 m L)
の混合物にジクロロ (1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)
パラジウム (4 5 . 6 m g) を室温下に加え、その後加熱還流を行った。反
応終結後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 9 2 (3 2 m
g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 206/0.51

[0340] 工程 (ii) :

化合物 9 2 (1 3 7 m g) の T H F 溶液 (3 m L) に n - ブチルリチウム
溶液 (1 . 5 7 M, 0 . 6 8 m L) を - 1 8 ° C にて加え、さらに反応液を -
5 0 ° C まで冷却した。ジメチル硫酸を反応液にゆっくり滴下し - 5 0 ° C にて
1 時間攪拌した。反応液にアンモニア水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣を得た。

得られた残渣をメタノール（3 mL）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（80 mg）を氷冷下加えた。反応終結後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 93（32 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 222/0.63

[0341] 工程 (iii) :

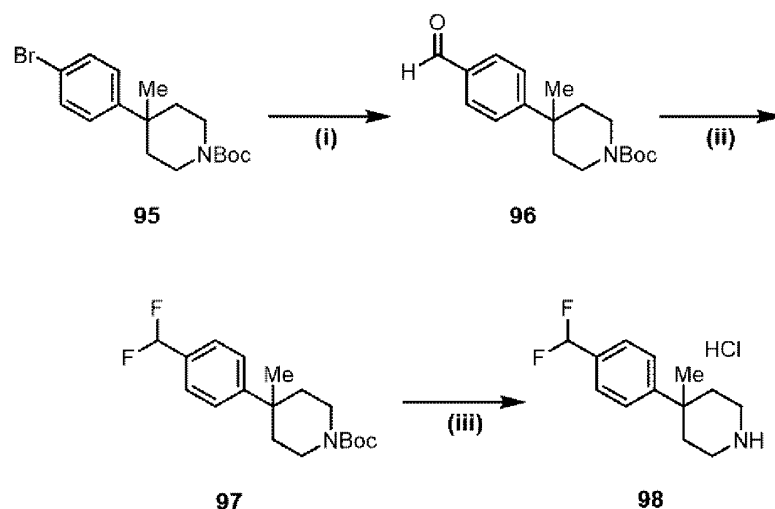
化合物 93（30.4 mg）の 1, 2-ジクロロエタン溶液（3 mL）にクロロギ酸 1-クロロエチル（0.045 mL）を室温下加え、加熱還流を行った。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムと水酸化ナトリウム水溶液を加え室温にて攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物 94（22 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 208/0.66

[0342] 参考例 33 :

4- [4- (ジフルオロメチル) フェニル] -4-メチルピペリジーン塩酸塩

[化158]



[0343] 工程 (i) :

化合物 95 (490 mg) の THF 溶液 (6 mL) に *n*-ブチルリチウム溶液 (1.57 M, 1.15 mL) を -78°C にて加え、30 分攪拌した。その後、反応液に DMF (0.535 mL) を加え、 0°C まで昇温した。反応終結後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 96 (256 mg) を得た。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^{+}/\text{Rt (min)}$: 304/1.10

[0344] 工程 (ii) :

化合物 96 (157 mg) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に Deoxo-Fluor (R) (0.285 mL) を氷冷下加え、その後室温にて攪拌した。反応終結後、反応液を氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液に加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 97 (110 mg) を得た。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^{+}/\text{Rt (min)}$: 326/1.20

[0345] 工程 (iii) :

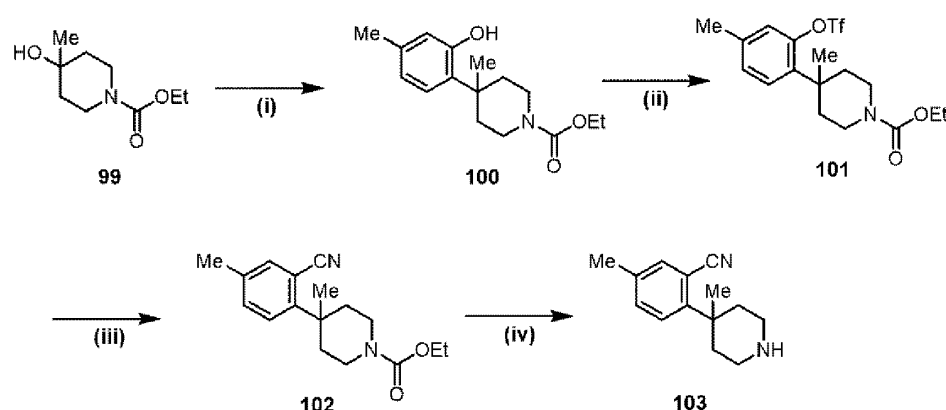
化合物 97 (104.8 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 98 (84.5 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 226/0.60

[0346] 参考例 34 :

5-メチル-2-(4-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル

[化159]



[0347] 工程 (i) :

化合物 99 (267 mg) と m -クレゾール (1.20 mL) の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸 (1.01 mL) を加え室温で攪拌した。反応終了後、反応液を 0℃ に冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液に加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 100 (388 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 278/1.01

[0348] 工程 (ii) :

化合物 100 (113 mg)、炭酸カリウム (169 mg)、および THF (4 mL) の混合物に N -フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (175 mg) を加えマイクロウェーブ照射下、120℃ にて加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 101（138 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 410/1.26

[0349] 工程 (iii) :

化合物 101（130 mg）とシアン化亜鉛（55.8 mg）を用いて、参考例 28 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 102（40.8 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 287/1.07

[0350] 工程 (iv) :

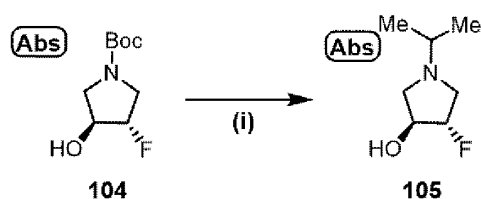
化合物 102（40 mg）の 2-プロパノール溶液（3 mL）に水酸化カリウム（78 mg）を室温下加えた後、マイクロウェーブ照射下 110℃にて攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルム／エタノール（4／1）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物 103（20.6 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 215/0.57

[0351] 参考例 35 :

(3S, 4S) - 4-フルオロ-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-オール

[化160]



工程 (i) :

化合物 104（500 mg）のクロロホルム溶液（2 mL）に塩化水素／1,4-ジオキサン（4 M、6 mL）を 0℃にて加え、室温に昇温して攪拌を行った。原料消失を確認後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロ

ロホルム（2 mL）に溶解し、アセトン（1.79 mL）、酢酸ナトリウム（200 mg）、およびトリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（1.03 g）を0℃にて加え室温に昇温して攪拌した。反応終結後、反応混合液に0℃下、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルム／メタノール（5／1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物105（348 mg）を得た。

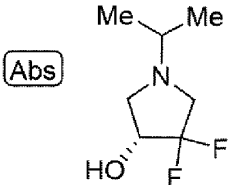
LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 148/0.17

[0352] 参考例36：

(3R)－4,4－ジフルオロ－1－（プロパン－2－イル）ピロリジン－3－オール

参考例35における工程(i)の化合物104の代わりに、対応する原料化合物を用いて、上記参考例35記載の方法に準じ、下記表に示す参考例36の化合物を合成した。

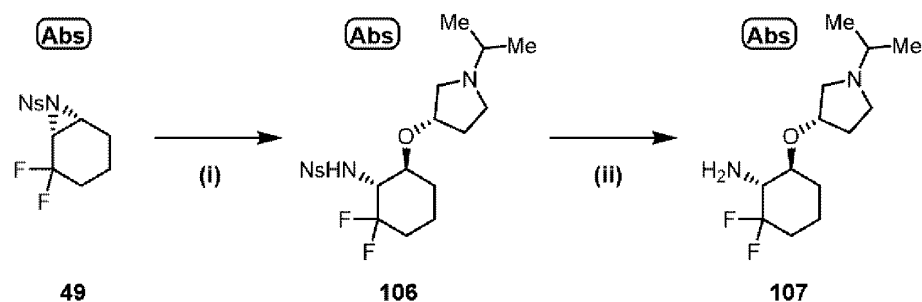
[表12]

参考例	化学構造式	機器分析データ
36		LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 166/0.19

[0353] 参考例37：

(1R, 6S)－2,2－ジフルオロ－6－{[(3S)－1－（プロパン－2－イル）ピロリジン－3－イル]オキシ}シクロヘキサン－1－アミン

[化161]



[0354] 工程 (i) :

化合物 49 (1.5 g)、(S)-1-イソプロピルピロリジン-3-オール (0.792 mg) および NMP (1 mL) の混合物を 150℃ で加熱攪拌した。原料消失を確認後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン)、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 106 (1.03 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 448/0.78

[0355] 工程 (ii) :

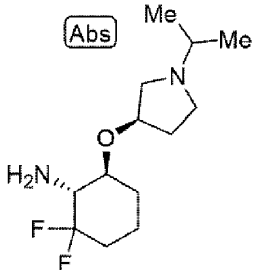
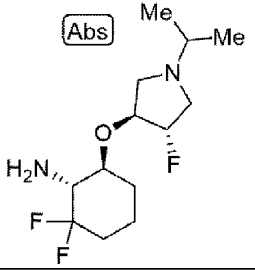
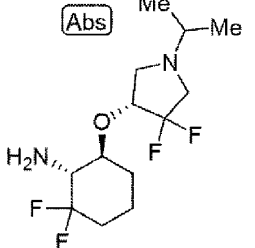
化合物 106 (100 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 107 (43 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 263/0.22

[0356] 参考例 38~40:

参考例 37 における工程 (i) の (S)-1-イソプロピルピロリジン-3-オール の代わりに、対応する原料化合物を用いて、上記参考例 37 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 38 の化合物を合成した。

[表13]

参考例	化学構造式	機器分析データ
38		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 263/0.151
39		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 281/0.18
40		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 299/0.35

[0357] 参考例38: (1R, 6S)-2,2-ジフルオロ-6- { [(3R)-1-(プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

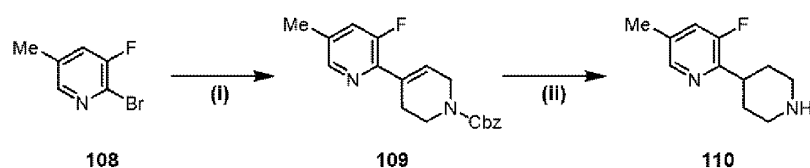
参考例39: (1R, 6S)-2,2-ジフルオロ-6- { [(3S, 4S)-4-フルオロ-1-(プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例40: (1R, 6S)-6- { [(3R)-4,4-ジフルオロ-1-(プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} -2,2-ジフルオロシクロヘキサン-1-アミン

[0358] 参考例41:

3-フルオロ-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) ピリジン

[化162]



[0359] 工程 (i) :

化合物 108 (72.4 mg) と 1-カルボベンゾキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて、参考例 32 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 109 (90.5 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 327/1.04 (Method C)

[0360] 工程 (ii) :

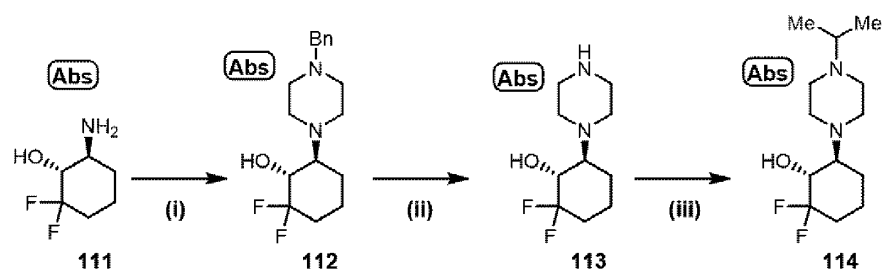
化合物 109 (88.0 mg) の酢酸エチル溶液 (1.5 mL) にパラジウム炭素 (88.0 mg) を加え、水素雰囲気下 8 時間攪拌をした。反応液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 110 (22.2 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 195/0.35 (Method C)

[0361] 参考例 42 :

(1R, 6S)-2,2-ジフルオロ-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサノール

[化163]



[0362] 工程 (i) :

化合物 111 (300 mg) と炭酸水素ナトリウム (634 mg) のエタ

ノール溶液（10 mL）にN-ベンジル-N,N-ビス（2-クロロエチル）アミン塩酸塩（586 mg）を加え、マイクロウェーブ照射下120℃にて加熱攪拌した。反応終結後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物112（398 mg）を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 311/0.46

[0363] 工程 (ii) :

化合物112（389 mg）を用いて、参考例2の工程(ii)と同様の方法に従い、表題化合物113（289 mg）を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 221/0.16

[0364] 工程 (iii) :

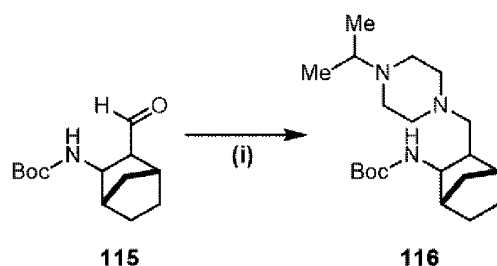
化合物113（389 mg）、アセトン（1.73 mL）、およびジクロロメタン（6 mL）の混合物に0℃下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（1.5 g）を加え室温に昇温して1.5時間攪拌した。反応混合液に0℃下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物114（255 mg）を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 263/0.36

[0365] 参考例43 :

tert-ブチル [(1S, 4R)-3-{[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]メチル}ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]カルバメート

[化164]



工程 (i) :

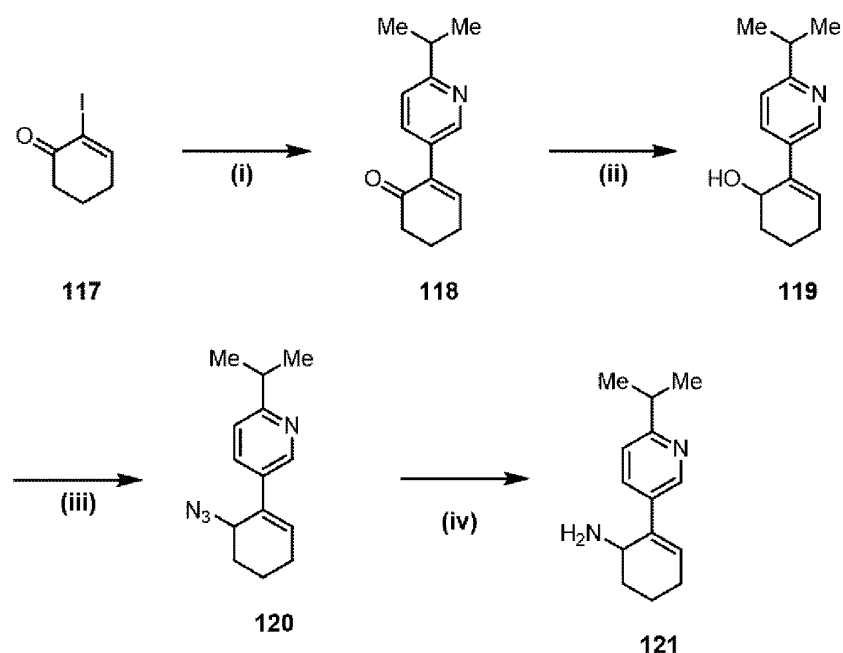
化合物 115 (239 mg)、1-イソプロピルアジリジン (128 mg)、酢酸 (0.086 mL)、および THF (2.5 mL) の混合物に室温下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム (635 mg) を加えそのままの温度で 3 時間攪拌した。反応混合液に 0℃ 下、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 116 (310 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 352/1.35 (Method B)

[0366] 参考例 44 :

rac-2-[6-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]シクロヘキサ-2-エン-1-アミン

[化165]



[0367] 工程 (i) :

化合物 117 (350 mg)、6-イソプロピルピリジン-3-イルボロン酸 (273 mg)、炭酸セシウム (1.28 g)、1,4-ジオキサン (5 mL)、および水 (1 mL) の混合物に室温下、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (129 mg) を加え 90℃ で 3 時間攪拌した。反応混合液に 0℃ 下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 118 (168 mg) を得た。

[0368] 工程 (ii) ~ 工程 (iv) :

化合物 118 (68.2 mg) を用いて、参考例 13 の工程 (i) ~ (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 121 (29.7 mg) を得た。

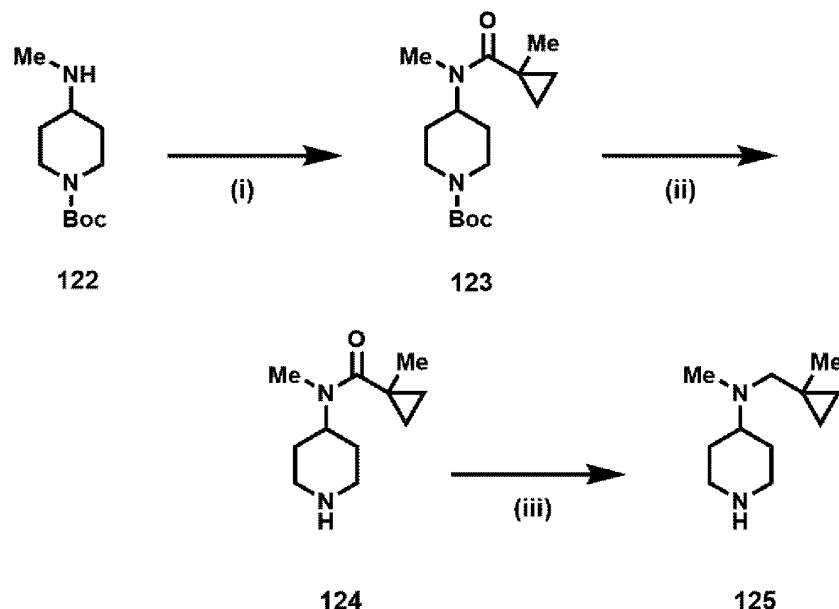
LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 217/0.39

[0369] 参考例 45 :

N-メチル-N-[(1-メチルシクロプロピル)メチル]ピペリジン-4

ーアミン

[化166]



[0370] 工程 (i) :

tert-ブチル 4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (584 mg) と 1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (300 mg)、トリエチルアミン (0.76 ml) の DMF 溶液 (4 ml) に HATU (1.24 g) を加え反応液を室温下攪拌した。反応終結後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 123 (926 mg) を得た。

[0371] 工程 (ii) :

化合物 123 (806 mg) のクロロホルム溶液 (4.5 ml) に塩酸 (CPME 溶液、5 M、2.7 ml) を 0℃ で加え反応液を室温まで昇温して攪拌した。反応終結後、反応混合液を減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 124 (477 mg) を得た。

[0372] 工程 (iii) :

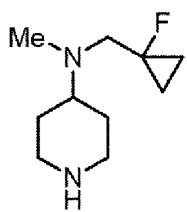
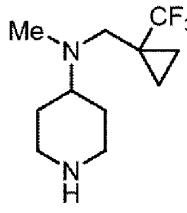
化合物 1 2 4 (4 1 3 m g) を用いて、参考例 2 2 の工程 (i i) と同様の方法に従い、表題化合物 1 2 5 (2 0 3 m g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 183/0.15

[0373] 参考例 4 6 ~ 4 7

参考例 4 5 における工程 (i) の 1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに対応する原料化合物を用いて、上記参考例 4 5 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 4 6 ~ 4 7 の化合物を合成した。

[表14]

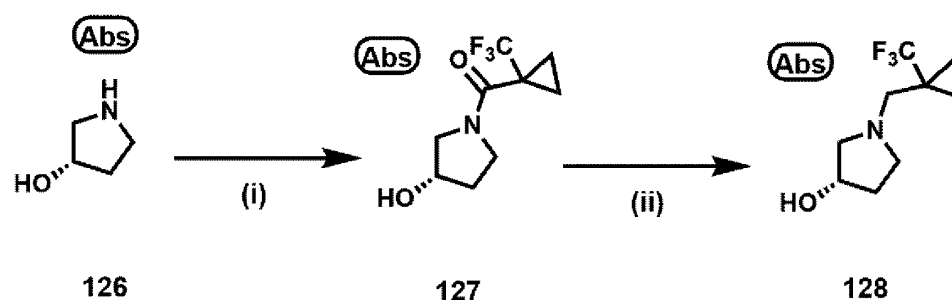
参考例	化学構造式	機器分析データ
46		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 187/0.14
47		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 237/0.19

[0374] 参考例 4 6 : N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -N-メチル
ピペリジン-4-アミン

参考例 4 7 : N-メチル-N- { [1- (トリフルオロメチル) シクロプロ
ピル] メチル} ピペリジン-4-アミン

[0375] 参考例 4 8 : (3 S) - 1- { [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピ
ル] メチル} ピロリジン-3-オール

[化167]



[0376] 工程 (i) :

(S)-3-ピロリジノール (103 mg) と 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (200 mg) を用いて、参考例 45 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 127 (196 mg) を得た。

[0377] 工程 (ii) :

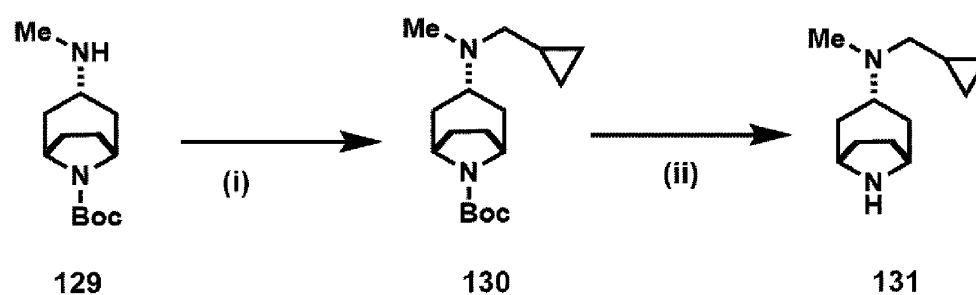
化合物 127 (184 mg) を用いて、参考例 45 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 128 (87.2 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 210/0.30

[0378] 参考例 49 :

(1R, 3s, 5S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン

[化168]



[0379] 工程 (i) :

化合物 129 (146 mg) とシクロプロパンカルボアルデヒド (170 mg) を用いて、参考例 42 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 130 (178 mg) を得た。

[0380] 工程 (ii) :

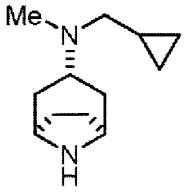
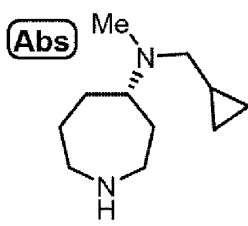
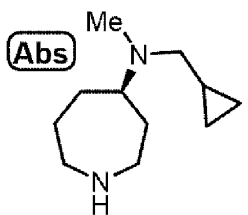
化合物 130 (166 mg) を用いて、参考例 45 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 131 (106 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 195/0.14

参考例 50～52

参考例 49 における工程 (i) の化合物 129 の代わりに対応する原料化合物を用いて、上記参考例 49 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 50～52 の化合物を合成した。

[表15]

参考例	化学構造式	機器分析データ
50		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 195/0.14
51		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 183/0.14
52		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 183/0.14

[0381] 参考例 50 : (1 R, 3 r, 5 S) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - アミン

参考例 51 : (4 S) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルアゼパ - ン - 4 - アミン

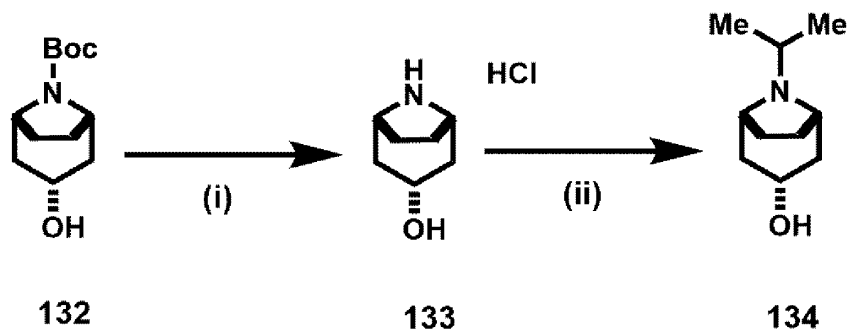
参考例 52 : (4 R) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルアゼパ

ン-4-アミン

[0382] 参考例 5 3 :

(1 R, 3 s, 5 S) - 8 - (プロパン-2-イル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オール

[化169]



[0383] 工程 (i) :

化合物 1 3 2 (3 g) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物を得た。

工程 (ii) :

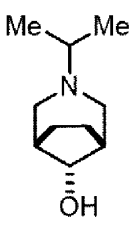
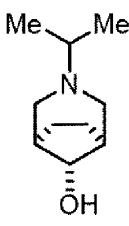
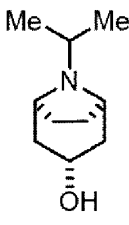
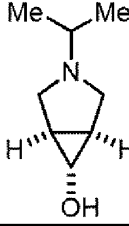
化合物 1 3 3 とアセトン (1. 3 g) を用いて、参考例 4 2 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 1 3 4 (1. 9 8 g) を得た。

LCMS: [M+H]⁺/Rt (min): 170/0.15

[0384] 参考例 5 4 ~ 5 7

参考例 5 3 における工程 (i) の化合物 1 3 2 の代わりに対応する原料化合物を用いて、上記参考例 5 3 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 5 4 ~ 5 7 の化合物を合成した。

[表16]

参考例	化学構造式	機器分析データ
54		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 170/0.25
55		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 170/0.15
56		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 170/0.24
57		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 142/0.15

[0385] 参考例54: (1R, 5S, 8r) - 3 - (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-オール

参考例55: (1R, 5S, 8s) - 3 - (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-オール

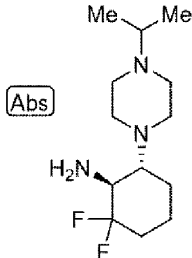
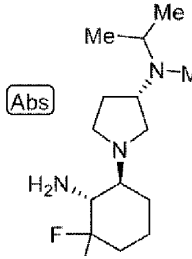
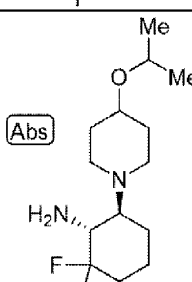
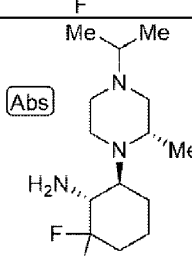
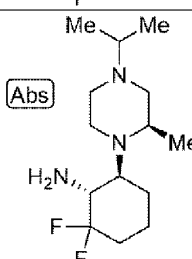
参考例56: (1R, 3r, 5S) - 8 - (プロパン-2-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オール

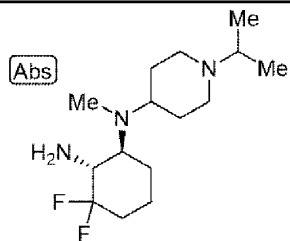
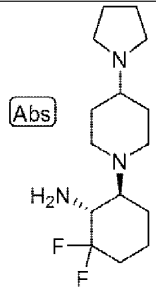
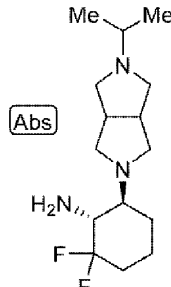
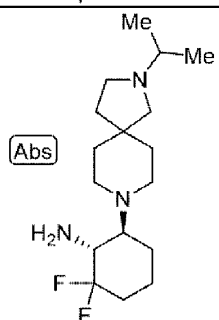
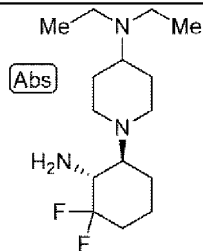
参考例57: (1R, 5S, 6s) - 3 - (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-オール

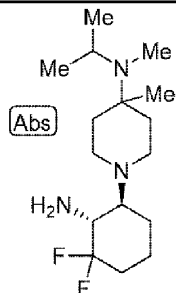
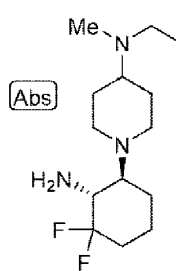
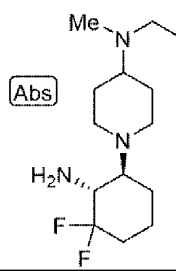
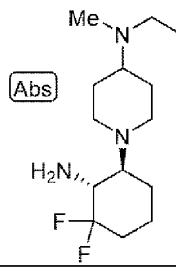
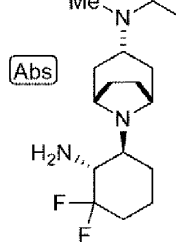
[0386] 参考例58~79

参考例 18 における工程 (ii) の 1-イソプロピルピペラジンの代わりに対応する原料化合物を用いて、上記参考例 18 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 58～79 の化合物を合成した。

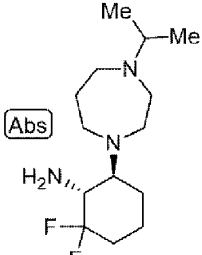
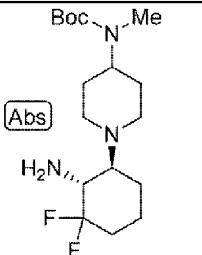
[表17]

参考例	化学構造式	機器分析データ
58	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 2 62/0.17
59	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 2 76/0.28
60	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 2 77/0.55
61	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 2 76/0.20
62	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 2 76/0.20

63	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 290/0.24
64	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 288/0.31
65	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 288/0.32
66	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 316/0.35
67	(Abs) 	LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 290/0.38

68	 (Abs)	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 3 04/0. 32
69	 (Abs)	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 3 16/0. 36
70	 (Abs)	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 3 20/0. 36
71	 (Abs)	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 3 70/0. 48
72	 (Abs)	LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 3 28/0. 51

73	(Abs) LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 3 28/0.39
74	(Abs) LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 3 16/0.49
75	(Abs) LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 3 16/0.46
76	(Abs) LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 2 62/0.15
77	(Abs) LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 2 74/0.15

78		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 276/0.24
79		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 348/0.66

[0387] 参考例 58 : (1 S, 6 R) - 2, 2-ジフルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン

参考例 59 : (3 S) - 1- [(1 S, 2 R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N-メチル-N- (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-アミン

参考例 60 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- {4- [(プロパン-2-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 61 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [(2 S) - 2-メチル-4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン

参考例 62 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- [(2 R) - 2-メチル-4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン

参考例 63 : (1 S, 2 R) - 3, 3-ジフルオロ-N¹-メチル-N¹- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] シクロヘキサン-1, 2-ジアミン

参考例64：(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン

参考例65：(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[5-(プロパン-2-イル) ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c] ピロール-2(1H)-イル] シクロヘキサン-1-アミン

参考例66：(1R, 6S) - 2, 2-ジフルオロ-6-[2-(プロパン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5] デカン-8-イル] シクロヘキサン-1-アミン

参考例67：1-[(1S, 2R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N, N-ジエチルピペリジン-4-アミン

参考例68：1-[(1S, 2R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N, 4-ジメチル-N-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-アミン

参考例69：1-[(1S, 2R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N-メチル-N-[(1-メチルシクロプロピル) メチル] ピペリジン-4-アミン

参考例70：1-[(1S, 2R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N-[(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -N-メチルピペリジン-4-アミン

参考例71：1-[(1S, 2R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N-メチル-N-{ [1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} ピペリジン-4-アミン

参考例72：(1R, 3R, 5S) - 8-[(1S, 2R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-アミン

参考例73：(1R, 3S, 5S) - 8-[(1S, 2R) - 2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル] -N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-アミン

参考例 74 : (4 S) - 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルアゼパン - 4 - アミン

参考例 75 : (4 R) - 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルアゼパン - 4 - アミン

参考例 76 : 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン

参考例 77 : 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルアゼチジン - 3 - アミン

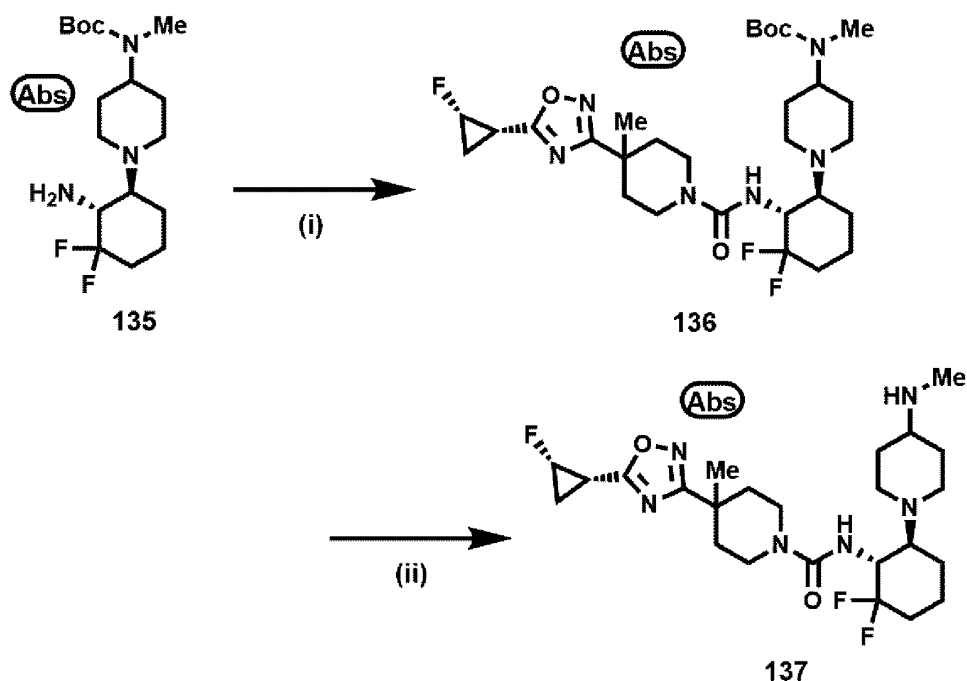
参考例 78 : (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル] シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 79 : tert - ブチル { 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] ピペリジン - 4 - イル } メチルカルバメート

[0388] 参考例 80 :

N - { (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 4 - { 5 - [(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

[化170]



[0389] 工程 (i) :

参考例 79 の化合物 (2.61 g) を用いて、実施例 19 と同様の方法に従い、表題化合物 136 (2.92 g) を得た。

[0390] 工程 (ii) :

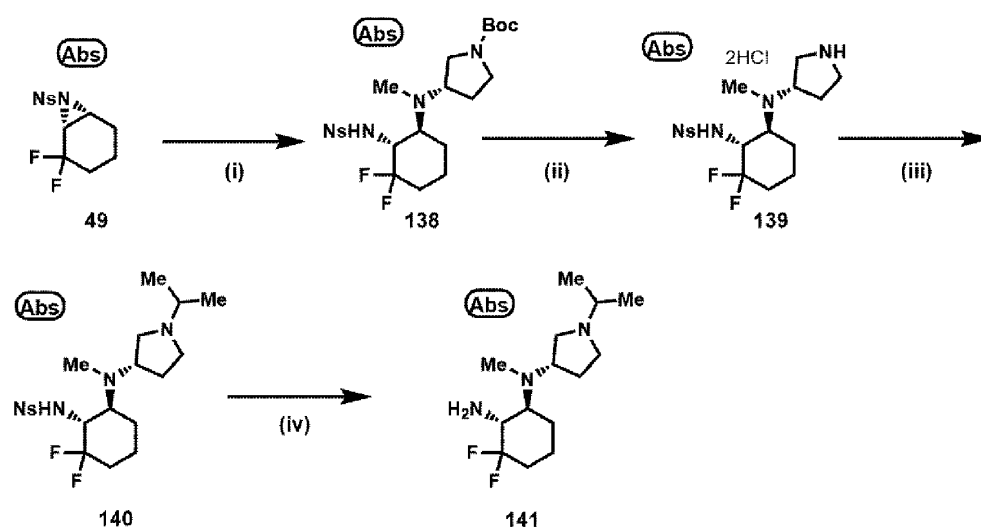
化合物 136 (2.92 g) のトルエン溶液 (24 ml) に TFA (5.56 g) を加え、室温下 3.5 時間攪拌を行った。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出を行い、有機層を濃縮して表題化合物 137 (2.38 g) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 499/0.49 (Method C)

[0391] 参考例 81 :

(1S, 2R) - 3, 3 - ジフルオロ - N' - メチル - N' - [(3S) - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン

[化171]



[0392] 工程 (i) :

参考例 18 における工程 (ii) の 1-イソプロピルピペラジンの代わりに *tert*-ブチル (3*S*)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 18 の工程 (ii) に記載の方法に従って化合物 138 (2.61 g) を合成した。

[0393] 工程 (ii) :

化合物 138 (2.61 g) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 139 (2.59 g) を得た。

[0394] 工程 (iii) :

化合物 139 (2.59 g) とアセトン (3.87 ml) を用いて、参考例 42 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 140 (1.97 g) を得た。

[0395] 工程 (iv) :

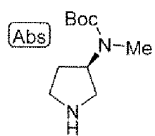
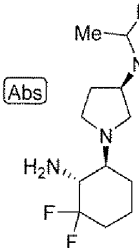
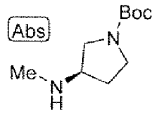
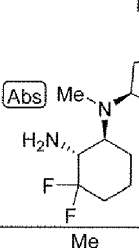
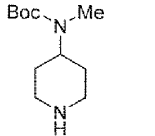
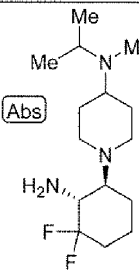
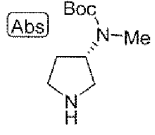
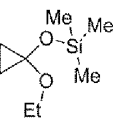
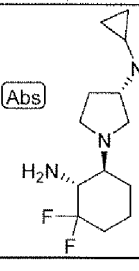
化合物 140 (1.97 g) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 141 (925 mg) を得た。

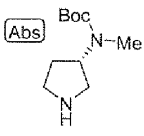
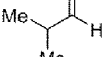
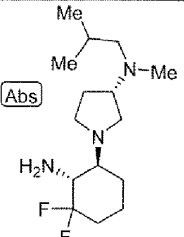
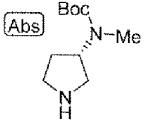
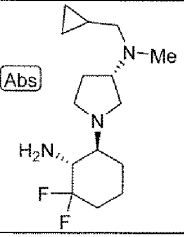
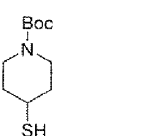
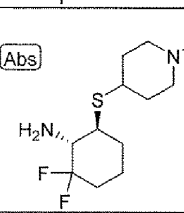
LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min):276/0.15

[0396] 参考例 82 ~ 88

参考例 81 の工程 (i) における *tert*-ブチル (3*S*)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート の代わりにそれぞれ対応する原料 (原料 A) を用いて、及び工程 (iii) のアセトンの代わりにそれぞれ対応する原料化合物 (原料 B) を用いて、上記参考例 81 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 82～88 の化合物を合成した。

[表18]

参考例	原料 A	原料 B	化学構造式	機器分析データ
82				LCMS: [M+H] ⁺ /R t (min): 276/0. 28
83				LCMS: [M+H] ⁺ /R t (min): 276/0. 16
84				LCMS: [M+H] ⁺ /R t (min): 290/0. 34
85				LCMS: [M+H] ⁺ /R t (min): 274/0. 30

86				LCMS: [M+H] ⁺ /R t (min): 290/0. 37
87				LCMS: [M+H] ⁺ /R t (min): 288/0. 36
88				LCMS: [M+H] ⁺ /R t (min): 293/0. 33

[0397] 参考例 82 : (3R) - 1 - [(1S, 2R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - アミン

参考例 83 : (1S, 2R) - 3, 3 - ジフルオロ - N¹ - メチル - N¹ - [(3R) - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン

参考例 84 : 1 - [(1S, 2R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

参考例 85 : (3S) - 1 - [(1S, 2R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - シクロプロピル - N - メチルピロリジン - 3 - アミン

参考例 86 : (3S) - 1 - [(1S, 2R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] - N - メチル - N - (2 - メチルプロピル) ピロリ

ジン-3-アミン

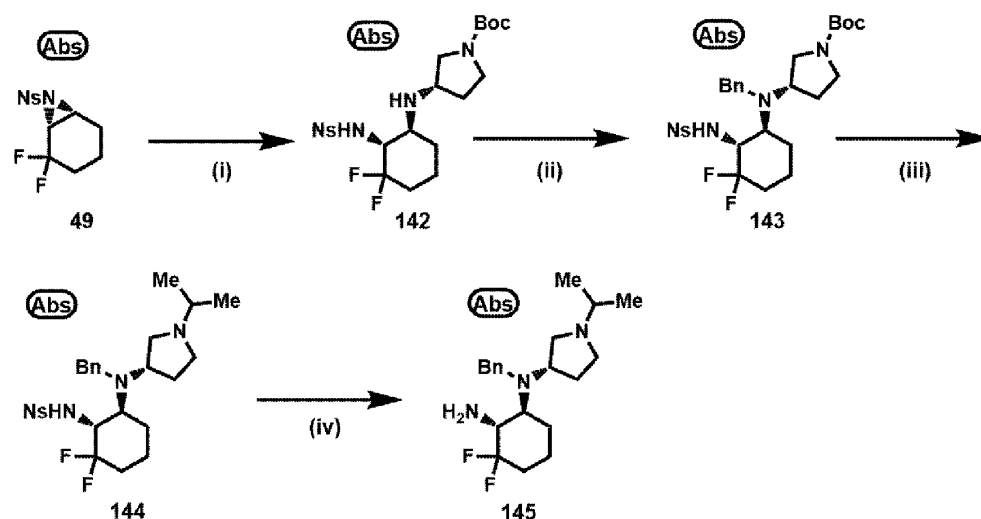
参考例 87 : (3S)-1-[(1S, 2R)-2-アミノ-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル]-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルピロリジン-3-アミン

参考例 88 : (1S, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6-{[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]スルファニル}シクロヘキサン-1-アミン

[0398] 参考例 89 :

(1S, 2R)-N¹-ベンジル-3, 3-ジフルオロ-N¹-[(3S)-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]シクロヘキサン-1, 2-ジアミン

[化172]



[0399] 工程 (i) :

参考例 18における工程 (ii) の1-イソプロピルピペラジンの代わりにtert-ブチル (3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、参考例 18の工程 (ii) に記載の方法に従って化合物 142 (2.19 g) を合成した。

[0400] 工程 (ii) :

化合物 142 (990 mg) とベンズアルデヒド (312 mg) を用いて、参考例 42 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 143 (240 mg) を得た。

[0401] 工程 (iii) :

化合物 143 (235 mg) を用いて、参考例 81 の工程 (ii) および工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 144 (161 mg) を得た。

[0402] 工程 (iv) :

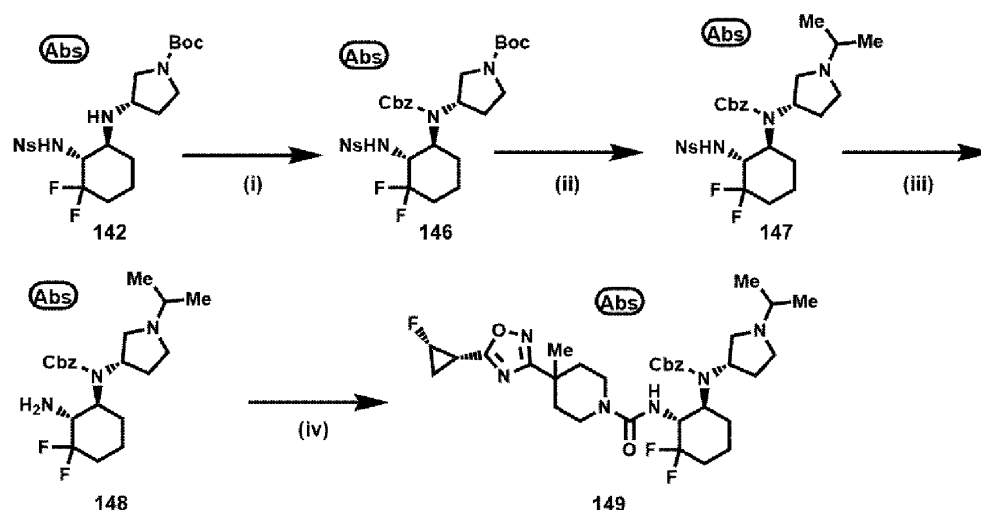
化合物 144 (158 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 145 (87.4 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 352/0.42 (Method C)

[0403] 参考例 90 :

ベンジル { (1S, 2R) - 3, 3-ジフルオロ-2- [(4- {5- [(1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} - 4-メチルピペリジン-1-カルボニル) アミノ] シクロヘキシル} [(3S) - 1- (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート

[化173]



[0404] 工程 (i) :

化合物 142 (680 mg) のジオキサン/水混合溶液 (10 ml / 3.

3 ml) にクロロギ酸ベンジル (345 mg) と酢酸ナトリウム (116 mg) を 0℃ で加えた後、反応液を 2 時間加熱還流した。反応終結後、クロロホルムで抽出を行い、有機層を濃縮して表題化合物 146 (530 mg) を得た。

[0405] 工程 (ii) :

化合物 146 (530 mg) を用いて、参考例 81 の工程 (ii) および工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 147 (256 mg) を得た。

[0406] 工程 (iii) :

化合物 147 (254 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 148 (137 mg) を得た。

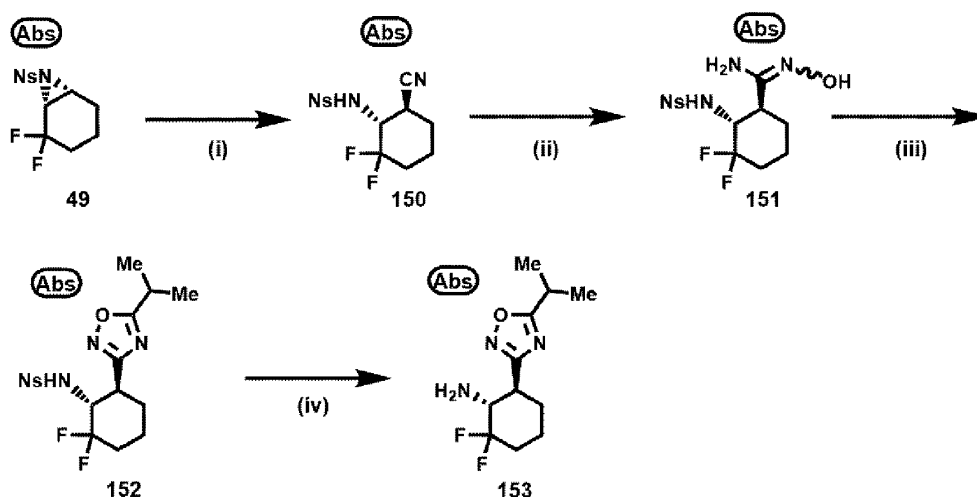
[0407] 工程 (iv) :

化合物 148 (135 mg) を用いて、実施例 19 と同様の方法に従い、表題化合物 149 (175 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 647/0.79 (Method C)

[0408] 参考例 91 :

(1R, 6S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] シクロヘキサン - 1 - アミン
[化174]



[0409] 工程 (i) :

化合物 49 (2.01 g) のアセトニトリル溶液 (12.6 ml) にシア
ン化ナトリウム (495 mg) と過塩素酸リチウム (67 mg) を加えた反
応液を 3 時間加熱還流した。反応終結後、反応混合液に水を加え酢酸エチル
で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精
製し、表題化合物 150 (2.05 g) を得た。

[0410] 工程 (ii) :

化合物 150 (2.04 g) を用いて、参考例 8 の工程 (i) と同様の方法
に従い、表題化合物 151 (1.88 g) を得た。

[0411] 工程 (iii) :

化合物 151 (200 mg) とイソ酪酸 (53.6 mg) を用いて、参考
例 8 の工程 (ii) および工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 152
(89.7 mg) を得た。

[0412] 工程 (iv) :

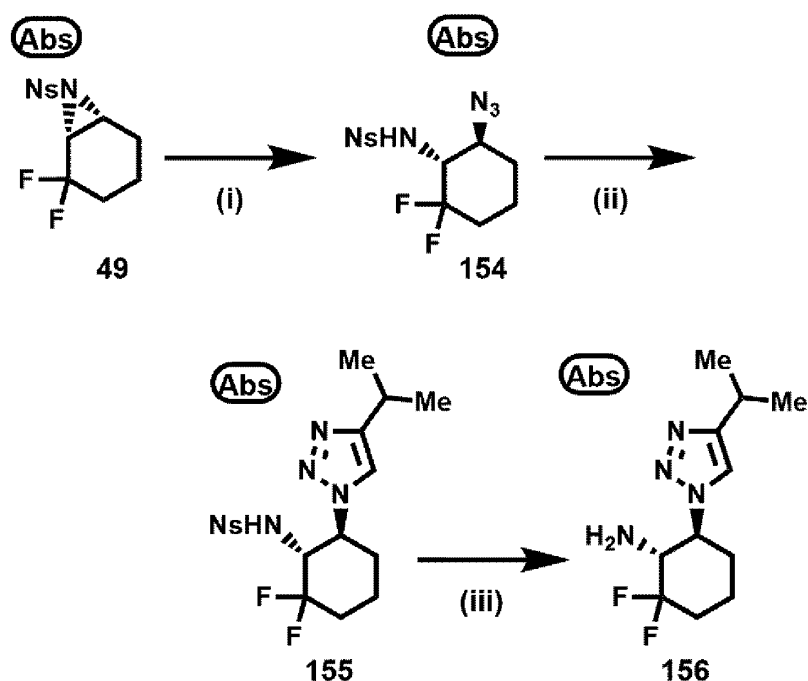
化合物 152 (87.7 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様
の方法に従い、表題化合物 153 (41.5 mg) を得た。

LCMS: [M+H]⁺/R_t (min): 246/0.37 (Method C)

[0413] 参考例 92 :

(1R, 6S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル)
- 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] シクロヘキサン - 1 - アミ
ン

[化175]



[0414] 工程 (i) :

化合物 49 (1.6 g) のアセトニトリル／水混合溶液 (23 ml / 2.5 ml) にアジ化ナトリウム (490 mg) を加えた後、反応液を 1.5 時間 70℃ に加熱した。反応終結後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、表題化合物 154 (1.78 g) を得た。

[0415] 工程 (ii) :

化合物 154 (550 mg) のメタノール／THF 混合溶液 (11.4 ml / 2.3 ml / 4 ml) にアスコルビン酸ナトリウム (30.2 mg)、トリス(2-ベンゾイミダゾリルメチル)アミン (46.5 mg) および 3-メチルブター１-イン (156 mg) を加えた。その後硫酸銅 (18.2 mg) の水溶液 (3.8 ml) を反応液に加え、反応液を室温にて攪拌した。反応終結後、反応混合液をセライトろ過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 155（353 mg）を得た。

[0416] 工程 (iii) :

化合物 155（353 mg）を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 156（168 mg）を得た。

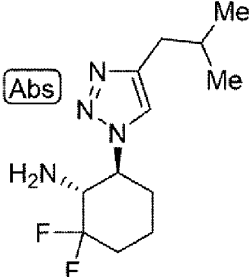
LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min):245/0.42

[0417] 参考例 93 :

(1R, 6S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [4 - (2 - メチルプロピル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 92 における工程 (ii) の 3 - メチルブター 1 - インの代わりに、4 - メチルペンター 1 - インを用いて、上記参考例 92 の記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 93 の化合物を合成した。

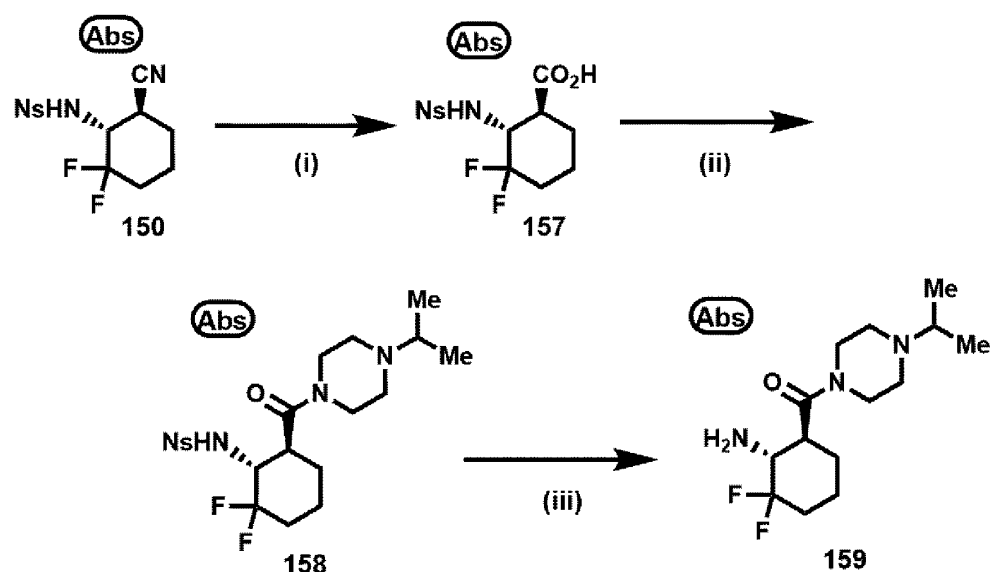
[表19]

参考例	化学構造式	機器分析データ
93		LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min):259/0.51

[0418] 参考例 94 :

[(1S, 2R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル] [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン

[化176]



[0419] 工程 (i) :

化合物 150 (555 mg) の DMSO 溶液 (6 ml) に塩酸水溶液 (9 ml) を加えた反応液を 120℃ に加熱した。反応終結後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物 157 (600 mg) を得た。

[0420] 工程 (ii) :

化合物 157 (476 mg) の DMF 溶液 (1.5 ml) に 1-イソプロピルピペラジン (234 mg) とトリエチルアミン (308 mg)、HATU (753 mg) を加え、反応液を室温にて攪拌した。反応終結後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 158 (610 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 475/0.59

[0421] 工程 (iii) :

化合物 158 (605 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の

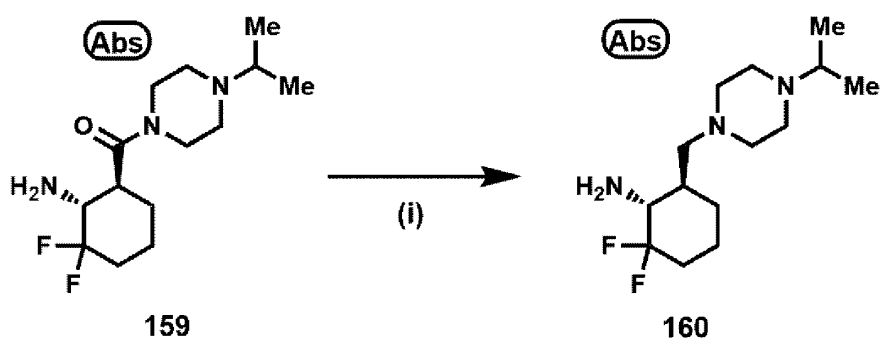
方法に従い、表題化合物 159 (180 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 290/0.16

[0422] 参考例 95 :

(1R, 6R) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [4 - (プロパン - 2 - イル)
) ピペラジン - 1 - イル] メチル} シクロヘキサン - 1 - アミン

[化177]



[0423] 工程 (i) :

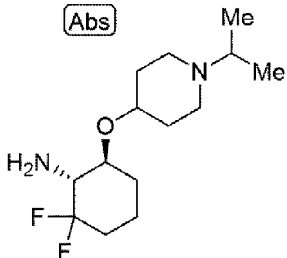
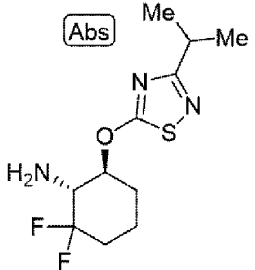
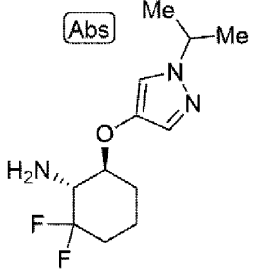
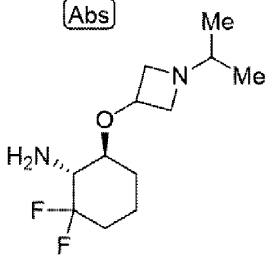
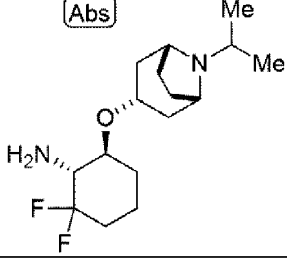
化合物 159 (171 mg) を用いて、参考例 22 の工程 (ii) と同様の
方法に従い、表題化合物 160 (112 mg) を得た。

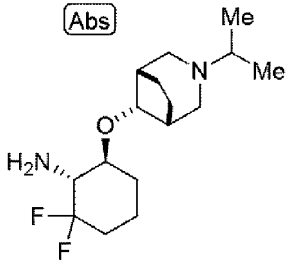
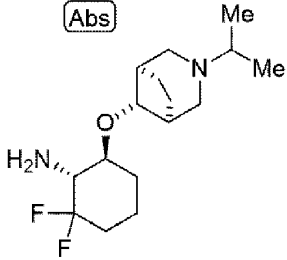
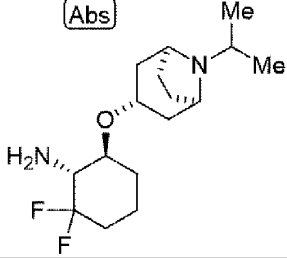
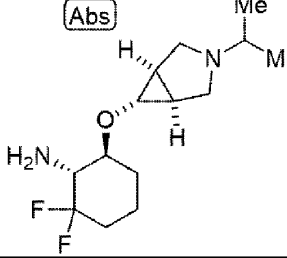
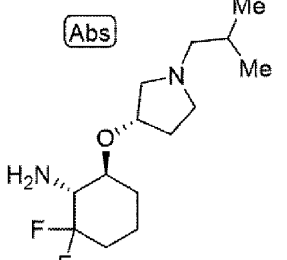
LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 276/0.24

[0424] 参考例 96 ~ 114 :

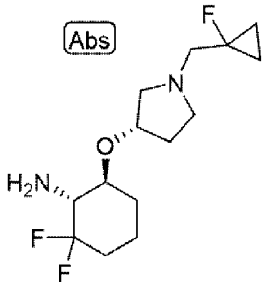
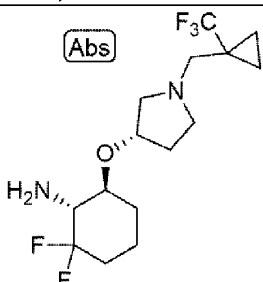
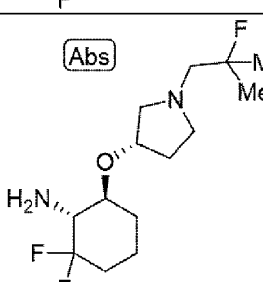
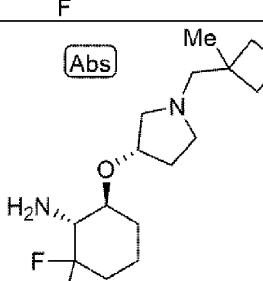
参考例 37 における工程 (i) の (S) - 1 - イソプロピルピロリジン - 3
- オールの代わりに、対応する原料化合物を用いて、上記参考例 37 記載の
方法に準じ、下記表に示す参考例の化合物を合成した。

[表20]

参考例	化学構造式	機器分析データ
96	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 277/0.30
97	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 278/0.57
98	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 260/0.45
99	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 249/0.16
100	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 303/0.32

101	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 3 03/0. 33
102	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 3 03/0. 31
103	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 3 03/0. 32
104	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 2 75/0. 43
105	(Abs) 	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 2 77/0. 38

106	(Abs) <chem>CC(C)N[C@@H](CO)O[C@H]1C(F)(F)CNC1</chem>	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 293/0.36
107	(Abs) <chem>CC(C)N1CC[C@H](C)CC1O[C@H]2C(F)(F)CNC2</chem>	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 291/0.16 (Method C)
108	(Abs) <chem>C1CCN(C1)CC2(CCC2)O[C@H]3C(F)(F)CNC3</chem>	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 275/0.49
109	(Abs) <chem>CC(C)(C)C(C)N1CC[C@H](O1)O[C@H]2C(F)(F)CNC2</chem>	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 291/0.20 (Method C)
110	(Abs) <chem>C1CCN(C1)CC2(CCC2)O[C@H]3C(F)(F)CNC3</chem>	LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min) : 289/0.32

111		LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 293/0.26
112		LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 343/0.37
113		LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 295/0.37
114		LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 305/0.15

[0425] 参考例 96 : (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 97 : (1 R, 6 S) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - { [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 98 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [1- (プロパン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 99 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [1- (プロパン-2-イル) アゼチジン-3-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 100 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(1 R, 3 s, 5 S) - 8- (プロパン-2-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 101 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(1 R, 5 S, 8 r) - 3- (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 102 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(1 R, 5 S, 8 s) - 3- (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 103 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(1 R, 3 r, 5 S) - 8- (プロパン-2-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 104 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(1 R, 5 S, 6 s) - 3- (プロパン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 105 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(3 S) - 1- (2-メチルプロピル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 106 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [(3 R, 4 R) - 4-メトキシ-1- (プロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

参考例 107 : (1 R, 6 S) - 2, 2-ジフルオロ-6- { [4-メチル

－１－（プロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル］オキシ）シクロヘキサン－１－アミン

参考例１０８：（１Ｒ，６Ｓ）－６－{〔（３Ｓ）－１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－イル］オキシ}－２，２－ジフルオロシクロヘキサン－１－アミン

参考例１０９：（１Ｒ，６Ｓ）－６－{〔（３Ｓ）－１－（２，２－ジメチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ}－２，２－ジフルオロシクロヘキサン－１－アミン

参考例１１０：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（{（３Ｓ）－１－〔（１－メチルシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル}オキシ）シクロヘキサン－１－アミン

参考例１１１：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（{（３Ｓ）－１－〔（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル}オキシ）シクロヘキサン－１－アミン

参考例１１２：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－{〔（３Ｓ）－１－{〔１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メチル}ピロリジン－３－イル］オキシ}シクロヘキサン－１－アミン

参考例１１３：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－{〔（３Ｓ）－１－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ}シクロヘキサン－１－アミン

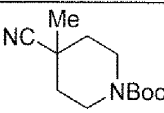
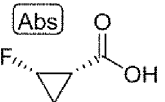
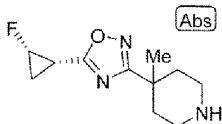
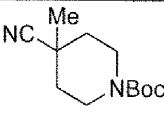
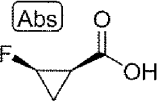
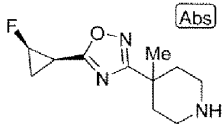
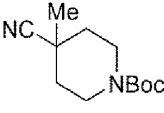
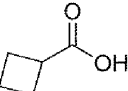
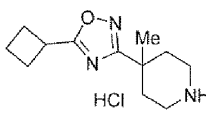
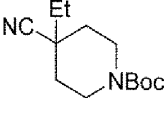
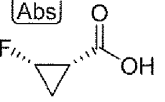
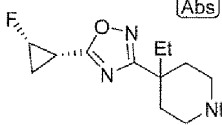
参考例１１４：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（{（３Ｓ）－１－〔（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］ピロリジン－３－イル}オキシ）シクロヘキサン－１－アミン

[0426] 参考例 115～118

参考例 8 における工程 (i) における化合物 26 の代わりにそれぞれ対応する原料（原料 A）を用いて、及び工程 (iii) のシクロプロパンカルボン酸の代わりにそれぞれ対応する原料化合物（原料 B）を用いて、上記参考例 8 記載の方法と同様に、下記表に示す参考例 115～118 の化合物を合成した

。

[表21]

参考例	原料 A	原料 B	化学構造式	機器分析データ
115				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 226/0.29 (Method C)
116				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 226/0.29 (Method C)
117				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 222/0.43 (Method C)
118				LCMS: [M+H] ⁺ /Rt (min): 240/0.39 (Method C)

[0427] 参考例 115 : 4- {5- [(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]

-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン

参考例 116 : 4- {5- [(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]

-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} -4-メチルピペリジン

参考例 117 : 4- (5-シクロブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-

3-イル) -4-メチルピペリジン-塩酸塩

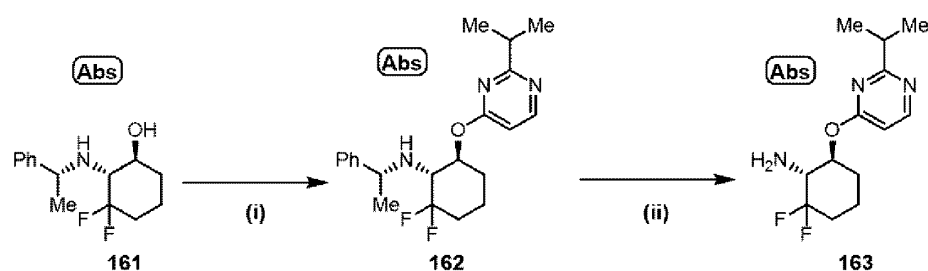
参考例 118 : 4-エチル-4- {5- [(1S, 2S)-2-フルオロシ

クロプロピル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン

[0428] 参考例 119 :

(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-6- { [2- (プロパン-2-イル)
ピリミジン-4-イル] オキシ} シクロヘキサン-1-アミン

[化178]



[0429] 工程 (i) :

文献既知の化合物 161 (148 mg) の THF 溶液 (3 mL) に水素化ナトリウム (55%, 30 mg) を 0℃ で加えた後、4-クロロ-2-(プロパン-2-イル)ピリミジンを加え、反応液を室温まで昇温して攪拌した。反応終結後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 162 (209 mg) を得た。

[0430] 工程 (ii) :

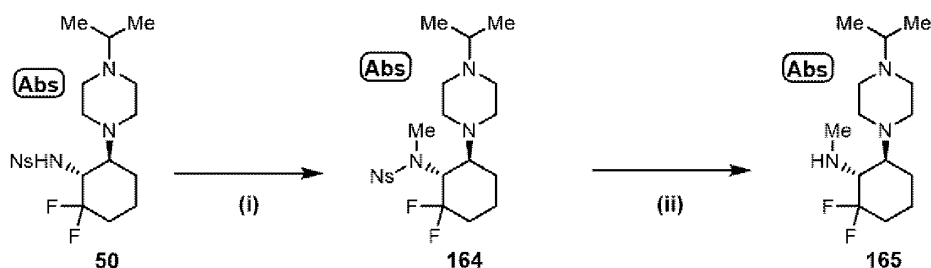
化合物 162 (113 mg) の酢酸エチル溶液 (2 mL) に室温下、水酸化パラジウム (17 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応終結を LC-MS にて確認後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 163 (33.5 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 272/0.47

[0431] 参考例 120 :

(1R, 6S)-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジーン-1-イル]シクロヘキサン-1-アミン

[化179]



[0432] 工程 (i) :

化合物 50 (173 mg) の DMF 溶液 (3 ml) に炭酸セシウム (253 mg) とヨウ化メチル (72 mg) を 0℃ で加えた後、反応液を室温まで昇温して攪拌した。反応終結後、反応混合液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 164 (159 mg) を得た。

[0433] 工程 (ii) :

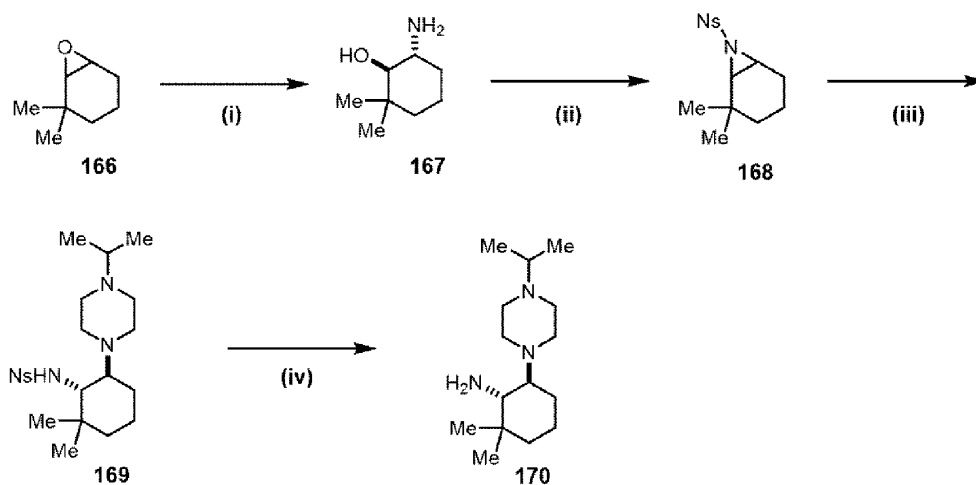
化合物 164 (134 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 165 (71 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 276/0.15

[0434] 参考例 121 :

rac- (1S, 6S) - 2, 2-ジメチル-6-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサン-1-アミン

[化180]



[0435] 工程 (i) :

化合物 166 (283 mg) の 2-プロパノール溶液 (8 ml) にアンモニア水 (6 g) を加え、加熱還流を行った。原料消失後、反応液を濃縮し続く反応に用いた。

[0436] 工程 (ii) :

化合物 167 を用いて、参考例 18 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 168 (64.3 mg) を得た。

[0437] 工程 (iii) :

化合物 168 (60.8 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 169 (102 mg) を得た。

[0438] 工程 (iv) :

化合物 169 (102 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 170 (40.2 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 254/0.43

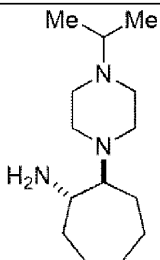
[0439] 参考例 122:

rac-(1S, 2S)-2-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]シクロヘプタン-1-アミン

参考例 120 における工程 (i) の化合物 166 の代わりに 8-オキサビシ

クロ[5.1.0]オクタンを用いて、上記参考例 1 2 0 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例の化合物を合成した。

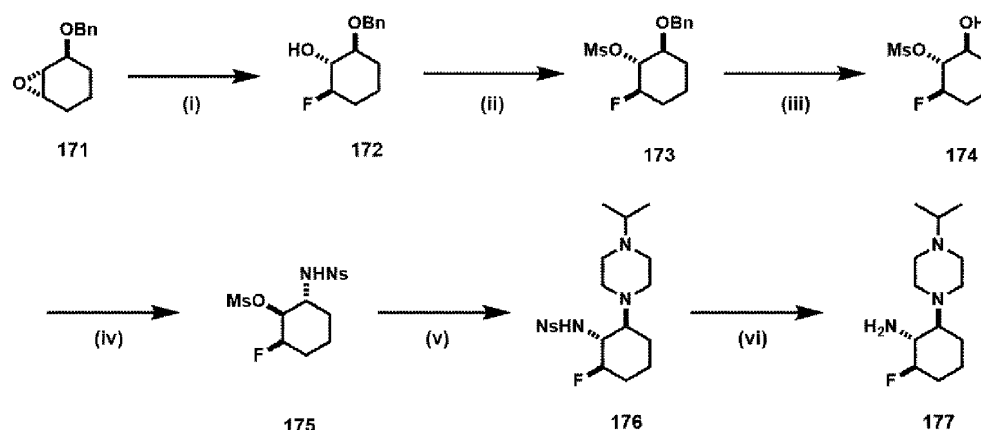
[表22]

参考例	化学構造式	機器分析データ
122		LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 240/0.24

[0440] 参考例 1 2 3 :

rac- (1 R, 2 R, 6 S) - 2-フルオロ-6- [4- (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル] シクロヘキサン-1-アミン

[化181]



[0441] 工程 (i) :

化合物 1 7 1 (4 0 3 m g) とテトラブチルアンモニウム三フッ化 2 水素 (1. 7 8 g) のトルエン溶液 (1 m l) をマイクロウェーブ照射下 1 5 0 °C に加熱した。反応終結後、反応混合液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 1 7 2 (3 2 3 m g) を得た。

[0442] 工程 (ii) :

化合物 172 (457 mg) を THF (4.1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.13 mL) とメタンスルホニルクロリド (0.318 mL) を氷冷下加えて攪拌した。原料消失を確認後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 173 (578 mg) を得た。

[0443] 工程 (iii) :

化合物 173 (571 mg) のエタノール溶液 (3.5 mL) に室温下、水酸化パラジウム (20%、133 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応終了後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 174 (400 mg) を得た。

[0444] 工程 (iv) :

化合物 174 (176 mg) を 1,4-ジオキサン (3.5 mL) に溶解し、DBU (0.25 mL) を加えて 85℃ にて加熱攪拌した。原料消失を確認後、続いて参考例 121 の工程 (i) および工程 (ii) のメタンスルホニル化までの条件に付した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物 175 (86 mg) を得た。

[0445] 工程 (v) :

化合物 175 (86 mg) を用いて、参考例 121 の工程 (ii) の環化反応の条件と参考例 18 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 176 (92.8 mg) を得た。

[0446] 工程 (vi) :

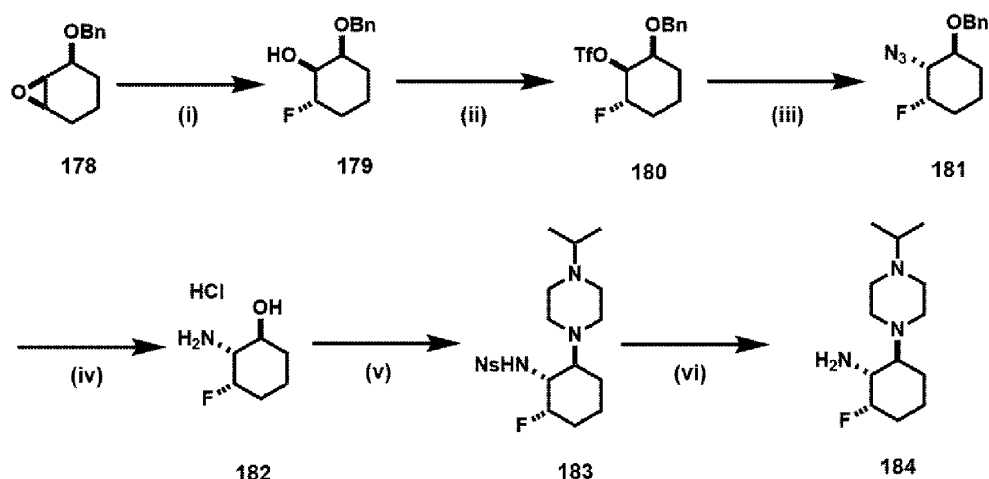
化合物 176 (86.1 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) 条件と同様の方法に従い、表題化合物 177 (35.1 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 244/0.19

[0447] 参考例 1 2 4 :

rac- (1 R, 2 S, 6 S) - 2 - フルオロ - 6 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキサン - 1 - アミン

[化182]



[0448] 工程 (i) :

化合物 1 7 8 (9 2 9 m g) を用いて、参考例 1 2 3 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 1 7 9 (9 5 3 m g) を得た。

[0449] 工程 (ii) :

化合物 1 7 9 (2 8 3 m g) をクロロホルム (6 m L) に溶解し、ピリジン (0 . 5 1 m L) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 2 5 6 m L) を氷冷下加えて攪拌した。原料消失を確認後、反応混合液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 1 8 0 (4 2 4 m g) を得た。

[0450] 工程 (iii) :

化合物 1 8 0 (4 1 8 m g) の DMF 溶液 (4 m l) にアジ化ナトリウム (2 2 9 m g) を加えた後、反応液を室温にて攪拌した。反応終結後、反応混合液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 181（102 mg）を得た。

[0451] 工程 (iv) :

化合物 181（102 mg）のエタノール溶液（2 mL）に室温下、水酸化パラジウム（20%、58 mg）を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮後再びエタノール（2 mL）に溶かし、塩化水素溶液（シクロペンチルメチル溶液、5 M、0.327 mL）とパラジウム炭素（10%、71 mg）を加え水素雰囲気下攪拌した。反応終結後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 182（76.8 mg）を得た。

[0452] 工程 (v) :

化合物 182（103 mg）を用いて、参考例 18 の工程 (i) および工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 183（69 mg）を得た。

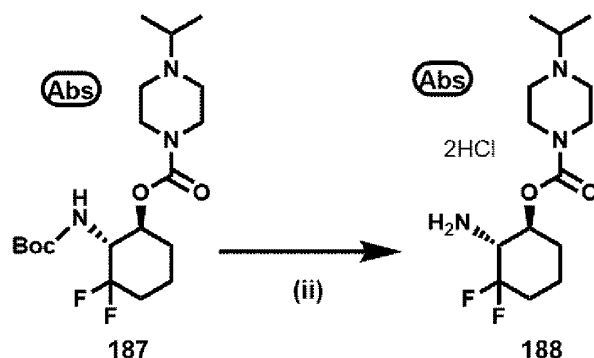
[0453] 工程 (vi) :

化合物 183（72 mg）を用いて、参考例 18 の工程 (iii) 条件と同様の方法に従い、表題化合物 184（34.3 mg）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 244/0.14

[0454] 参考例 125 :

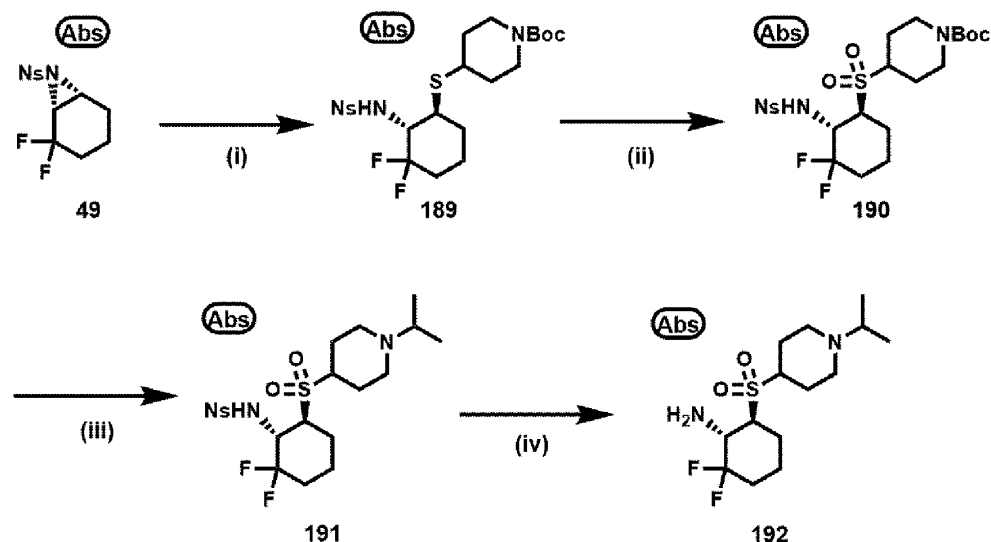
(1S, 2R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル 4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート



N- { (1 S, 6 S) -2, 2-ジフルオロ-6-[1-(プロパン-2-イル) ピペリジン-4-スルホニル] シクロヘキシル} -4-ニトロベンゼ

ン-1-スルホンアミド

[化184]



[0459] 工程 (i) :

化合物 49 (399 mg) と *tert*-ブチル 4-スルファニルピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 189 (402 mg) を得た。

[0460] 工程 (ii) :

化合物 189 (210 mg) のクロロホルム溶液 (2 ml) に *m*-CPBA (242 mg) を加えた後、反応液を室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 190 (250 mg) を得た。

[0461] 工程 (iii) :

化合物 190 (250 mg) を用いて、参考例 53 の工程 (i) および工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 191 (223 mg) を得た。

[0462] 工程 (iv) :

化合物 191 (223 mg) を用いて、参考例 18 の (iii) と同様の方法に

従い、表題化合物 192 (102 mg) を得た。

LCMS: $[M+H]^+/R_t$ (min): 325/0.21

[0463] 試験例 1 : オレキシン 2 型受容体アゴニスト活性の測定

CHO細胞にヒトオレキシン 2 受容体およびapoeaquorinを一過的に発現させ、リガンド刺激により細胞内に流入するカルシウム量を指標として作動性を評価した。一過性発現させた細胞は384ウェルプレートに2,000 cells/wellで播き、16~22時間培養した。プレートを室温に戻した後、Coelenterazine hcp (終濃度: 1 μ M) を加え室温で2時間静置したのち、Orexin A (株式会社ペプチド研究所、Lot. 641114) または被験化合物を添加しFDSS7000 (浜松ホトニクス社製) で細胞の発光量を測定した。なお、Orexin Aおよび被験化合物はDMSOに溶解し (終濃度0.1%)、buffer (Hanks、20mM HEPES、0.1% BSA) で希釈した。また、被験化合物のオレキシン 2 受容体作動性 (E-max) はOrexin A (100 pM) 処置時の発光値を100%とし、その相対値として算出した。

[0464] 試験結果 :

実施例で得られた化合物について、オレキシン 2 受容体作動性を測定した結果、本発明化合物がオレキシン 2 受容体に対して作動作用を示すことが観察された。実施例で得られた化合物のオレキシン 2 受容体作動性 (E-max) は、Orexin A (100 pM) 処置時の発光値を100%とした場合の相対値を下記表に示す。

[表23]

実施例	作動性 (%)	実施例	作動性 (%)	実施例	作動性 (%)
1	137	28	190	56	140
2	58	29	109	57	155
3	67	30	128	58	150
4	62	31	168	59	164
5	103	32	176	60	151
6	43	33	123	61	169
7	75	34	183	62	174
8	207	35	165	63	149
9	207	36	114	64	204
10	213	37	45	65	155
11	211	38	142	66	144
12	178	39	157	67	175
13	56	41	23	68	156
14	178	42	141	69	161
15	62	43	146	70	141
16	39	44	148	71	199
17	72	45	150	72	146
18	73	46	136	73	185
19	167	47	163	74	174
20	160	48	156	75	141
21	153	49	151	76	145
22	163	50	154	77	158
23	104	51	149	78	36
24	210	52	113	79	191
25	165	53	143	80	178
26	198	54	146	81	57
27	162	55	95		

[0465] 試験例 2 : オレキシン 2 型受容体アゴニスト活性の測定

CHO細胞にヒトオレキシン 2 受容体およびapoequorinを一過的に発現させ、リガンド刺激により細胞内に流入するカルシウム量を指標として作動性を評価した。一過性発現させた細胞は384ウェルプレートに2,000 cells/wellで播き、16~22時間培養した。プレートを室温に戻

した後、Coelenterazine hcp（終濃度：1 μ M）を加え室温で2時間静置したのち、Orexin A（株式会社ペプチド研究所、Lot. 671009）または被験化合物を添加しFDSS7000（浜松ホトニクス社製）で細胞の発光量を測定した。なお、Orexin Aおよび被験化合物はDMSOに溶解し（終濃度0.1%）、buffer（Hanks、20mM HEPES、0.1%BSA）で希釈した。また、被験化合物のオレキシン2受容体作動性（E-max）はOrexin A（100 pM）処置時の発光値を100%とし、その相対値として算出した。

[0466] 試験結果：

実施例で得られた化合物について、オレキシン2受容体作動性を測定した結果、本発明化合物がオレキシン2受容体に対して作動作用を示すことが観察された。実施例で得られた化合物のオレキシン2受容体作動性（E-max）は、Orexin A（100 pM）処置時の発光値を100%とした場合の相対値を下記表に示す。

[表24]

実施例	作動性 (%)	実施例	作動性 (%)	実施例	作動性 (%)
82	69	109	359	135	396
83	371	110	380	136	346
84	372	111	382	137	376
85	360	112	376	138	385
86	367	113	374	139	351
87	226	114	438	140	249
88	201	115	403	141	405
89	0	116	488	142	407
90	112	117	465	143	444
91	243	118	524	144	399
92	16	119	378	145	403
93	365	120	387	146	23
94	382	121	379	147	373
95	447	122	369	148	391
96	493	123	366	149	419
97	486	124	391	150	437
98	271	125	402	151	368
99	499	126	394	152	470
100	340	127	367	153	350
101	326	128	402	154	493
102	374	129	435	155	167
103	369	130	450	156	323
104	289	131	461	157	392
105	359	132	166	158	389
106	220	133	506	159	392
107	363	134	456	160	410
108	292			161	374

産業上の利用可能性

[0467] 本発明の化合物は、オレキシン受容体に対して強い作動活性を示し、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、レビー小体型認知症に伴う過眠症等の治療薬または予防薬として有用である。