(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7668768号
(P7668768)

(45)発行日　令和7年4月25日(2025.4.25)

(24)登録日　令和7年4月17日(2025.4.17)

(51)国際特許分類

		FI	
Ａ６１Ｋ	*31/454(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454
Ａ６１Ｋ	*31/4545(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496
Ａ６１Ｋ	*31/4995(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4995
Ａ６１Ｋ	*31/551(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/551

請求項の数　24　（全241頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-86267(P2022-86267)
(22)出願日　令和4年5月26日(2022.5.26)
(65)公開番号　特開2022-183120(P2022-183120A)
(43)公開日　令和4年12月8日(2022.12.8)
審査請求日　令和5年11月22日(2023.11.22)
(31)優先権主張番号　特願2021-88030(P2021-88030)
(32)優先日　令和3年5月26日(2021.5.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　000002912
住友ファーマ株式会社
大阪府大阪市中央区道修町二丁目６番８号
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
(72)発明者　井手上 英司
大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内
最終頁に続く

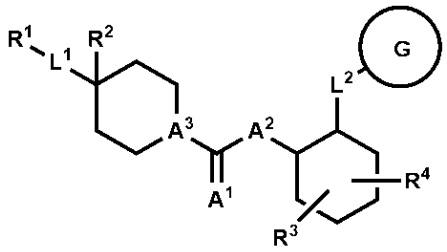
(54)【発明の名称】　シクロアルキルウレア誘導体を含有する医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（２）：

【化１】

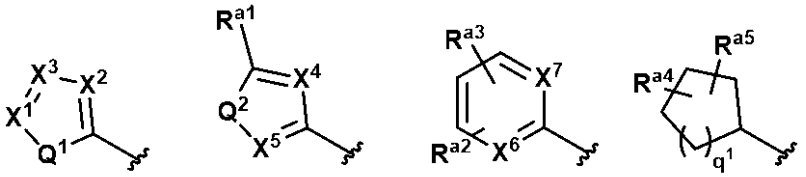


(2)

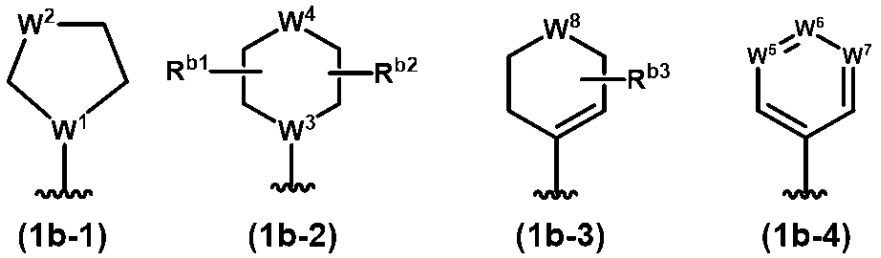
［式中、

Ｒ^{1}は、下記式（１ａ－１）から（１ａ－４）：

【化２】

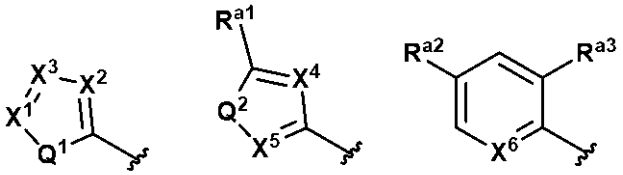


［式中、
Ｘ^{1}～Ｘ^{7}は各々独立して、窒素原子又はＣＲ^{a6}を表し；
Ｑ^{1}及びＱ^{2}は、酸素原子、－ＮＲ^{a7}－又は硫黄原子を表し；
Ｒ^{a1}～Ｒ^{a7}は、各々独立して（ＣＲ^{a6}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a6}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基（該Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、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$_{3-6}$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、

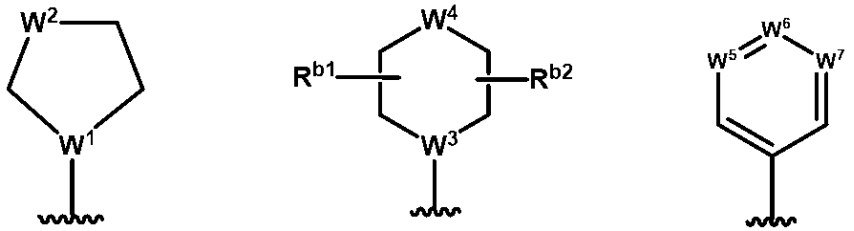
W^1、W^3、W^5、W^6およびW^7は、各々独立して、窒素原子又はCR^{b4}を表し；
W^2、W^4およびW^8は、NR^{b5}、酸素原子又は$CR^{b6}R^{b7}$を表し；
R^{b1}～R^{b7}は、各々独立して（CR^{b4}が複数存在する場合は、各R^{b4}も各々独立して）、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}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－又は窒素原子で表される]
で表される化合物又はその製薬的に許容される塩を含有する医薬組成物。
【請求項２】
R^1が、以下の式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）：
【化４】



[式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）中、
X^1～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}～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_{3-6}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；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、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】

環Ｇが、下記（１ｂ－１）、（１ｂ－２）又は（１ｂ－４）：

【化５】



(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}～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；

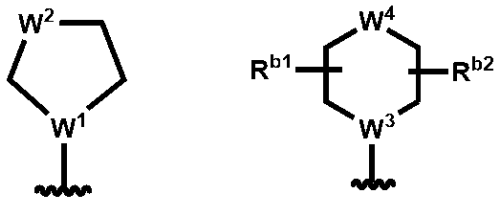
ここで、R^{b1}およびR^{b2}は、C_{1-6}アルキレンを介して結合して、架橋式二環構造を形成してもよい。］

で表される、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項４】

環Ｇが、下記（１ｂ－１）又は（１ｂ－２）：

【化６】



(1b-1) (1b-2)

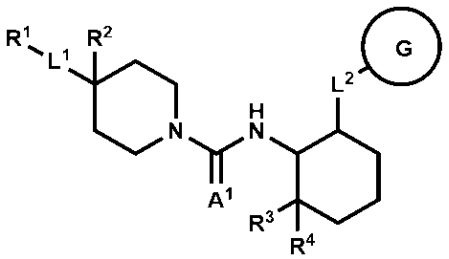
［式中、

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；

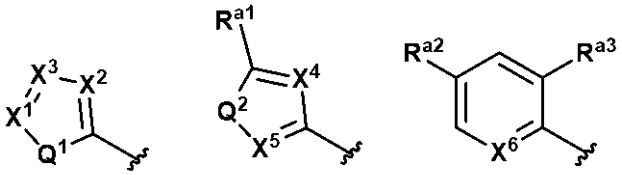
R^{b1}、R^{b2}およびR^{b4}～R^{b7}は、各々独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルキルで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは１または２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Ｃ１－４アルコキシで置換されていてもよい）、又は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）を表し、Ｒｂ１及びＲｂ２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、Ｒｂ１およびＲｂ２は、Ｃ１－６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、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
式（２）の化合物が、式（３）：
【化７】



(3)

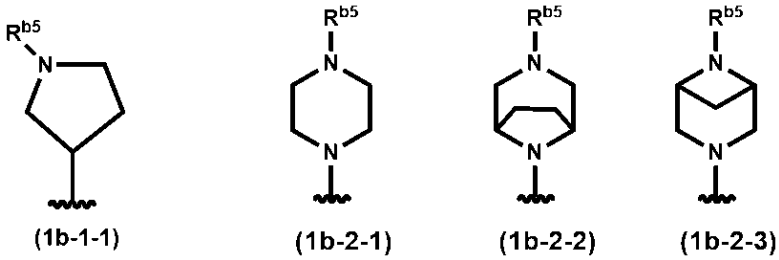
［式中、
Ｒ１は、以下の式（１ａ－１）、（１ａ－２）又は（１ａ－３－１）：
【化８】



(1a-1) (1a-2) (1a-3-1)

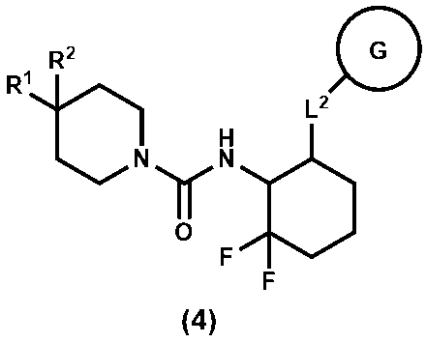
（式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）中、
Ｘ１～Ｘ６は各々独立して、窒素原子又はＣＲａ６を表し；
Ｑ１及びＱ２は、酸素原子又は硫黄原子を表し；
Ｒａ１～Ｒａ３及びＲａ６は、各々が独立して（ＣＲａ６が複数存在する場合は、各Ｒａ６も各々が独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－４アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－４アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ３－７シクロアルキル（該シクロアルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－４アルキル、又はＣ１－４アルコキシで置換されていてもよい）、シアノ、Ｃ１－４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、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）を表し；ただし、Ｘ１及びＸ３がいずれもＣＲａ６の場合、Ｒａ６及びＲａ６と結合する炭素原子は共に、Ｘ１、Ｘ２及びＸ３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；
Ｌ１及びＬ２は、各々独立して、単結合又は酸素原子を表し；
Ｒ２は、水素原子、ハロゲン原子、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、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい）を表し；
Ｒ３及びＲ４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９】



(1b-1-1) (1b-2-1) (1b-2-2) (1b-2-3)

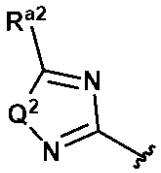
（式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－２－２）又は（１ｂ－２－３）中、
R^{b5}は、水素原子、又はC_{1-6}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し；
A^1は、酸素原子又は硫黄原子を表す。]
で表される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
R^1が上記式（１ａ－２）であり、R^{a1}が、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{3-7}シクロアルキル（該シクロアルキルは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C_{1-4}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、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項７】
R^1が上記式（１ａ－２）であり、かつX^4及びX^5がいずれも窒素原子である請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項８】
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C_{1-4}アルキルである請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項９】
環Ｇが上記式（１ｂ－２－１）で表され、かつR^{b5}が、水素原子又は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C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
式（２）の化合物が、式（４）：
【化１０】



(4)

[式中、
R^1は、以下の式（１ａ－２－１）：

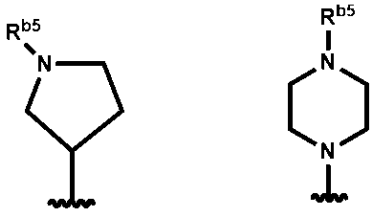
【化１１】



(1a-2-1)

（式（１ａ－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（１ｂ－１－１）又は（１ｂ－２－１）：

【化１２】



(1b-1-1)　(1b-2-1)

（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、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１１】
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}がメチル基である請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】
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}がメチル基である請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１３】
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請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１４】
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請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１５】
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Ｌ^{2}が酸素原子である請求項１０に記載の医薬組成物。

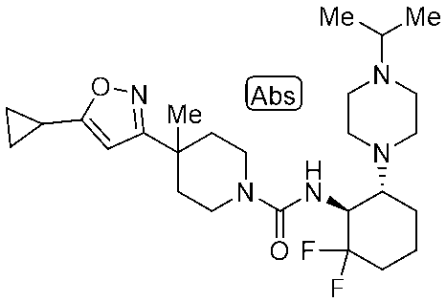
【請求項１６】
Ｑ^{2}が酸素原子である請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

式（２）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬組成物。

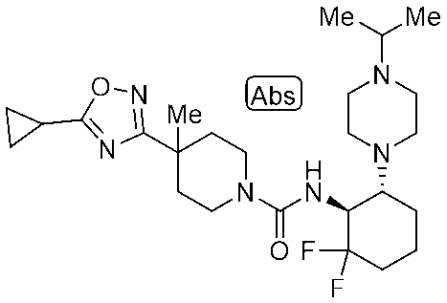
４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１３】



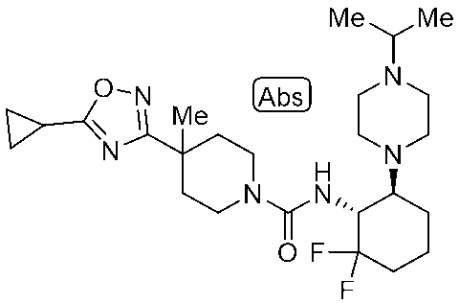
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１４】



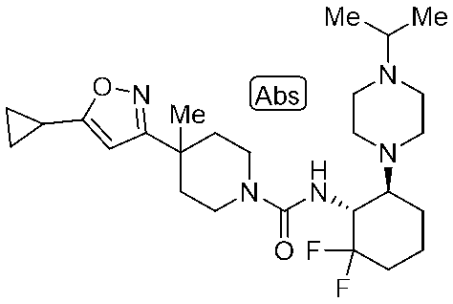
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１５】



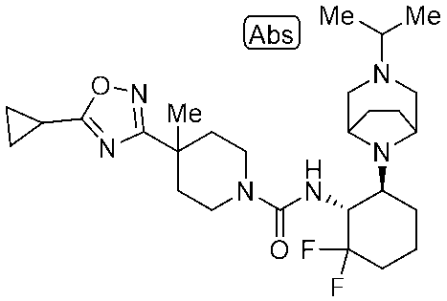
４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１６】



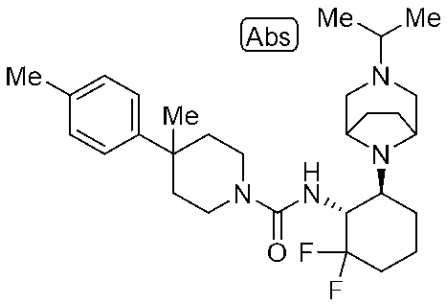
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１７】



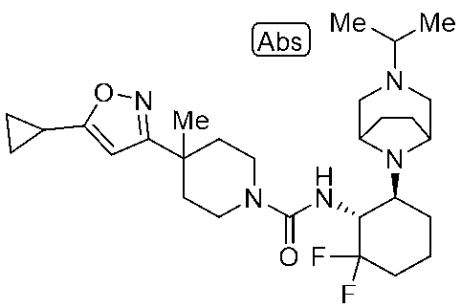
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化１８】



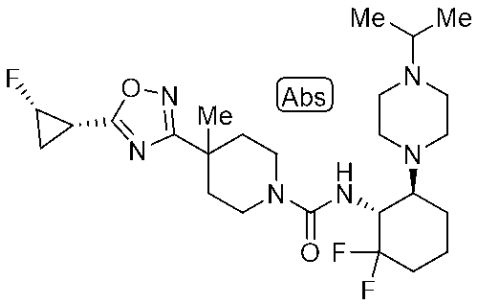
４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１９】



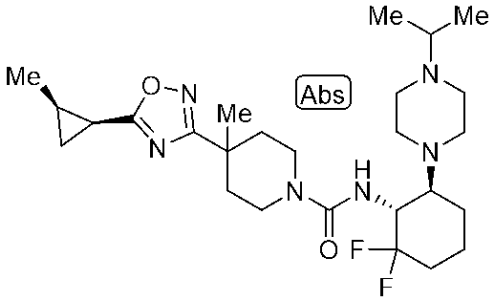
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２０】



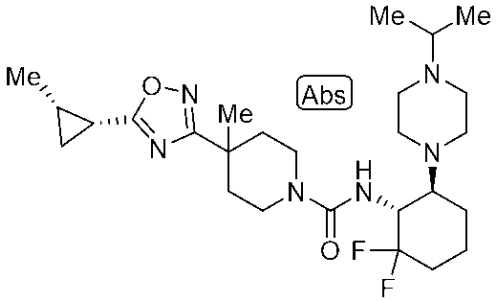
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化２１】



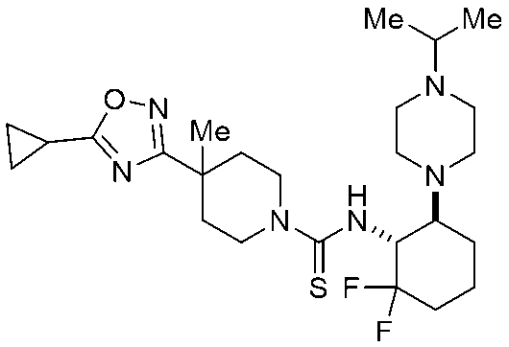
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化２２】



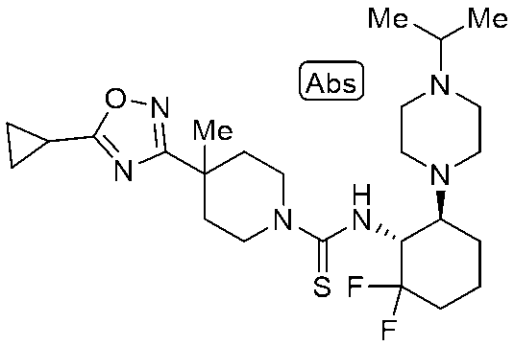
ｒａｃ－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボチオアミド

【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－｛（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２４】

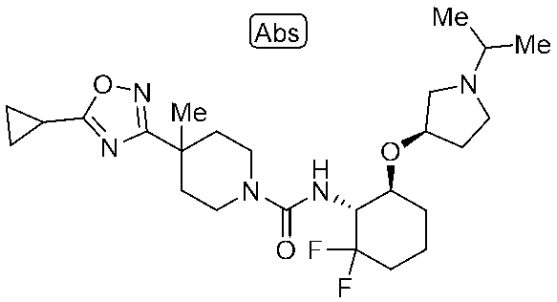


【請求項１８】

式（２）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬組成物。

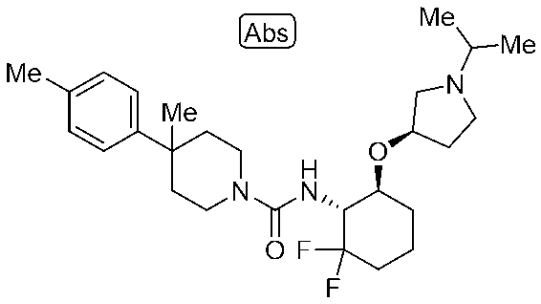
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２５】



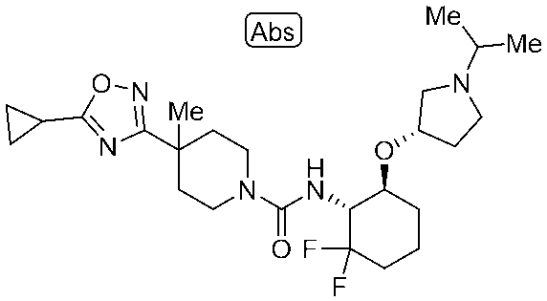
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチル－４－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化２６】



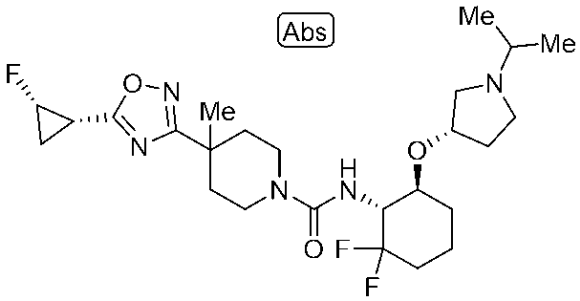
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２７】



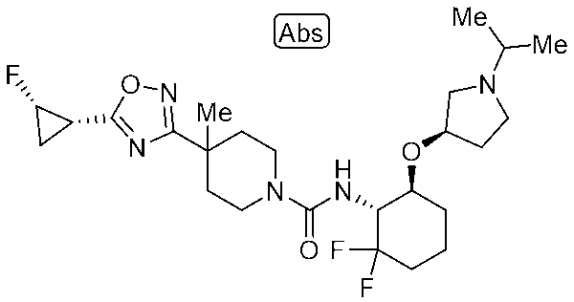
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２８】



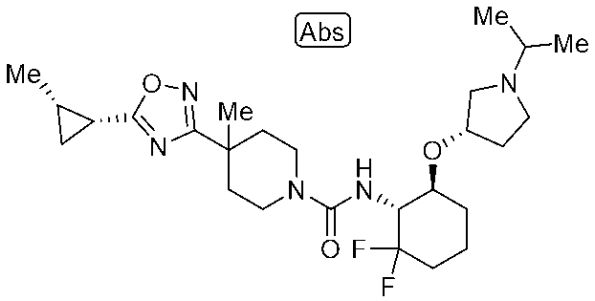
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２９】



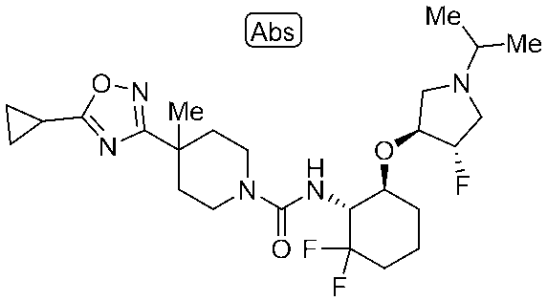
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチル－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化３０】



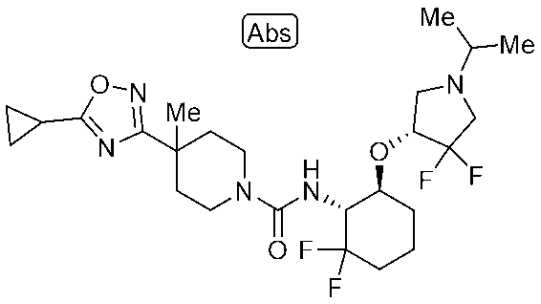
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３１】



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

【化３２】

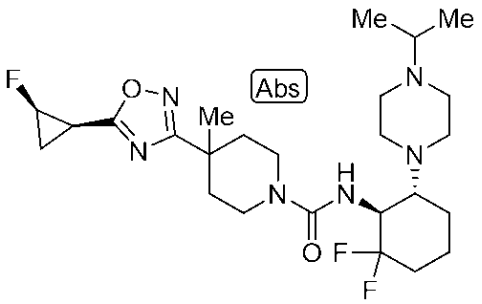


【請求項１９】

式（２）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬組成物。

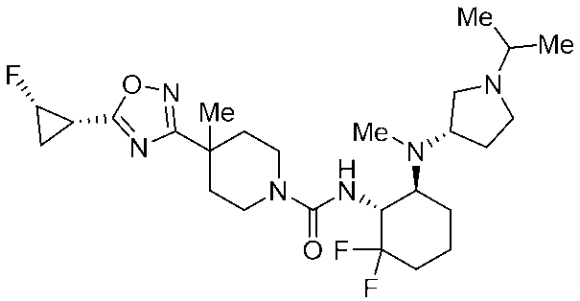
Ｎ－｛（１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３３】



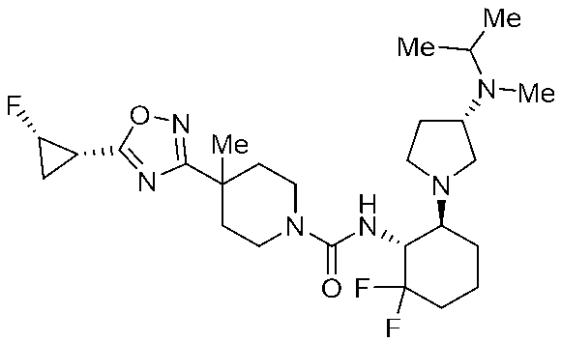
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３４】



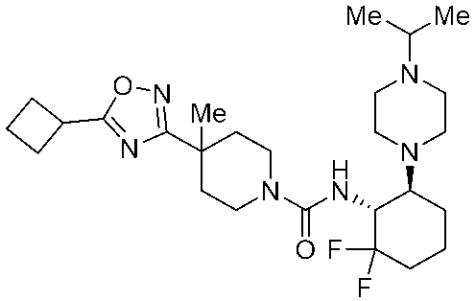
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｓ）－３－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３５】



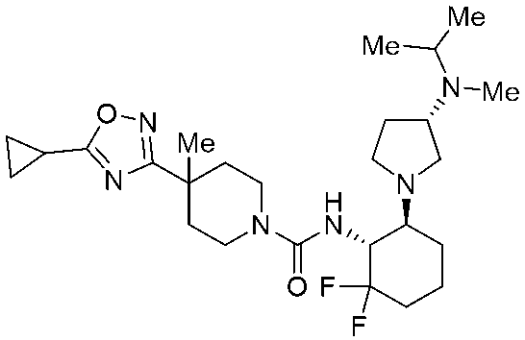
４－（５－シクロブチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３６】



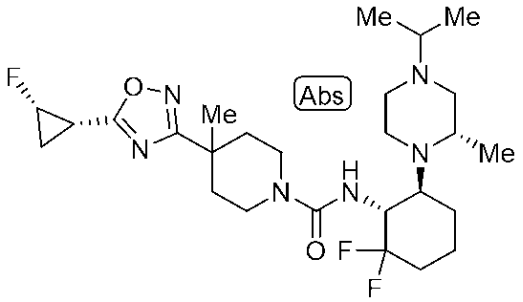
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｓ）－３－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３７】



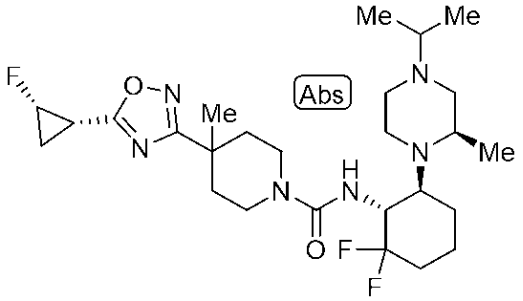
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｓ）－２－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３８】



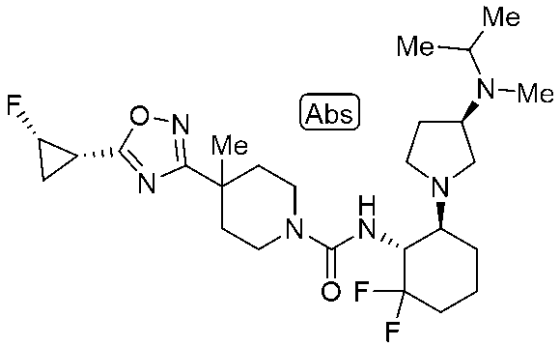
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｒ）－２－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３９】



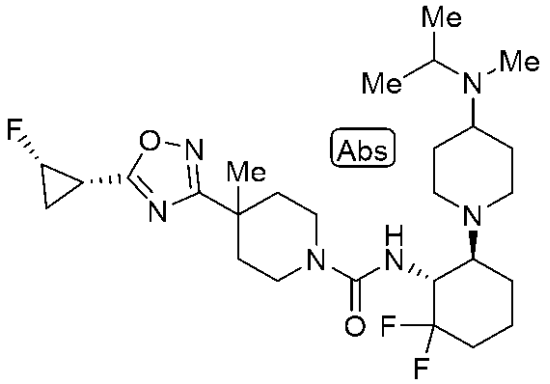
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｒ）－３－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４０】



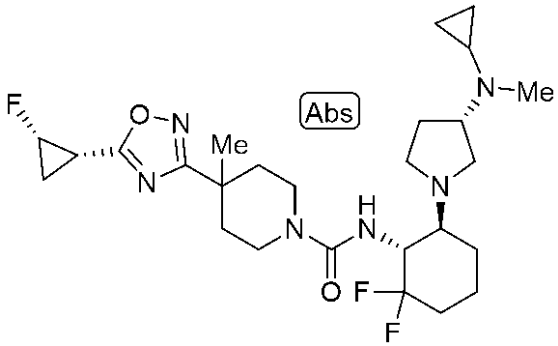
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛４－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４１】



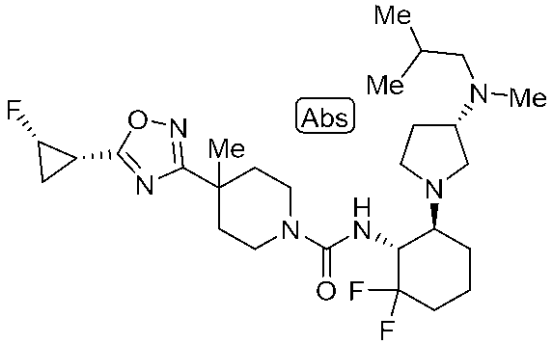
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（３Ｓ）－３－［シクロプロピル（メチル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４２】



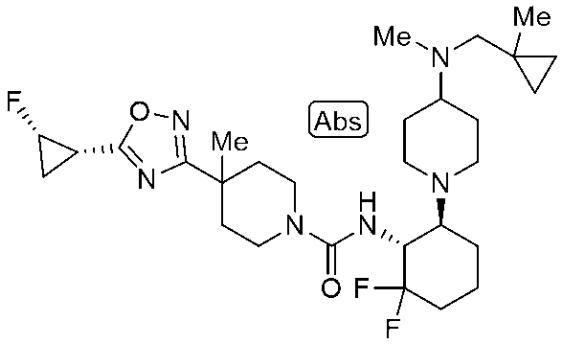
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｓ）－３－［メチル（２－メチルプロピル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４３】



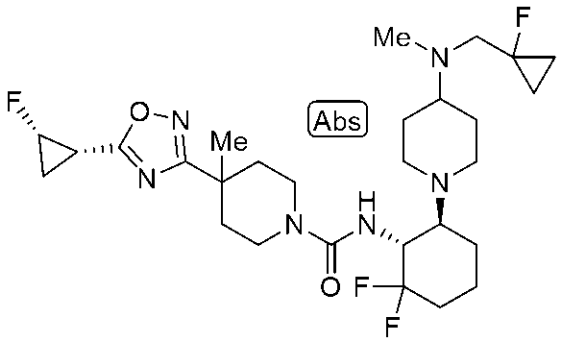
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（４－｛メチル［（１－メチルシクロプロピル）メチル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４４】



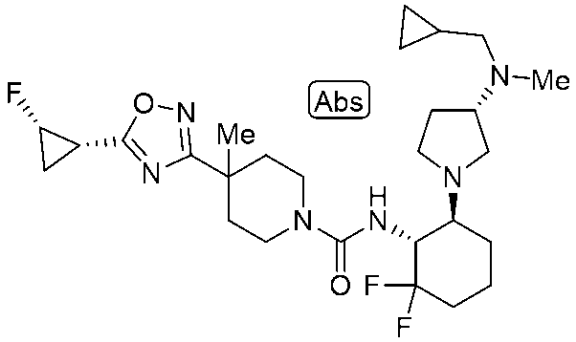
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（４－｛［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］（メチル）アミノ｝ピペリジン－１－イル）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４５】



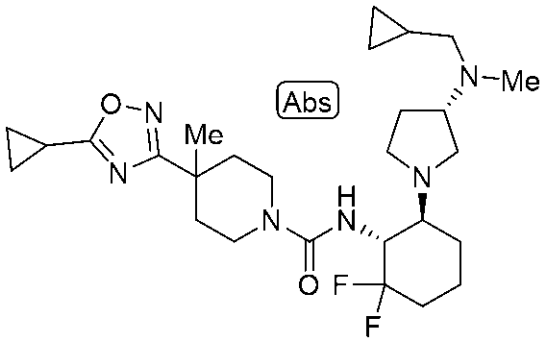
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（３Ｓ）－３－［（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４６】



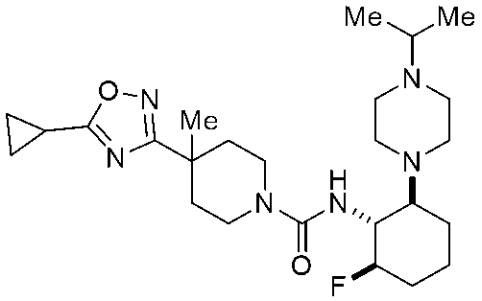
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（３Ｓ）－３－［（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４７】



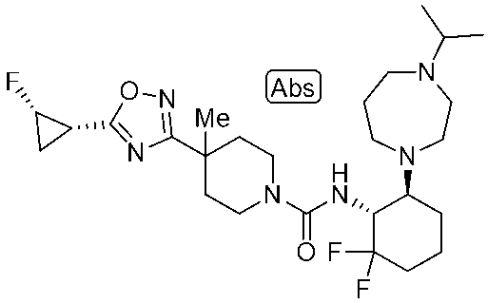
rac－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，２Ｒ，６Ｓ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４８】



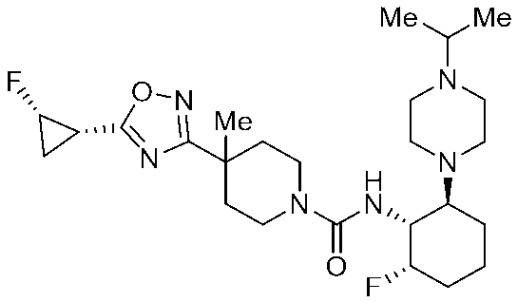
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化４９】



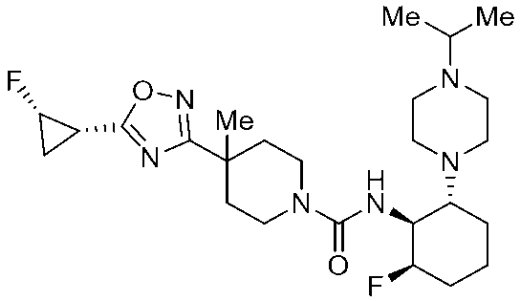
４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－Ｎ－｛（１Ｒ，２Ｓ，６Ｓ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５０】



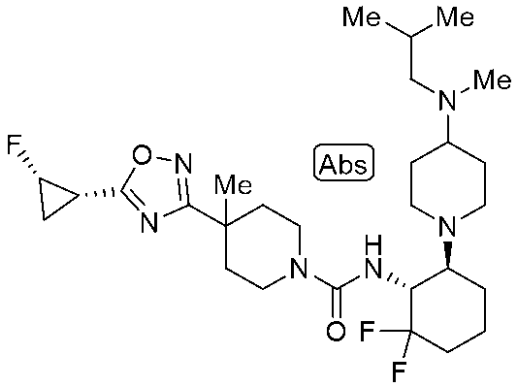
４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｒ，６Ｒ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５１】



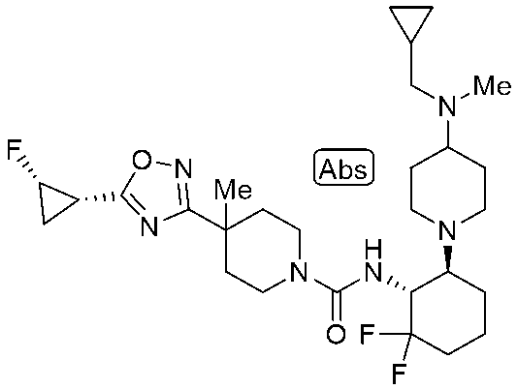
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛４－［メチル（２－メチルプロピル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５２】



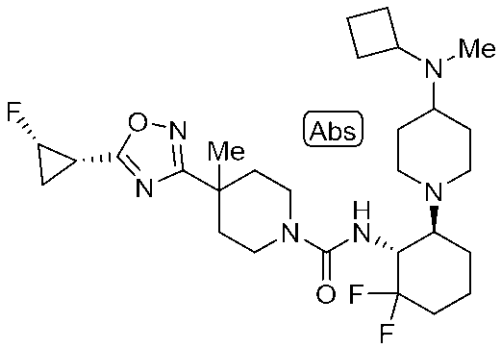
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛４－［（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５３】



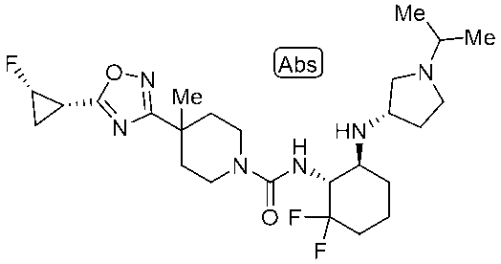
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛４－［シクロブチル（メチル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５４】



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５５】

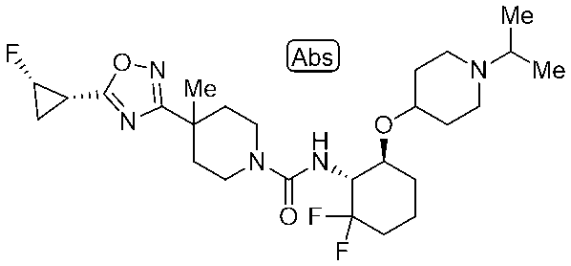


【請求項２０】

式（２）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬組成物。

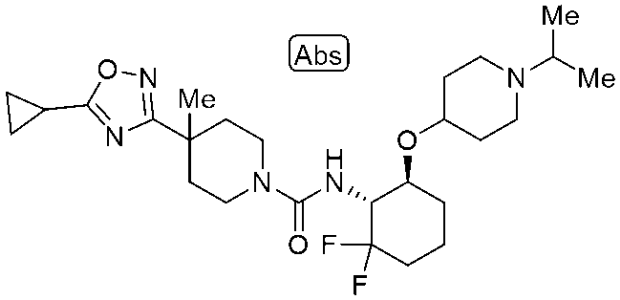
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５６】



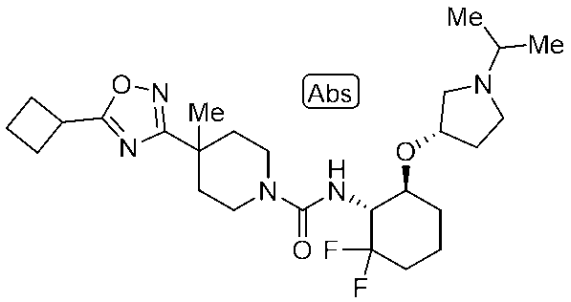
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５７】



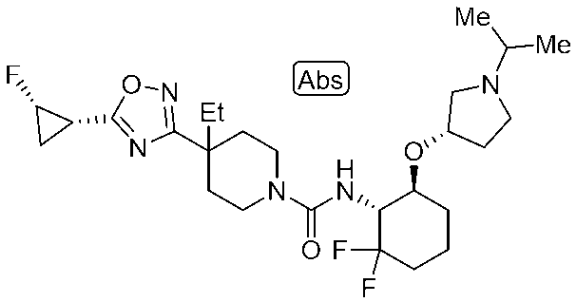
４－（５－シクロブチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５８】



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

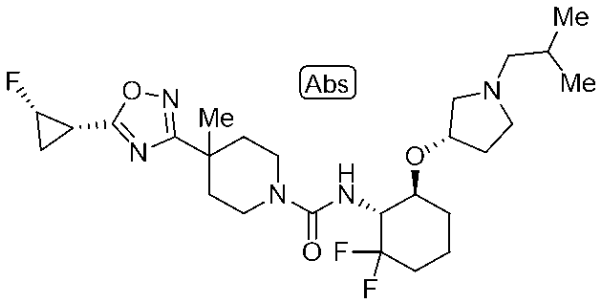
【化５９】



Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（２－メチルプ

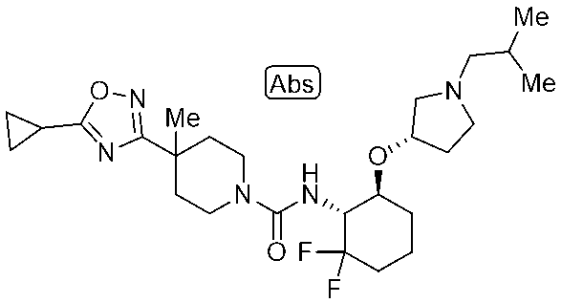
ロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６０】



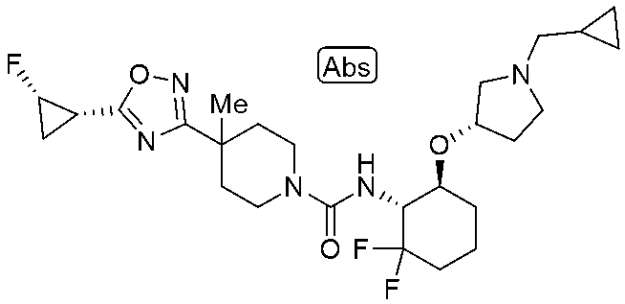
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（２－メチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６１】



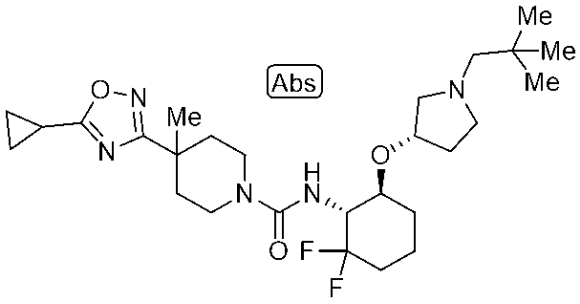
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６２】



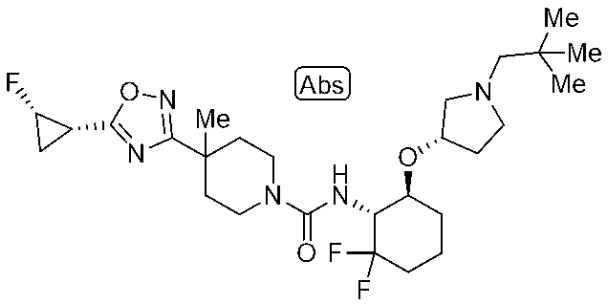
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（２，２－ジメチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６３】



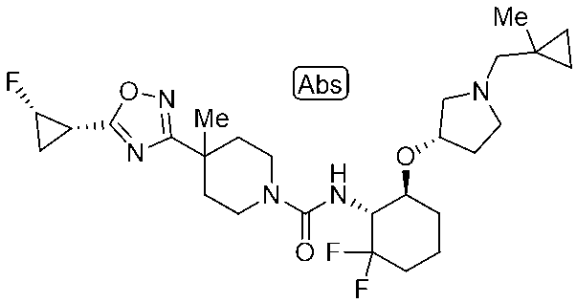
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（２，２－ジメチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６４】



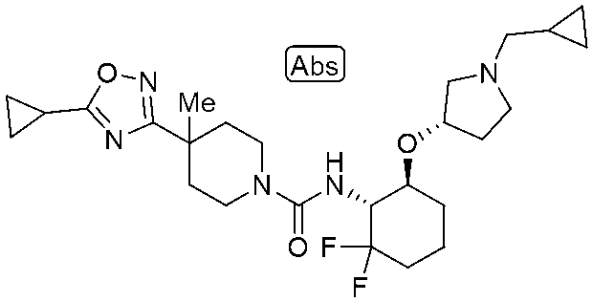
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（｛（３Ｓ）－１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル｝オキシ）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６５】



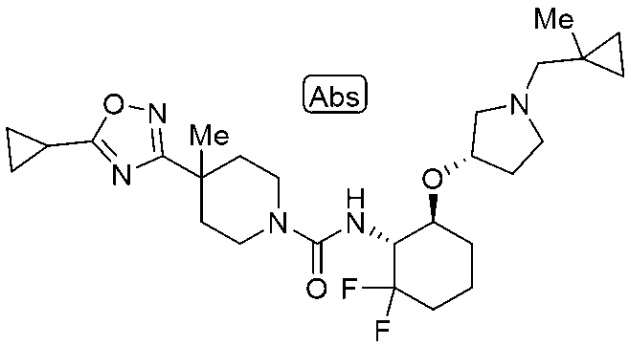
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６６】



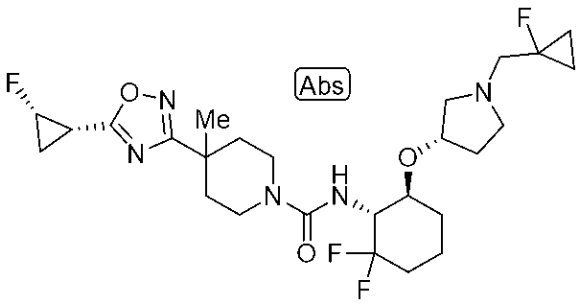
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（｛（３Ｓ）－１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル｝オキシ）シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６７】



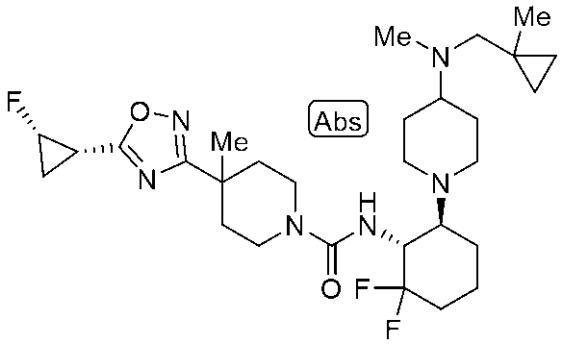
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（｛（３Ｓ）－１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル｝オキシ）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６８】



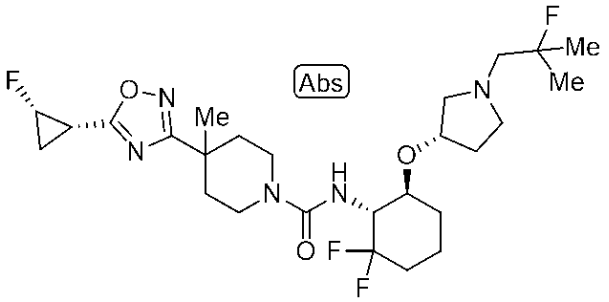
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（４－｛メチル［（１－メチルシクロプロピル）メチル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６９】



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７０】



【請求項２１】

請求項１～請求項２０のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、オレキシン受容体が関与する疾患の治療薬。

【請求項２２】

請求項１～請求項２０のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、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、睡眠撹乱、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、または外傷性脳障害の治療薬。

【請求項２３】

請求項１～請求項２０のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、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。

【請求項２４】

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、請求項１～請求項２０のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【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】

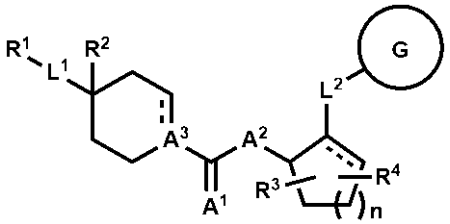
オレキシンは、脳視床下部外側野及びその周辺領域に散在する特定の神経細胞において特異的に産生される神経ペプチドである。オレキシンは、主として脳内に存在するＧタンパク質共役受容体であるオレキシン受容体の内在性リガンドであり、オレキシン受容体に結合する。オレキシン受容体には１型と２型の２種類のサブタイプが知られている（非特許文献１）。

【０００３】

オレキシン神経細胞を変性させたトランス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ノックアウト（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型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型受容体の関与が示唆され、さらにオレキシン２型受容体の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型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型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薬として期待されている。
【０００４】
　近年、オレキシン２型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】
【文献】国際公開第２０１７／１３５３０６号
【非特許文献】
【０００６】
【文献】セル、第９２巻、５７３－５８５頁、１９９８年（Ｃｅｌｌ, Ｖｏｌ.９２,５７３-５８５,１９９８）
【文献】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 ユナイデッド 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）
【文献】セル、第９８巻、４３７－４５１頁、１９９９年（Cell,Vol.98,437-451,1999）
【文献】ザ ランセット、第３５５巻、３９－４０頁、２０００年（THE LANCET,Vol.355,39-40,2000）
【文献】セル、第９８巻、３６５－３７６頁、１９９９年（Cell,Vol.98,365-376,1999）
【文献】ニューロン、第３８巻、７１５－７３０頁、２００３年（Neuron,Vol.38,715-730,2003）
【文献】ブレイン、第１３０巻、１５７７－１５８５頁、２００７年（Brain, Vol.130,1577-1585,2007）
【文献】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（本明細書において、「式（Ｉ）で表される化合物」と称することもある。）又はその製薬学的に許容される塩が、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Ａ１］
式（１）：
【化１】



(1)

［式中、
Ｒ^{1}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、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；
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；
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^{5}Ｒ^{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}～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を含有する医薬組成物。
【００１１】
［項Ａ２］
Ｒ^{2}～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、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）、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、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以上の置換基であるか、置換基が複数ある場合、その内の２つがＣ１－６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に記載の医薬組成物。

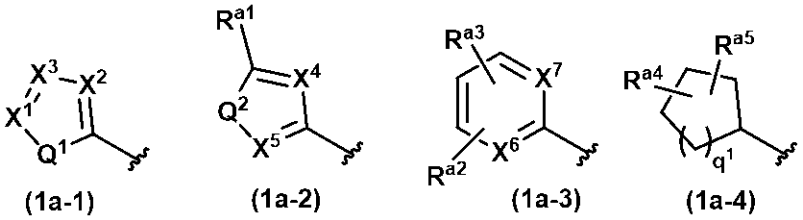
【００１２】

［項Ａ３］

Ｒ２～Ｒ７における「置換されていてもよいＣ１－４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Ｃ１－４アルコキシであり、「置換されていてもよいＣ１－４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Ｃ１－４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）、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

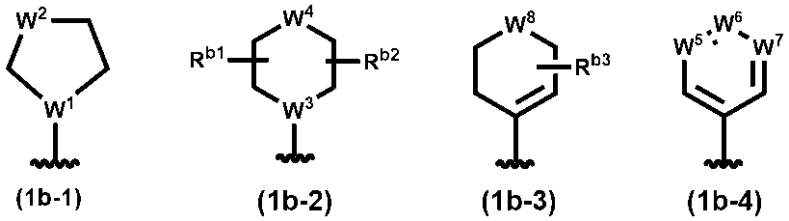
原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルコキシ又はＣ３－７シクロアルキルで置換されていてもよい）からなる群から選択される１以上の置換基であり、
環ＧのＣ６－１０芳香族炭素環基、５～１０員の芳香族複素環基、Ｃ３－６飽和炭素環基、、及び４～１０員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子又はＣ１－４アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ６－１０芳香族炭素環基（該Ｃ６－１０芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、Ｃ１－４アルキル又はＣ１－４アルコキシで置換されていてもよい）、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）、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Ｃ１－６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又は項Ａ２のいずれかに記載の医薬組成物。
【００１３】
［項Ａ４］
Ｒ１が、下記式（１ａ－１）から（１ａ－４）：
【化２】



［式中、
Ｘ１～Ｘ７は各々独立して、窒素原子又はＣＲａ６を表し；
Ｑ１及びＱ２は、酸素原子、－ＮＲａ７－又は硫黄原子を表し；
Ｒａ１～Ｒａ７は、各々独立して（ＣＲａ６が複数存在する場合は、各Ｒａ６も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、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、又はＣ１－４アルコキシ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アルキル、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）、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、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）、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、Ｒａ４及びＲａ５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、Ｘ１及びＸ３がいずれもＣＲａ６の場合、Ｒａ６及びＲａ６と結合する炭素原子は共に、Ｘ１、Ｘ２及びＸ３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；
ｑ１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医薬組成物。
【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}～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］

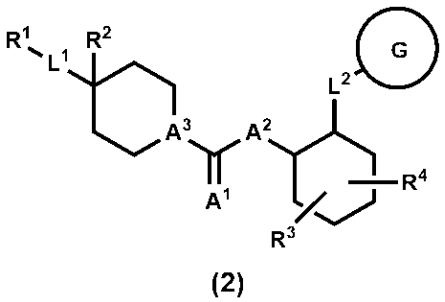
選択されるいずれか一つである項Ａ１～項Ａ４のいずれかに記載の医薬組成物。

【００１５】

［項Ａ６］

式（２）：

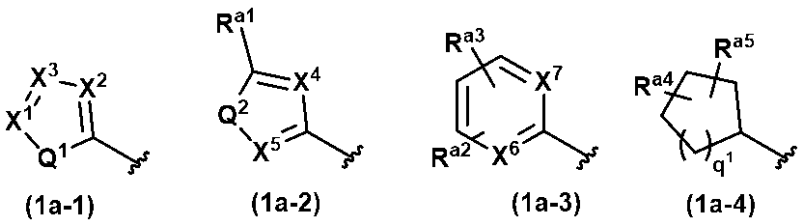
【化４】



［式中、

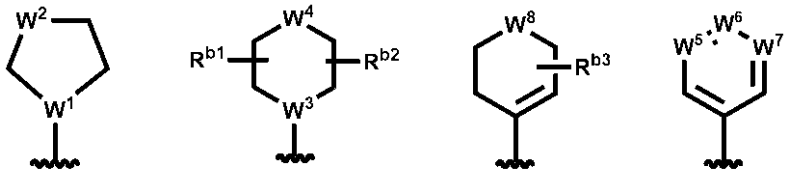
R^1は、下記式（１ａ－１）から（１ａ－４）：

【化５】



［式中、

X^1～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}～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】

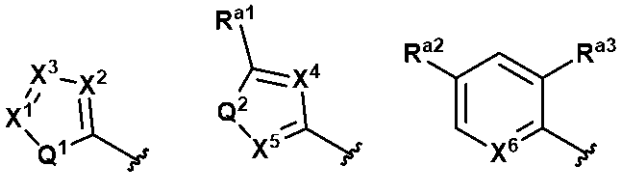


(1b-1) (1b-2) (1b-3) (1b-4)

[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、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}～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

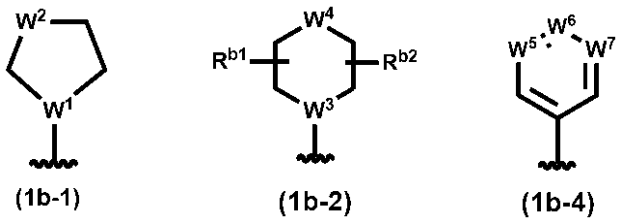
い）、又はC_{3-7}シクロアルコキシ（該シクロアルコキシは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表し、R^{b1}及びR^{b2}は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく；
ここで、R^{b1}およびR^{b2}は、C_{1-6}アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよい］
から選択されるいずれか一つであり；
A^1は、酸素原子又は硫黄原子を表し；
A^2は、酸素原子又は－ＮＨ－を表し；
A^3は、－ＣＨ－、窒素原子又は炭素原子で表される］で表される項Ａ１～項Ａ５のいずれかに記載の医薬組成物。

【００１６】
［項Ａ７］
R^1が、以下の式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）：
【化７】

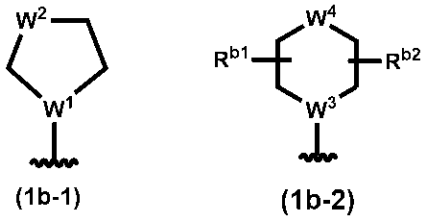


［式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）中、
X^1～X^6は各々独立して、窒素原子又はＣR^{a6}を表し；
Q^1及びQ^2は、酸素原子、－ＮR^{a7}－又は硫黄原子を表し；
R^{a1}～R^{a3}、R^{a6}及びR^{a7}は、各々が独立して（ＣR^{a6}が複数存在する場合は、各R^{a6}も各々が独立して）、水素原子、ハロゲン原子、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルキル（該アルキルは１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に記載の医薬組成物。

【００１７】
［項Ａ８］
環Ｇが、下記（１ｂ－１）、（１ｂ－２）又は（１ｂ－４）：
【化８】



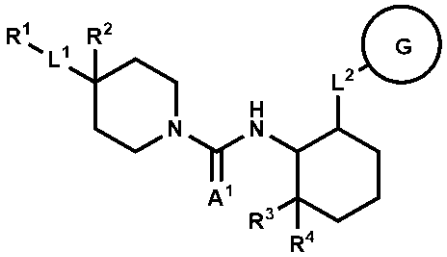
［式中、
W^1、W^3、W^5、W^6およびW^7は、各々独立して、窒素原子又はCR^{b4}を表し；
W^2およびW^4は、NR^{b5}又は$CR^{b6}R^{b7}$を表し；
R^{b1}、R^{b2}およびR^{b4}～R^{b7}は、各々独立して（CR^{b4}が複数存在する場合は、各R^{b4}も各々独立して）、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、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医薬組成物。
【００１８】
［項Ａ９］
環Ｇが、下記（１ｂ－１）又は（１ｂ－２）：
【化９】



(1b-1)　　(1b-2)

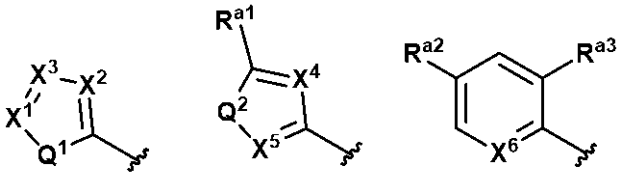
［式中、
W^1およびW^3は、窒素原子又はCR^{b4}を表し；
W^2およびW^4は、NR^{b5}又は$CR^{b6}R^{b7}$を表し；
R^{b1}、R^{b2}およびR^{b4}～R^{b7}は、各々独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１または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医薬組成物。
【００１９】
［項Ａ１０］
式（３）：

【化１０】



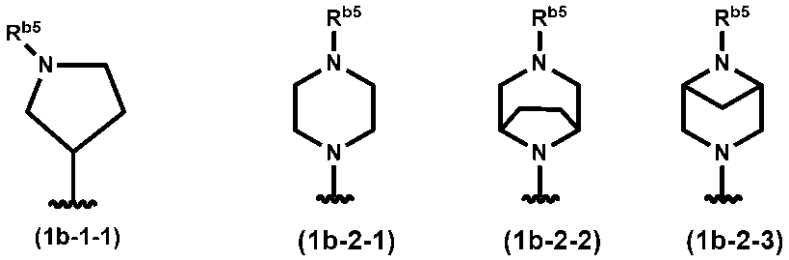
(3)

［式中、
Ｒ^{1}は、以下の式（１ａ－１）、（１ａ－２）又は（１ａ－３－１）：
【化１１】



(1a-1)　(1a-2)　(1a-3-1)

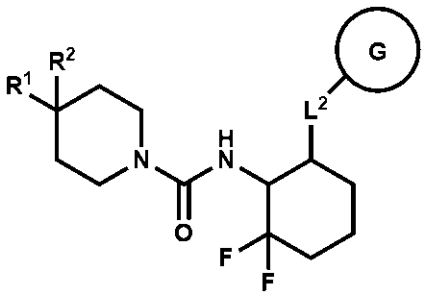
（式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）中、
Ｘ^{1}～Ｘ^{6}は各々独立して、窒素原子又はＣＲ^{a6}を表し；
Ｑ^{1}及びＱ^{2}は、酸素原子又は硫黄原子を表し；
Ｒ^{a1}～Ｒ^{a3}及びＲ^{a6}は、各々が独立して（ＣＲ^{a6}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a6}も各々が独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（該シクロアルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、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】



(1b-1-1)　(1b-2-1)　(1b-2-2)　(1b-2-3)

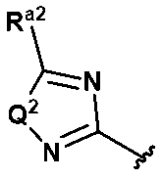
（式（１ｂ－１－１）、（１ｂ－２－１）、（１ｂ－２－２）又は（１ｂ－２－３）中、

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Ａ１～項Ａ９のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２０】
[項Ａ１１]
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C_{1-4}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Ａ４～項Ａ１０のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２１】
[項Ａ１２]
R^1が上記式（１ａ－２）であり、かつX^4及びX^5がいずれも窒素原子である項Ａ１０又は項Ａ１１のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２２】
[項Ａ１３]
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C_{1-4}アルキルである項Ａ１０～項Ａ１２のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２３】
[項Ａ１４]
環Ｇが上記式（１ｂ－２－１）で表され、かつR^{b5}が、水素原子又は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C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）を表す項Ａ１０～項Ａ１２のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２４】
[項Ａ１５]
式（４）：
【化１３】



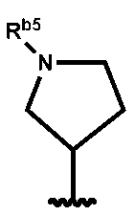
(4)

[式中、
R^1は、以下の式（１ａ－２－１）：
【化１４】

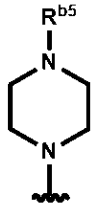


(1a-2-1)

（式（１ａ－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（１ｂ－１）又は（１ｂ－２－１）：
【化１５】



(1b-1-1)

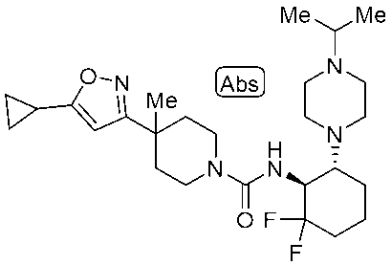


(1b-2-1)

（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}アルキル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Ａ１～項Ａ１２のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２５】
［項Ａ１６］
　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Ａ１５に記載の医薬組成物。
【００２６】
［項Ａ１７］
　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Ａ１５または項Ａ１６のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２７】
［項Ａ１８］
　環Ｇが上記式（１ｂ－２－１）であり、かつR^{b8}がイソプロピル基である項Ａ１５～項Ａ１７のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２８】
［項Ａ１９］
　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L^2が酸素原子である項Ａ１５～項Ａ１７のいずれかに記載の医薬組成物。
【００２９】
［項Ａ２０］
　Q^2が酸素原子である項Ａ１５～項Ａ１９のいずれかに記載の医薬組成物。
【００３０】
［項Ａ２１］
　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が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、項Ａ１に記載の医薬組成物。
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－｛（

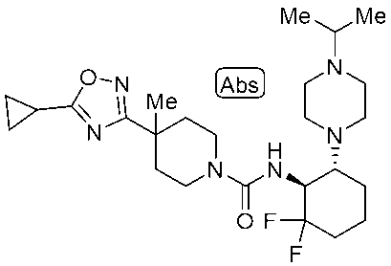
１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１６】



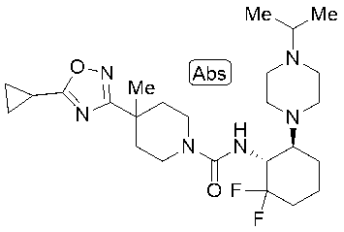
実施例２３：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１７】



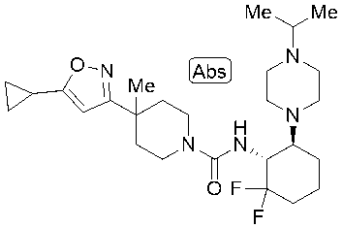
実施例２４：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１８】



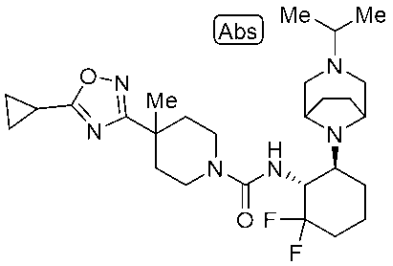
実施例２５：４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１９】



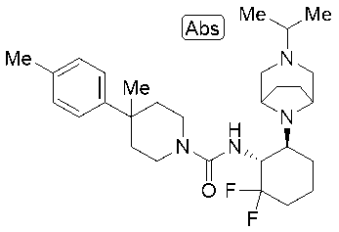
実施例６２：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２０】



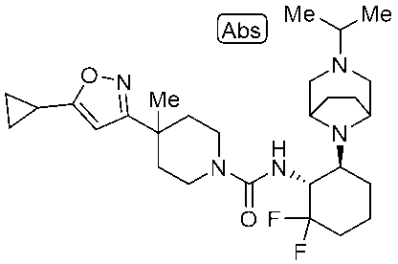
実施例６３：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化２１】



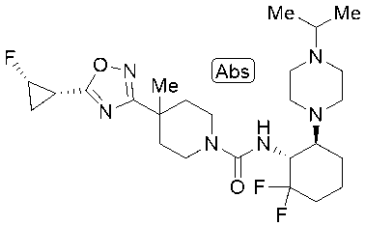
実施例６５：４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２２】



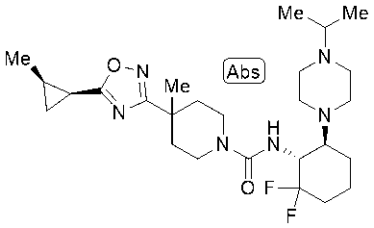
実施例６６：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２３】



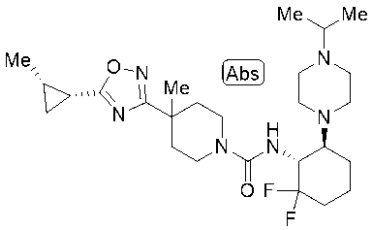
実施例６８：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化２４】



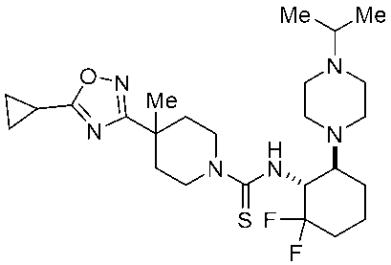
実施例６９：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化２５】



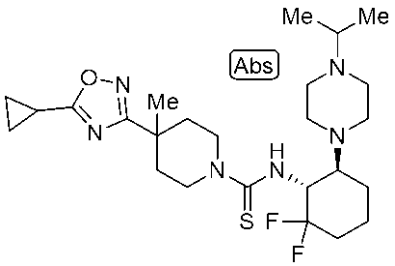
実施例７９：rac－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボチオアミド

【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】

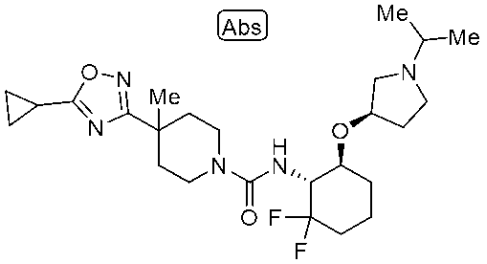
［項Ａ２２］

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が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、項Ａ１に記載の医薬組成物。

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）－

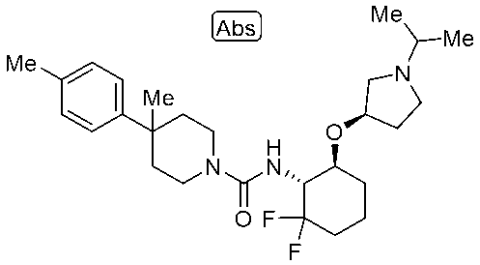
Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化２８】



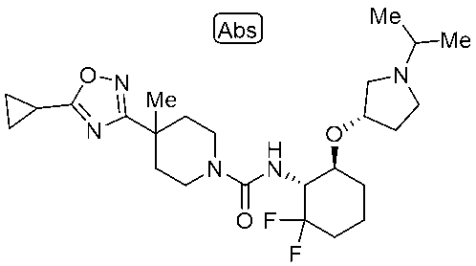
実施例６７：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチル－４－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化２９】



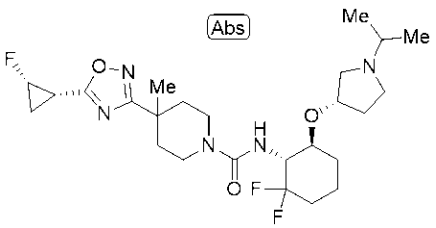
実施例７１：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【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

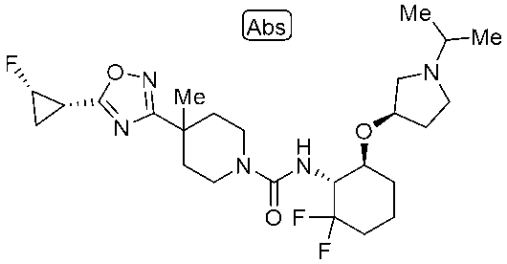
【化３１】



実施例７３：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プ

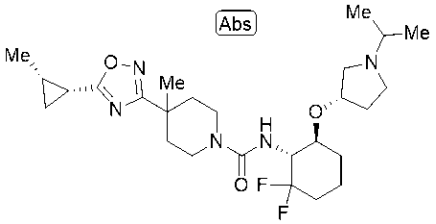
ロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３２】



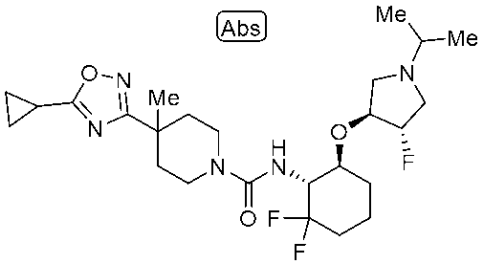
実施例７４：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチル－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化３３】



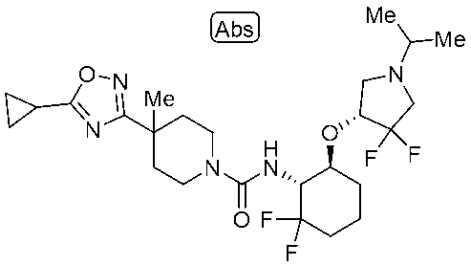
実施例７５：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【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－［（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

【化３５】



【００３２】
［項Ａ２３］
項Ａ１～項Ａ２２のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、オレキシン受容体が関与する疾患の治療薬。
【００３３】
［項Ａ２４］
項Ａ１～項Ａ２２のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、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、睡眠撹乱、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、または外傷性脳障害の治療薬。
【００３４】
［項Ａ２５］
項Ａ１～項Ａ２２のいずれか一項に記載の医薬組成物を含有する、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Ａ２６］

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項Ａ１～項Ａ２２のいずれか一項に記載の医薬組成物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Ａ２７］

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Ａ１～項Ａ２２のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【００３７】

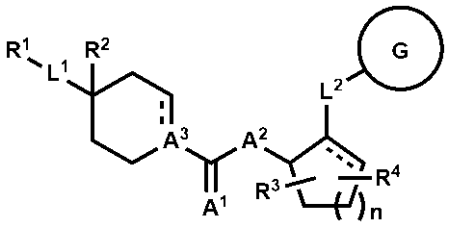
本発明はまた、以下も提供する。

【００３８】

［項１］

式（１）：

【化３６】



(1)

［式中、

R^1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、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；

L^1及びL^2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C_{1-4}アルキルで置換されていてもよい）、－NR^8－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＳＯ－、－SO_2－、－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；

または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、または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～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を含有する医薬組成物。

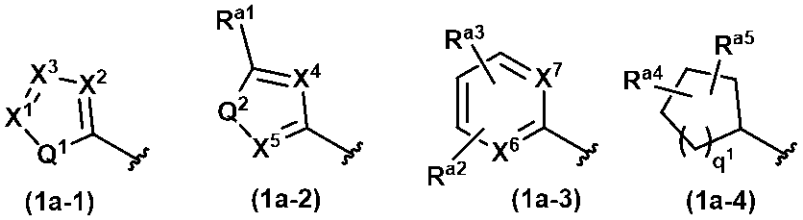
【００３９】

[項２]

Ｒ^{2}～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）、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、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は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）、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、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、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は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）、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に記載の医薬組成物。
【００４０】
［項３］
R^2～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）、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、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は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、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１又は項２のいずれかに記載の医薬組成物。
【００４１】
［項４］
R^1が、下記式（１ａ－１）から（１ａ－４）：

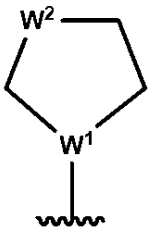
【化３７】



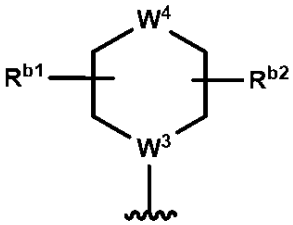
［式中、
Ｘ^{1}～Ｘ^{7}は各々独立して、窒素原子又はＣＲ^{a6}を表し；
Ｑ^{1}及びＱ^{2}は、酸素原子、－ＮＲ^{a7}－又は硫黄原子を表し；
Ｒ^{a1}～Ｒ^{a7}は、各々独立して（ＣＲ^{a6}が複数存在する場合は、各Ｒ^{a6}も各々独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基（該Ｃ$_{6-10}$芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ$_{1-4}$アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、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医薬組成物。

【００４２】
［項５］
環Ｇが、下記（１ｂ－１）から（１ｂ－４）：

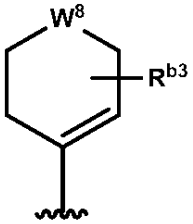
【化３８】



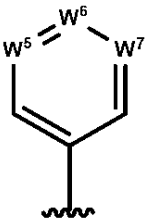
(1b-1)



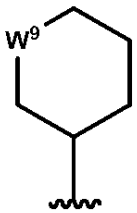
(1b-2)



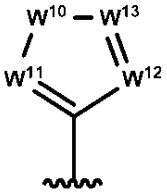
(1b-3)



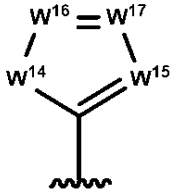
(1b-4)



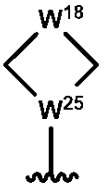
(1b-5)



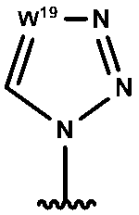
(1b-6)



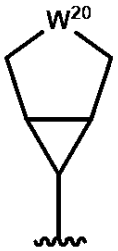
(1b-7)



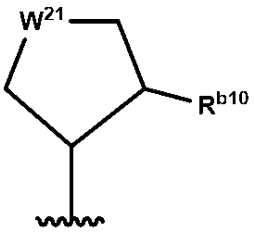
(1b-8)



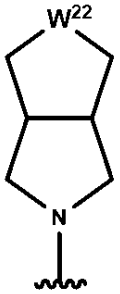
(1b-9)



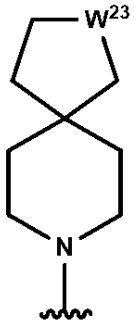
(1b-10)



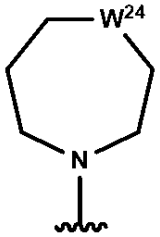
(1b-11)



(1b-12)



(1b-13)



(1b-14)

［式中、
W^1、W^3、W^5、W^6、W^7、W^{11}、W^{12}、W^{13}、W^{15}、W^{16}、W^{17}、W^{19}、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}～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

Ｃ１－４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）、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、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）、又は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）を表し、Ｒｂ１及びＲｂ２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、Ｒｂ１およびＲｂ２は、Ｃ１－６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；

Ｒｂ８およびＲｂ９は、各々独立して、水素原子、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、Ｃ１－４アルコキシ、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又はＣ１－４アルキルで置換されていてもよく、該Ｃ１－４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）、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）、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、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）を表し、

ここで、Ｒｂ８およびＲｂ９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]

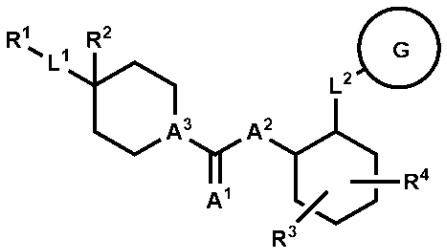
選択されるいずれか一つである項１～項４のいずれかに記載の医薬組成物。

【００４３】

[項６]

式（２）：

【化３９】

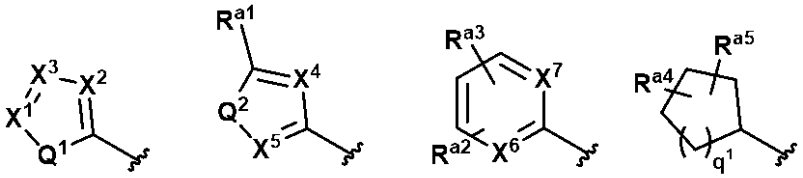


(2)

[式中、

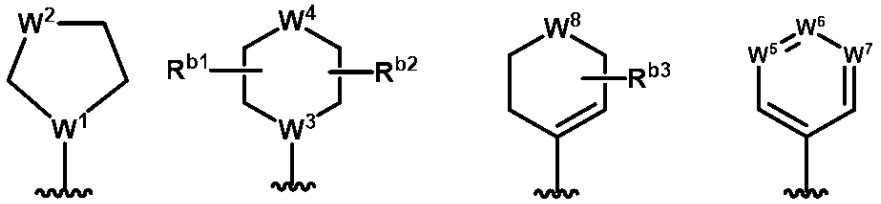
Ｒ１は、下記式（１ａ－１）から（１ａ－４）：

【化４０】



(1a-1) (1a-2) (1a-3) (1a-4)

［式中、
X^1～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}～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】



(1b-1) (1b-2) (1b-3) (1b-4)

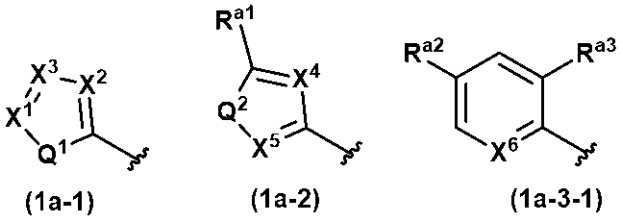
［式中、
W^1、W^3、W^5、W^6およびW^7は、各々独立して、窒素原子又はCR^{b4}を表し；
W^2、W^4およびW^8は、NR^{b5}、酸素原子又は$CR^{b6}R^{b7}$を表し；
R^{b1}～R^{b7}は、各々独立して（CR^{b4}が複数存在する場合は、各R^{b4}も各々独立して）、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}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）、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）、又は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）を表し、Ｒｂ１及びＲｂ２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、Ｒｂ１およびＲｂ２は、Ｃ１－６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；
Ａ１は、酸素原子又は硫黄原子を表し；
Ａ２は、酸素原子又は－ＮＨ－を表し；
Ａ３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医薬組成物。

【００４４】

［項７］
Ｒ１が、以下の式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）：

【化４２】

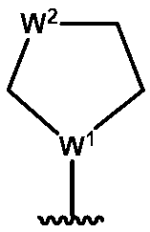


［式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）中、
Ｘ１～Ｘ６は各々独立して、窒素原子又はＣＲａ６を表し；
Ｑ１及びＱ２は、酸素原子、－ＮＲａ７－又は硫黄原子を表し；
Ｒａ１～Ｒａ３、Ｒａ６及びＲａ７は、各々が独立して（ＣＲａ６が複数存在する場合は、各Ｒａ６も各々が独立して）、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ６－１０芳香族炭素環基（該Ｃ６－１０芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－４アルキル、又はＣ１－４アルコキシで置換されていてもよい）、Ｃ１－４アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－４アルキル、又はＣ１－４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）、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、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）、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、Ｘ１及びＸ３がいずれもＣＲａ６の場合、Ｒａ６及びＲａ６と結合する炭素原子は共に、Ｘ１、Ｘ２及びＸ３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に記載の医薬組成物。

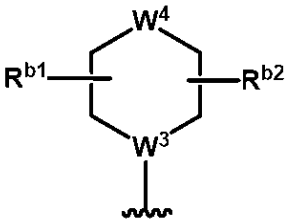
【００４５】

［項８］
環Ｇが、下記（１ｂ－１）、（１ｂ－２）又は（１ｂ－４）：

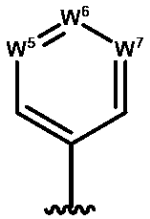
【化４３】



(1b-1)



(1b-2)



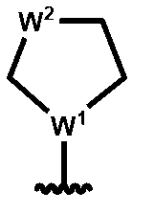
(1b-4)

［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}～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医薬組成物。

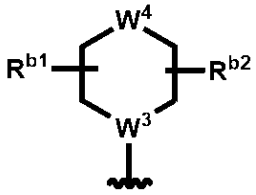
【００４６】

［項９］
環Ｇが、下記（１ｂ－１）又は（１ｂ－２）：

【化４４】



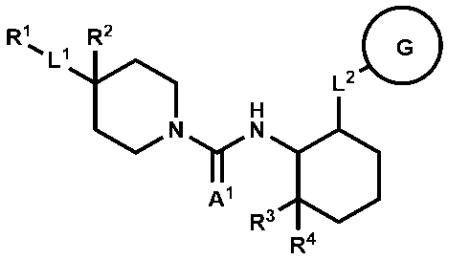
(1b-1)



(1b-2)

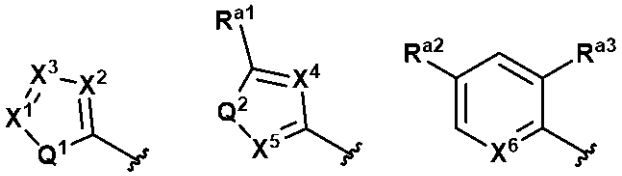
［式中、
W^1およびW^3は、窒素原子又はCR^{b4}を表し；
W^2およびW^4は、NR^{b5}又は$CR^{b6}R^{b7}$を表し；
R^{b1}、R^{b2}およびR^{b4}～R^{b7}は、各々独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル（該アルキルは１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{6-10}芳香族炭素環基（該C_{6-10}芳香族炭素環基は１または２以上の同一又は異なるハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい）、C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１または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Ｃ１－４アルコキシで置換されていてもよい）、又は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）を表し、Ｒｂ１及びＲｂ２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、Ｒｂ１およびＲｂ２は、Ｃ１－６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医薬組成物。
【００４７】
［項１０］
式（３）：
【化４５】



(3)

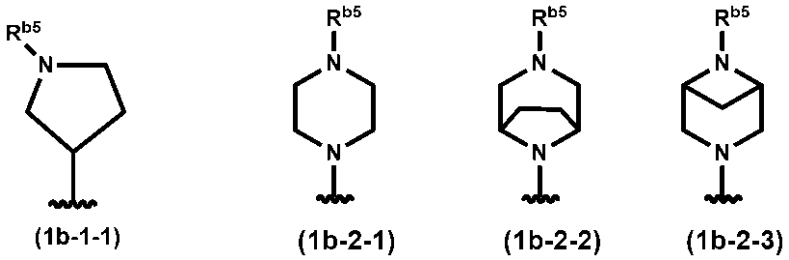
［式中、
Ｒ１は、以下の式（１ａ－１）、（１ａ－２）又は（１ａ－３－１）：
【化４６】



(1a-1) (1a-2) (1a-3-1)

（式（１ａ－１）、（１ａ－２）及び（１ａ－３－１）中、
Ｘ１～Ｘ６は各々独立して、窒素原子又はＣＲａ６を表し；
Ｑ１及びＱ２は、酸素原子又は硫黄原子を表し；
Ｒａ１～Ｒａ３及びＲａ６は、各々が独立して（ＣＲａ６が複数存在する場合は、各Ｒａ６も各々が独立して）、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、ヒドロキシ基、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）、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、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）を表し；ただし、Ｘ１及びＸ３がいずれもＣＲａ６の場合、Ｒａ６及びＲａ６と結合する炭素原子は共に、Ｘ１、Ｘ２及びＸ３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；
Ｌ１及びＬ２は、各々独立して、単結合又は酸素原子を表し；
Ｒ２は、水素原子、ハロゲン原子、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、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい）を表し；
Ｒ３及びＲ４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１～項９のいずれかに記載の医薬組成物。

【００４８】

［項１１］
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C_{1-4}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医薬組成物。

【００４９】

［項１２］
R^1が上記式（１ａ－２）であり、かつX^4及びX^5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医薬組成物。

【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C_{1-4}アルキルである項１０～項１２のいずれかに記載の医薬組成物。

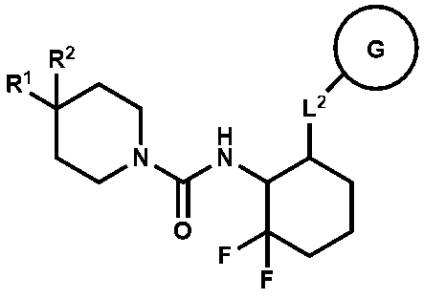
【００５１】

［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）を表す項１０～項１２のいずれかに記載の医薬組成物。

【００５２】

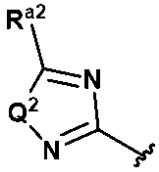
［項１５］
式（４）：

【化４８】



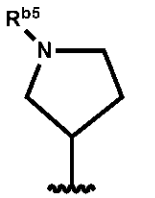
(4)

［式中、
R^1は、以下の式（１ａ－２－１）：
【化４９】

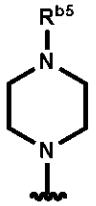


(1a-2-1)

（式（１ａ－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（１ｂ－１－１）又は（１ｂ－２－１）：
【化５０】



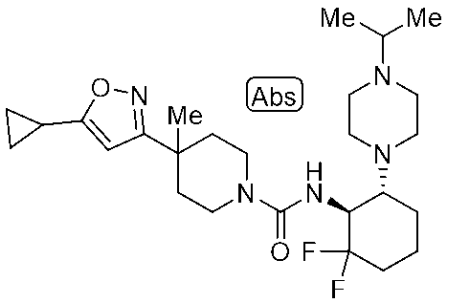
(1b-1-1)



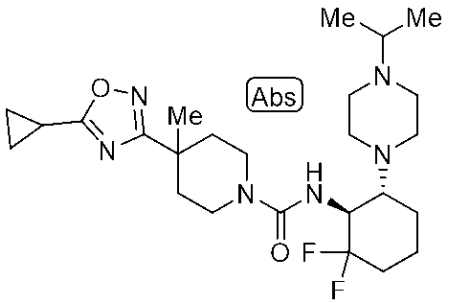
(1b-2-1)

（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医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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医薬組成物。
【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医薬組成物。
【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１

７のいずれかに記載の医薬組成物。
【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L^{2}が酸素原子である項１５～項１７のいずれかに記載の医薬組成物。
【００５８】
［項２１］
Q^{2}が酸素原子である項１５～項２０のいずれかに記載の医薬組成物。
【００５９】
［項２２］
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が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、項１に記載の医薬組成物。
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】

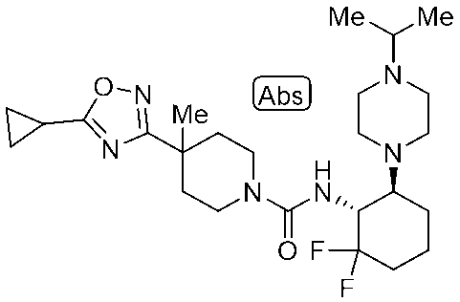


実施例２３：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド
【化５２】



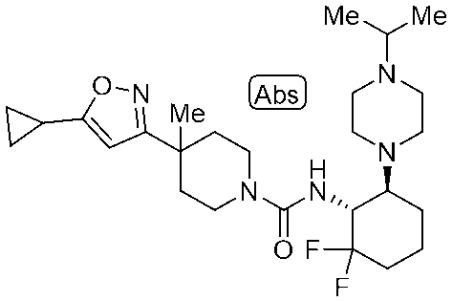
実施例２４：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５３】



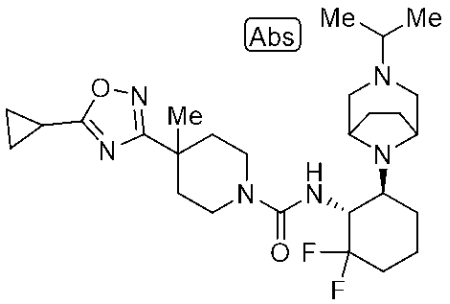
実施例２５：４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５４】



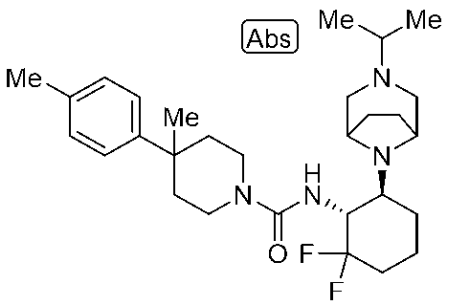
実施例６２：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５５】



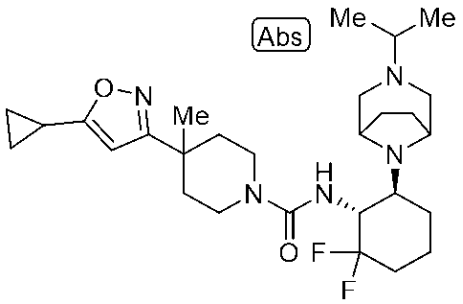
実施例６３：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化５６】



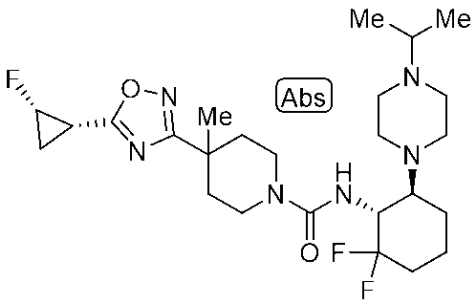
実施例６５：４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［３－（プロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５７】



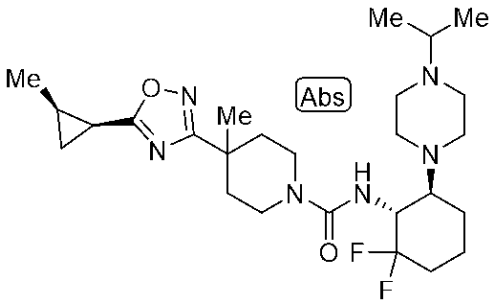
実施例６６：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化５８】



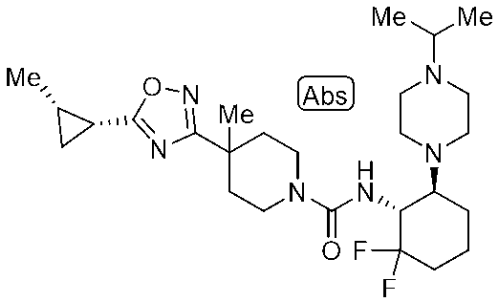
実施例６８：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化５９】



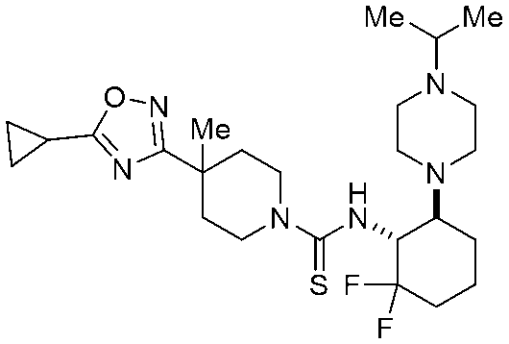
実施例６９：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチル－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化６０】



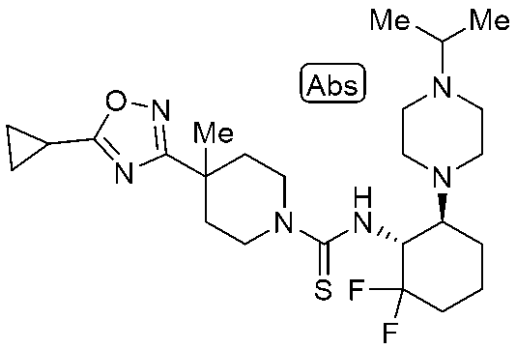
実施例７９：rac－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボチオアミド

【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】



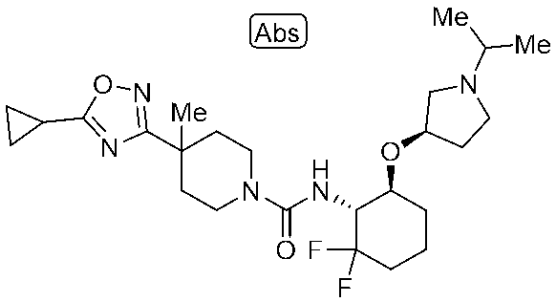
【００６０】

［項２３］

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が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、項１に記載の医薬組成物。

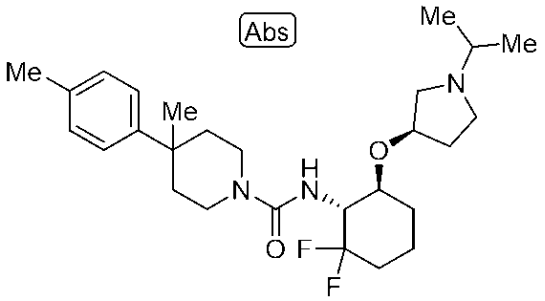
実施例６４：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６３】



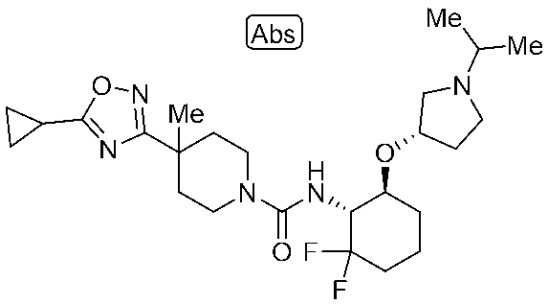
実施例６７：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチル－４－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化６４】



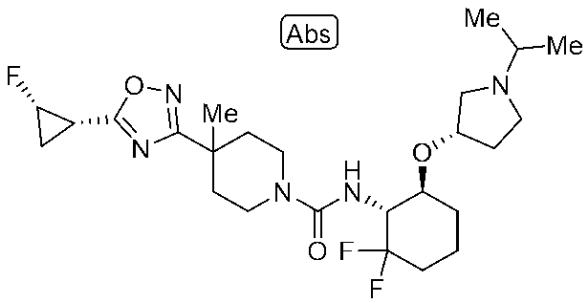
実施例７１：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６５】



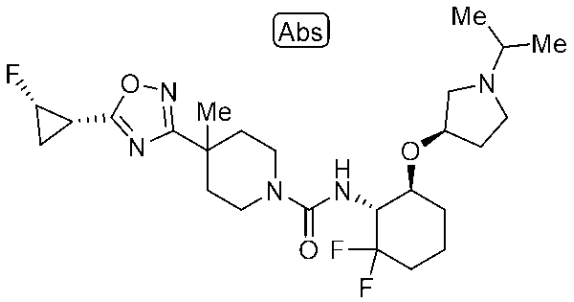
実施例７２：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６６】



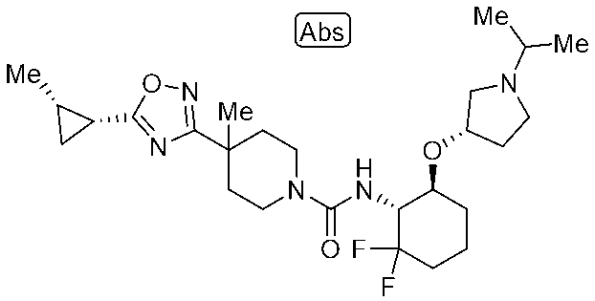
実施例７３：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化６７】



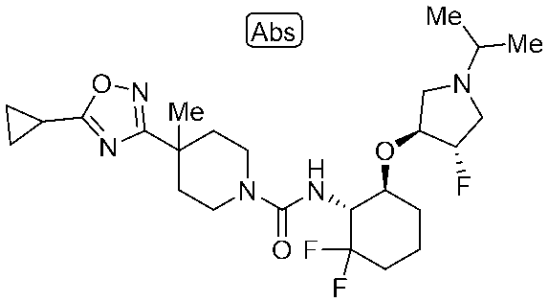
実施例７４：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチル－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化６８】



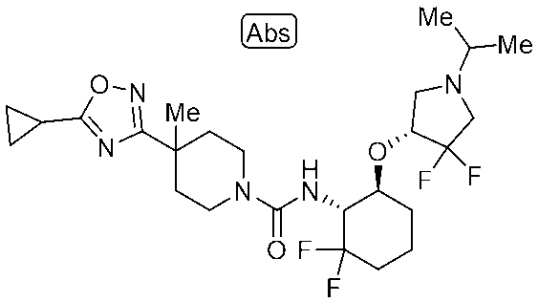
実施例７５：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【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－［（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

【化７０】



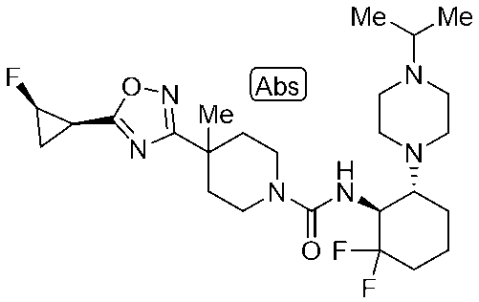
【００６１】

［項２４］

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が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、項１に記載の医薬組成物。

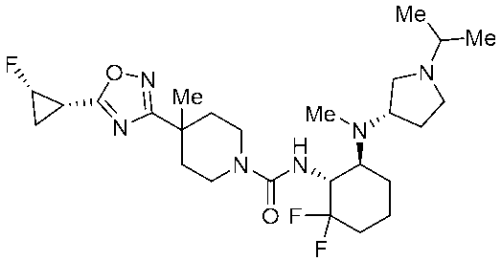
実施例８２：Ｎ－｛（１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７１】



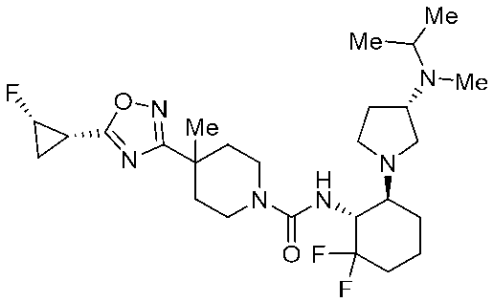
実施例９５：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］アミノ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７２】



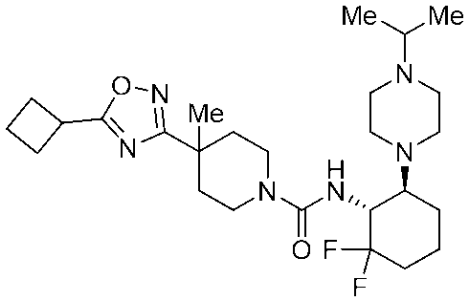
実施例９６：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｓ）－３－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７３】



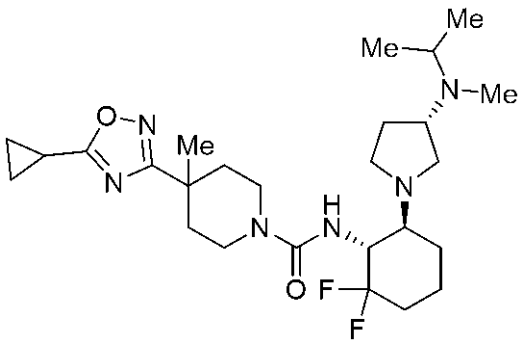
実施例９７：４－（５－シクロブチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７４】



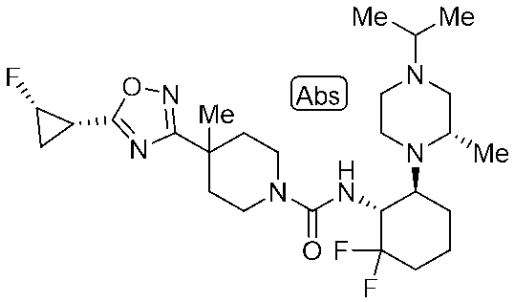
実施例９９：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｓ）－３－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７５】



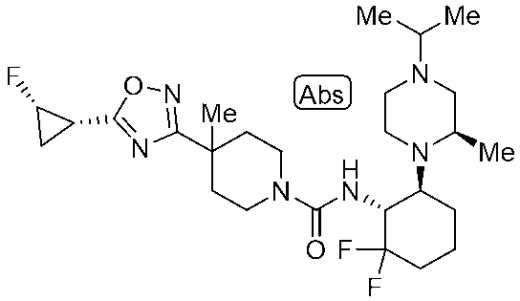
実施例１１０：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｓ）－２－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７６】



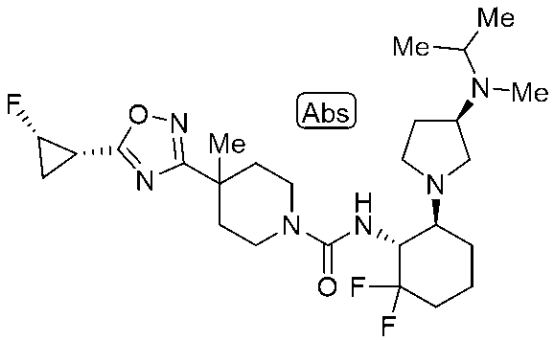
実施例１１１：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｒ）－２－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７７】



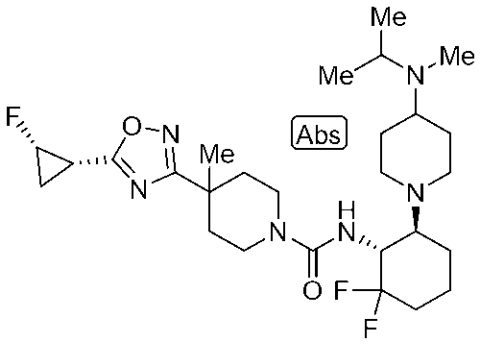
実施例１１２：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｒ）－３－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７８】



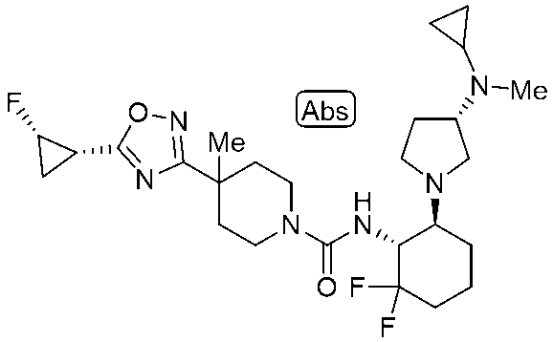
実施例１１４：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛４－［メチル（プロパン－２－イル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７９】



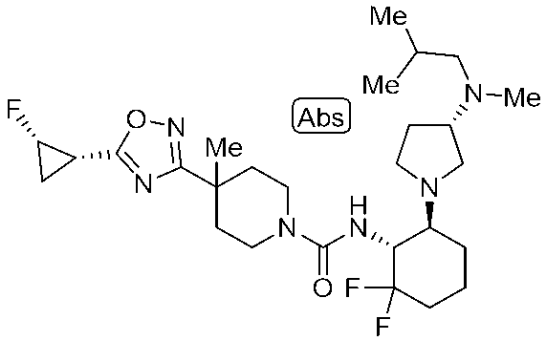
実施例１１５：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（３Ｓ）－３－［シクロプロピル（メチル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８０】



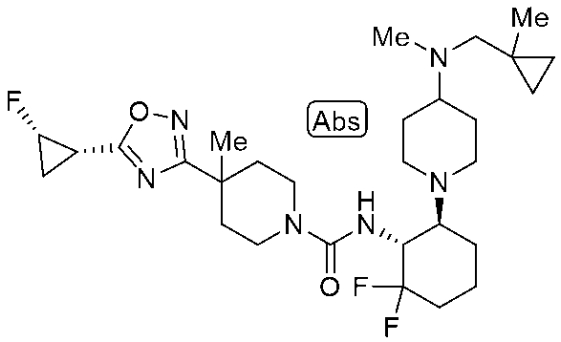
実施例１２８：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｓ）－３－［メチル（２－メチルプロピル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８１】



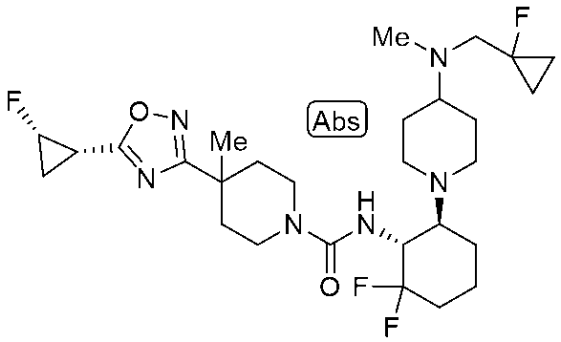
実施例１３４：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（４－｛メチル［（１－メチルシクロプロピル）メチル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８２】



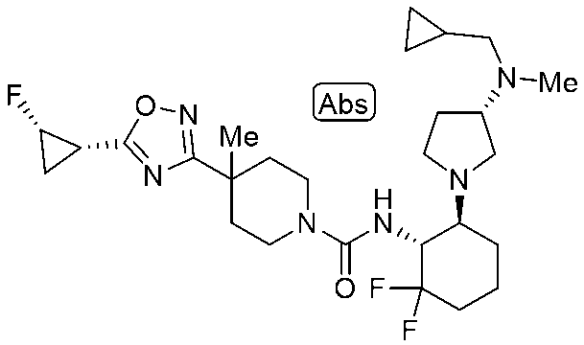
実施例１３６：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（４－｛［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］（メチル）アミノ｝ピペリジン－１－イル）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８３】



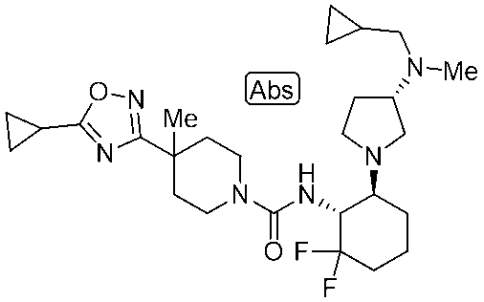
実施例１３７：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（３Ｓ）－３－［（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８４】



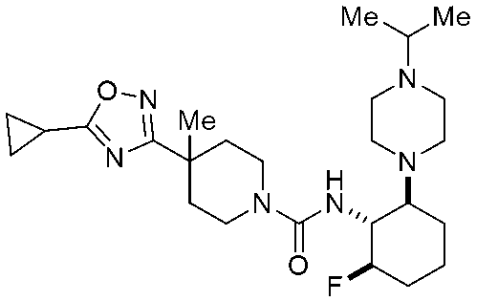
実施例１３８：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（３Ｓ）－３－［（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８５】



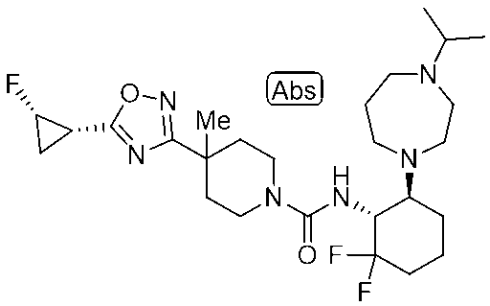
実施例１３９：rac－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｒ，２Ｒ，６Ｓ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８６】



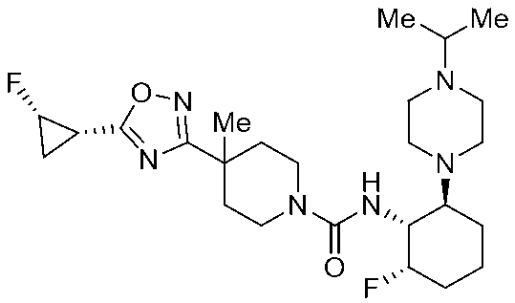
実施例１５２：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８７】



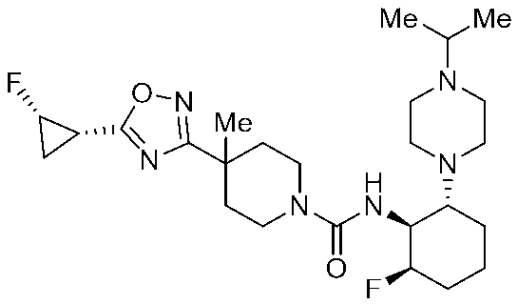
実施例１５６－Ａ：４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－Ｎ－｛（１Ｒ，２Ｓ，６Ｓ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８８】



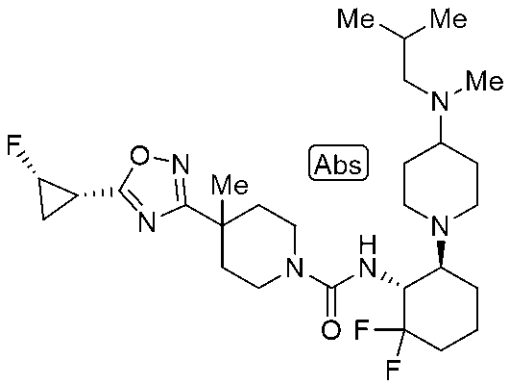
実施例１５６－Ｂ：４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｒ，６Ｒ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化８９】



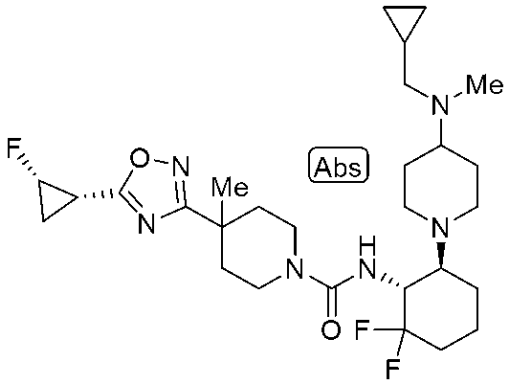
実施例１５７：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛４－［メチル（２－メチルプロピル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９０】



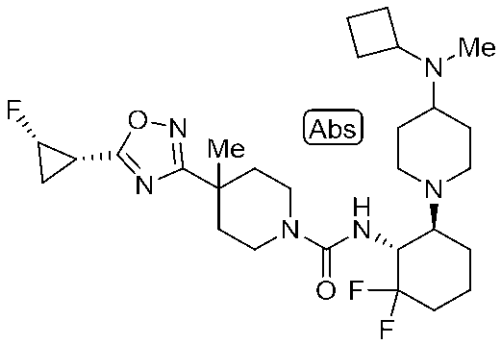
実施例１５８：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛４－［（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９１】



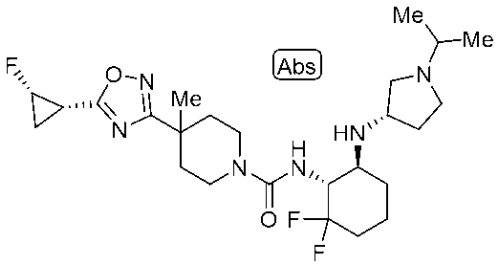
実施例１５９：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛４－［シクロブチル（メチル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【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】



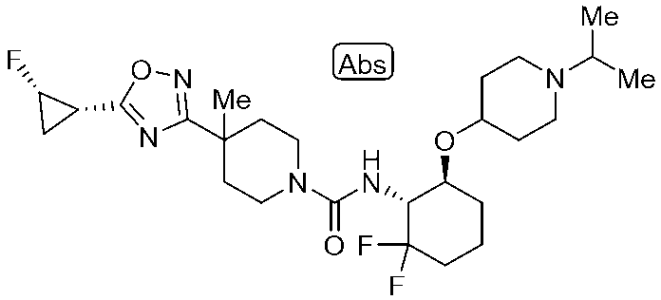
【００６２】

［項２５］

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が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、項１に記載の医薬組成物。

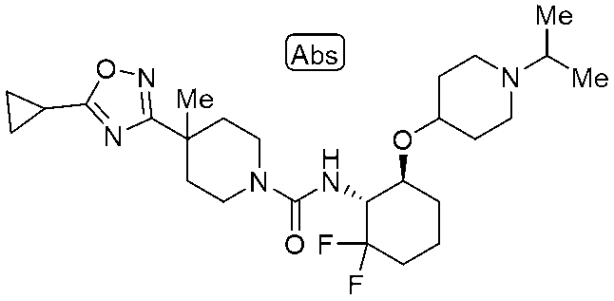
実施例８３：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９４】



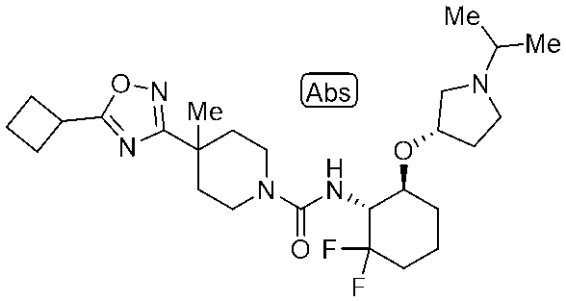
実施例８４：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９５】



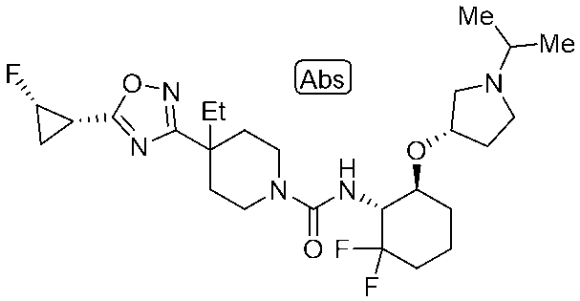
実施例１０２：４－（５－シクロブチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９６】



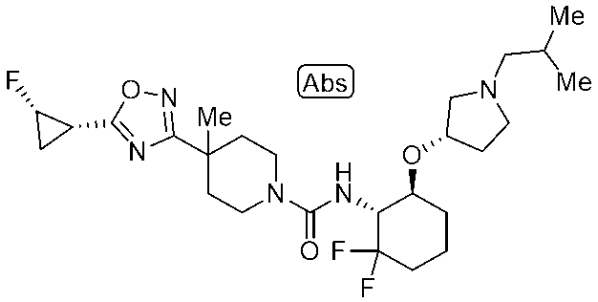
実施例１０３：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－エチル－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

【化９７】



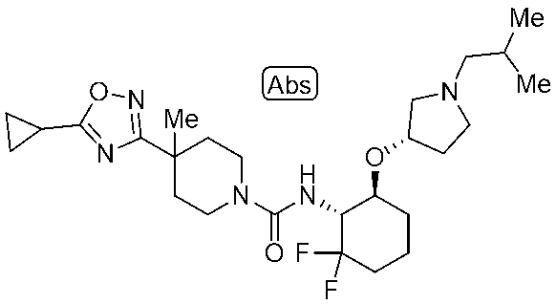
実施例１０７：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（２－メチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９８】



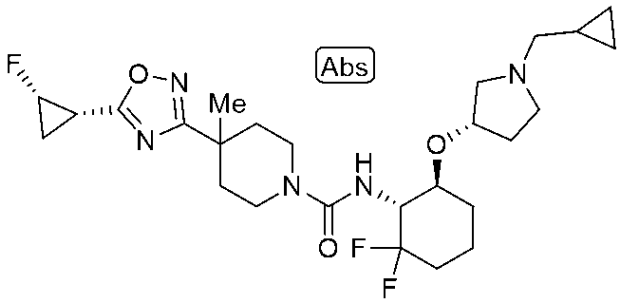
実施例１１６：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｓ）－１－（２－メチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９９】



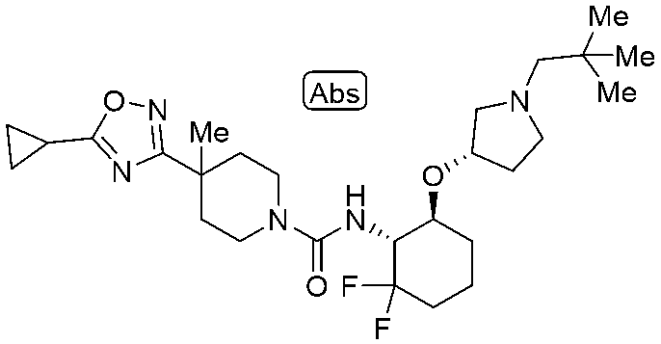
実施例１１８：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１００】



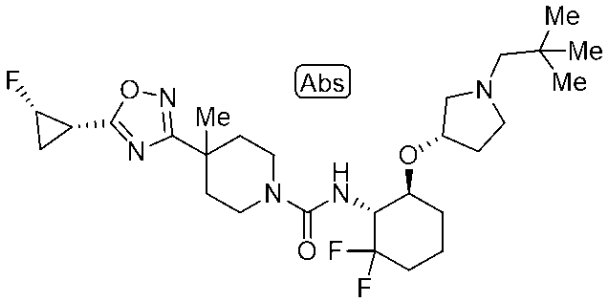
実施例１１９：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（２，２－ジメチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１０１】



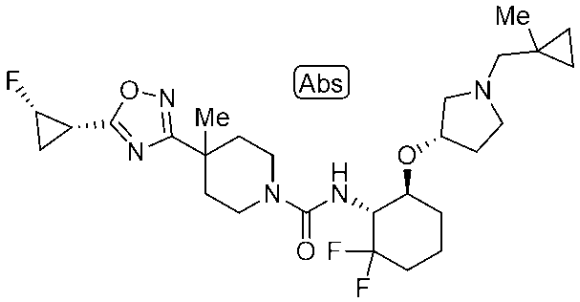
実施例１２０：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（２，２－ジメチルプロピル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１０２】



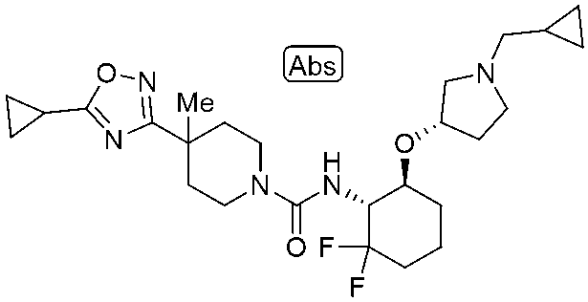
実施例１２１：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（｛（３Ｓ）－１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル｝オキシ）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１０３】



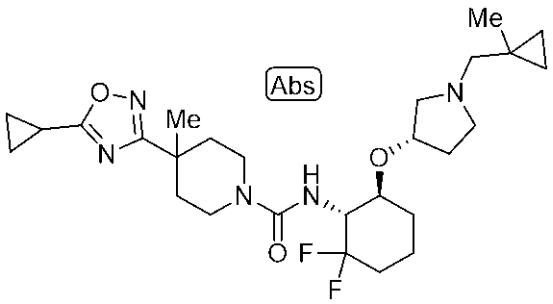
実施例１２２：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｓ）－１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１０４】



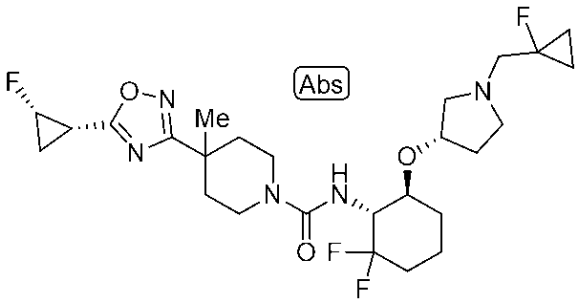
実施例１２６：４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（｛（３Ｓ）－１－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル｝オキシ）シクロヘキシル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１０５】



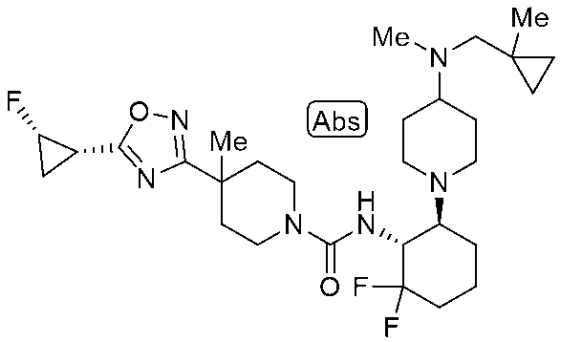
実施例１３３：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（｛（３Ｓ）－１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピロリジン－３－イル｝オキシ）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１０６】



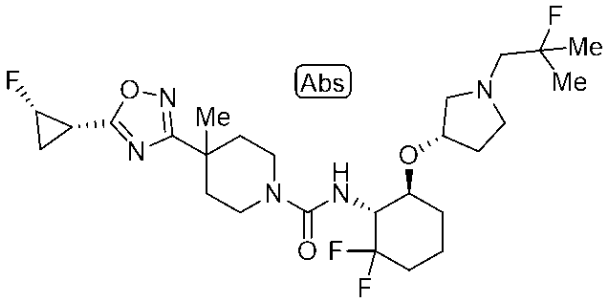
実施例１３４：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－（４－｛メチル［（１－メチルシクロプロピル）メチル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）シクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【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医薬組成物を含有する、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医薬組成物を含有する、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、睡眠撹乱、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、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医薬組成物を含有する、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医薬組成物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医薬組成物の使用。

【発明の効果】

【００６８】

本発明により、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、オレキシン受容体に対して強い作動活性を示す医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物は、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として有用であり、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患者に適用可能である。

【発明を実施するための形態】

【００６９】

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。

【００７０】

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。

【００７１】

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。

【００７２】

「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。

【００７３】

「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－エチルプロピル、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「Ｃ$_{1-6}$アルキル」または「Ｃ$_{1-4}$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。

【００７４】

「Ｃ$_{1-6}$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。「Ｃ$_{1-6}$アルキレン」として、好ましくは「Ｃ$_{1-4}$アルキレン」が挙げられ、より好ましくは「Ｃ$_{1-3}$アルキレン」が挙げられる。「Ｃ$_{1-3}$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。「Ｃ$_{1-4}$アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「Ｃ$_{1-3}$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。「Ｃ$_{1-6}$アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「Ｃ$_{1-4}$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。

【００７５】

「Ｃ$_{3-7}$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「Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル」である。「Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル」には、架橋したものも含まれる。「Ｃ$_{3-7}$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。

【００７６】

前記「Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル」には、「Ｃ$_{3-7}$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ール」、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。
【００７７】
「Ｃ$_{1-4}$アルコキシ」とは、前記「Ｃ$_{1-4}$アルキル」で置換されたオキシ基を意味し、「Ｃ$_{1-4}$アルコキシ」とは、前記「Ｃ$_{1-4}$アルキル」で置換されたオキシ基を意味する。「Ｃ$_{1-4}$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。「Ｃ$_{1-4}$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。
【００７８】
「Ｃ$_{3-7}$シクロアルコキシ」とは、前記「Ｃ$_{3-7}$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「Ｃ$_{3-6}$シクロアルコキシ」である。「Ｃ$_{3-7}$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。
【００７９】
「Ｃ$_{6-10}$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、「Ｃ$_{6-10}$アリール」とも称す。より好ましくはフェニルである。「Ｃ$_{6-10}$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。
【００８０】
前記「Ｃ$_{6-10}$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。
【００８１】
「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。
【００８２】
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。
【００８３】
「Ｃ$_{3-6}$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。「Ｃ$_{3-6}$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。
【００８４】
「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いてもよく、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。

【００８５】

「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。

【００８６】

式（Ｉ）で表される化合物には、各種水和物、溶媒和物および結晶多形も含まれる。

【００８７】

また、式（Ｉ）で表される化合物は、同位体元素（例えば、Ｄ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{125}Ｉ等）で置換されていてもよく、これらの化合物も式（Ｉ）で表される化合物に含まれる。

【００８８】

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。

【００８９】

式（Ｉ）で表される化合物は、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。

【００９０】

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。

【００９１】

式（Ｉ）で表される化合物の投与量は、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。

【００９２】

式（Ｉ）で表される化合物は、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、睡眠撹乱、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。

【００９３】

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。

【００９４】

製造法

式（Ｉ）で表される化合物は、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、他の方法で式（Ｉ）で表される化合物を製造することもできる。

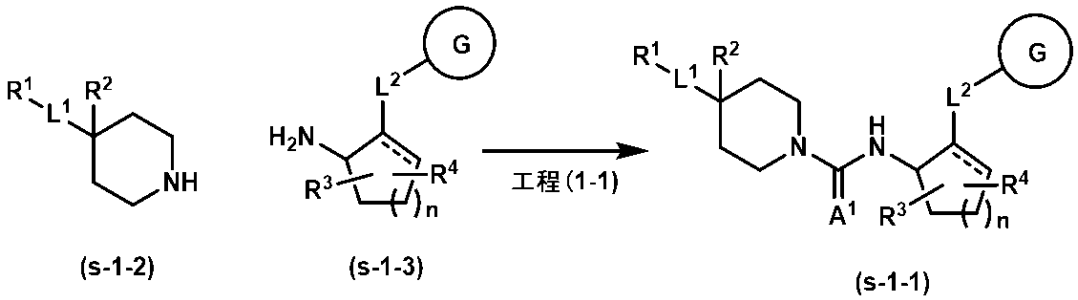
【００９５】

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。

【００９６】

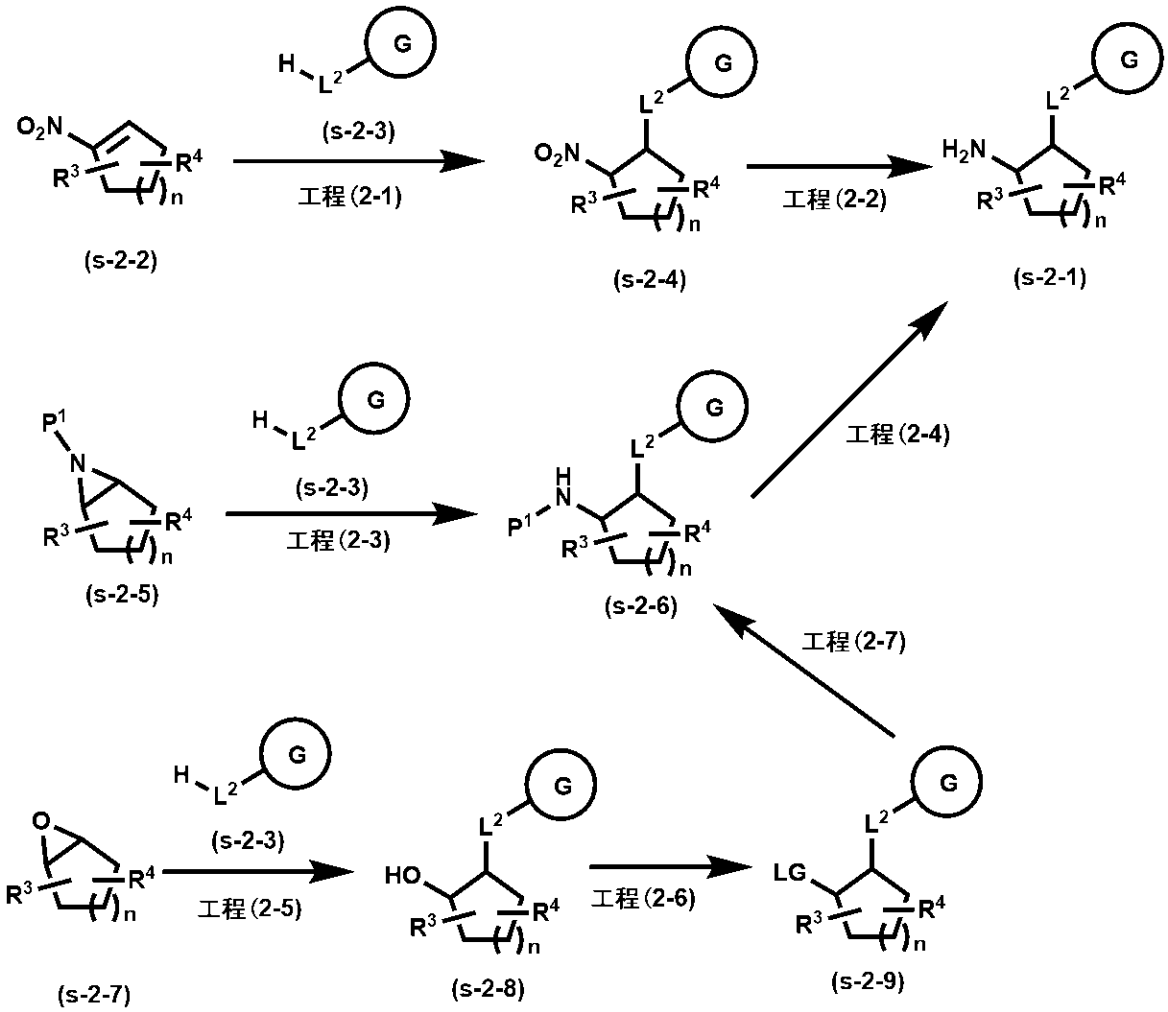
保護基としては、例えば、文献（T. W. Greene and P. G. M. Wuts, ''Protective Groups in Organic Synthesis'', 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)）等に記載されている通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミノ基の保護基としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－トルエンスルホニル、ｏ－ニトロベンゼンスルホニル、テトラヒドロピラニル等を、またヒドロキシ基の保護としては、例えば、トリアルキルシリル、アセチル、ベンジル、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。

【００９７】
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。
【００９８】
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～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。）
【００９９】
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－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。
【０１００】
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。
【０１０１】
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L^2が酸素原子または－NR^{10}－の化合物又はL^2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R^{10}はＨまたはC_{1-4}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、Ｒ３、Ｒ４、Ｌ２、ｎ、環Ｇ、および破線部分は、項１と同義である。またＰ１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。）

【０１０２】

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。

【０１０３】

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。

【０１０４】

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。

【０１０５】
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。

【０１０６】
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。

【０１０７】
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。

【０１０８】
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。

【０１０９】
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。

【０１１０】

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）を通常用いられるヒドロキシ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。

【０１１１】

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。

【０１１２】

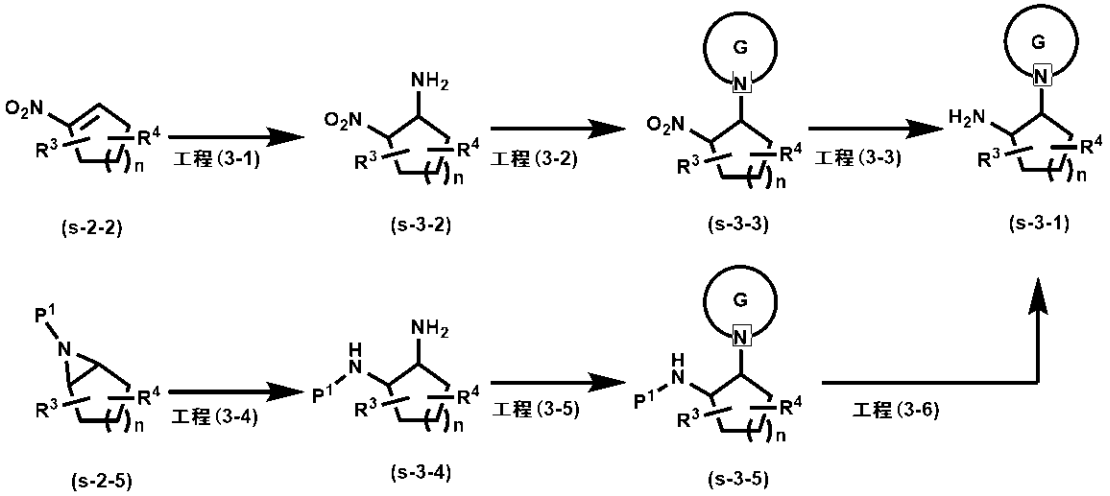
工程（２－６）および工程（２－７）は中間体を単離せず１段階で行ってもよい。または光延反応の条件を用いることで工程（２－６）および工程（２－７）を１段階で行ってもよい。

【０１１３】

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。）

【０１１４】

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。

【０１１５】

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。

【０１１６】

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。

【０１１７】

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。

【０１１８】

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。

【０１１９】

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。

【０１２０】

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。

【０１２１】

工程（３－６）：

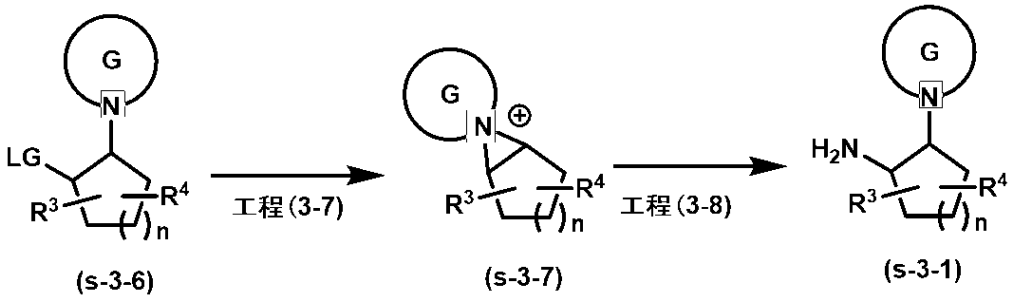
化合物（ｓ－３－１）は化合物（ｓ－３－５）を用いて工程（２－４）と同様な脱保護条件により製造することができる。

【０１２２】

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、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、ｎ、および環Ｇは、項１と同義である。）

【０１２３】

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。

【０１２４】

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、Ｌ^{2}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。

【０１２５】

工程（３－８）：

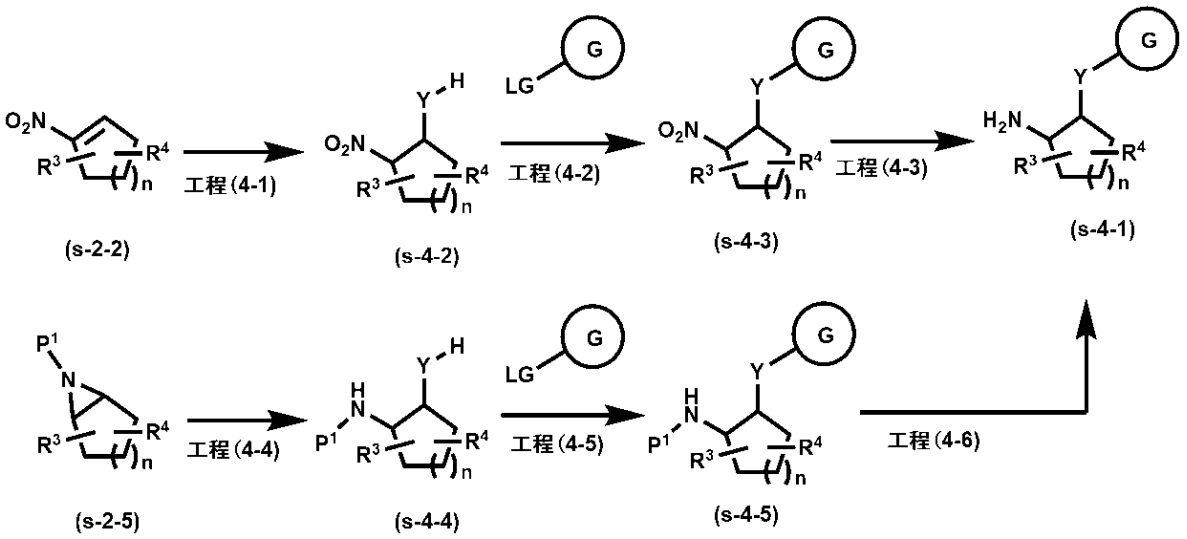
化合物（ｓ－３－１）は、化合物（ｓ－３－７）とアンモニアもしくはアンモニアと同等な試薬（保護されたアミン試薬と反応させた後に脱保護反応を行う場合や、アジド導入反応剤を反応させた後に還元反応によってアミノ基へ変換する場合を含む）を用いて一般的な開環反応の条件に付すことによって製造できる。

【０１２６】

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。）

【０１２７】

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。

【０１２８】

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^{2}ＹＨ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。

【０１２９】

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。

【０１３０】

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。

【０１３１】

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。

【０１３２】

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$_{2}$ＹＨ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。

【０１３３】

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。

【０１３４】

工程（４－６）：

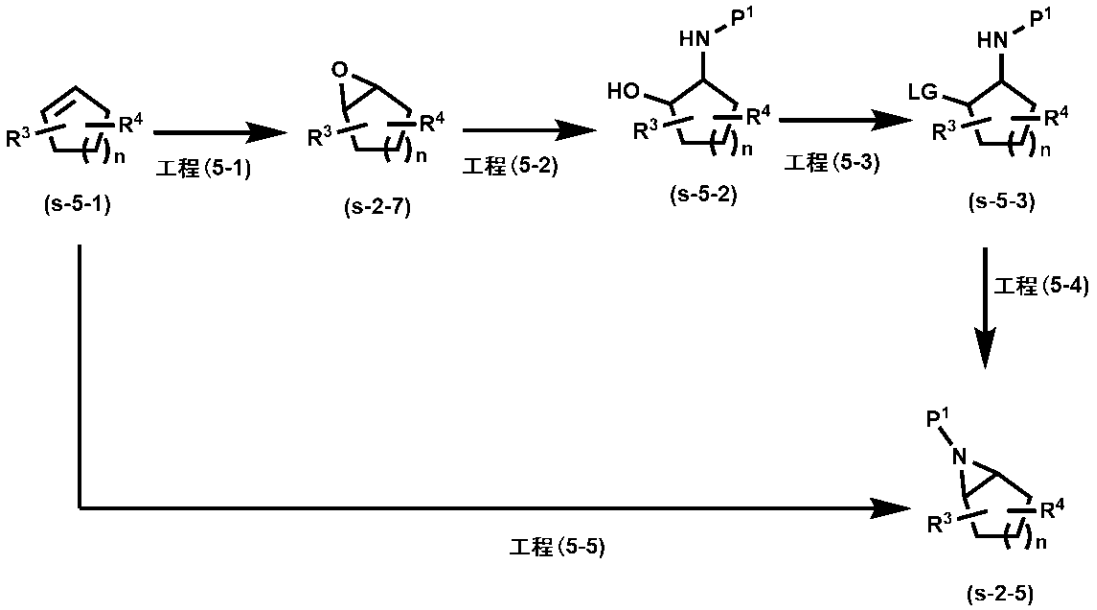
化合物（ｓ－４－１）は化合物（ｓ－４－５）を用いて工程（２－４）と同様な脱保護条件により製造することができる。

【０１３５】

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。）

【０１３６】

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。

【０１３７】

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。

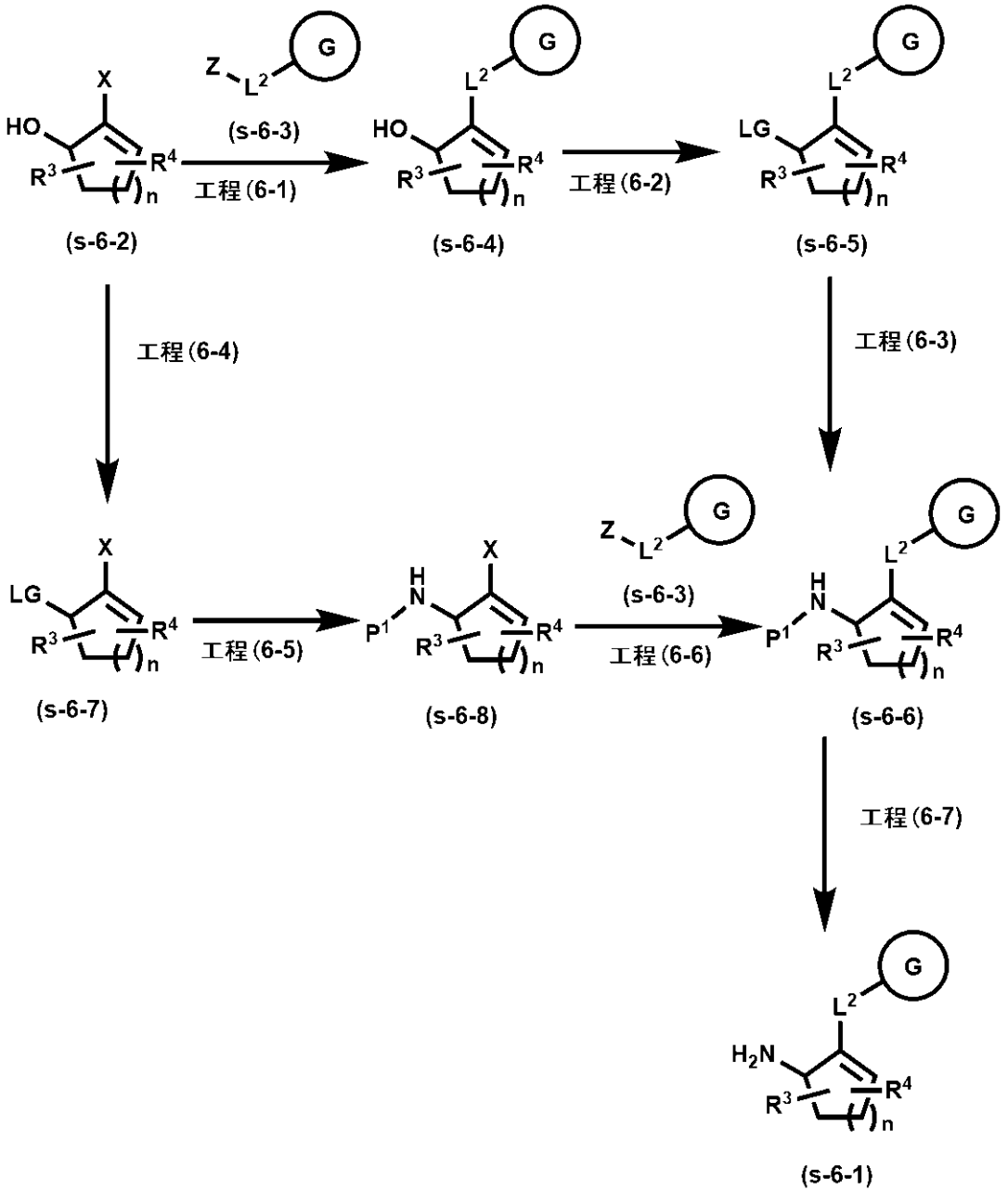
【０１３８】

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$_{1}$ＮＨ$_{2}$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。

【０１３９】
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。
【０１４０】
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。
【０１４１】
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２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。
【０１４２】
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。
【０１４３】
化合物（ｓ－２－５）は化合物（ｓ－５－１）から工程（５－５）を経ることでも合成できる。
【０１４４】
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P^1Ｎ（Ｈ）Ｏ－ＬＧと金属触媒を用いる条件等である。
【０１４５】
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、R^3、R^4、L^2、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、BF_3K、BF_3Na、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。）

【０１４６】

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。

【０１４７】

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。

【０１４８】

また化合物（ｓ－６－４）のうちL^2がＯまたはNR^{10}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。

【０１４９】

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。

【０１５０】

工程（６－３）：

化合物（ｓ－６－６）は化合物（ｓ－６－５）とP^1NH_2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。

【０１５１】

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P^1で保護する条件でもよい。

【０１５２】

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。

【０１５３】

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。

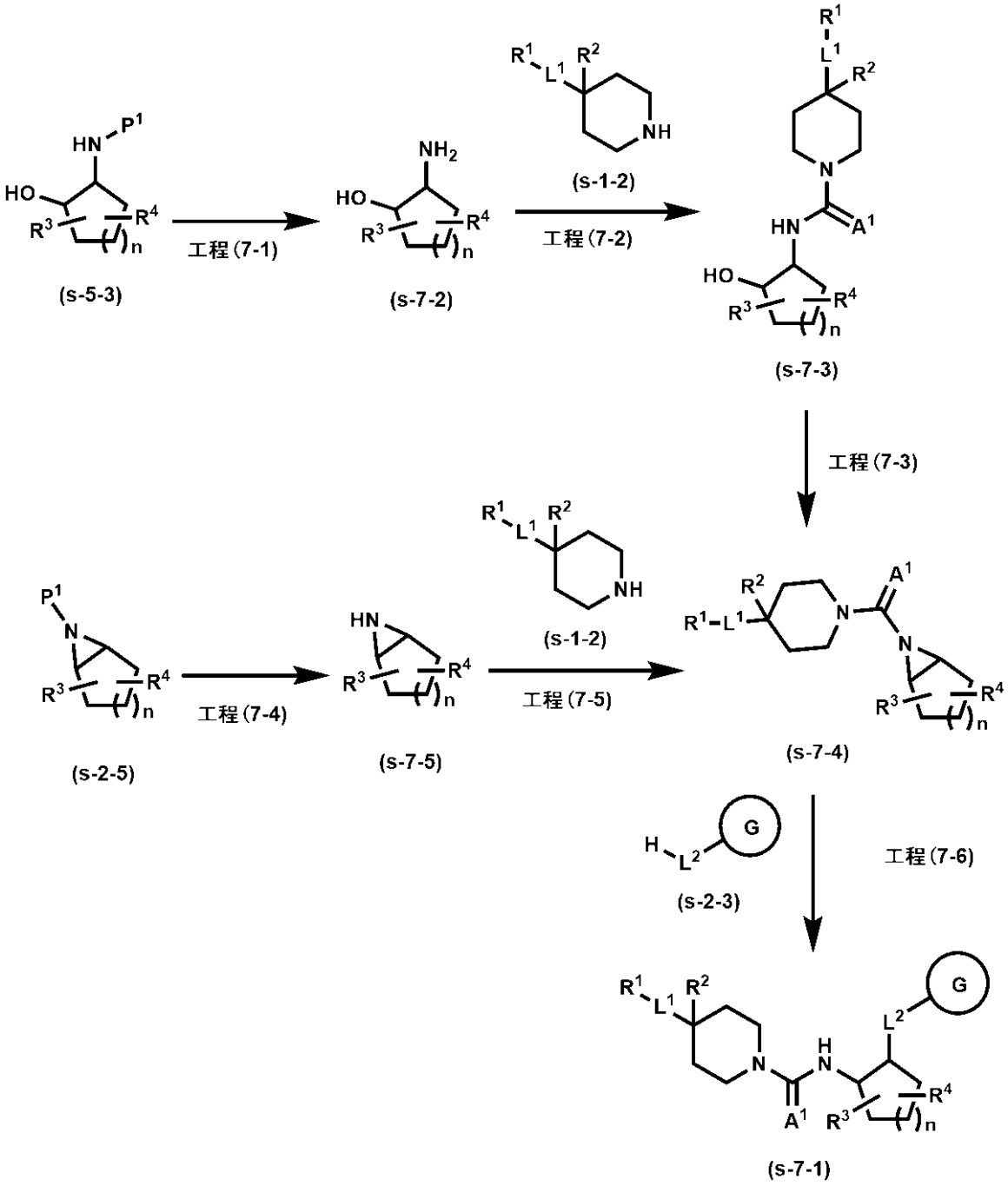
【０１５４】

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。

【０１５５】
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P^1で保護する条件でもよい。
【０１５６】
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。
【０１５７】
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。
【０１５８】
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。
【０１５９】
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。）

【０１６０】

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。

【０１６１】

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。

【０１６２】

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ヒドロキシ基の保護と脱保護を行ってもよい。

【０１６３】

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。

【０１６４】

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。

【０１６５】

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。

【０１６６】

工程（７－６）：

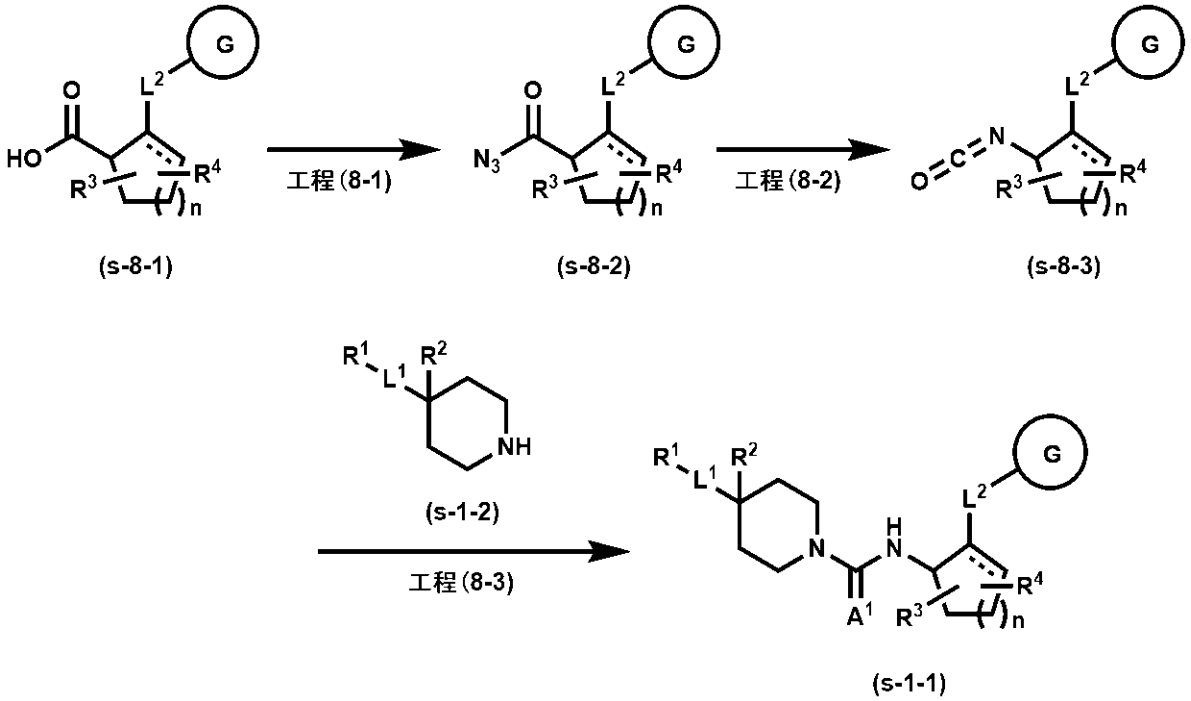
化合物（ｓ－７－１）は化合物（ｓ－７－４）と化合物（ｓ－２－３）を用いて工程（２－３）と同様なアジリジン開環反応条件により製造することができる。

【０１６７】

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}～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。）

【０１６８】

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℃から溶媒の沸点までである。

【０１６９】

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。

【０１７０】

工程（８－３）：

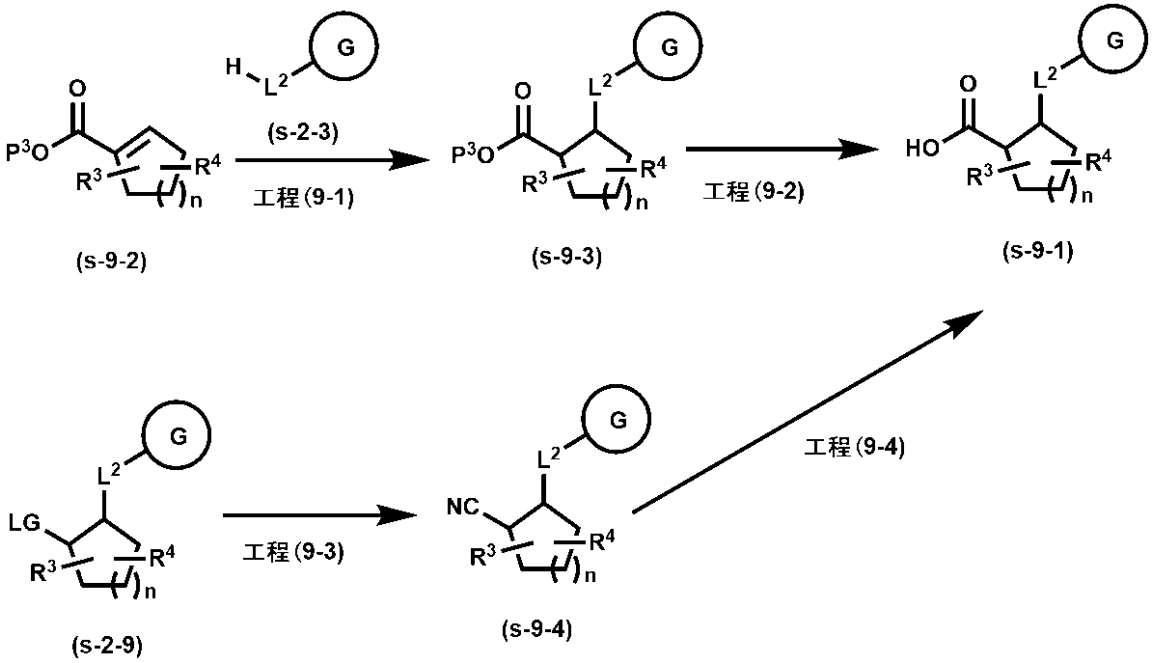
化合物（ｓ－１－１）は適切な不活性溶媒中で通常用いられる付加反応条件で化合物（ｓ－８－３）と化合物（ｓ－１－２）を反応に付すことにより製造することができる。ここで用いる化合物（ｓ－８－３）は前の工程において単離しなくてもよい。

【０１７１】

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。）

【０１７２】

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。

【０１７３】

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。

【０１７４】

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。

【０１７５】

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。

【０１７６】

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。

【０１７７】

工程（９－４）：

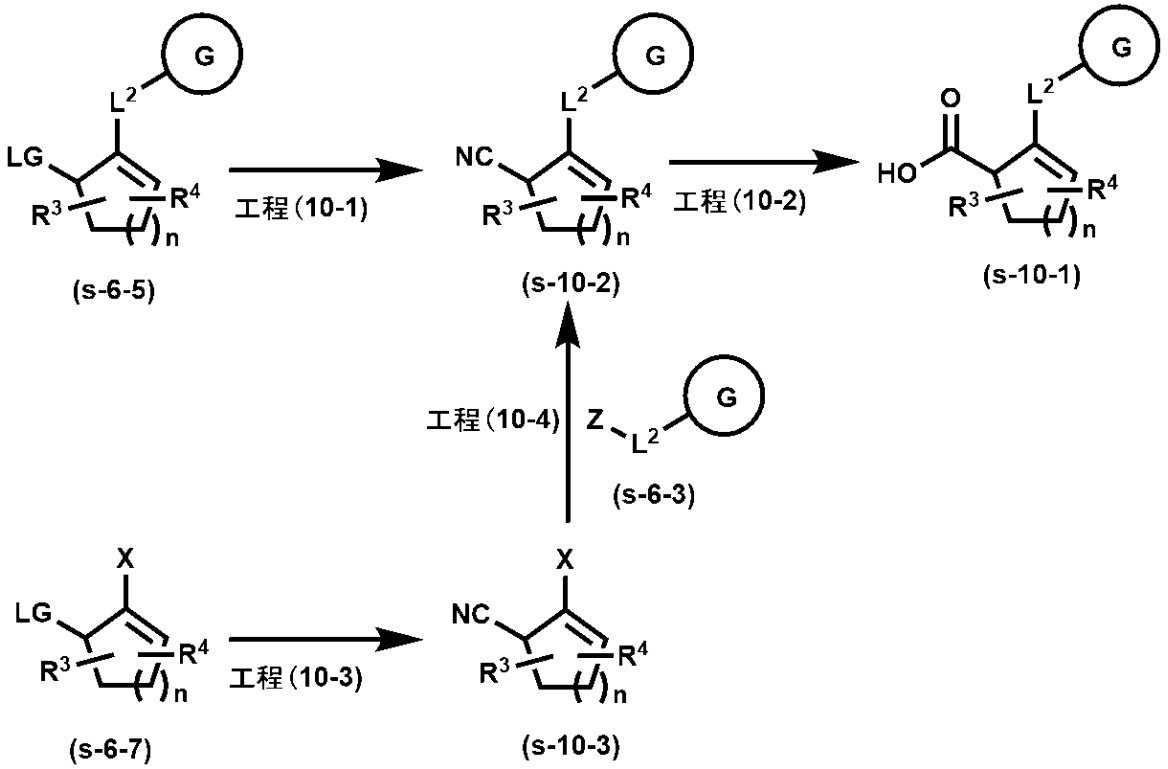
化合物（ｓ－９－１）は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる加水分解条件で化合物化合物（ｓ－９－４）を反応に付すことによって製造できる。

【０１７８】

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、R^3、R^4、L^2、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、BF_3K、BF_3Na、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。）

【０１７９】

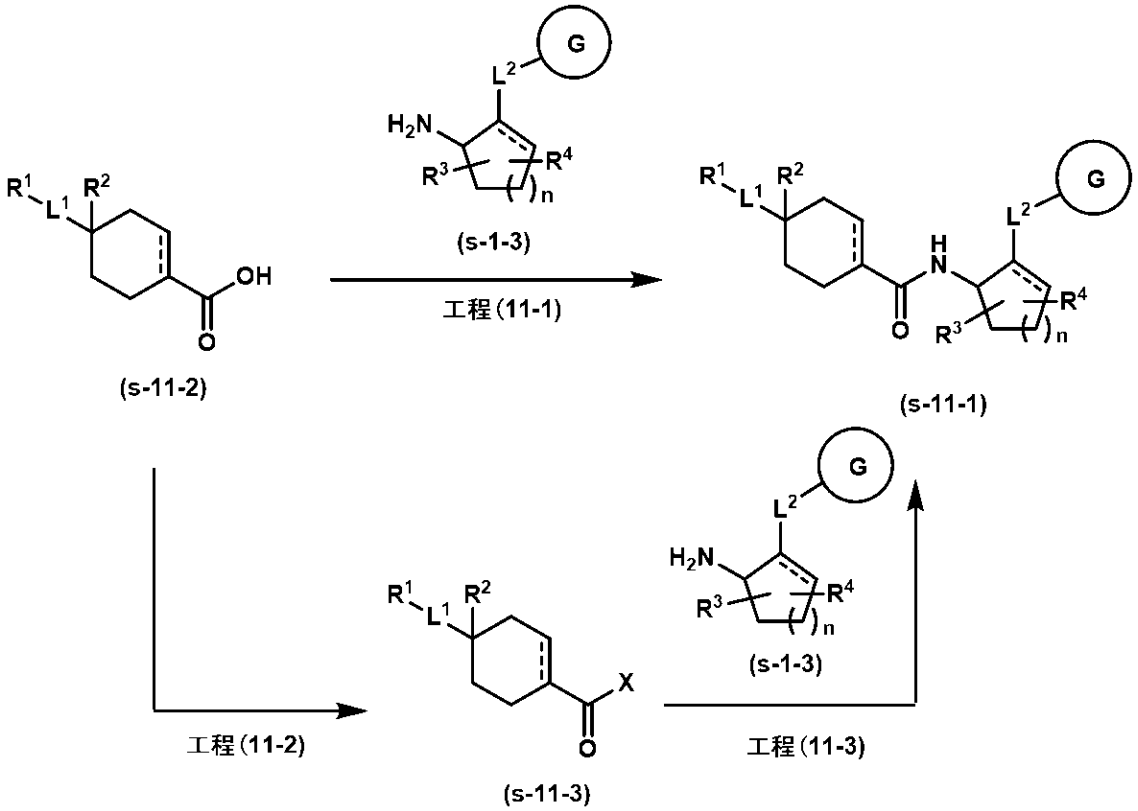
化合物（ｓ－１０－１）は化合物（ｓ－１０－２）から工程（１０－２）を経て合成できる。また化合物（ｓ－１０－２）は化合物（ｓ－６－５）から工程（１０－１）を経るか、化合物（ｓ－６－７）から工程（１０－３）および工程（１０－４）を経ることで合成できる。

【０１８０】

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。
【０１８１】
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化合物（ｓ－１０－２）を反応に付すことによって製造できる。
【０１８２】
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。
【０１８３】
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。
【０１８４】
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～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。）
【０１８５】
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合形成条件で化合物（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。

【０１８６】

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。

【０１８７】

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℃から溶媒の沸点までである。

【０１８８】

工程（１１－３）：

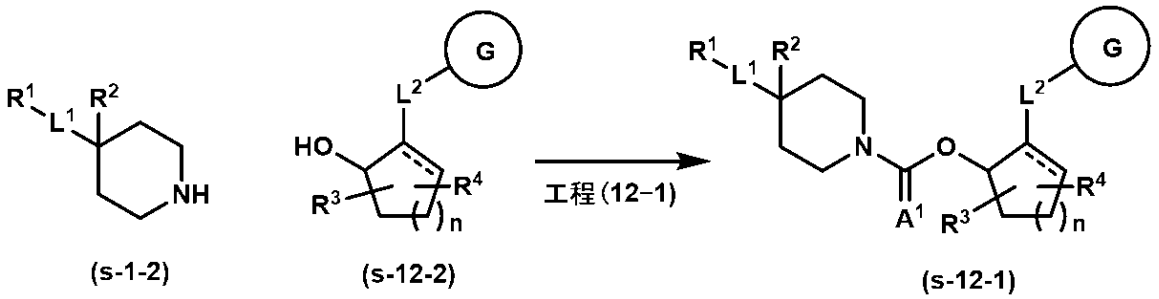
化合物（ｓ－１１－１）は適切な不活性溶媒中で塩基存在下、化合物（ｓ－１１－３）および化合物（ｓ－１－３）を作用させることで得られる。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ＤＢＵ、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が挙げられる。不活性溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエス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

【０１８９】

<u>製造法１２：</u>

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}～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。）

【０１９０】

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℃から溶媒の沸点までである。

【０１９１】

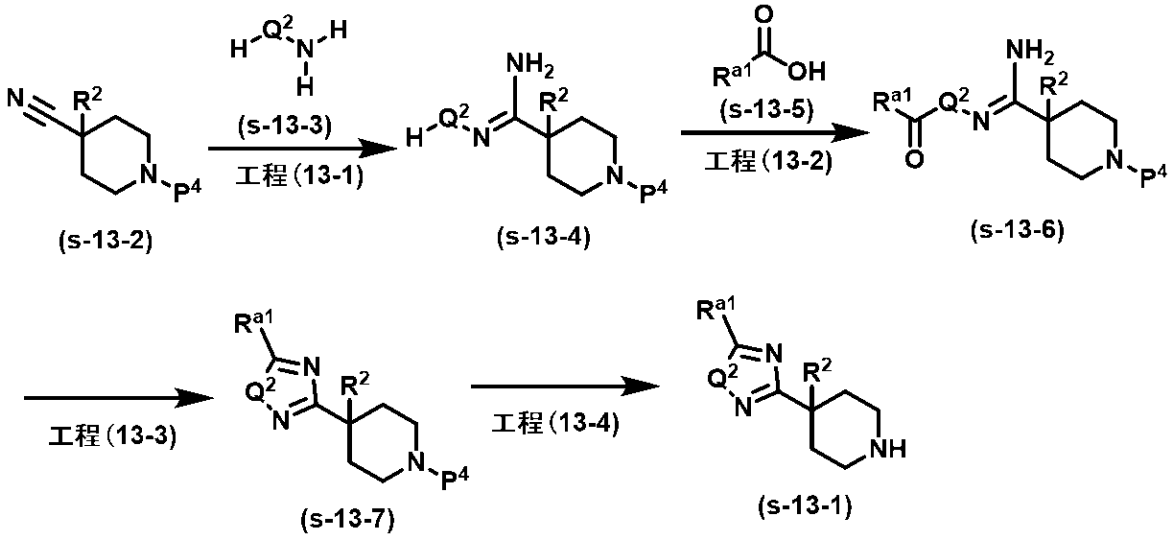
式（ｓ－１２－２）で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有さない場合は、化合物（ｓ－２－８）の製造法と同一となる。また環内に不飽和結合を有する場合は、化合物（ｓ－６－４）の製造法と同一となる。

【０１９２】

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】

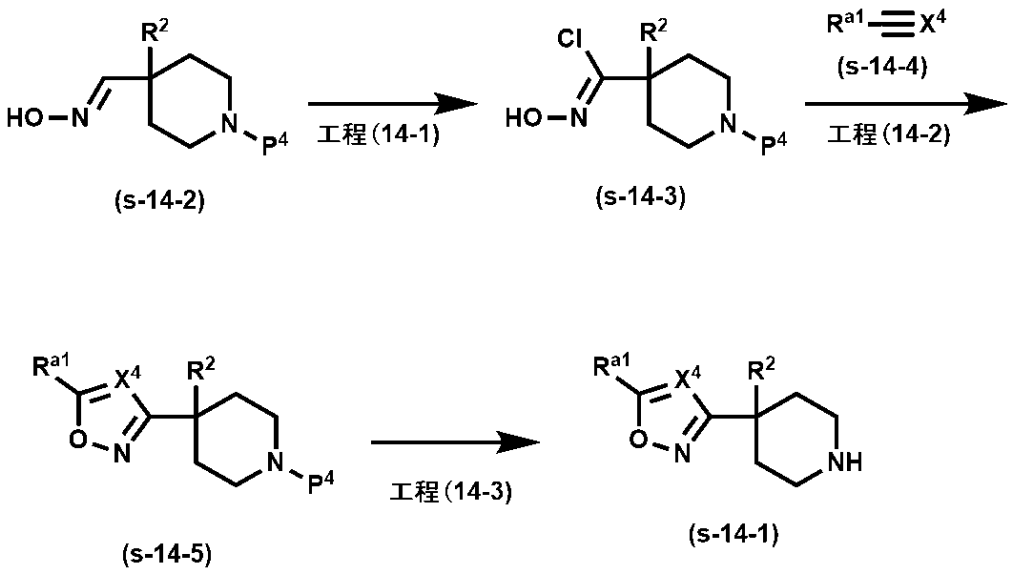


（式中、Ｒ^{2}は項１と同義である。Ｒ^{a1}およびＱ^{2}は項４と同義である。またＰ^{4}は適当な保護基を示し、以下説明がない場合も同様である。）

【０１９３】

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。
【０１９４】
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℃から溶媒の沸点までである。
【０１９５】
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℃から溶媒の沸点までである。
【０１９６】
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。
【０１９７】
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。）

【０１９８】

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。

【０１９９】

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。

【０２００】

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。

【０２０１】

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

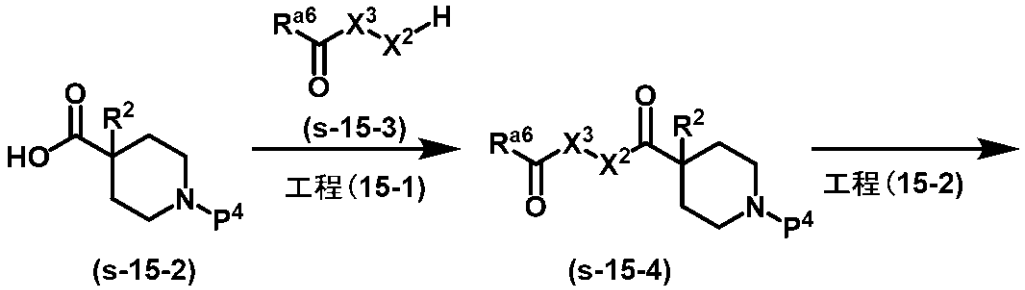
な方法にて製造できる。

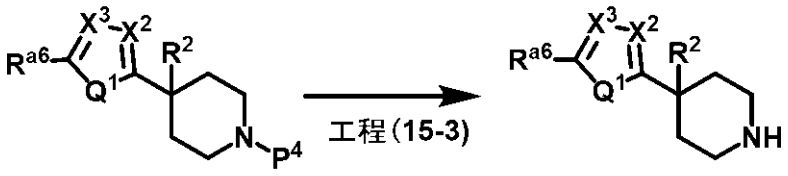
【０２０２】

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～X^3、Q^1およびR^{a6}は項４と同義である。）

【０２０３】

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。

【０２０４】

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。

【０２０５】

工程（１５－３）：

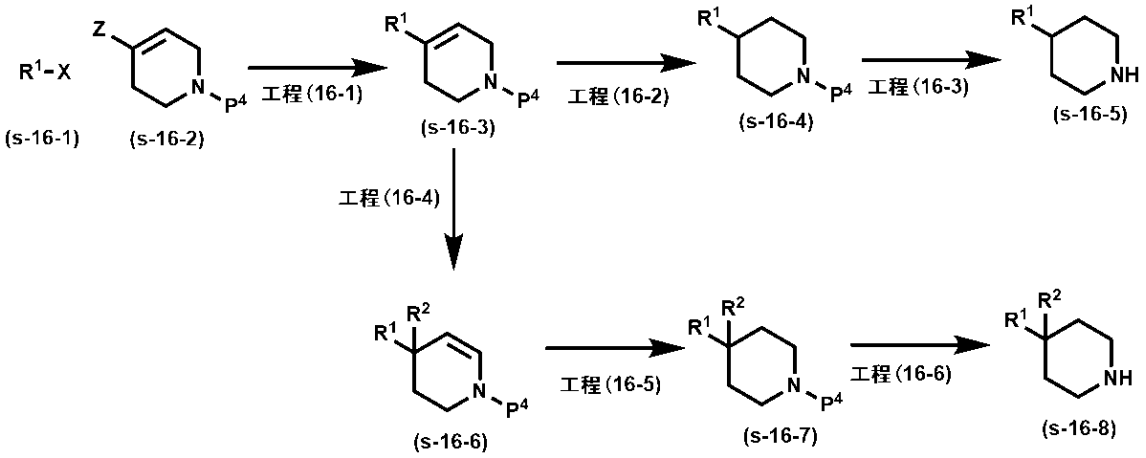
化合物（ｓ－１５－１）は、化合物（ｓ－１５－５）を用いて工程（１３－４）と同様な方法にて製造できる。

【０２０６】

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。）

【０２０７】

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。

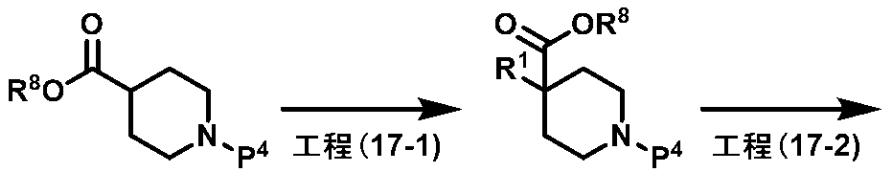
【０２０８】

工程（１６－１）：

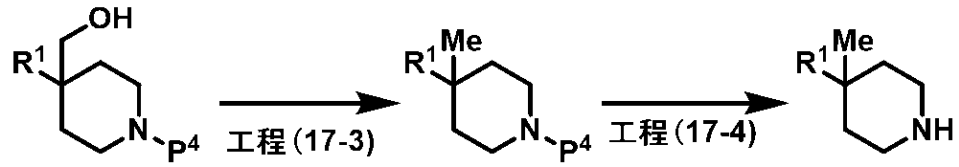
化合物（ｓ－１６－１）に対して、塩基および金属触媒存在下に有機ホウ素化合物（例えばＺがＢ（ＯＨ）$_2$等）、有機亜鉛化合物（例えばＺがＺｎＣｌ等）、アルケニル化合物、アルキニル化合物、ヒドロキシ化合物（例えばＺがＯＨ等）、アミン化合物（例えばＺがＮＨ$_2$等）、金属シアン化物（例えばＣｕＣＮ等）等を作用させることにより種々のカップリング反応を行い、（ｓ－１６－３）の化合物を製造することができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムｔ－ブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム等の無機塩基、または、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分間から４８時間であり、好ましくは１

時間から２４時間である。
【０２０９】
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。
【０２１０】
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。
【０２１１】
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。
【０２１２】
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。
【０２１３】
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。
【０２１４】
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。
【０２１５】
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】



(s-17-2) (s-17-3)



(s-17-4) (s-17-5) (s-17-1)

（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。）

【０２１６】

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。

【０２１７】

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ＬＡＨやＤＩＢＡＬ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℃から溶媒の沸点までである。

【０２１８】

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。

【０２１９】

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】

【０２２０】

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。

【０２２１】

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

$DMSO-d_6$：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’，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
Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
Ｎｓ：２－ニトロベンゼンスルホニル基
Ｔｆ：トリフルオロメタンスルホニル基
ＤＢＵ：ジアザビシクロウンデセン
ＤＢＮ：１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン
ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド
ＬＨＭＤＳ：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
ｍＣＰＢＡ：メタクロロ過安息香酸
ＤＡＢＣＯ：１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン
ＮＭＭ：Ｎ－メチルモルホリン
ＬＡＨ：水素化アルミニウムリチウム
ＤＩＢＡＬ：水素化ジイソブチルアルミニウム
Ａｂｓ：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。

【０２２２】

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。ＴＬＣを使用して精製した際のＴＬＣ（シリカゲルプレート）にはSilica gel 60F254（メルク）、ＴＬＣ（ＮＨシリカゲルプレート）にはＴＬＣプレートＮＨ（FujiSilysia）を使用した。

【０２２３】

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
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：JEOL JNM-AL400；JEOL JNM-ECS400；Brucker AVANCE 400 Spectrometer

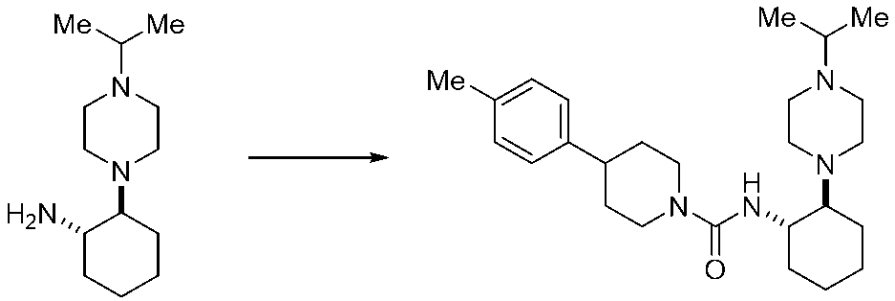
【０２２４】

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。

【０２２５】

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。
<u>Ｍｅｔｈｏｄ Ａ</u>
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（1.7μm，2.1 mm × 30 mm）
Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ
検出機器：島津 LCMS-2020
カラム：Phenomenex Kinetex（C18，1.7μm，2.1 mm × 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（1.7μm，2.1 mm × 30 mm）
【０２２６】
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Ｒｔ（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／H_2O、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℃
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／H_2O、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／H_2O、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℃
【０２２７】
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（２１１ｍｇ）（原料Ａ）、トリエチルアミン（０．３９１ｍＬ）、およびクロロホルム（３ｍＬ）の混合物に０℃下、クロロギ酸４-ニトロフェニル（２０８ｍｇ）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、４－（４－メチルフェニル）ピペリジン塩酸塩（２３８ｍｇ）（原料Ｂ）を加え室温にて１時間撹拌した。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。
1H-NMR (CDCl3) 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),

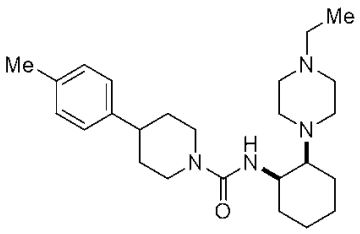
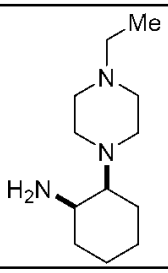
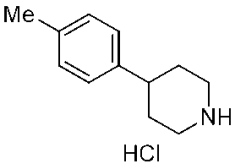
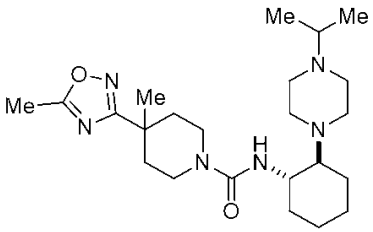
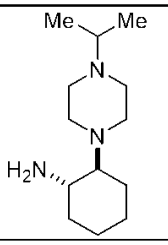
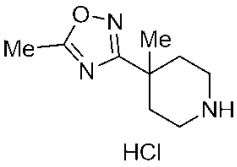
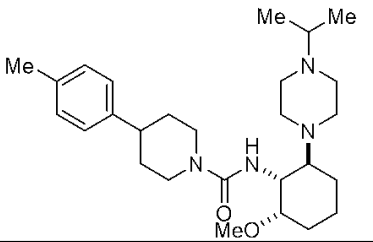
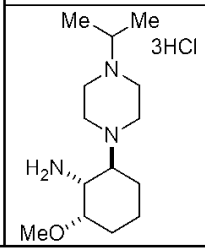
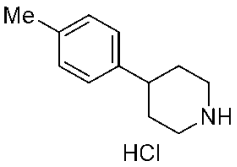
2.32 (3H, s), 2.35-2.54 (6H, m), 2.54-2.65 (3H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.78-2.91 (2H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz).

【０２２８】

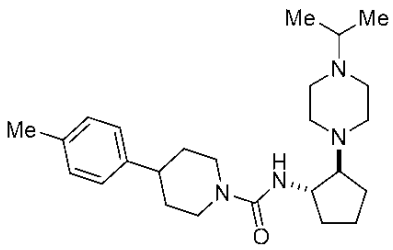
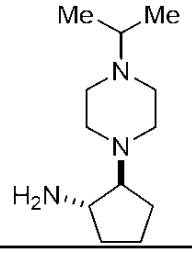
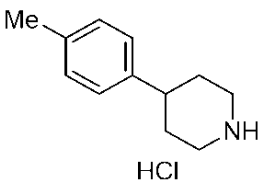
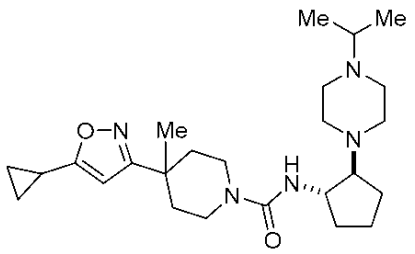
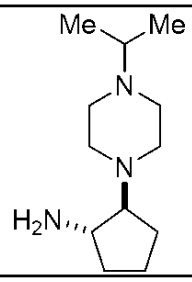
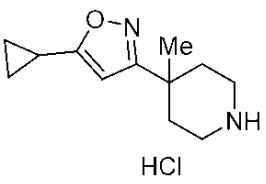
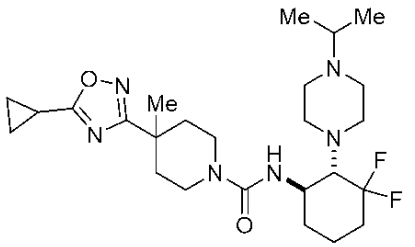
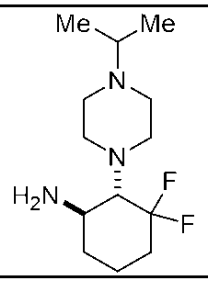
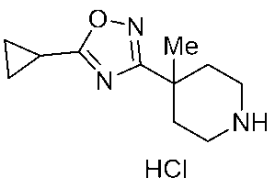
実施例２～１６：

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。

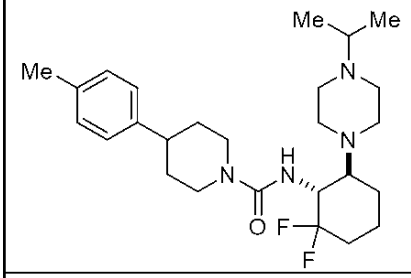
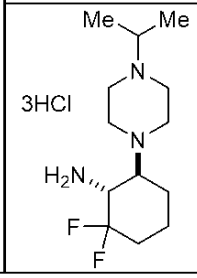
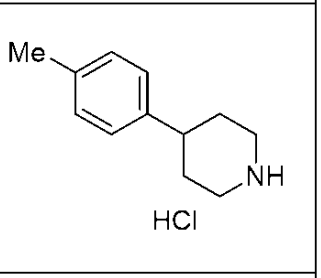
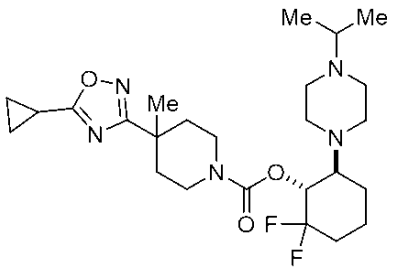
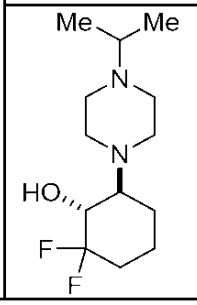
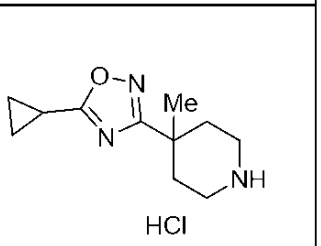
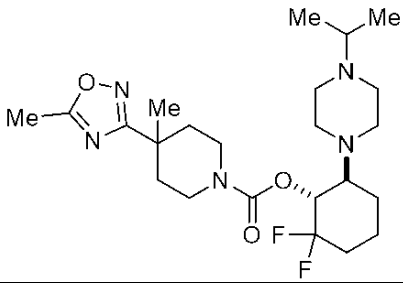
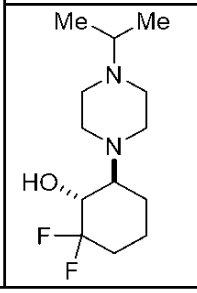
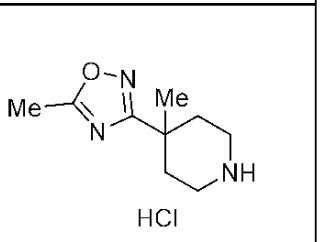
【表１－１】

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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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, ddd, 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

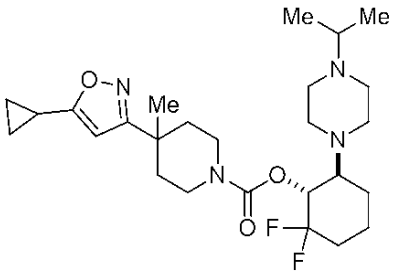
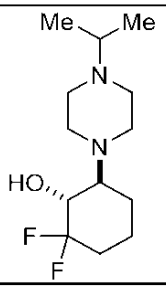
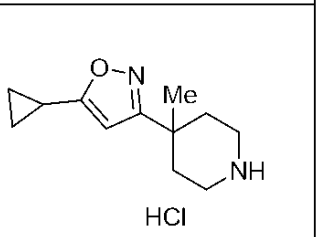
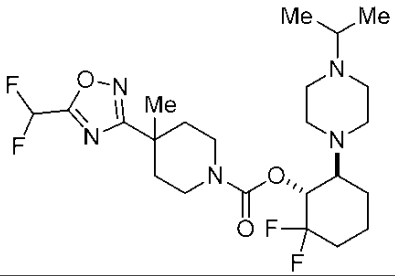
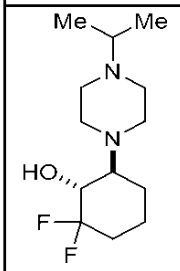
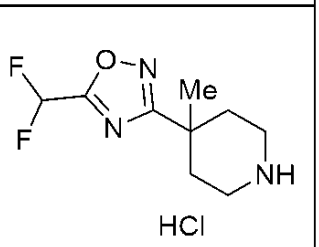
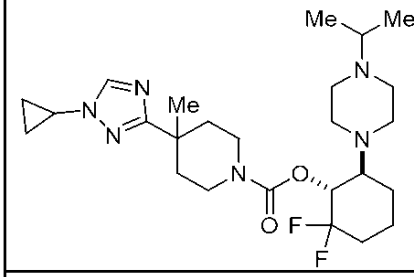
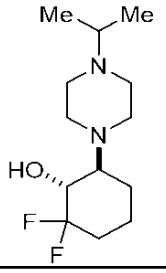
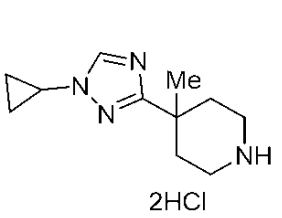
【表１－２】

<table>
<tr><td>5</td><td></td><td>参考例5
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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 (12H, 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).</td></tr>
<tr><td>6</td><td></td><td>参考例5
</td><td>参考例20
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>7</td><td></td><td>参考例7
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

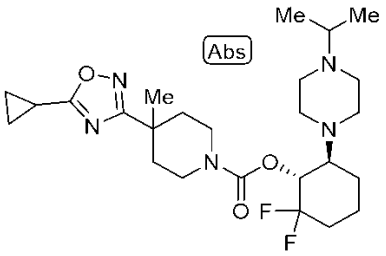
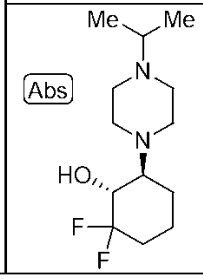
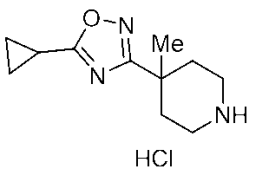
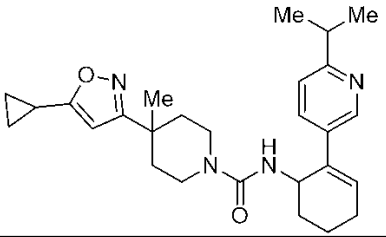
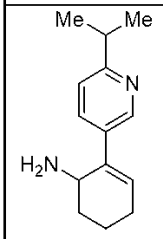
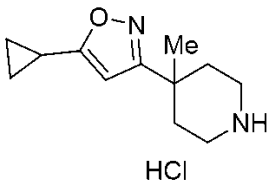
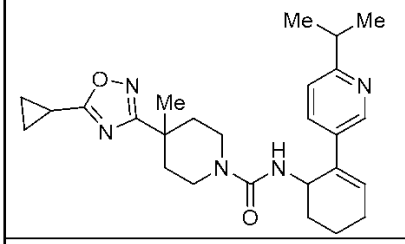
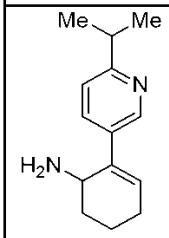
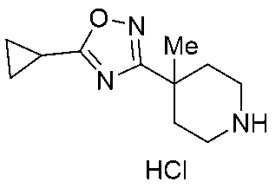
【表１－３】

<table>
<tr><td>8</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>9</td><td></td><td>参考例6
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>10</td><td></td><td>参考例6
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

【表１－４】

<table>
<tr><td>11</td><td></td><td>参考例6
</td><td>参考例20
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>12</td><td></td><td>参考例６
</td><td>参考例１０
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>13</td><td></td><td>参考例6
</td><td>参考例27
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

【表１－５】

14		参考例42 	参考例8 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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, ddd, 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).		

【０２２９】

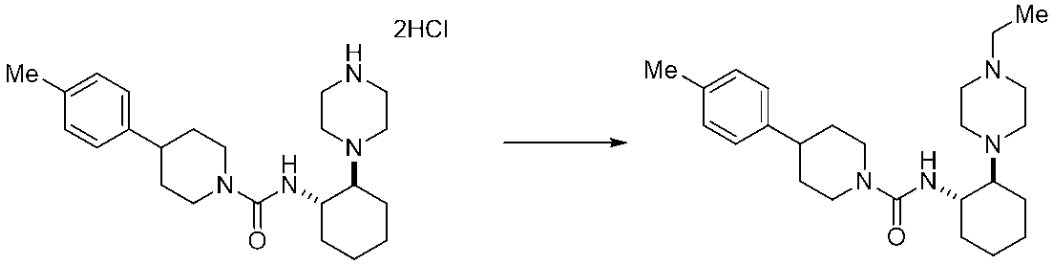
以下に実施例２～実施例１６の化合物名を記載する。

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１１：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－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１２：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－（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１３：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－（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－１－カルボキシレート
実施例１４：（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１５：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１６：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
【０２３０】
実施例１７：
rac－Ｎ－［（１Ｓ，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
【化１２８】



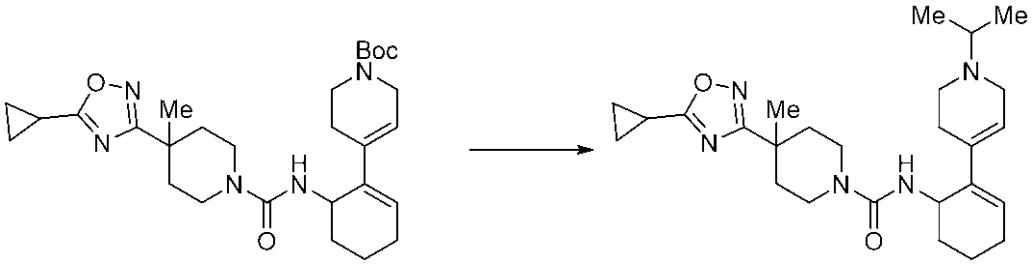
参考例２（７３．７ｍｇ）、酢酸ナトリウム（１８．９ｍｇ）、アセトアルデヒド（０．０５４ｍｌ）、およびジクロロメタン（２ｍＬ）の混合物に０℃下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（１２２ｍｇ）を加え室温に昇温して１．５時間攪拌した。反応混合液に０℃下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（２４ｍｇ）を得た。
1H-NMR (CDCl3) δ: 1.02-1.12 (1H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14-1.41 (3H, 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).

【０２３１】

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】



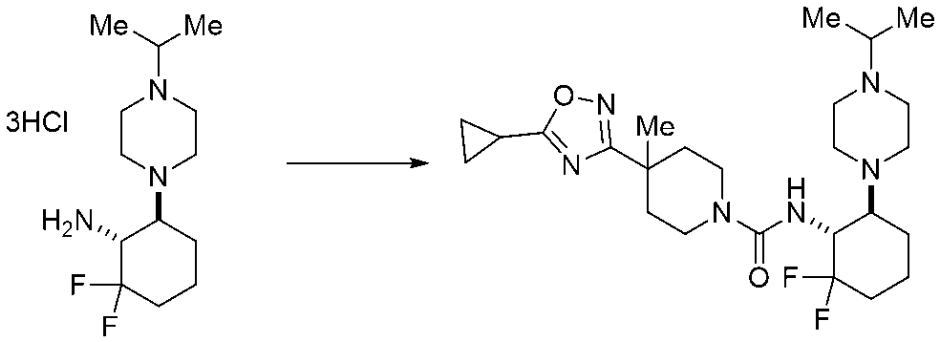
参考例１３（１３．５ｍｇ）のクロロホルム溶液（２ｍＬ）に塩化水素／酢酸溶液（４Ｍ、０．１９８ｍＬ）を加え、室温下攪拌した。原料消失を確認後減圧濃縮し、酢酸ナトリウム（８．６６ｍｇ）、アセトン（０．０５８ｍＬ）、およびクロロホルム（２ｍＬ）を加え、０℃下トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（３３．６ｍｇ）を加え室温に昇温して攪拌した。反応終結後、反応混合液に氷冷下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（１０ｍｇ）を得た。
1H-NMR (CDCl3) δ: 1.07 (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).

【０２３２】

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（８４．６ｍｇ）（原料Ａ）、トリエチルアミン（０．３１８ｍＬ）、およびクロロホルム（２ｍＬ）の混合物に０℃下、トリホスゲン（２７．１ｍｇ）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（６６．７ｍｇ）（原料Ｂ）を加え室温にて１時間撹拌した。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（９９．１ｍｇ）を得た。

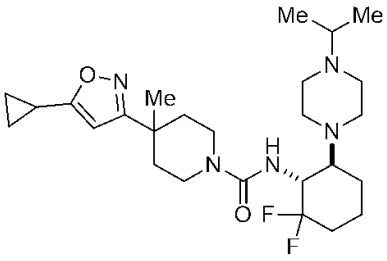
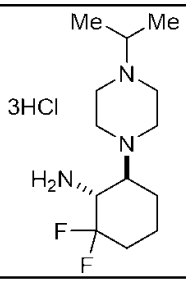
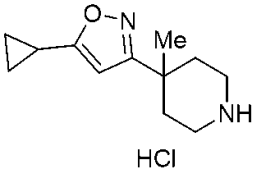
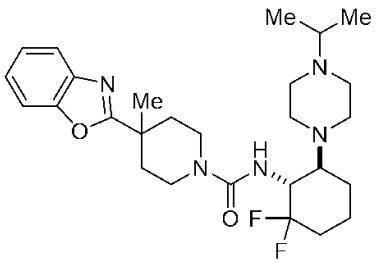
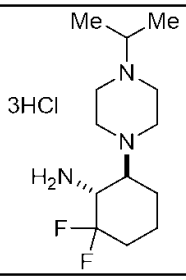
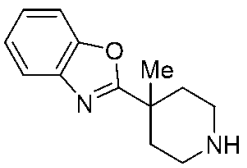
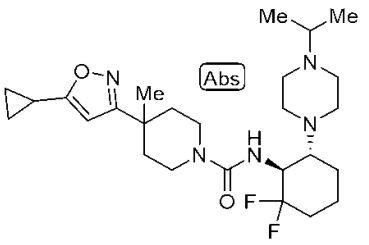
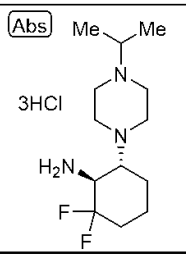
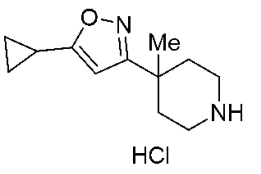
1H-NMR (CDCl3) δ: 1.00 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.17-1.22 (4H, m), 1.23-1.30 (1H, m), 1.30-1.48 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.57-1.70 (2H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.10-2.27 (4H, m), 2.32-2.53 (7H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.08 (1H, ddd, J = 13.6, 10.7, 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).

【０２３３】

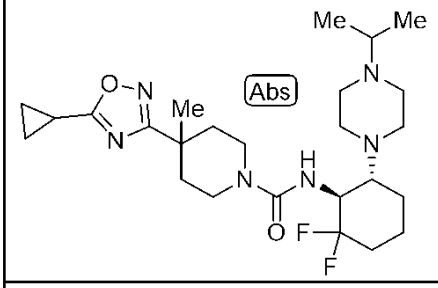
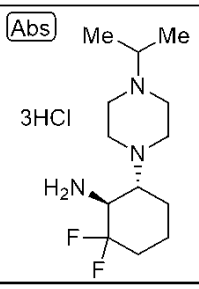
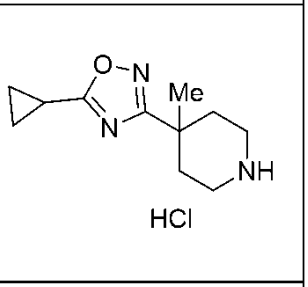
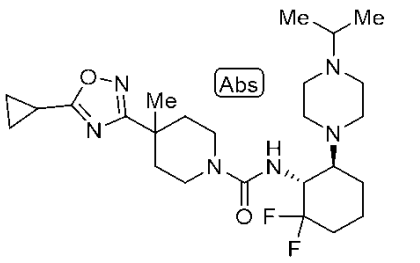
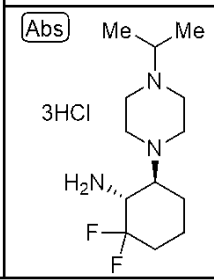
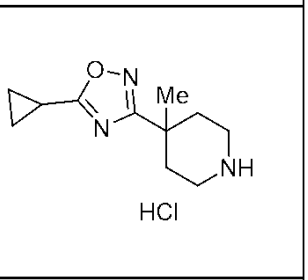
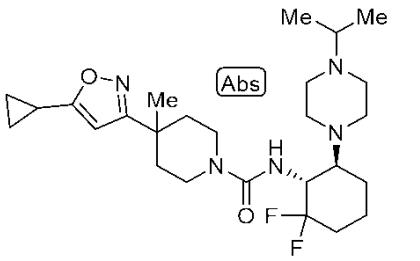
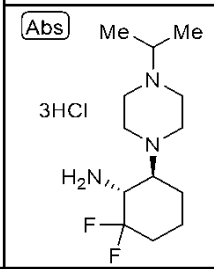
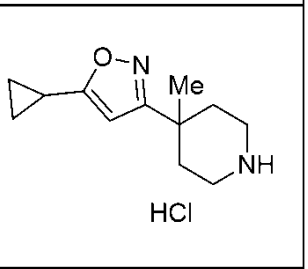
実施例２０～７６：

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。

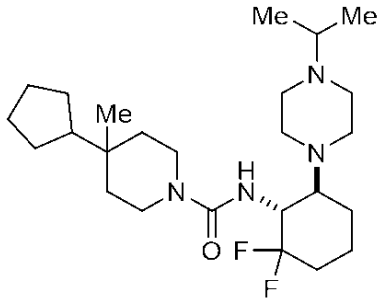
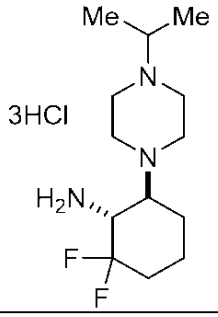
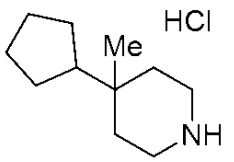
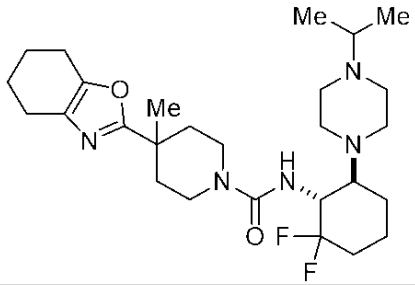
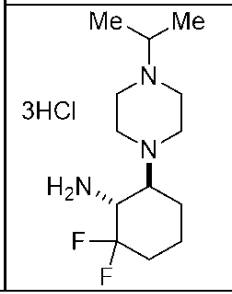
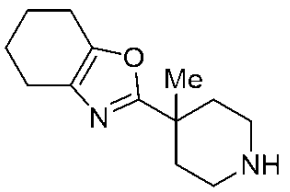
【表２－１】

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).		

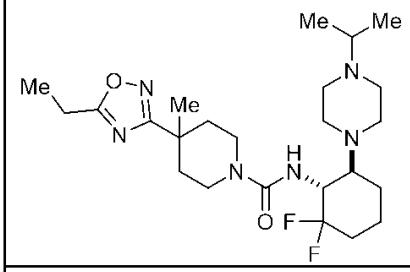
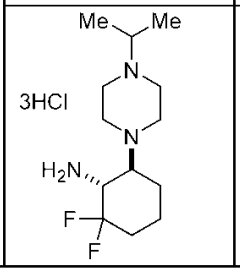
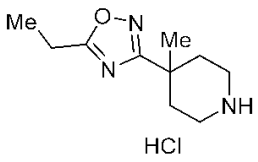
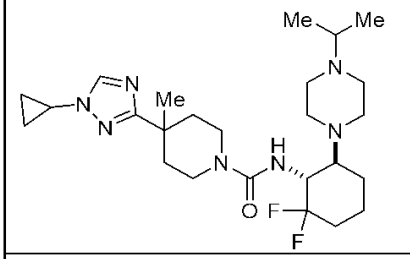
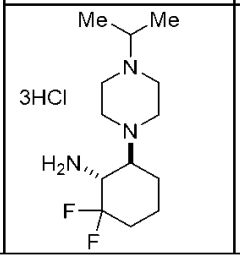
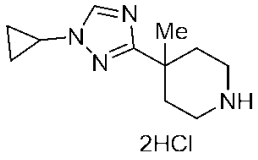
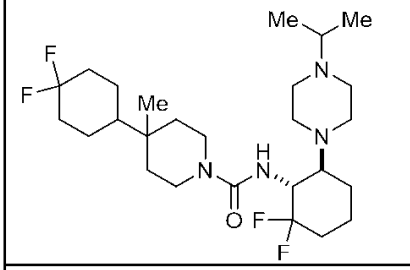
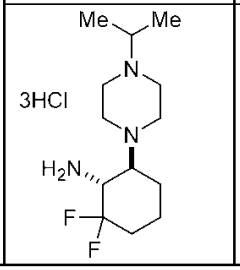
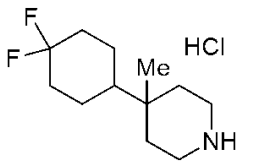
【表２－２】

<table>
<tr><td>23</td><td></td><td>参考例15’
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>24</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>25</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例20
</td></tr>
<tr><td colspan="4">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).</td></tr>
</table>

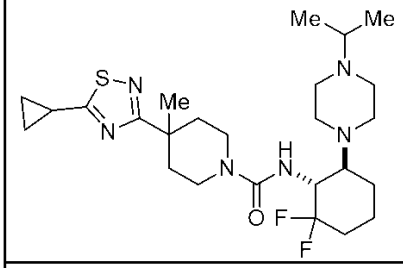
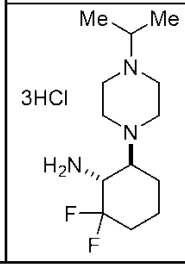
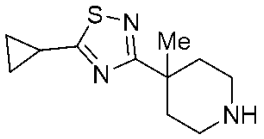
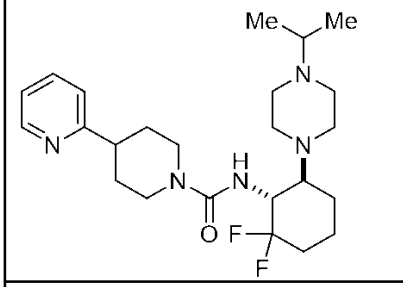
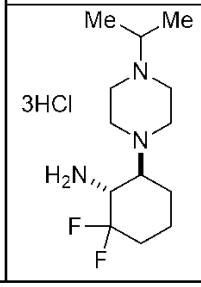
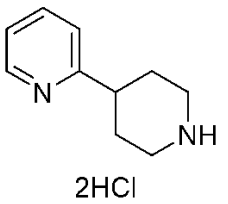
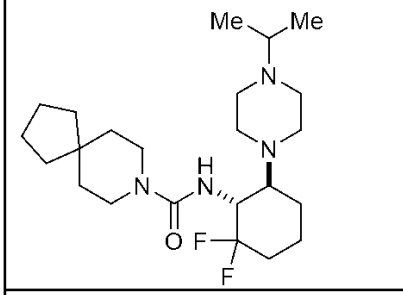
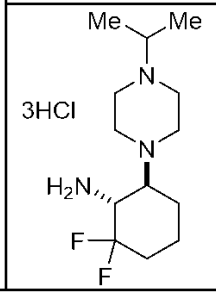
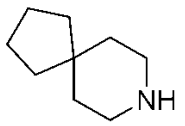
【表２－３】

<table>
<tr><td>26</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例22
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>27</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例19
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

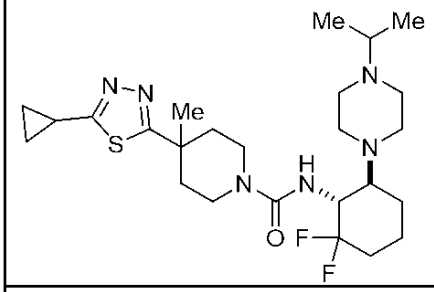
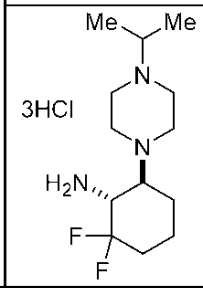
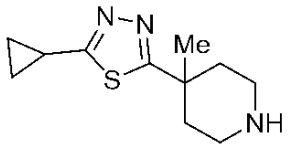
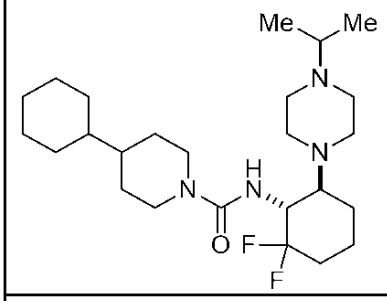
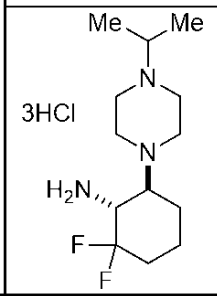
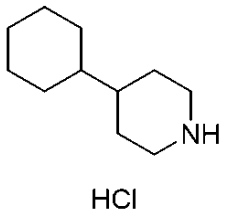
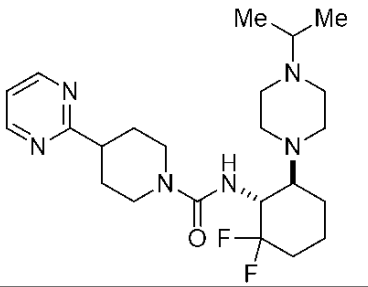
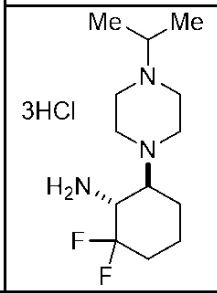
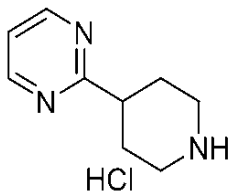
【表２－４】

<table>
<tr><td>28</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例9
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>29</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例27
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>30</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例23
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

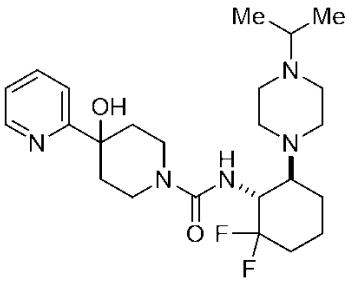
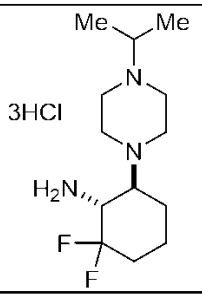
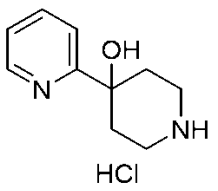
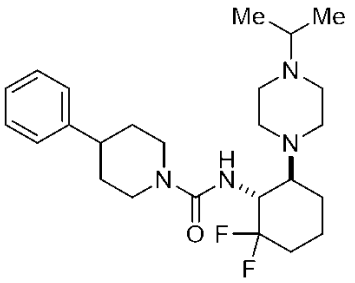
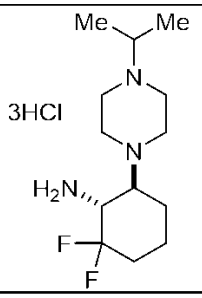
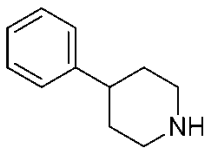
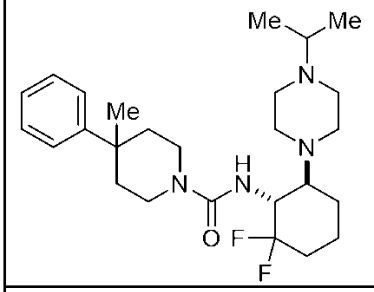
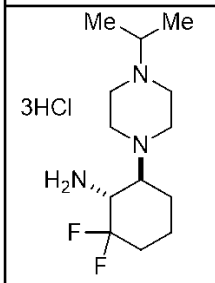
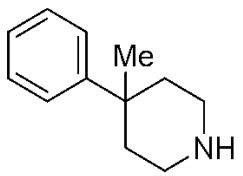
【表２－５】

<table>
<tr><td>31</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例28
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>32</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>33</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

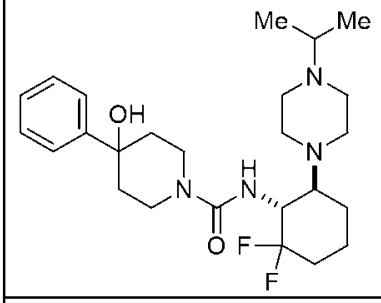
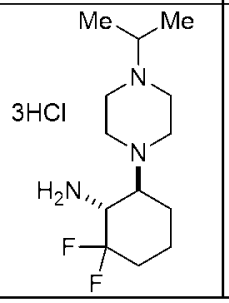
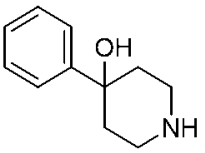
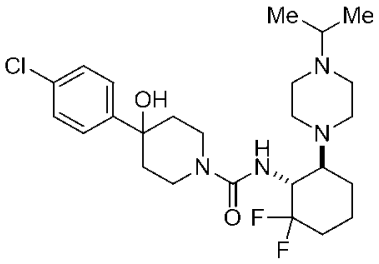
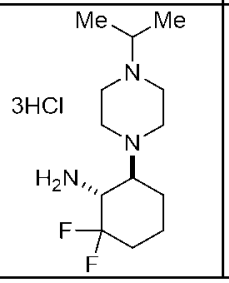
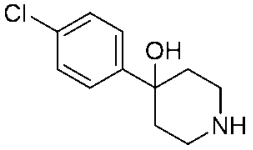
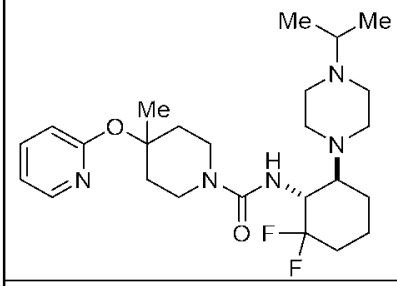
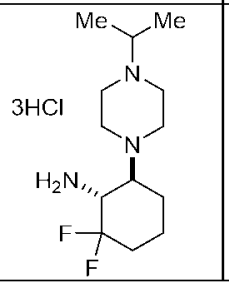
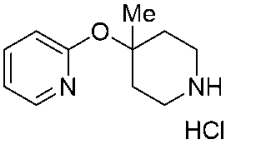
【表２－６】

<table>
<tr><td>34</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例24
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>35</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>36</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

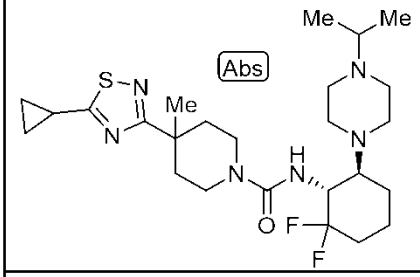
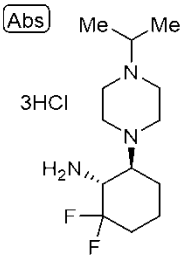
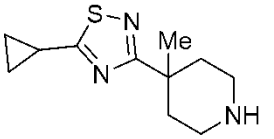
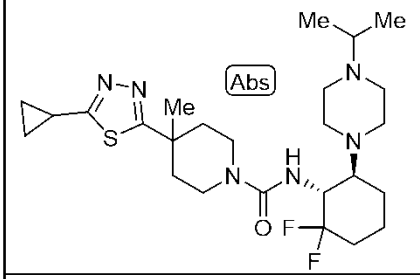
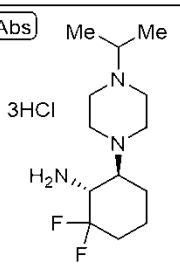
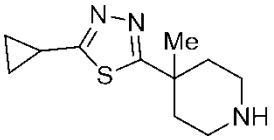
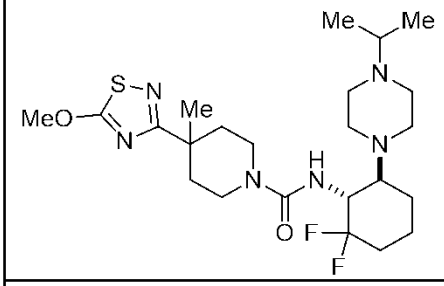
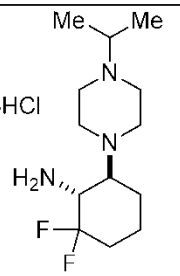
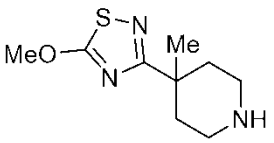
【表２－７】

<table>
<tr><td>37</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>38</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>39</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

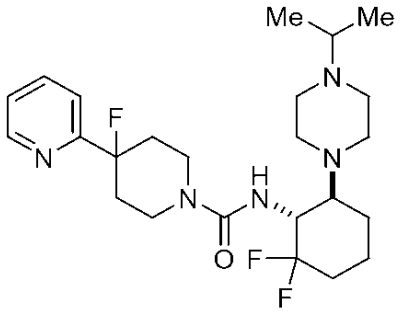
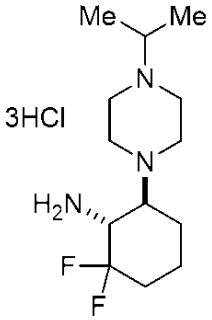
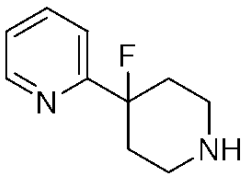
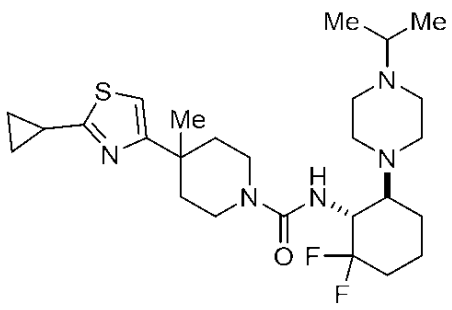
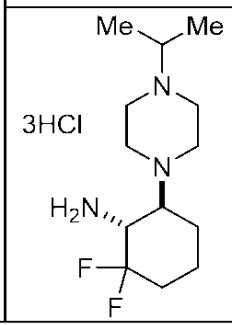
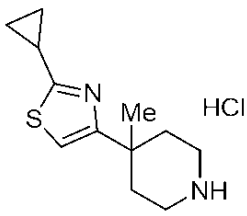
【表２－８】

<table>
<tr><td>40</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>41</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>42</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例31
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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, ddd, 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).</td></tr>
</table>

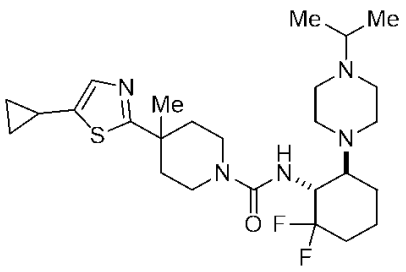
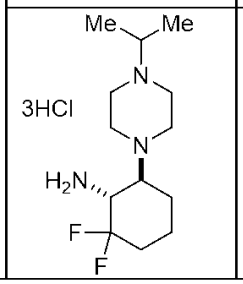
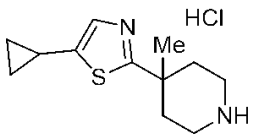
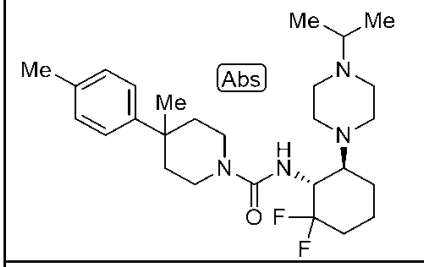
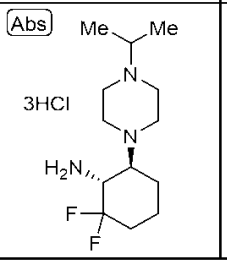
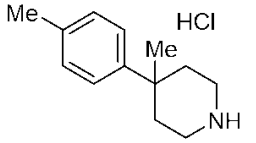
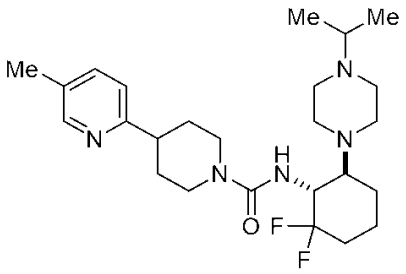
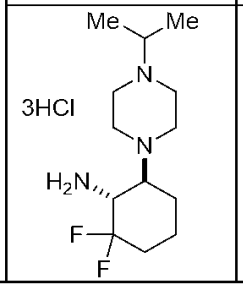
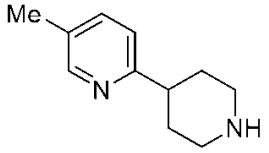
【表２－９】

<table>
<tr><td>43</td><td></td><td>参考例15</td><td>参考例28</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>44</td><td></td><td>参考例15</td><td>参考例24</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>45</td><td></td><td>参考例14</td><td>参考例29</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

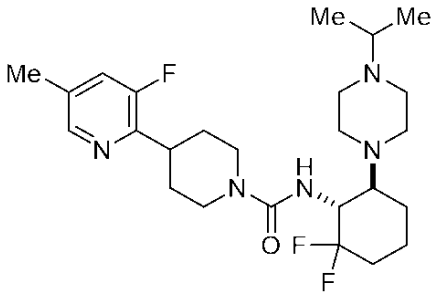
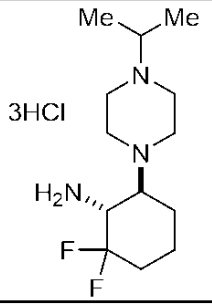
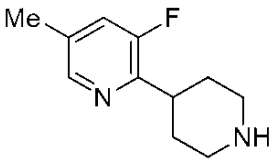
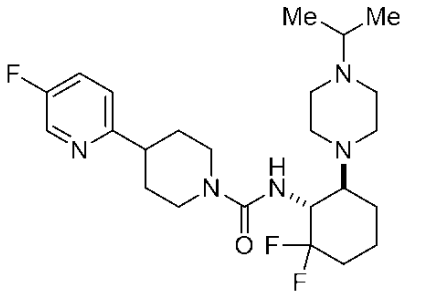
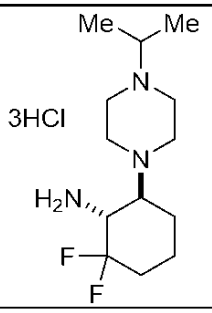
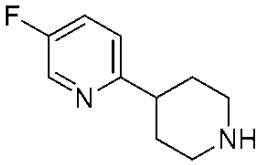
【表２－１０】

<table>
<tr><td rowspan="2">46</td><td></td><td>参考例14</td><td>市販品</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">47</td><td></td><td>参考例14</td><td>参考例26</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

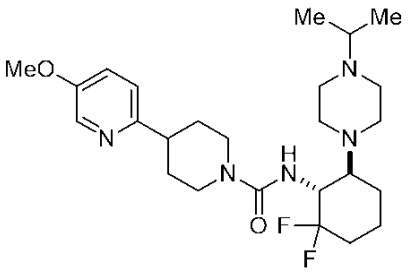
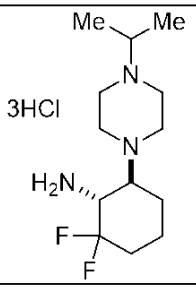
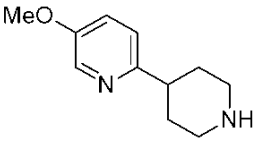
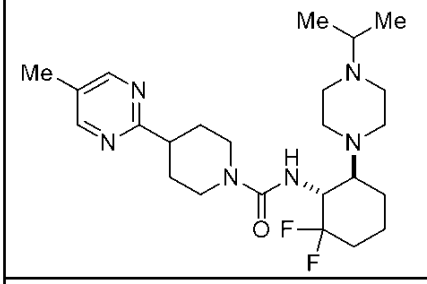
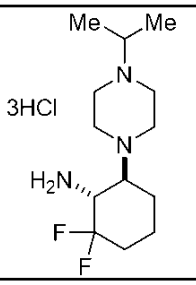
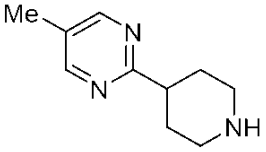
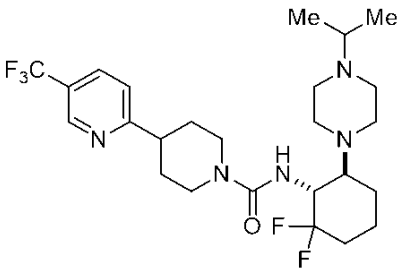
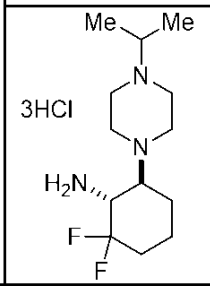
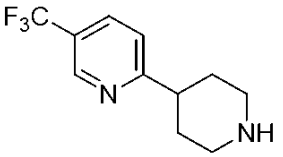
【表２－１１】

<table>
<tr><td>48</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例25
</td></tr>
<tr><td colspan="4">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).</td></tr>
<tr><td>49</td><td></td><td>参考例15
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">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).</td></tr>
<tr><td>50</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">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).</td></tr>
</table>

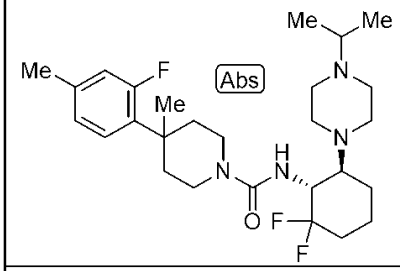
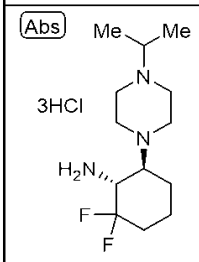
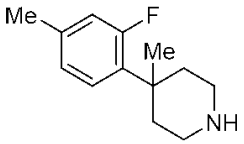
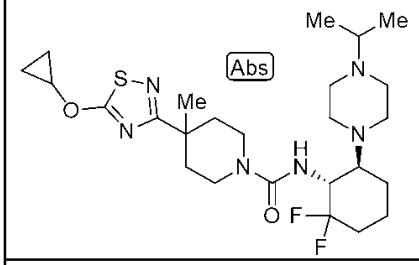
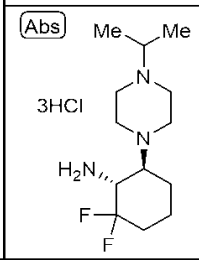
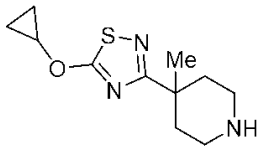
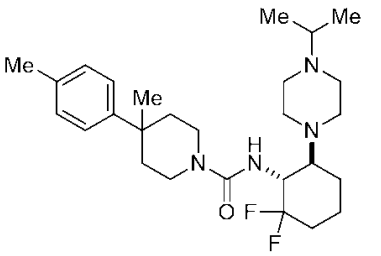
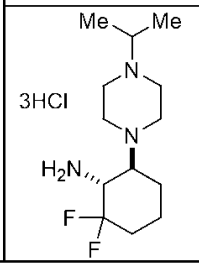
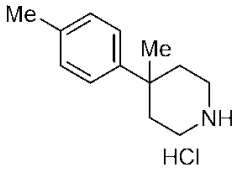
【表２－１２】

<table>
<tr><td>51</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例41
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>52</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

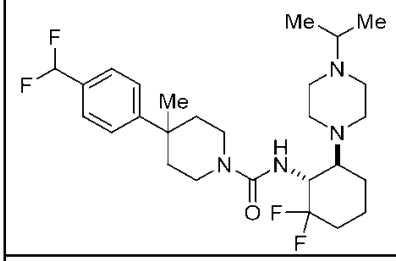
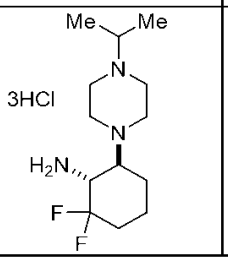
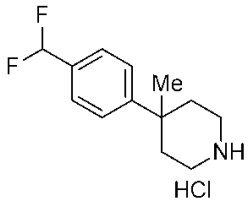
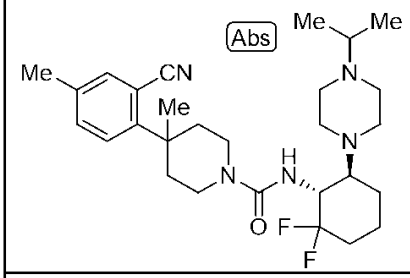
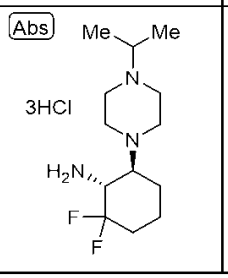
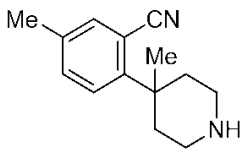
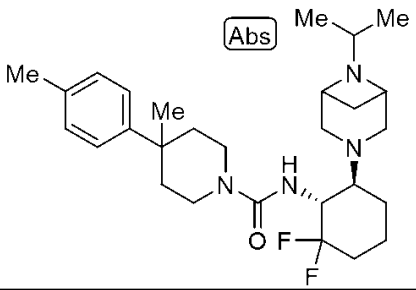
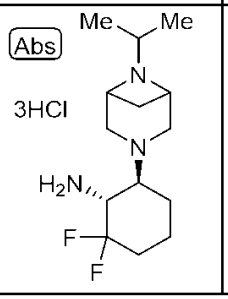
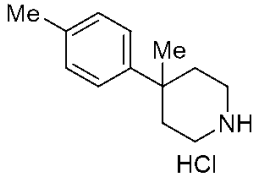
【表２－１３】

<table>
<tr><td>53</td><td></td><td>参考例14</td><td>市販品</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">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).</td></tr>
<tr><td>54</td><td></td><td>参考例14</td><td>市販品</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">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).</td></tr>
<tr><td>55</td><td></td><td>参考例14</td><td>市販品</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">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).</td></tr>
</table>

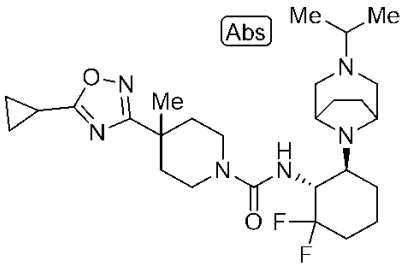
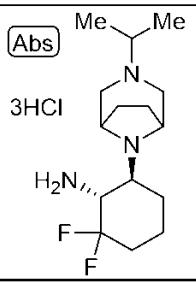
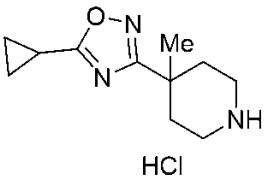
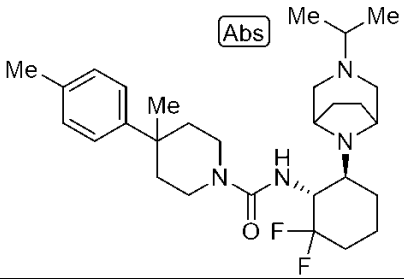
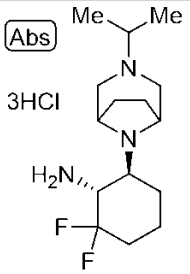
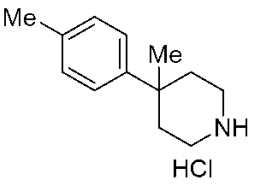
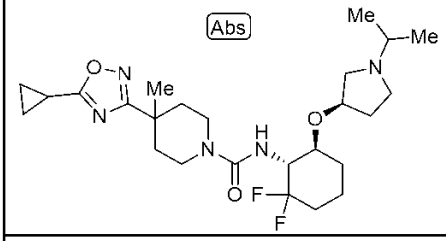
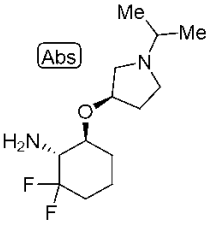
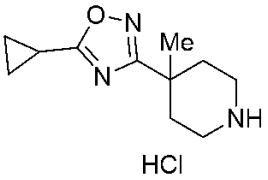
【表２－１４】

<table>
<tr><td>56</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例32
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>57</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例30
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>58</td><td></td><td>参考例14
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">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).</td></tr>
</table>

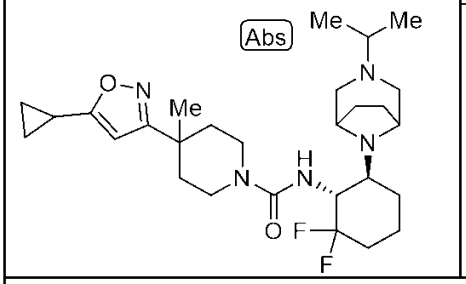
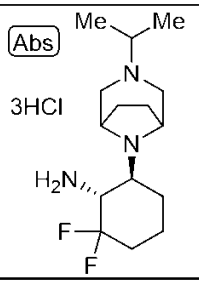
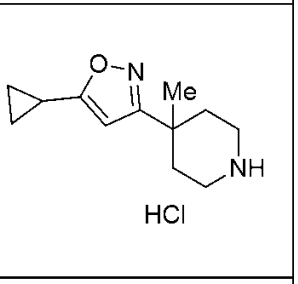
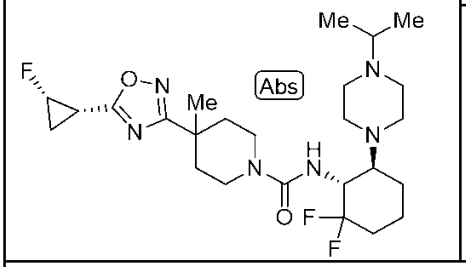
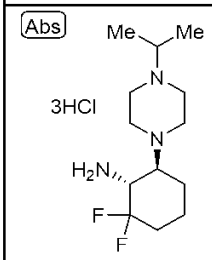
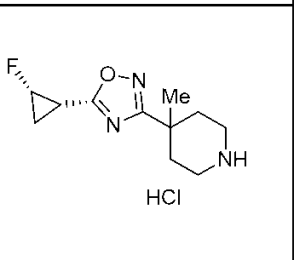
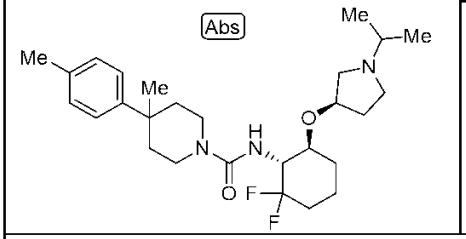
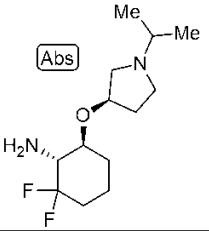
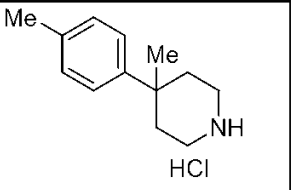
【表２－１５】

<table>
<tr><td>59</td><td></td><td>参考例14
</td><td>参考例33
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>60</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例34
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>61</td><td></td><td>参考例16
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

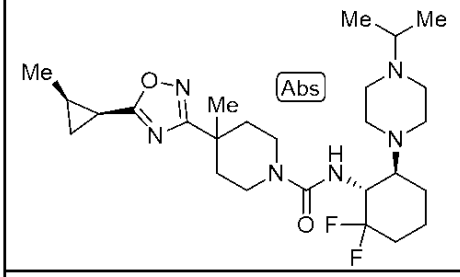
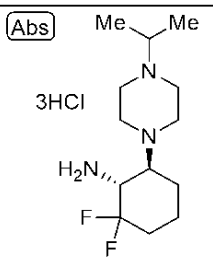
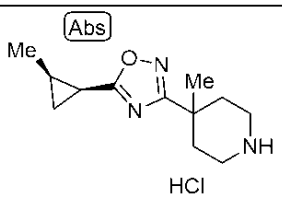
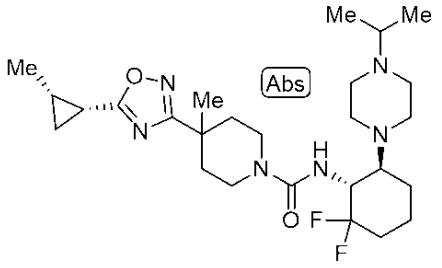
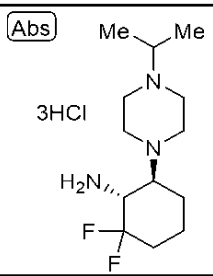
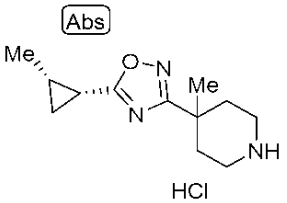
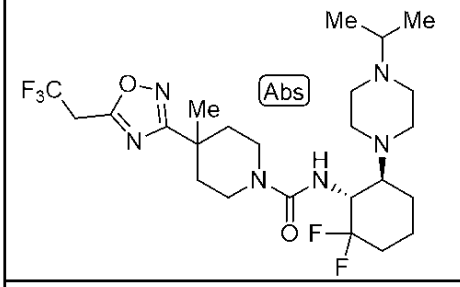
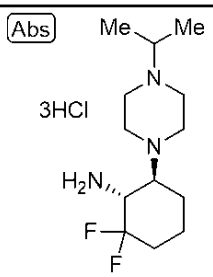
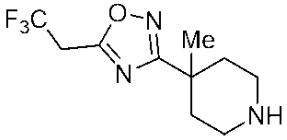
【表２－１６】

<table>
<tr><td>62</td><td></td><td>参考例17
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>63</td><td></td><td>参考例17
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>64</td><td></td><td>参考例38
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

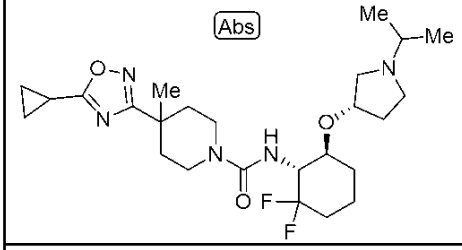
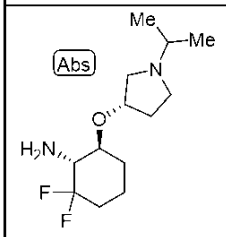
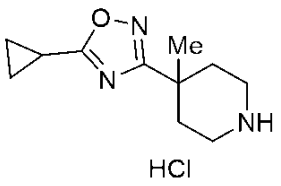
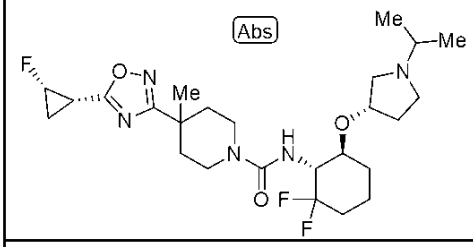
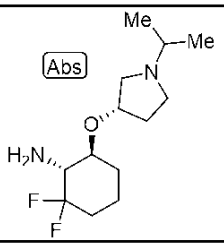
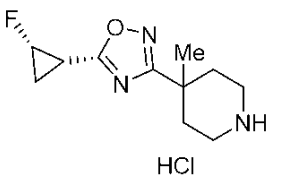
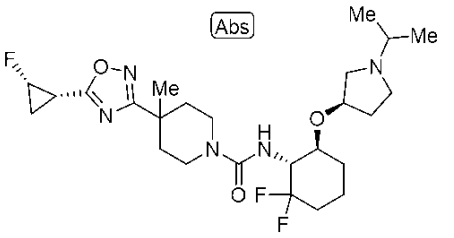
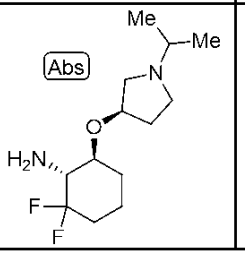
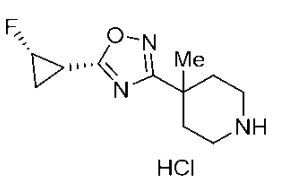
【表２－１７】

<table>
<tr><td>65</td><td></td><td>参考例17
</td><td>参考例20
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>66</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例11
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (DMSO-d6) 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).</td></tr>
<tr><td>67</td><td></td><td>参考例38
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

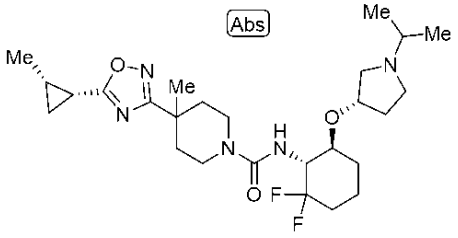
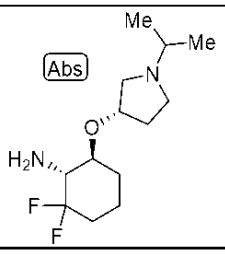
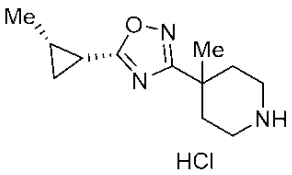
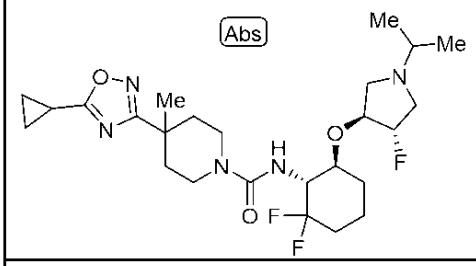
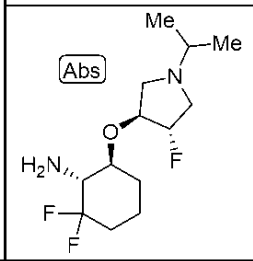
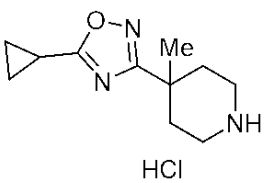
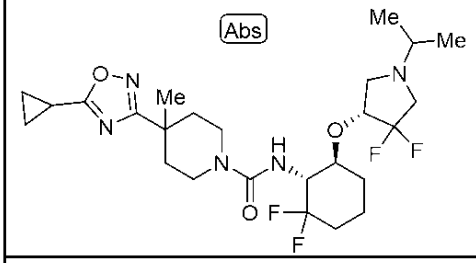
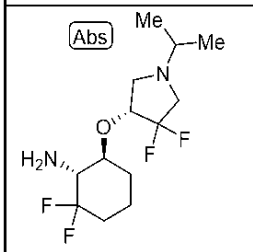
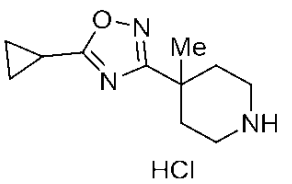
【表２－１８】

<table>
<tr><td>68</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例12’
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>69</td><td></td><td>参考例15
</td><td>参考例12
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>70</td><td></td><td>参考例15
</td><td>市販品
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

【表２－１９】

<table>
<tr><td>71</td><td></td><td>参考例37
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>72</td><td></td><td>参考例37
</td><td>参考例11
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>73</td><td></td><td>参考例38
</td><td>参考例11
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

【表２－２０】

<table>
<tr><td>74</td><td></td><td>参考例37
</td><td>参考例12
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>75</td><td></td><td>参考例39
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>76</td><td></td><td>参考例40
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

【０２３４】

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－メチルピペリジン－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

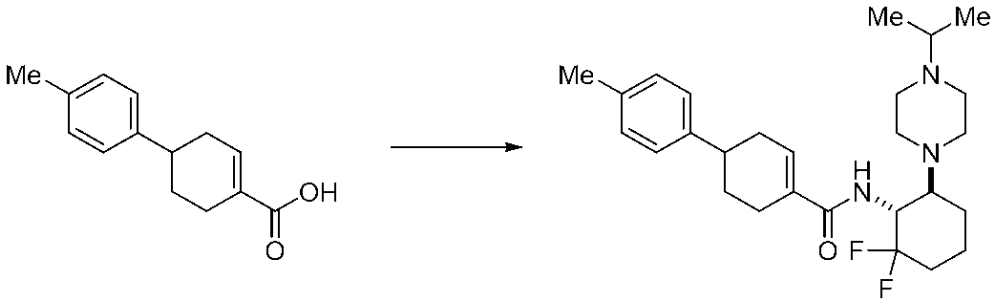
実施例２２：４－（５－シクロプロピル－１，２－オキサゾール－３－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１

－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－｛（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－｛（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－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－｛（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－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド

実施例３９：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－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド
実施例４０：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－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－｛（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－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキサミド
実施例４２：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－［（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－｛（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４４： 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４５：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－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－１－カルボキサミド
実施例４６：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－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－｛（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４８：rac－４－（５－シクロプロピル－１，３－チアゾール－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４９：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－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－｛（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－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－｛（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－（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－｛（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－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－｛（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－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－｛（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－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－｛（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－（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－｛（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－（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－｛（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５８：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－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－｛（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６０：４－（２－シアノ－４－メチルフェニル）－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６１：Ｎ－｛（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－｛（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］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド
実施例６３：Ｎ－｛（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－［（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
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－｛（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］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド
実施例６６：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－［（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
実施例６８：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－｛５－［（１Ｓ，２Ｒ）－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－｛（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－［（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７０：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－［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－［（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
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
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
【０２３５】
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（６４．３ｍｇ）のクロロホルム溶液（２ｍＬ）に塩化オキサリル（０．０３６ｍＬ）とＤＭＦ（５μＬ）を加え室温下３時間撹拌した。その後、反応液を減圧濃縮し、そこにクロロホルム（２ｍＬ）、トリエチルアミン（０．１２０ｍＬ）、および参考例１４（５３．３ｍｇ）を加え撹拌した。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（５５．６ｍｇ）を得た。
1H-NMR (CDCl3) δ: 1.02 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.50 (2H, m), 1.71-1.91 (4

H, 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).

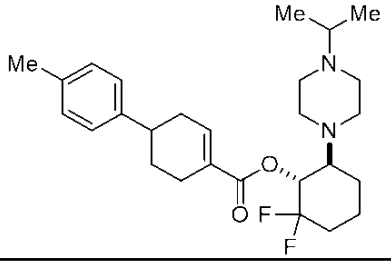
【０２３６】

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】

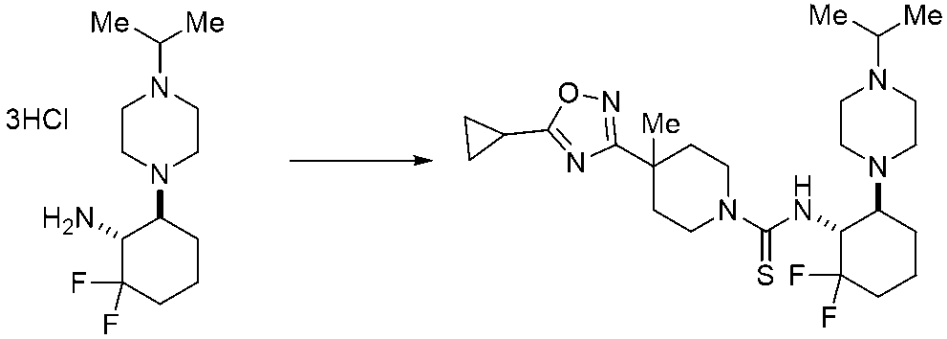
実施例	構造式	機器分析データ
78		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.02 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.29-1.53 (2H, m), 1.58-1.85 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.25-2.53 (11H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.67-2.83 (4H, m), 5.04-5.16 (1H, m), 7.09-7.16 (5H, m).

【０２３７】

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（１０．０ｍｇ）（原料Ａ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミン（０．０３４ｍＬ）、およびクロロホルム（０．２ｍＬ）の混合物に０℃下、チオホスゲン（４．４０ｍｇ）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（６６．７ｍｇ）（原料Ｂ）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（９．６ｍｇ）を得た。

1H-NMR (CDCl3) 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】

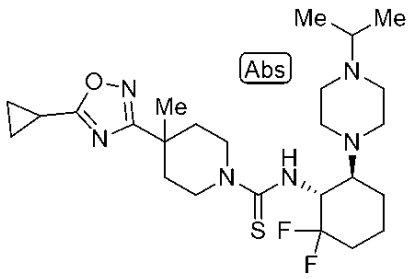
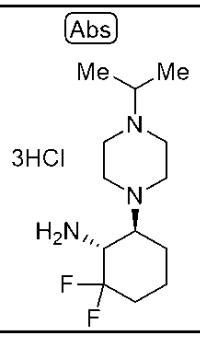
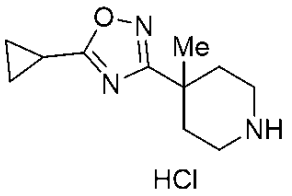
実施例８０：

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】

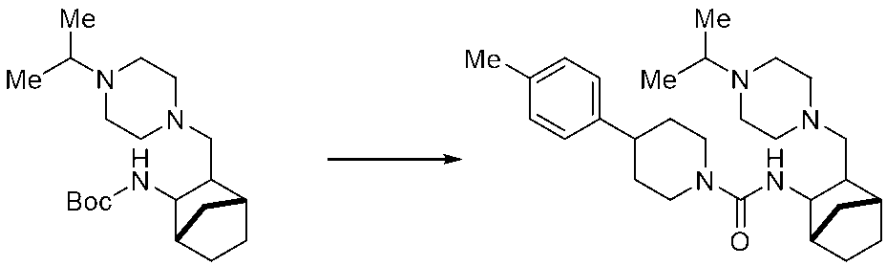
実施例	構造式	原料Ａ	原料Ｂ
	スペクトルデータ		
80		参考例15 	参考例8 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.02 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.14-1.27 (4H, m), 1.27-1.50 (2H, m), 1.50-1.91 (8H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.35-2.55 (5H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.79-3.00 (2H, m), 3.33 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.49 (1H, t, 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).		

【０２３９】

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｝ビシクロ［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時間撹拌した。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（８．４ｍｇ）を加えそのままの温度で１時間撹拌した。その後４－（４－メチルフェニル）ピペリジン（０．０５７ｍＬ）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（８ｍｇ）を得た。

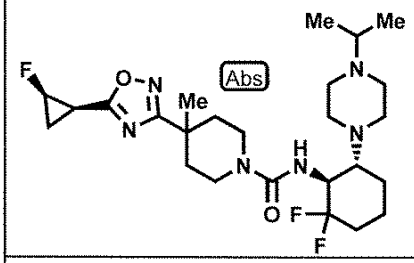
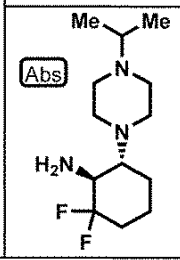
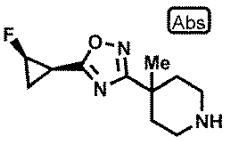
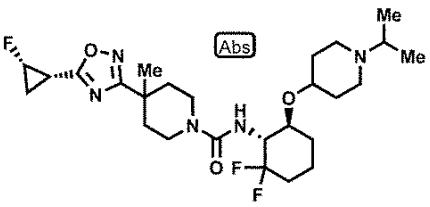
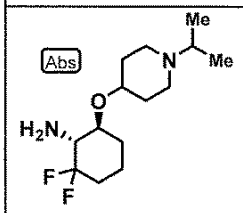
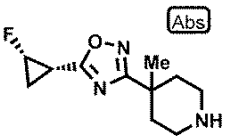
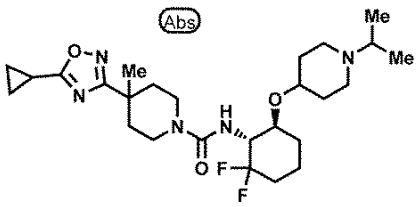
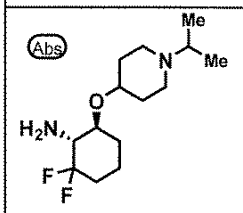
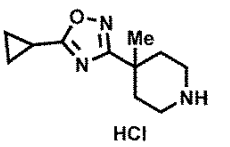
1H-NMR (CDCl3) δ: 1.24 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.31-1.49 (7H, m), 1.54-1.67 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.63 (2H, m), 2.80-2.99 (4H, m), 3.06-3.49 (8H, m), 4.05-4.14 (3H, m), 7.07-7.13 (4H, m).

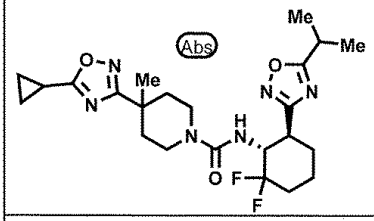
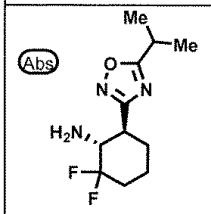
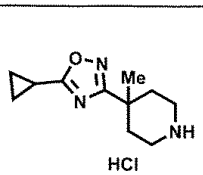
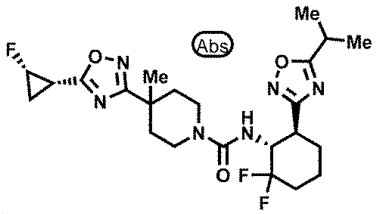
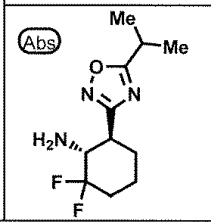
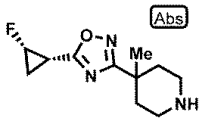
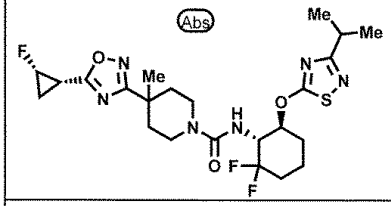
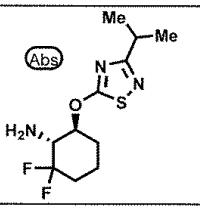
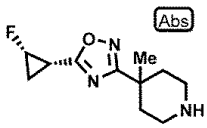
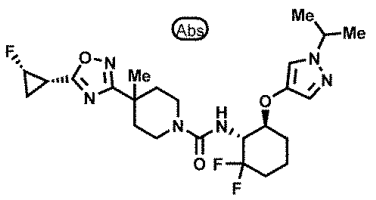
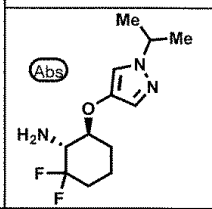
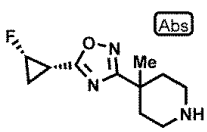
【０２４０】

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
			
	1H-NMR (DMSO-d6) 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 

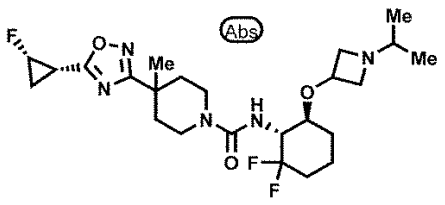
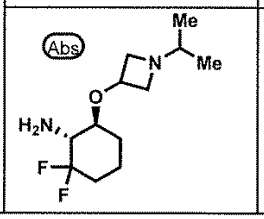
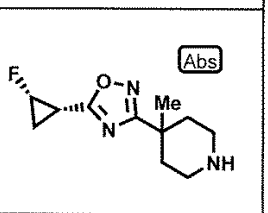
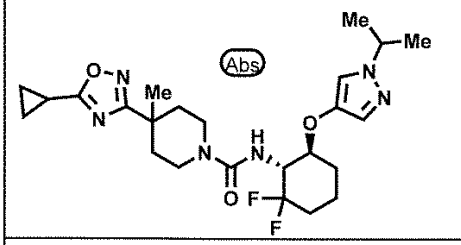
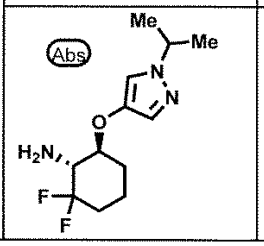
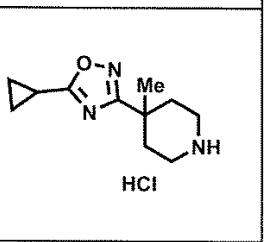
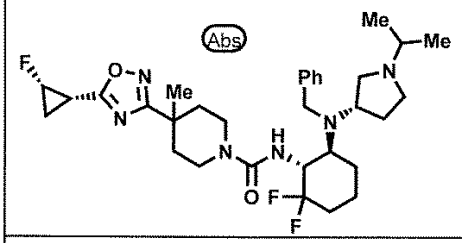
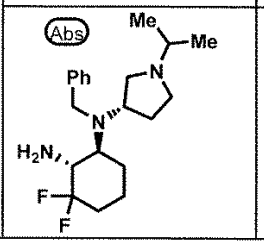
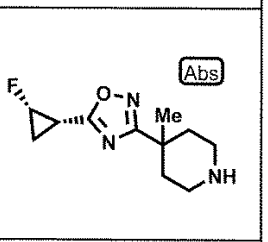
10

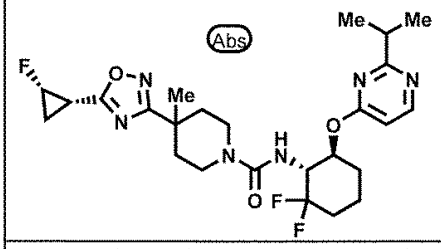
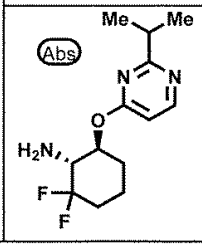
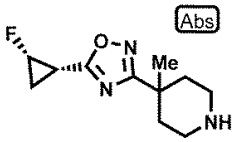
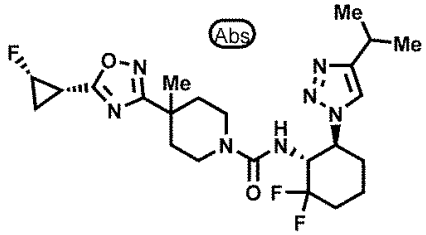
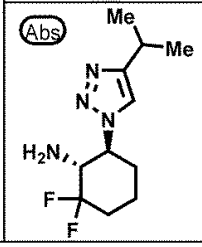
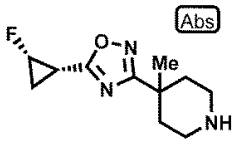
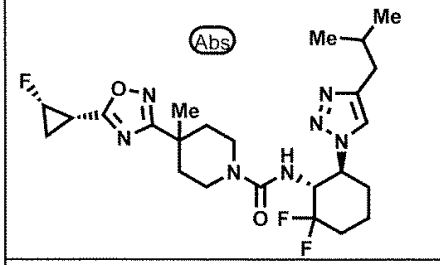
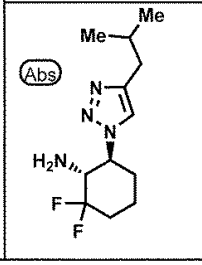
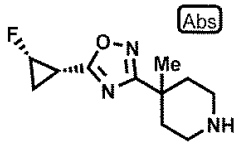
20

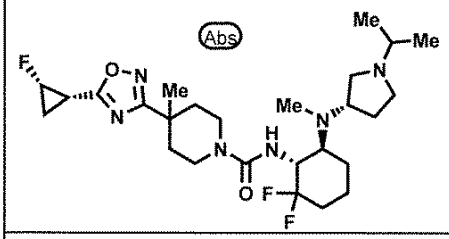
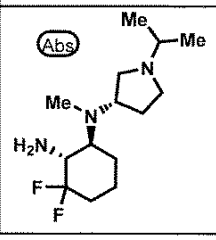
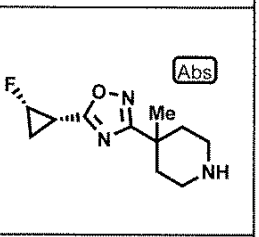
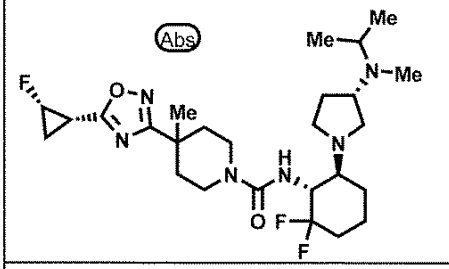
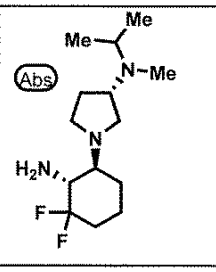
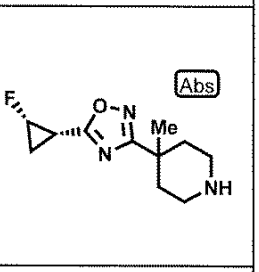
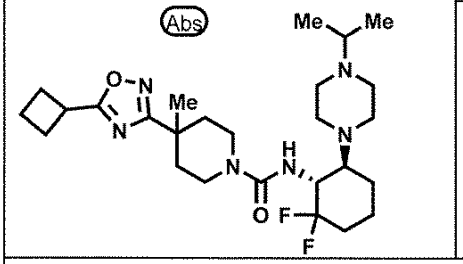
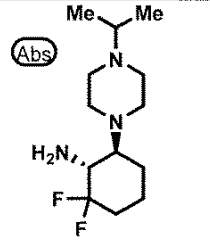
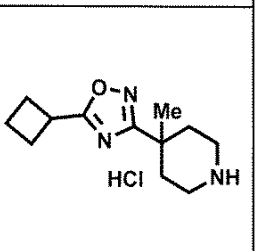
30

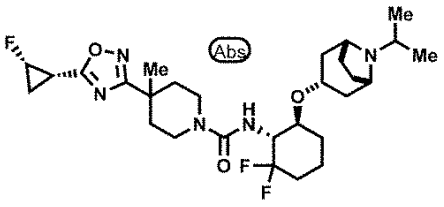
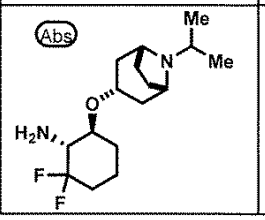
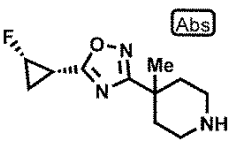
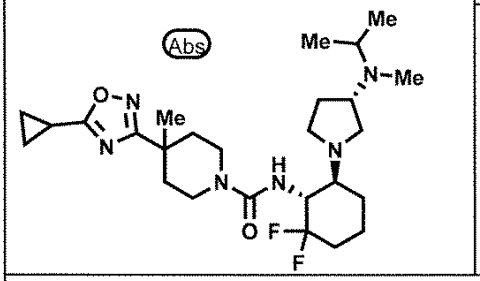
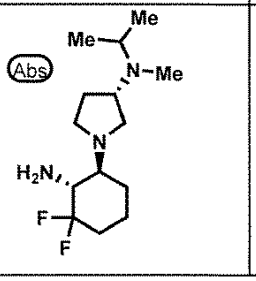
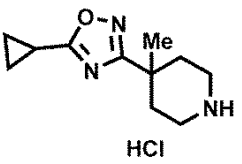
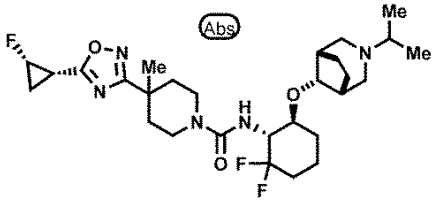
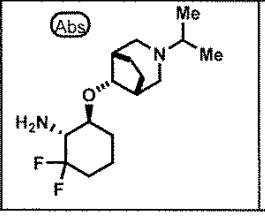
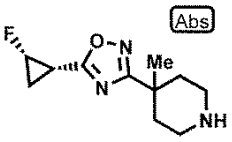
40

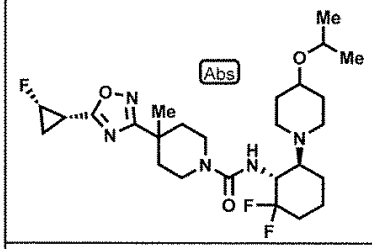
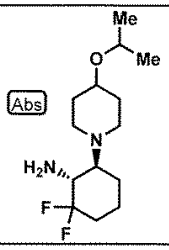
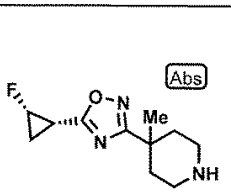
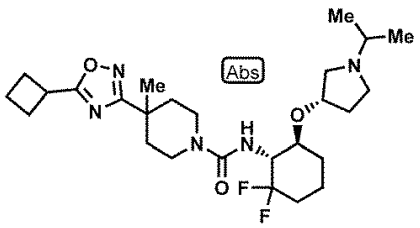
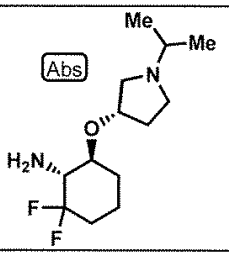
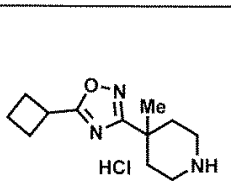
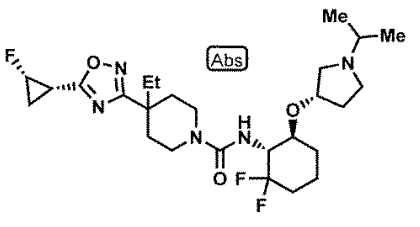
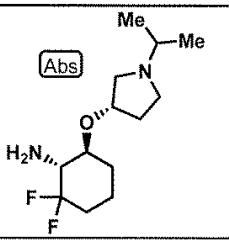
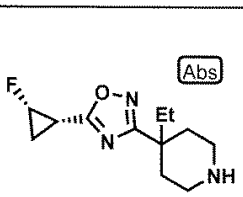
50

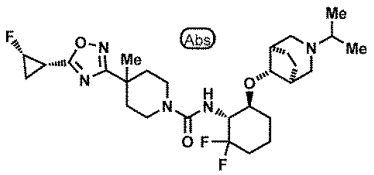
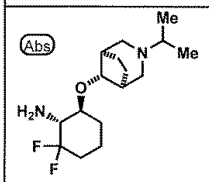
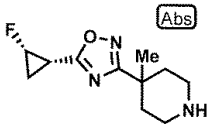
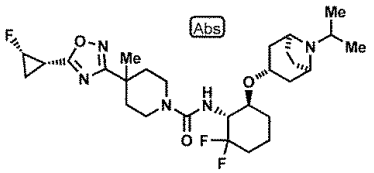
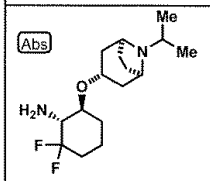
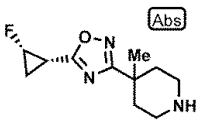
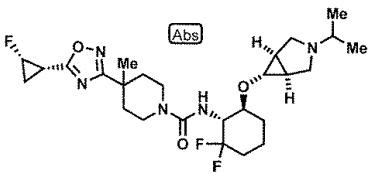
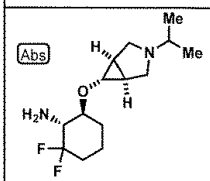
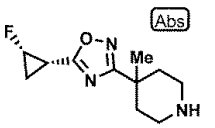
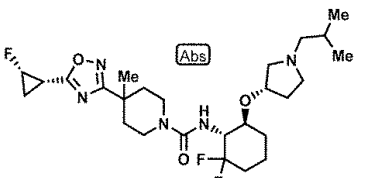
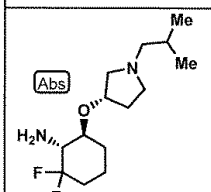
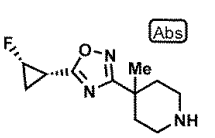
	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.30 (3H, s), 1.41-1.89 (14H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.13-2.30 (4H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 3.60-3.78 (2H, m), 4.32-4.50 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 7.17 (1H, s), 7.21 (1H, s).		
89		参考例99 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

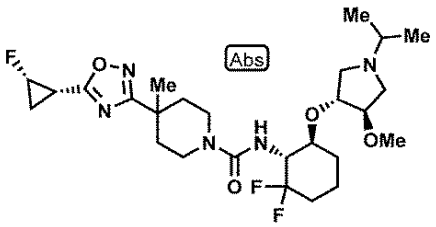
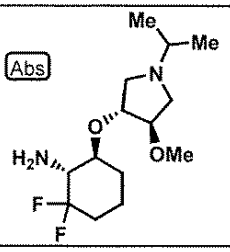
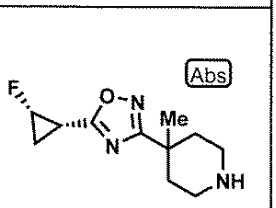
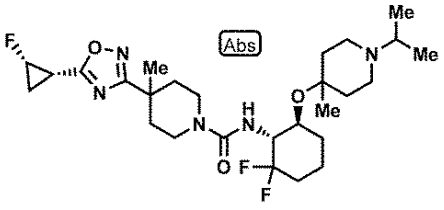
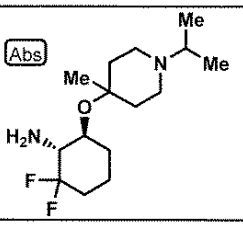
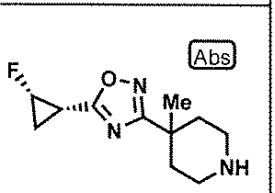
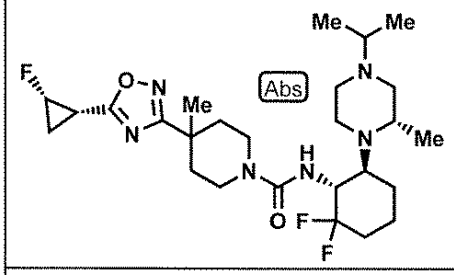
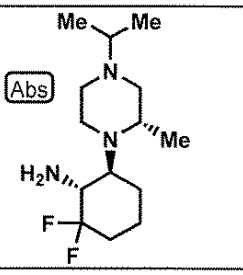
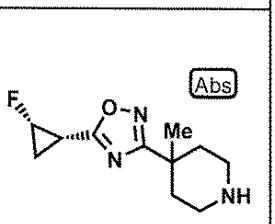
92		参考例119 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.18-1.29 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.40-1.53 (3H, m), 1.58-1.71 (1H, m), 1.78-2.03 (3H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.81 (1H, ddd, J = 13.6, 10.8, 2.9 Hz), 2.93-3.06 (2H, m), 3.37-3.47 (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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

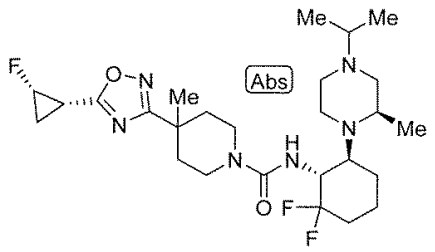
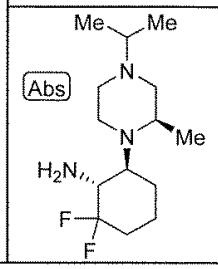
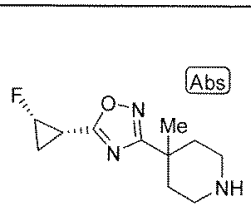
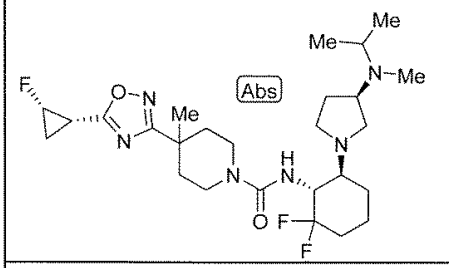
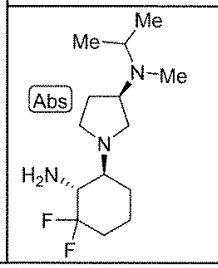
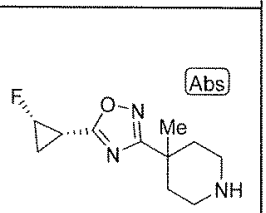
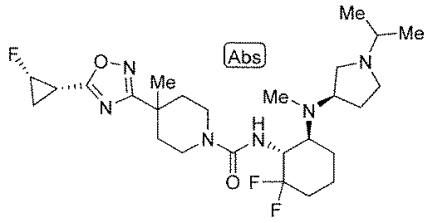
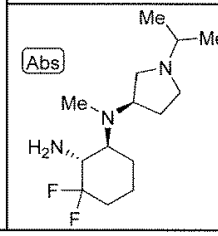
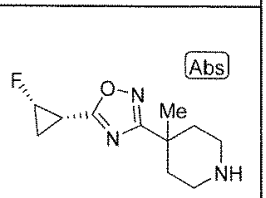
<table>
<tr><td>95</td><td></td><td>参考例81
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) δ: 1.00-1.11 (6H, m), 1.15-1.54 (7H, m), 1.54-1.75 (4H, m), 1.75-2.07 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.20-2.30 (3H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.42-2.57 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.90 (1H, 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).</td></tr>
<tr><td>96</td><td></td><td>参考例59
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) δ: 0.92-1.02 (6H, m), 1.20-1.54 (6H, m), 1.54-2.03 (8H, m), 2.08 (3H, s), 2.10-2.27 (3H, m), 2.32-2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-3.23 (6H, m), 3.62-3.77 (2H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 64.0 6.4, 6.4, 3.6 Hz).</td></tr>
<tr><td>97</td><td></td><td>参考例18
</td><td>参考例117
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

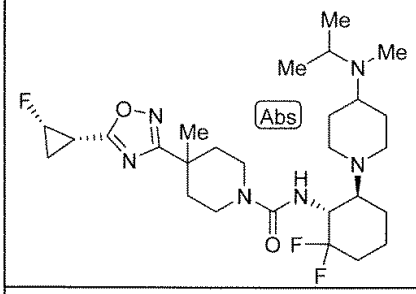
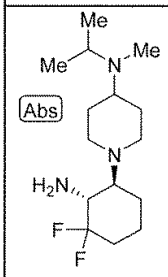
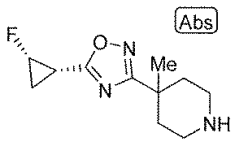
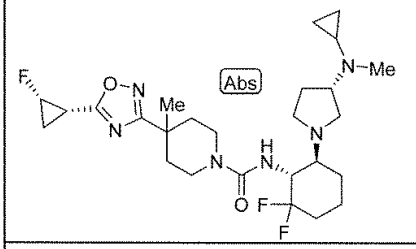
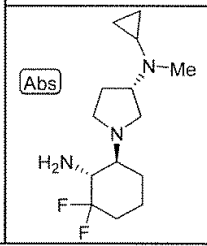
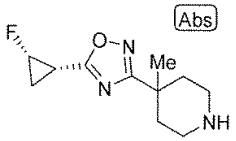
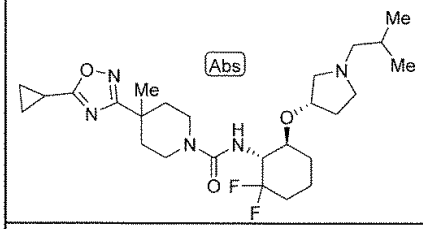
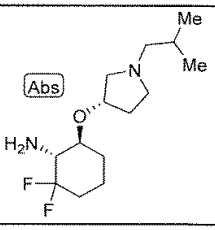
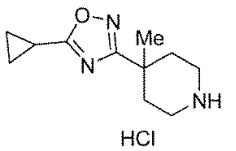
<table>
<tr><td>98</td><td></td><td>参考例100
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) δ: 1.00-1.11 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.36-1.84 (13H, m), 1.85-2.07 (4H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.90 (1H, sep, J = 6.4 Hz), 3.03-3.26 (3H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.59- 3.78 (3H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).</td></tr>
<tr><td>99</td><td></td><td>参考例59
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) δ: 0.92-1.00 (6H, m), 1.13 (2H, d, J = 6.0 Hz), 1.17-1.24 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.32-1.50 (2H, m), 1.56-1.70 (2H, m), 1.70-1.86 (1H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.11-2.26 (4H, m), 2.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 2.92-3.17 (3H, m), 3.60-3.77 (2H, m), 4.07-4.23 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 7.6 Hz).</td></tr>
<tr><td>100</td><td></td><td>参考例101
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) δ: 0.91-0.97 (6H, m), 1.32 (3H, s), 1.37-1.86 (11H, m), 1.90-2.04 (3H, m), 2.07-2.21 (2H, m), 2.21-2.41 (5H, m), 2.49 (1H, sep, J = 6.0 Hz), 2.62 (2H, dd, J = 15.6, 10.8 Hz), 3.02-3.16 (2H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.59 (1H, t, J = 4.4 Hz), 3.63- 3.78 (2H, m), 4.22-4.37 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 4.0 Hz).</td></tr>
</table>

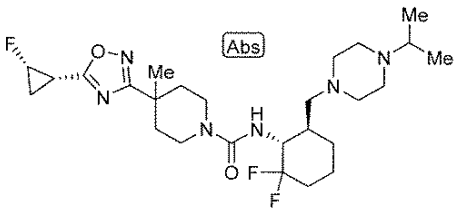
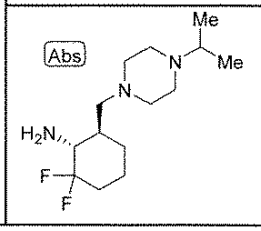
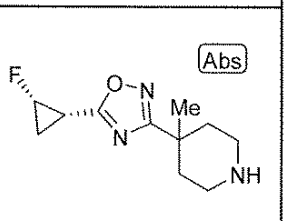
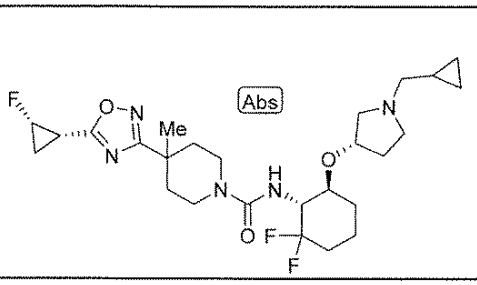
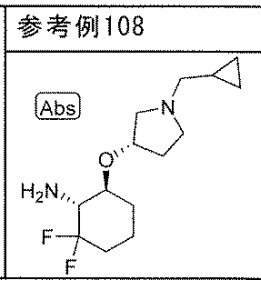
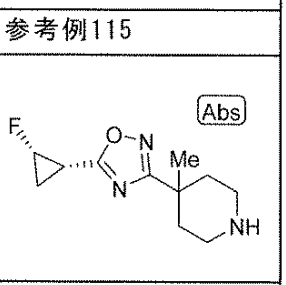
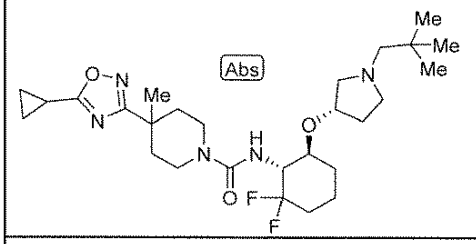
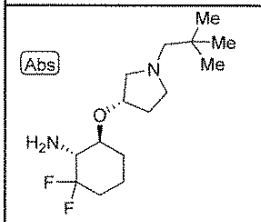
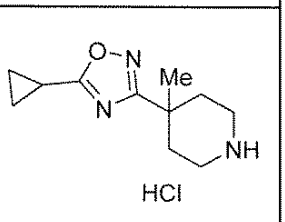
<table>
<tr><td>101</td><td></td><td>参考例60
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) δ: 1.11 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.20-1.54 (8H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.74-1.85 (4H, m), 1.85-2.04 (2H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.46-2.63 (3H, m), 2.76-2.85 (1H, 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).</td></tr>
<tr><td>102</td><td></td><td>参考例37
</td><td>参考例117
</td></tr>
<tr><td colspan="4">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).</td></tr>
<tr><td>103</td><td></td><td>参考例37
</td><td>参考例118
</td></tr>
<tr><td colspan="4">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).</td></tr>
</table>

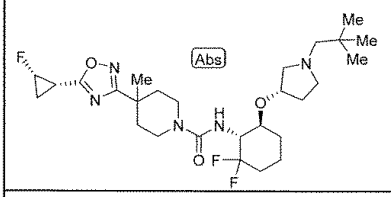
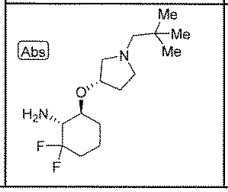
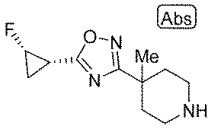
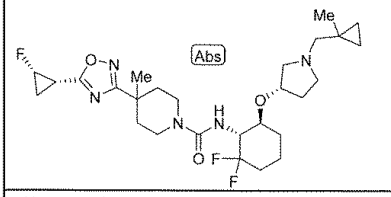
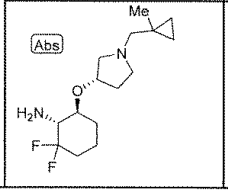
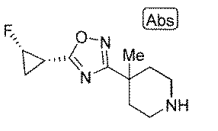
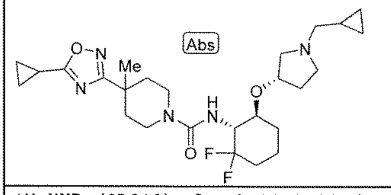
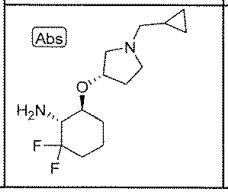
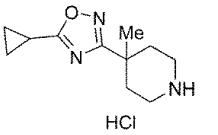
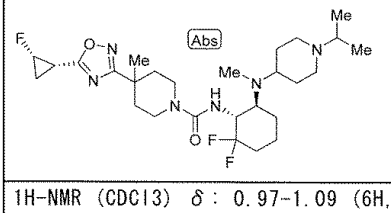
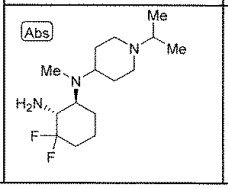
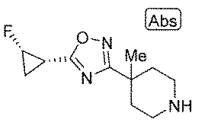
104		参考例102 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.95 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.29-1.87 (12H, m), 1.33 (3H, s), 1.90-2.04 (1H, m), 2.04-2.31 (8H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 3.00-3.31 (3H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.63-3.79 (2H, m), 4.12-4.29 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.80-5.02 (1H, m).		
105		参考例103 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

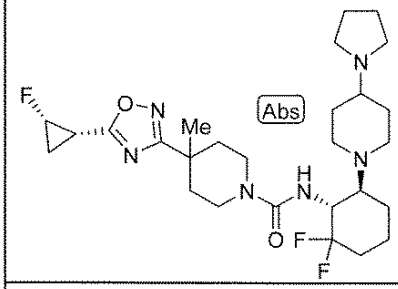
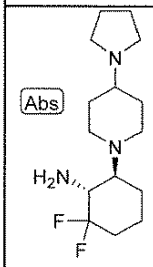
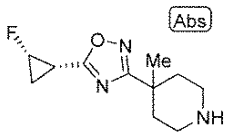
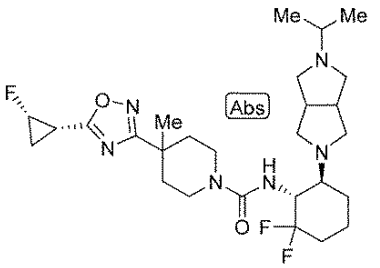
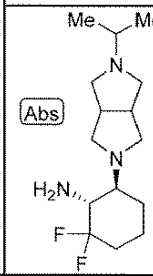
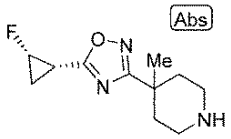
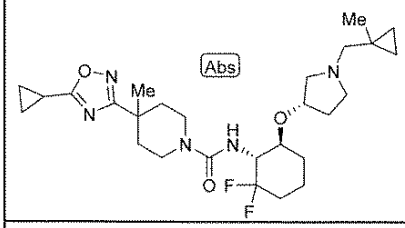
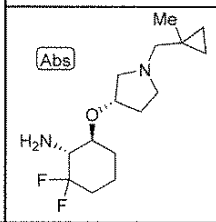
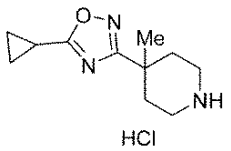
<table>
<tr><td>108</td><td></td><td>参考例106
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) δ: 1.10 (6H, br s), 1.34 (3H, s), 1.39-1.54 (3H, m), 1.54-1.85 (6H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 2.32-2.58 (2H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 3.05-3.19 (3H, m), 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).</td></tr>
<tr><td>109</td><td></td><td>参考例107
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>110</td><td></td><td>参考例61
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

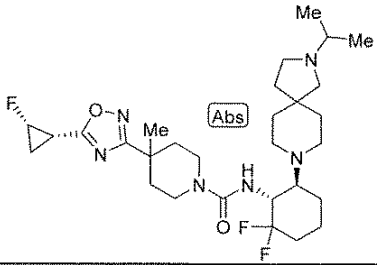
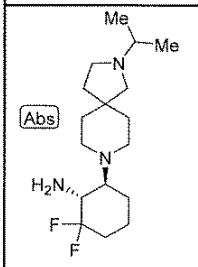
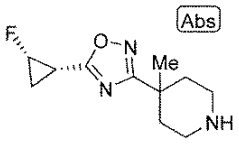
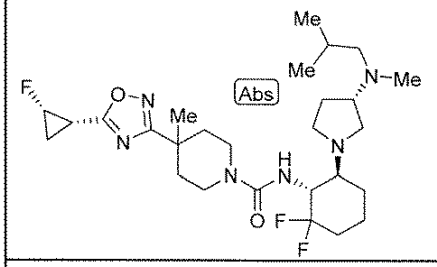
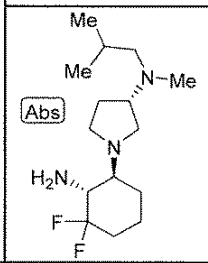
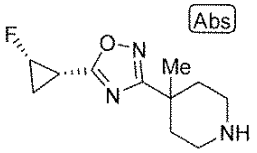
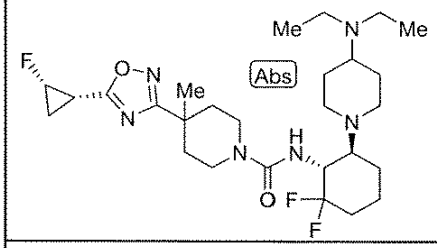
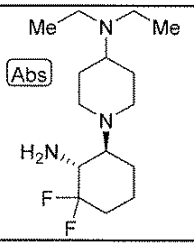
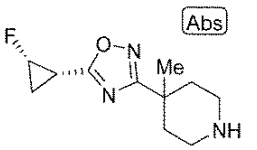
111		参考例62	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.92-1.00 (6H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33 (3H, s), 1.42-1.54 (3H, m), 1.60-1.89 (5H, m), 1.90-2.22 (3H, m), 2.22-2.42 (4H, m), 2.42-2.67 (4H, m), 2.68-2.79 (2H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.10-4.27 (1H, m), 4.53 (1H, d, 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

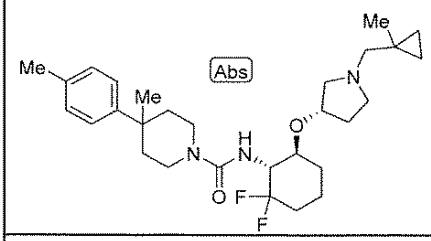
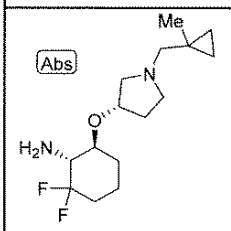
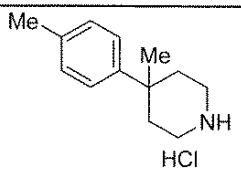
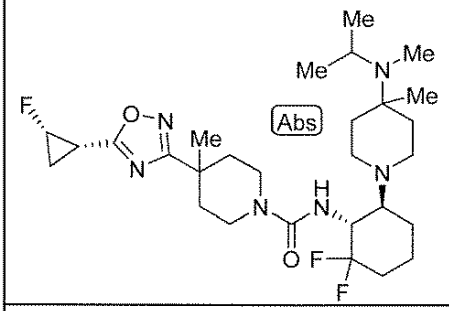
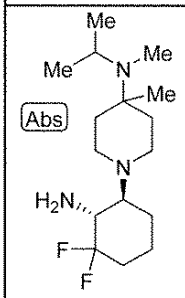
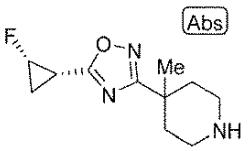
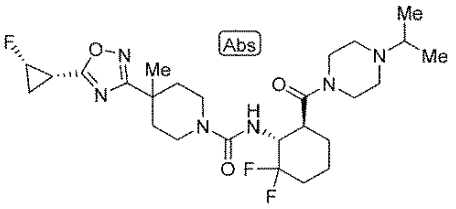
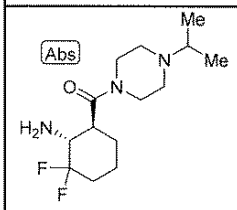
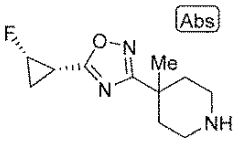
114		参考例84	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.93-1.05 (6H, m), 1.19-1.30 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.37-1.53 (3H, m), 1.60-1.84 (6H, m), 1.85-2.04 (2H, m), 2.05-2.21 (5H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J =64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
115		参考例85	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) 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, dddd, J = 64.0 6.0, 6.0, 4.0 Hz).		
116		参考例105	参考例8
			
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

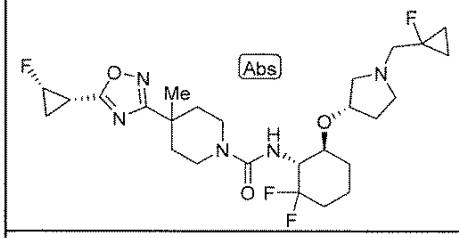
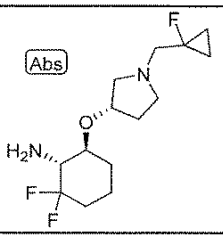
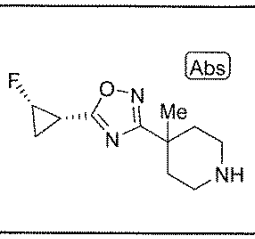
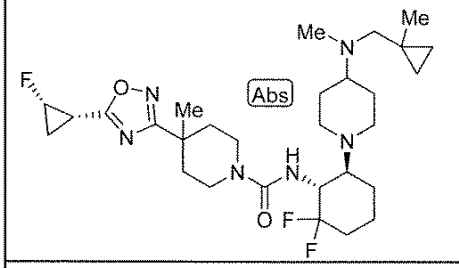
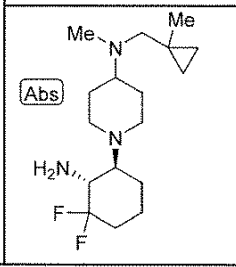
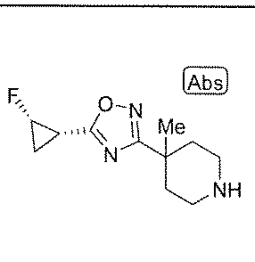
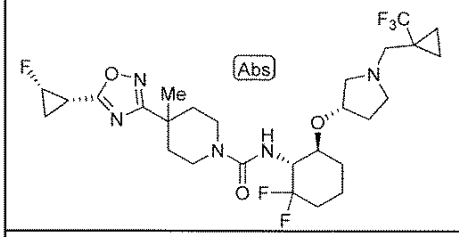
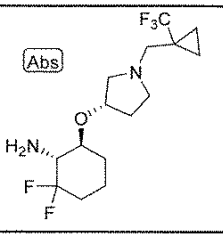
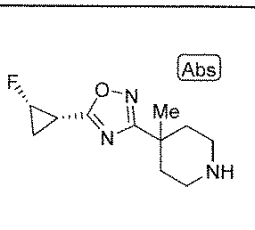
<table>
<tr><td>117</td><td></td><td>参考例95
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) δ: 1.05 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, s), 1.43-1.54 (2H, m), 1.57-1.84 (7H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.31-2.71 (10H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.64-3.79 (2H, m), 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).</td></tr>
<tr><td>118</td><td></td><td>参考例108
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
<tr><td>119</td><td></td><td>参考例109
</td><td>参考例8

HCl</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) 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).</td></tr>
</table>

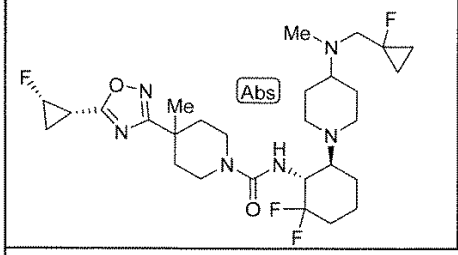
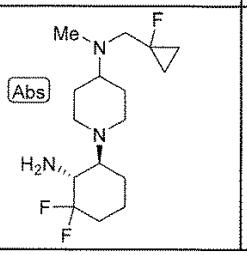
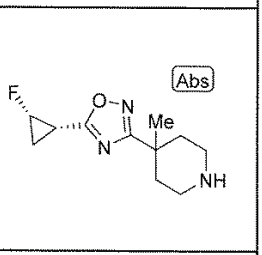
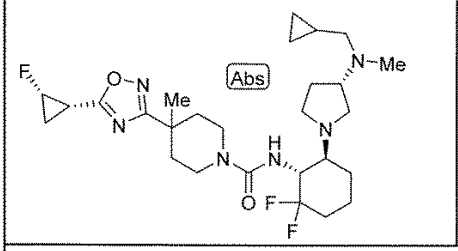
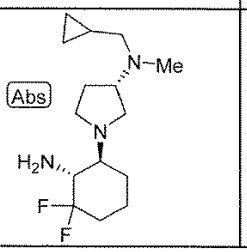
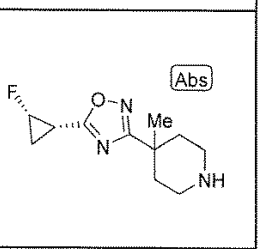
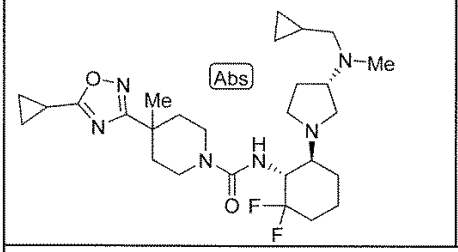
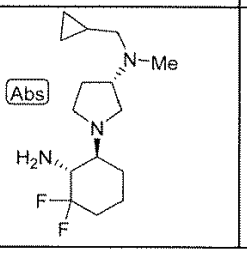
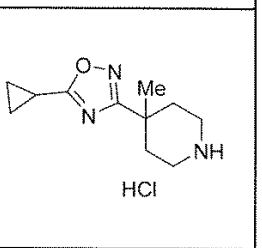
120		参考例109	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.87 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.33-1.54 (3H, m), 1.56-1.85 (6H, m), 1.86-2.31 (7H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.54-2.75 (2H, m), 2.89-3.26 (4H, m), 3.63-3.80 (2H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 4.13-4.29 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J = 63.6, 6.4, 6.4, 4.0 Hz).		
121		参考例110	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

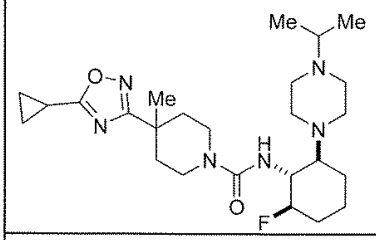
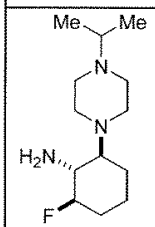
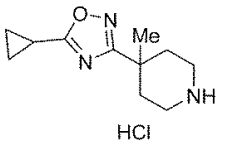
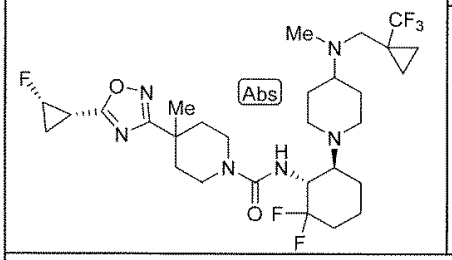
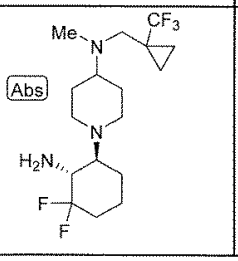
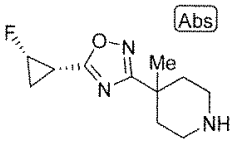
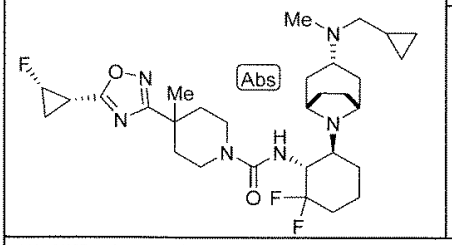
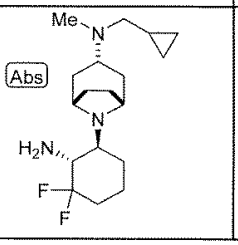
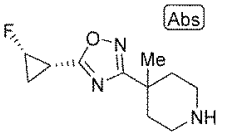
124		参考例64	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.18-1.36 (5H, m), 1.36-1.54 (3H, m), 1.60-2.05(13H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.45-2.66 (7H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 3.01-3.16 (2H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.09-4.23 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.92 (1H, dddd, J =64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
125		参考例65	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) 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		参考例110	参考例8
			
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

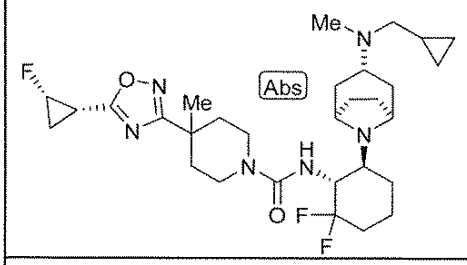
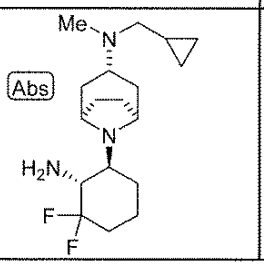
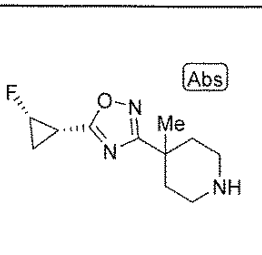
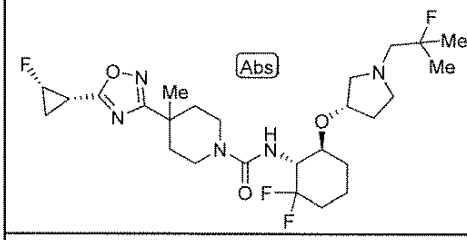
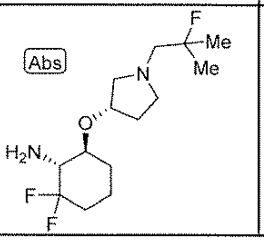
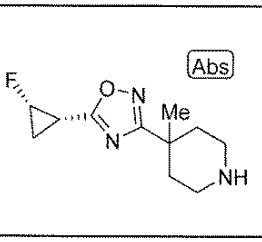
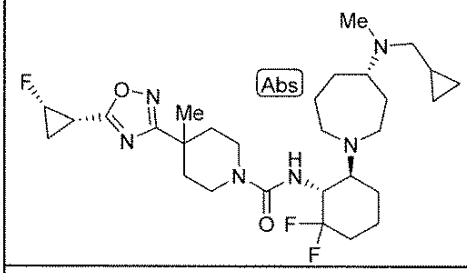
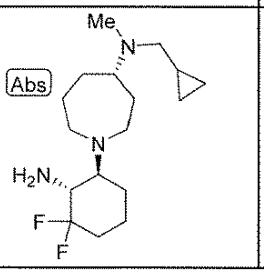
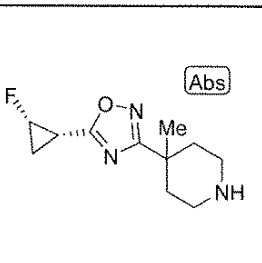
127		参考例66 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.00-1.12 (6H, m), 1.21-1.40 (5H, m), 1.40-1.59 (6H, m), 1.59-1.74 (4H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.84-2.06 (2H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 2.22-2.43 (8H, m), 2.43--2.65 (5H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 4.07-4.23 (1H, 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

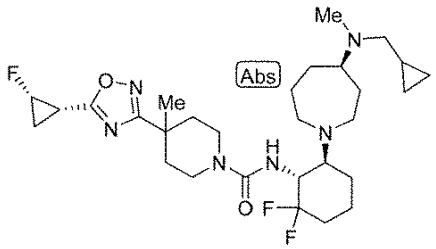
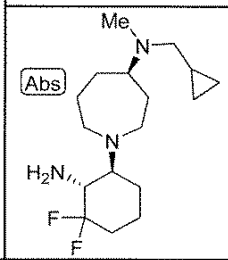
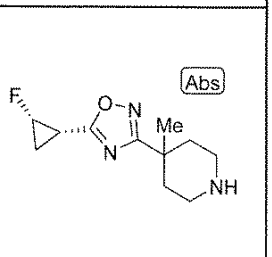
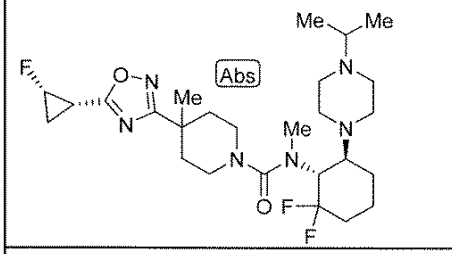
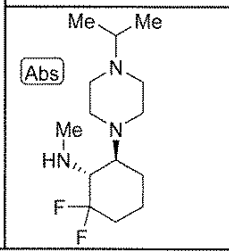
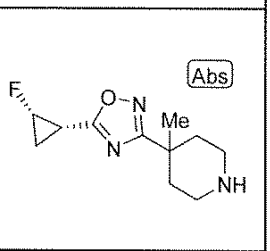
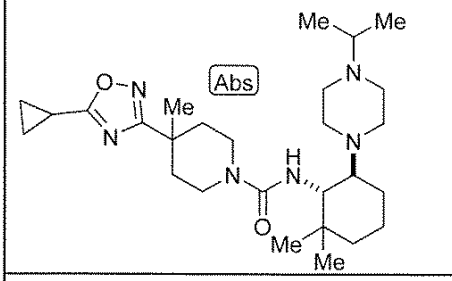
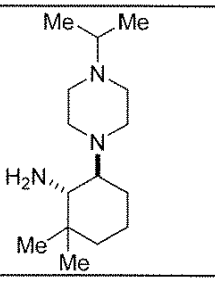
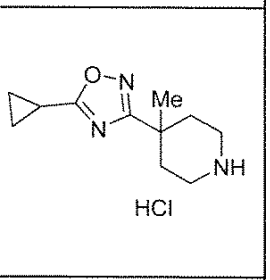
130		参考例110	市販品
			
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.16-0.48 (4H, m), 0.98-1.28 (4H, m), 1.25 (3H, s), 1.30-1.50 (2H, m), 1.50-1.89 (7H, m), 1.95-2.21 (5H, m), 2.22-2.65 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.11-3.24 (1H, m), 3.25-3.41 (2H, m), 3.41-3.67 (3H, m), 4.10-4.27 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz).		
131		参考例68	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

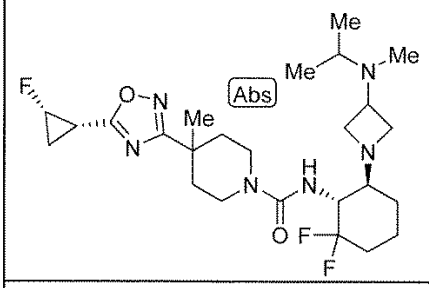
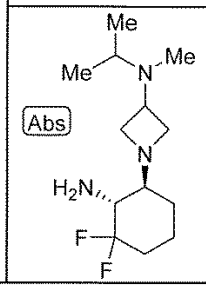
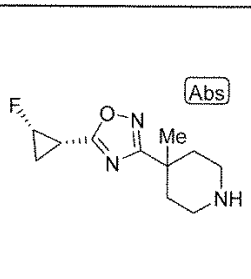
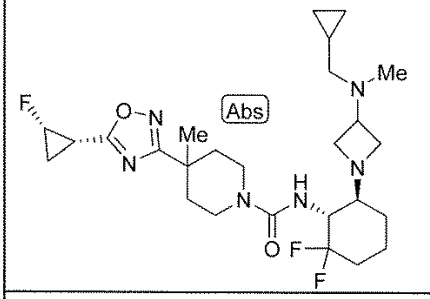
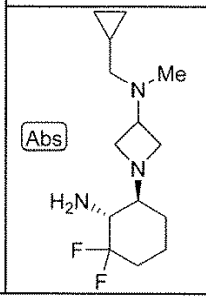
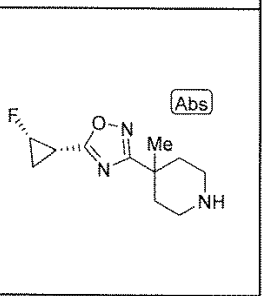
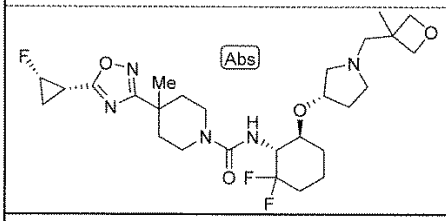
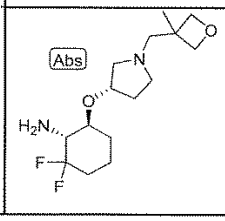
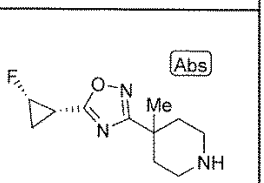
133		参考例111	参考例115
			
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.57-0.69 (2H, m), 0.99-1.10 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.35-1.53 (3H, m), 1.58-1.89 (4H, m), 1.91-2.20 (5H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.75-2.94 (3H, m), 3.04-3.26 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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
			
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

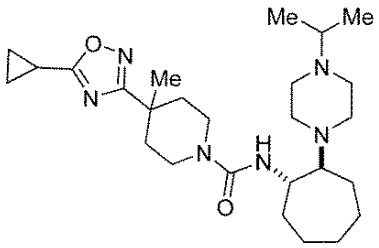
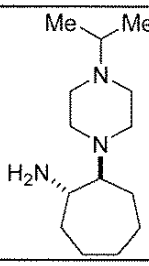
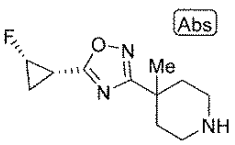
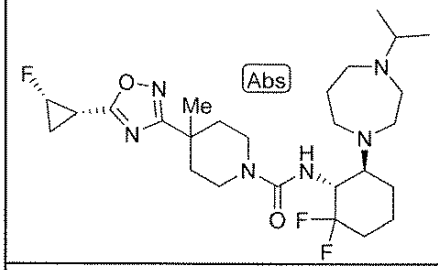
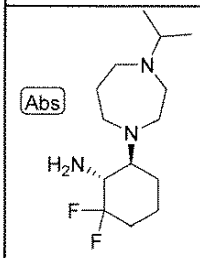
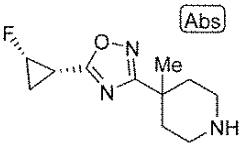
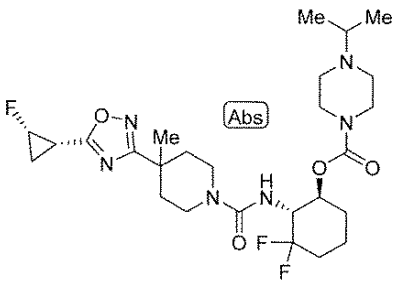
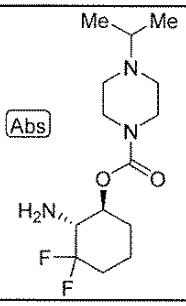
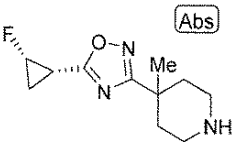
136		参考例70 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.52-0.66 (2H, m), 0.99-1.09 (2H, m), 1.16-1.36 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.36-1.53 (3H, m), 1.53-1.84 (5H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 2.31-2.47 (5H, m), 2.47-2.60 (2H, m), 2.63-2.92 (4H, m), 3.04-3.19 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 4.08-4.23 (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 
	1H-NMR (CDCl3) 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, dddd, J =64.0, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
138		参考例87 	参考例8 
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

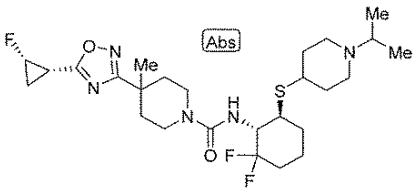
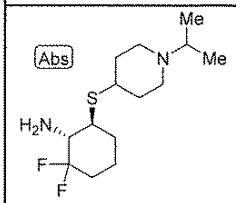
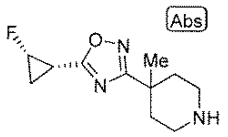
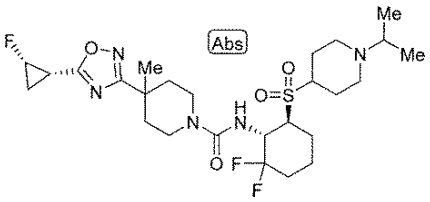
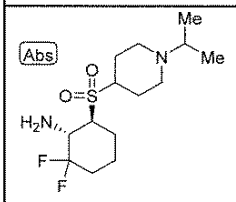
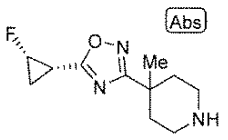
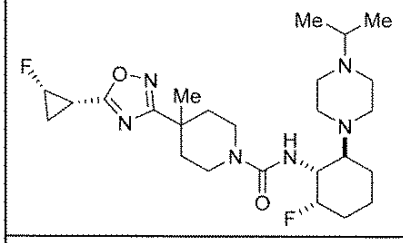
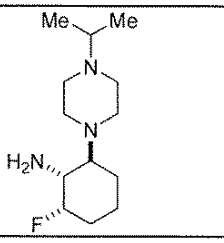
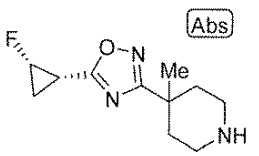
139		参考例123 	参考例8 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.16-1.24 (6H, m), 1.30 (3H, s), 1.54-1.70 (3H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.09-2.31 (5H, m), 2.34-2.53 (6H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 4.19 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.1 Hz).		
140		参考例71 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.01-0.22 (2H, m), 0.39-0.64 (2H, m), 0.77-0.97 (1H, m), 1.13-1.52 (6H, m), 1.52-1.87 (13H, m), 1.89-2.03 (1H, m), 2.03-2.72 (10H, m), 3.01-3.32 (4H, m), 3.33-3.50 (1H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.74-3.87 (1H, m), 3.95-4.12 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
143		参考例113 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.17-1.86 (18H, m), 1.88-2.20 (5H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 2.44-3.03 (3H, m), 3.04-3.24 (4H, m), 3.61-3.75 (2H, m), 4.09-4.28 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		
144		参考例74 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.02-0.10 (2H, m), 0.44-0.52 (2H, m), 0.76-0.87 (1H, m), 1.24-1.52 (10H, m), 1.58-1.87 (5H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 2.16-2.30 (8H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.46-2.79 (6H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 4.02-4.16 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.90 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).		

<table>
<tr><td>145</td><td></td><td>参考例75
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) δ: 0.05-0.19 (2H, m), 0.47-0.60 (2H, m), 0.83-0.98 (1H, m), 1.21-1.53 (10H, m), 1.53-2.03 (7H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.19-2.66 (13H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.62-3.80 (2H, m), 4.01-4.18 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.91 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).</td></tr>
<tr><td>146</td><td></td><td>参考例120
</td><td>参考例115
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CDCl3) δ: 1.03 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.27-1.39 (5H, m), 1.39-1.51 (1H, m), 1.52-1.83 (4H, m), 1.89-2.13 (3H, m), 2.17-2.28 (2H, m), 2.29-2.58 (7H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 2.75-2.99 (7H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.34-3.46 (2H, m), 4.35-4.49 (1H, m), 4.89 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).</td></tr>
<tr><td>147</td><td></td><td>参考例121
</td><td>参考例8
</td></tr>
<tr><td colspan="4">1H-NMR (CD3OD) δ: 0.86 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.33 (6H, m), 1.31 (3H, s), 1.35-1.49 (2H, m), 1.55-1.72 (3H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.13-2.28 (3H, m), 2.30-2.59 (8H, m), 2.66-2.75 (2H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.53 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.67-3.79 (2H, m).</td></tr>
</table>

148		参考例76 	参考例115 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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 
	1H-NMR (CDCl3) 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).		

【０２４１】

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－［（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

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－｛（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］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド
実施例８６：Ｎ－｛（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８７：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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８８：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－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８９：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－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－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛ベンジル［（３Ｓ）－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－［（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９２：Ｎ－［（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９３：Ｎ－｛（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９４：Ｎ－｛（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９５：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（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
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－［（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－｛［（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－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１０１：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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１０８：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ，４Ｒ）－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－［（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１０９：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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１１０：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｓ）－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－［（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１１１：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｒ）－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－［（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１１２：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛（３Ｒ）－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１１３：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛メチル［（３Ｒ）－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
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
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
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
実施例１１７：Ｎ－［（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
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－｛（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
実施例１２７：Ｎ－｛（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
実施例１２９：Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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１３０：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－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－［（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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１３２：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－カルボニル］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
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

実施例１３５：Ｎ－［（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

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－［（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

実施例１４４：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（４Ｓ）－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－［（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

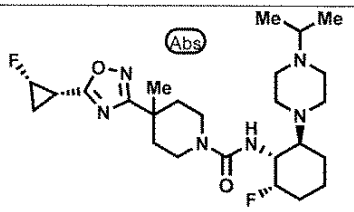
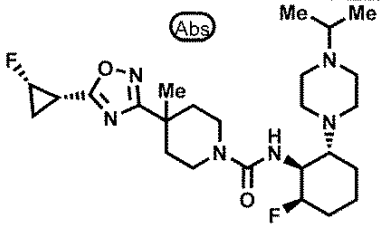
実施例１４５：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛（４Ｒ）－４－［（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ］アゼパン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

実施例１４６：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－［（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，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－｛（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］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド
実施例１４８：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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１４９：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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１５０：Ｎ－［（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－｛（１Ｓ，２Ｓ）－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－｛（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
実施例１５３：（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　４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
実施例１５４：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－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
【０２４２】
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。
【０２４３】
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。
【０２４４】

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】

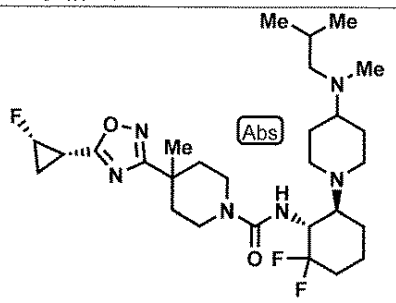
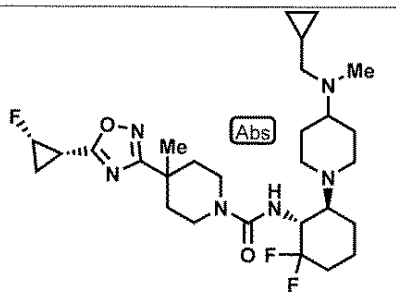
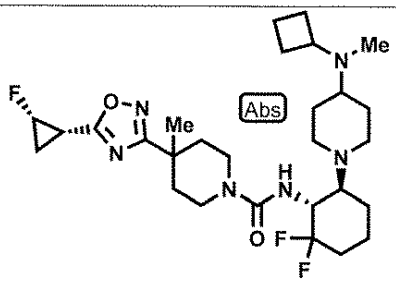
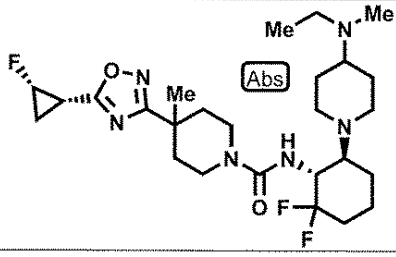
連番	ジアステレオマーの化学構造	化学名
156-A		４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－Ｎ－｛（１Ｒ，２Ｓ，６Ｓ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド
156-B		４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｒ，６Ｒ）－２－フルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキシル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【０２４５】

<u>実施例１５７～１６０:</u>

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		1H-NMR (CDCl3) 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		1H-NMR (CDCl3) 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		1H-NMR (CDCl3) 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		1H-NMR (CDCl3) 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).

【０２４６】

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

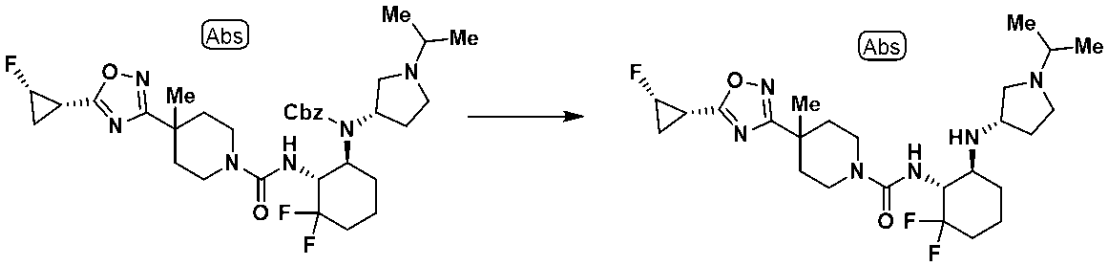
実施例１６０：Ｎ－［（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛４－［エチル（メチル）アミノ］ピペリジン－１－イル｝－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【０２４７】

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（１７５ｍｇ）とエタノール（１．３ｍＬ）の混合物に室温下、パラジウム炭素（６．４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下撹拌をした。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。

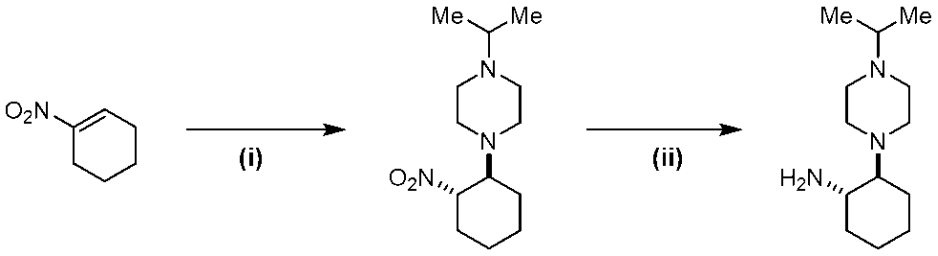
1H-NMR (CDCl3) δ: 1.03-1.31 (2H, m), 1.13 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.34 (3H, s), 1.38-1.88 (13H, m), 1.91-2.23 (3H, m), 2.27 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.42-2.54 (1H, m), 2.95-3.21 (2H, m), 3.32-3.54 (1H, brs), 3.58-3.80 (2H, m), 3.91-4.08 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.93 (1H, dddd, J = 63.6, 6.4, 6.4, 4.0 Hz).

【０２４８】

参考例１：

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

【化１３５】



1 2 3

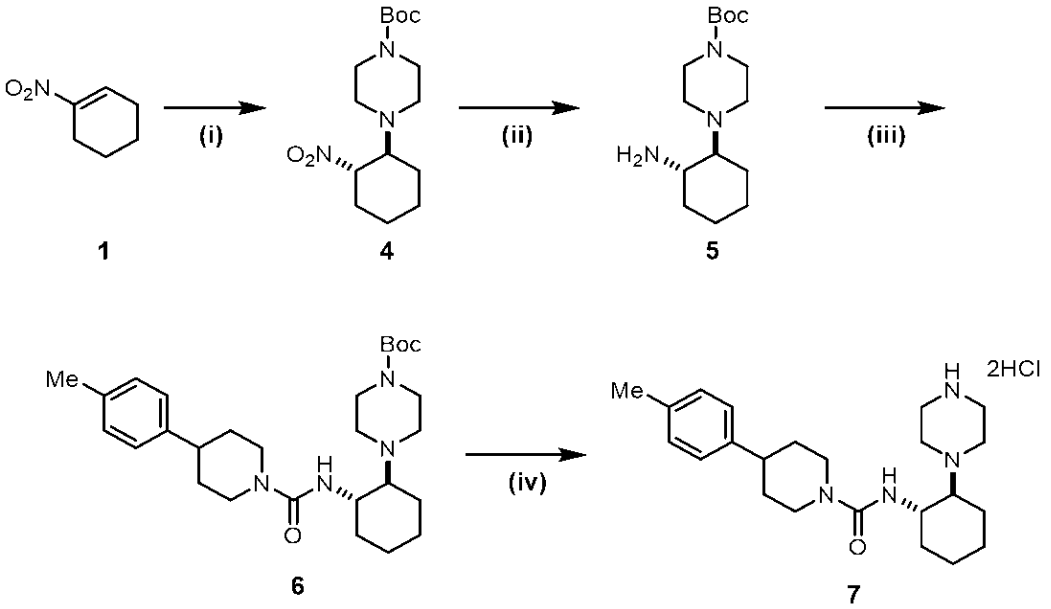
【０２４９】

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時間撹拌した。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: $[M+H]^+$/Rt (min): 256/0.48

【０２５０】
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時間撹拌をした。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（０．３７０ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 226/0.31
【０２５１】
参考例２：
rac－４－（４－メチルフェニル）－Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル］ピペリジン－１－カルボキサミド二塩酸塩
【化１３６】



【０２５２】
工程（ｉ）：
化合物１（１．１７ｇ）と１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１．７２ｇ）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（１．２８ｇ）を得た。
【０２５３】
工程（ii）：
化合物４（５９３ｍｇ）のエタノール溶液（９ｍＬ）に室温下、水酸化パラジウム（２６６ｍｇ）を加え、水素雰囲気下撹拌した。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（５６０ｍｇ）を得た。
【０２５４】
工程（iii）：
化合物５（３７０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．９１ｍＬ）、およびジクロロメタン（５ｍＬ）の混合溶液に０℃下、クロロギ酸４－ニトロフェニル（３１６ｍｇ）を加えて２時間撹拌した。その後、０℃にて４－（４－メチルフェニル）ピペリジン（２９７ｍｇ）を加え室温にて撹拌を行った。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（４３５ｍｇ）を得た。
【０２５５】
工程（ｉｖ）：

化合物６（４３０ｍｇ）とクロロホルム（３ｍＬ）の混合溶液に０℃下、塩化水素／ジオキサン溶液（４Ｍ、２．２２ｍＬ）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（３１０ｍｇ）を得た。

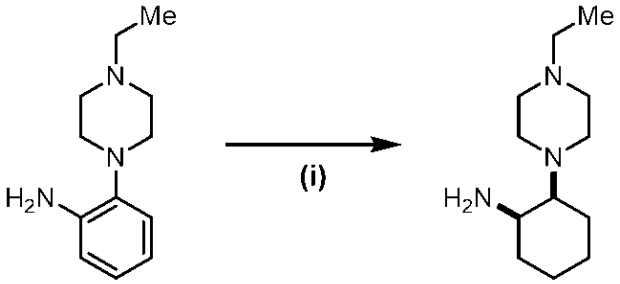
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 385/0.71

【０２５６】

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】



8　　9

工程（ｉ）：

化合物８（３１２ｍｇ）と酢酸（５ｍＬ）の混合物に、酸化白金（IV）（８６ｍｇ）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（９ｍｇ）を得た。

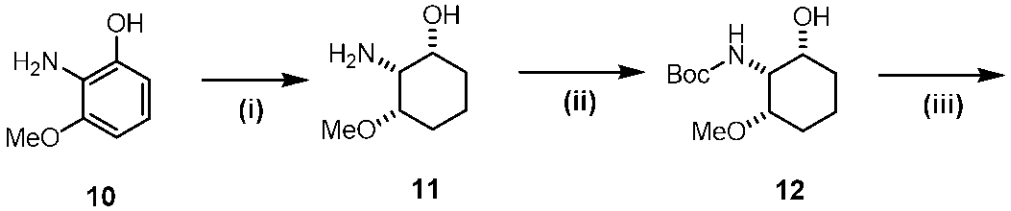
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 212/0.15

【０２５７】

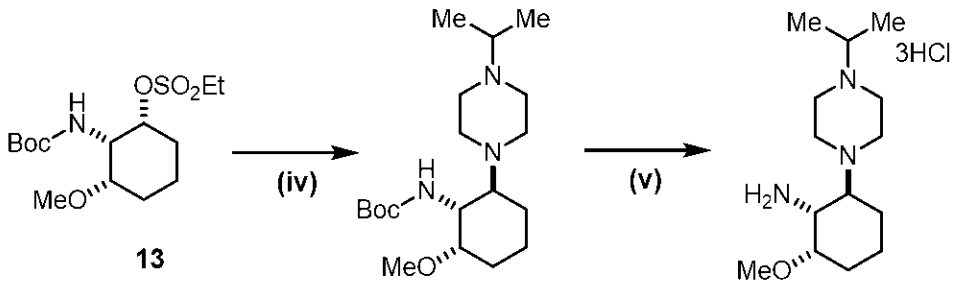
参考例４：

rac-（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］シクロヘキサン－１－アミン三塩酸塩

【化１３８】



10　　11　　12



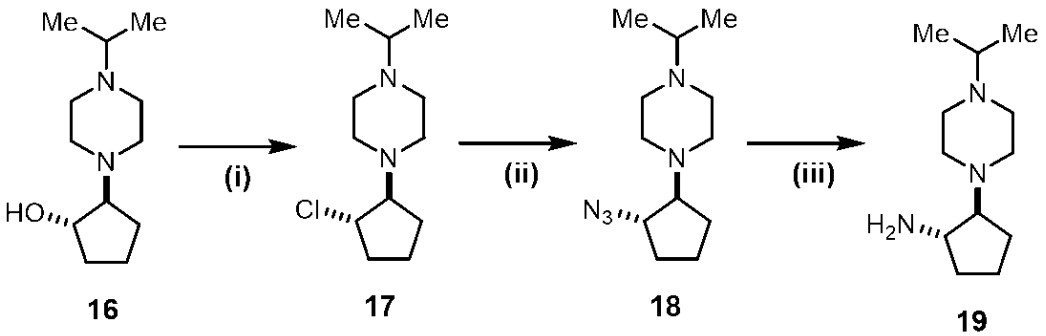
13　　14　　15

【０２５８】

工程（ｉ）：

化合物１０（４０７ｍｇ）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（４２４ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 146/0.15
【０２５９】
工程（ii）：
化合物１１（４２４ｍｇ）、トリエチルアミン（１．２２ｍＬ）、およびアセトニトリル（１０ｍＬ）の混合液に室温下、Boc_2O（７６５ｍｇ）を加え、室温下撹拌した。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（３１０ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 246/0.78
【０２６０】
工程（iii）：
化合物１２（１４１ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１６０ｍＬ）、およびＴＨＦ（３ｍＬ）の混合液に氷冷下、エタンスルホニルクロリド（０．１６０ｍＬ）を加え、室温に昇温して撹拌した。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（１８０ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 338/0.86
【０２６１】
工程（iv）：
化合物１３（１５５ｍｇ）、１－イソプロピルピペラジン（２３６ｍｇ）、および１，４－ジオキサン（４ｍＬ）の混合溶液に室温下、炭酸カリウム（７６ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下１５０℃で１３時間加熱撹拌した。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（１７ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 356/0.81
【０２６２】
工程（ｖ）：
化合物１４（１６．３ｍｇ）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（１６．８ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 256/0.32
【０２６３】
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】



【０２６４】
工程（ｉ）：

化合物１６（３１５ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２８９ｍＬ）、およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合液にエタンスルホニルクロリド（０．１５ｍＬ）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（１４０ｍｇ）を得た。

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

【０２６５】

工程（ii）：

化合物１７（１３６ｍｇ）とＤＭＦ（４ｍＬ）の混合液にアジ化ナトリウム（７７ｍｇ）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（１３７ｍｇ）を得た。

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

【０２６６】

工程（iii）：

化合物１８（４２．４ｍｇ）、塩酸／酢酸エチル溶液（４．０Ｍ、０．７１１ｍＬ）、およびエタノール（２．８ｍＬ）の混合液にパラジウム炭素（２０２ｍｇ）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（９８．７ｍｇ）を得た。

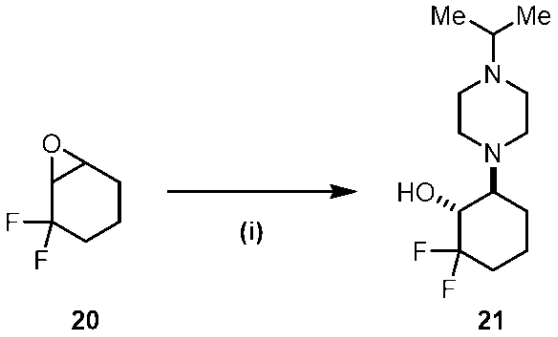
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 212/0.15

【０２６７】

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】



20　　21

工程（ｉ）：

化合物２０（６８８ｍｇ）とエタノール（２０ｍＬ）の混合物に室温下、１－イソプロピルピペラジン（７２３ｍｇ）を加え８０℃に加熱して９時間加熱撹拌した。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（８３０ｍｇ）を得た。

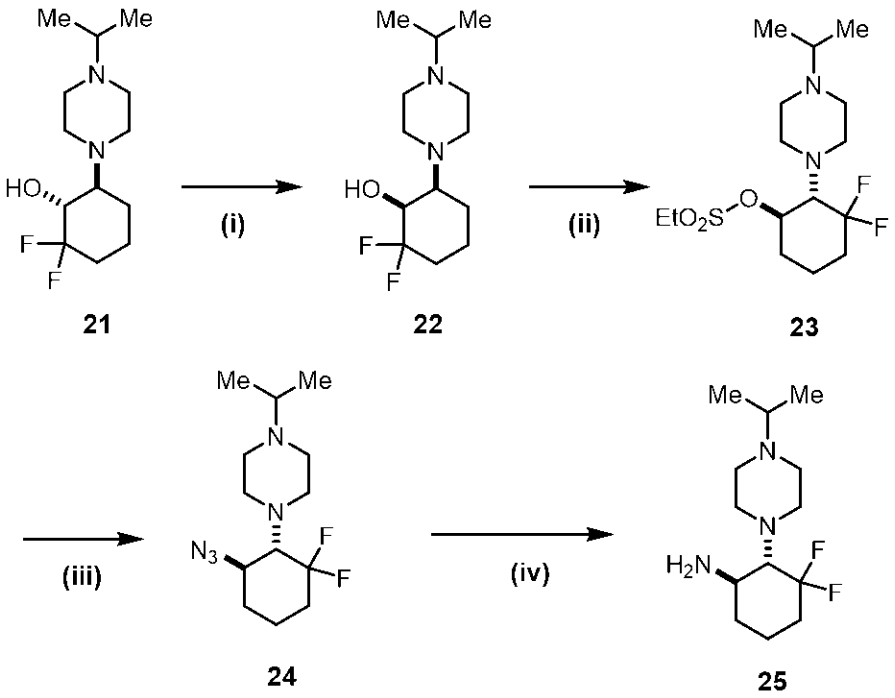
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 263/0.35

【０２６８】

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】



21 22 23 24 25

【０２６９】

工程（ｉ）：

ＤＭＳＯ（０．０８１ｍＬ）とジクロロメタン（２ｍＬ）の混合液にオキサリルクロリド（０．０７５ｍＬ）を－７８℃にて加え、２０分撹拌をした。その後化合物２１（１５０ｍＬ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液を加え、さらに－７８℃にて３０分撹拌した。トリエチルアミン（０．３９８ｍＬ）を加え０℃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（２７ｍｇ）を得た。

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

【０２７０】

工程（ii）：

化合物２２（２７ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０２９ｍＬ）、およびＴＨＦ（２ｍＬ）の混合液にエタンスルホニルクロリド（０．０１５ｍＬ）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（２３ｍｇ）を得た。

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

【０２７１】

工程（iii）：

化合物２３（２３．４ｍｇ）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（１６．０ｍｇ）を得た。

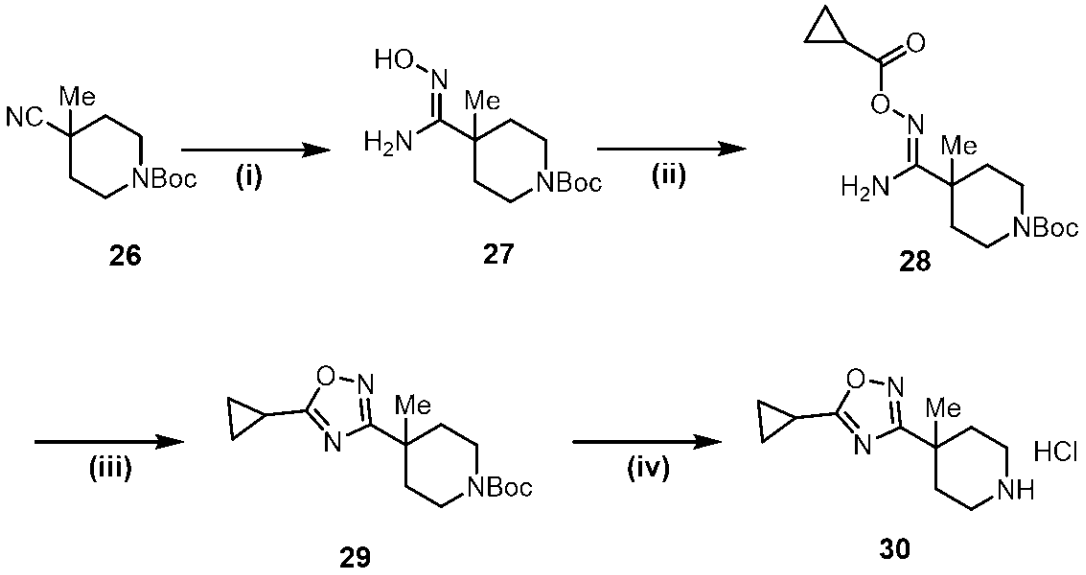
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 288/0.60

【０２７２】

工程（ｉｖ）：

化合物２４（１４ｍｇ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）、および水（１ｍＬ）の混合液にトリフェニルホスフィン（２５．６ｍｇ）を室温下加え、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

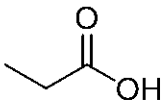
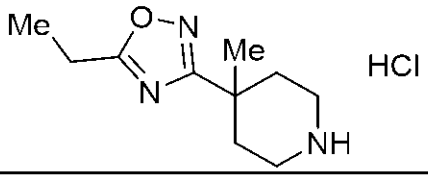
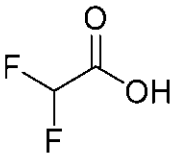
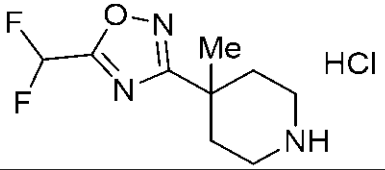
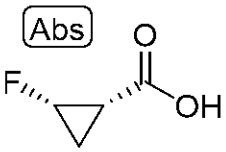
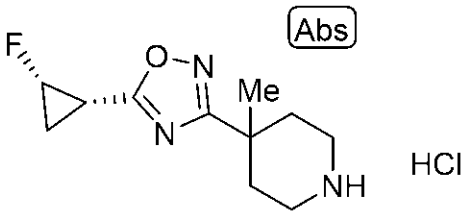
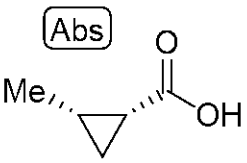
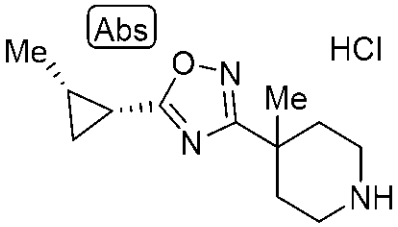
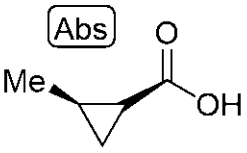
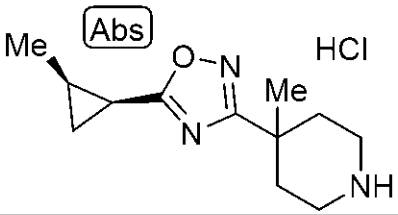
水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物２５（７．８ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 262/0.31
【０２７３】
参考例８：
４－（５－シクロプロピル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン一塩酸塩
【化１４２】



26 27 28 29 30

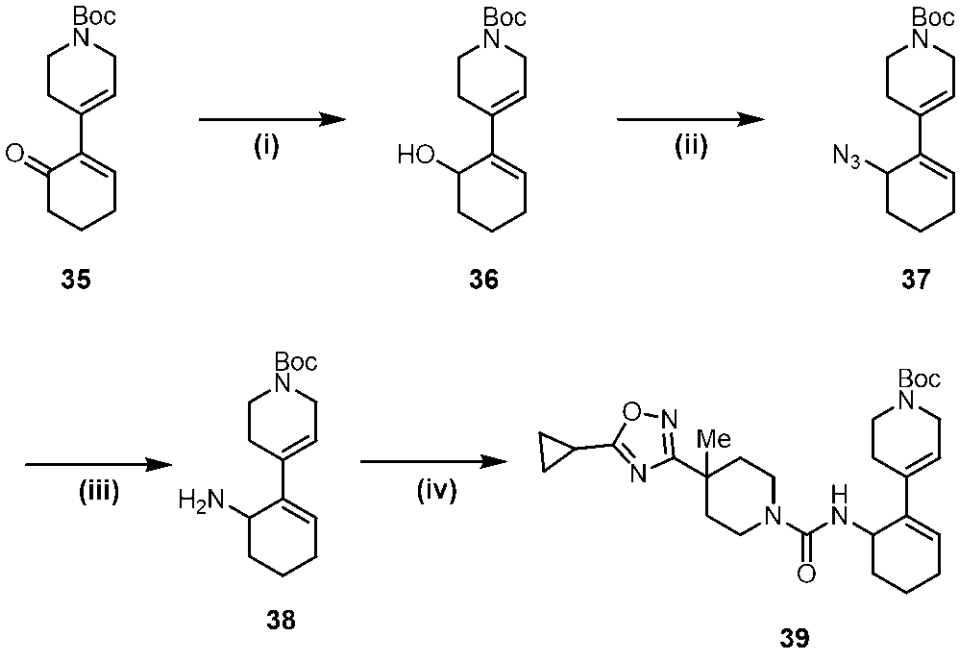
【０２７４】
工程（ｉ）：
化合物２６（５０．０ｇ）のエタノール（４４６ｍＬ）溶液に５０％ヒドロキシルアミン水溶液（１３２ｍＬ）を加え、７０℃にて８時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物に水（８９２ｍＬ）を加え、室温で３０分撹拌した。得られた白色結晶をろ取した後、室温にて再度、水（３４４ｍＬ）で３０分懸濁撹拌した。得られた白色固体をろ取・乾燥することで、表題化合物２７（５２．３ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 258/0.52（Ｍｅｔｈｏｄ Ｃ）
【０２７５】
工程（ii）：
氷浴下、化合物２７（５２．３ｇ）、シクロプロパンカルボン酸（１８．４ｇ）、ＨＡＴＵ（８５ｇ）およびＴＨＦ（４０６ｍＬ）の混合物にトリエチルアミン（１４２ｍＬ）をゆっくり滴下し、室温で１２時間撹拌した。反応混合液に酢酸エチル（４０６ｍＬ）を加え、水（４０６ｍＬ）、飽和食塩水（４０６ｍＬ）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（５９．１ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 326/0.77（Ｍｅｔｈｏｄ Ｃ）
【０２７６】
工程（iii）：
化合物２８（５９．１ｇ）、ＤＢＵ（５４．２ｍＬ）およびトルエン（７２７ｍＬ）の混合物を加熱還流下、１時間撹拌した。室温に冷却後、水（７２７ｍＬ）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（５４．５ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 308/1.11
【０２７７】
工程（iv）：
化合物２９（５４．５ｇ）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（３５．３ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 208/0.30（Ｍｅｔｈｏｄ Ｃ）
【０２７８】
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			LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 196 /0.32 (Method C)
10			LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 218 /0.44
11			LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 226 /0.29 (Method C)
12			LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 222 /0.46 (Method C)
12’			LCMS: $[M+H]^+$ /Rt (min): 222 /0.46 (Method C)

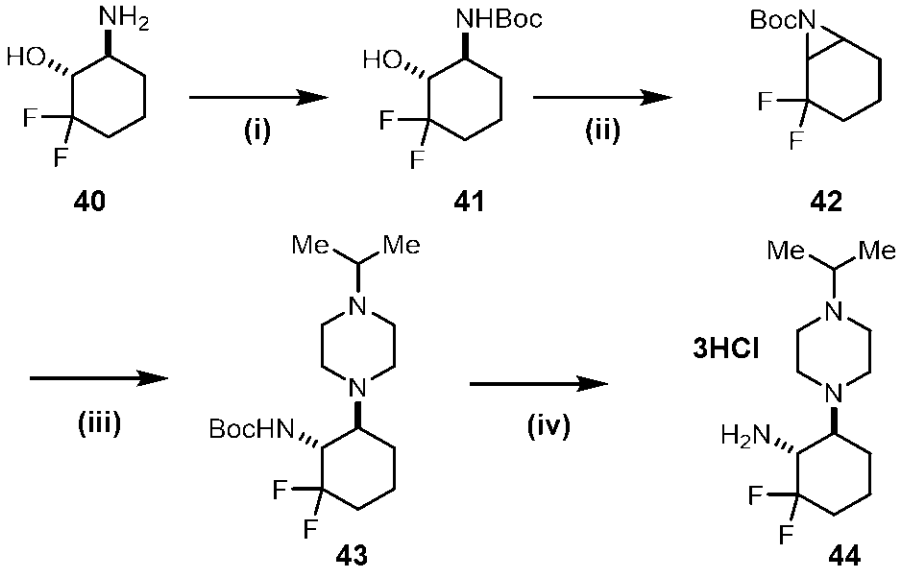
【０２７９】
参考例９：４－（５－エチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－４－メチルピペリジン一塩酸塩
参考例１０：４－［５－（ジフルオロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］－４－メチルピペリジン一塩酸塩
参考例１１：４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝－４－メチルピペリジン一塩酸塩
参考例１２：４－メチル－４－｛５－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン一塩酸塩
参考例１２’：４－メチル－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン一塩酸塩

【０２８０】
参考例１３：
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】



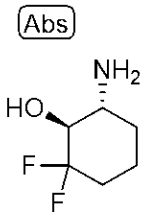
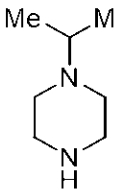
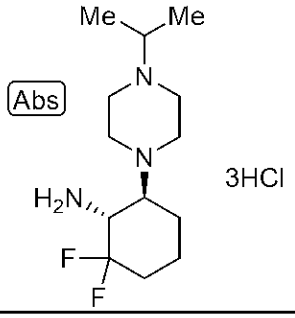
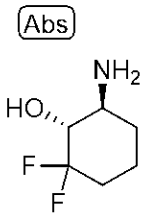
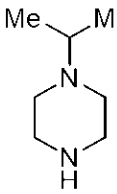
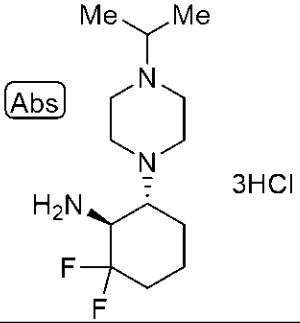
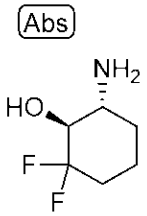
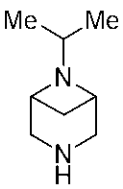
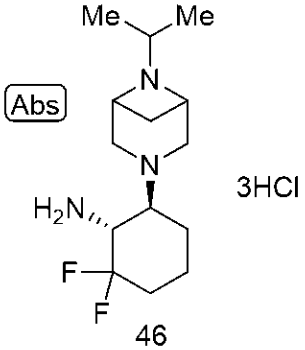
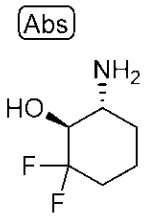
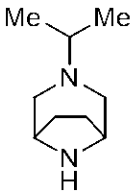
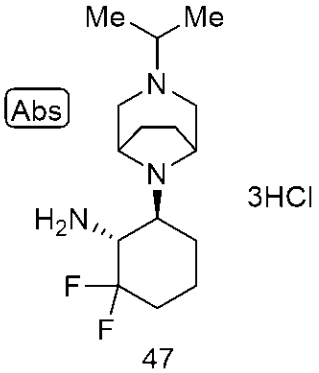
【０２８１】
工程（ｉ）：
化合物３５（１９２ｍｇ）、塩化セリウム（III）７水和物（３０９ｍｇ）、およびメタノール（３ｍＬ）の混合物に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（５１．４ｍｇ）を加えそのままの温度で３時間攪拌した。反応混合液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルム／メタノール（６／１）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物３６（１２０ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 280/0.97
【０２８２】
工程（ii）：
化合物３６（１１５ｍｇ）、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）を氷冷下加え３０分攪拌した。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
【０２８３】
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
【０２８４】
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
【０２８５】
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】



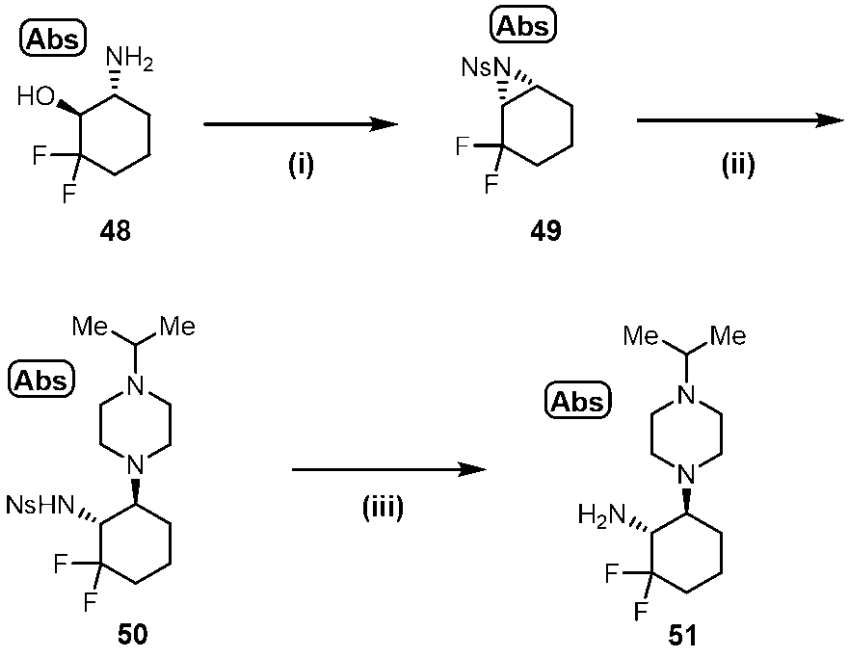
【０２８６】
工程（ｉ）：
化合物４０（１．６９ｇ）を用いて、参考例４の工程（ii）と同様の方法に従い、表題化合物４１（１．５９ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 252/0.73
【０２８７】
工程（ii）：
化合物４１（１．５ｇ）とＴＨＦ（３０ｍＬ）の混合液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．０１ｇ）を氷冷下加えそのままの温度で２０分撹拌した。その後、トシルクロリド（１．３７ｇ）を氷冷下加えさらに２．５時間撹拌した。その後、反応混合液に氷冷下水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣を１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）に溶かし、トシルクロリド（１．３７ｇ）を氷冷下加え１００℃に加熱し３０分撹拌行った。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（１．０９ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 234/1.01
【０２８８】
工程（iii）：
化合物４２（１．０９ｇ）、１－イソプロピルピペラジン（０．８９９ｇ）、およびエタノール（１０ｍＬ）の混合液をマイクロウェーブ照射下１２０℃にて８時間加熱撹拌した。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４３（１．３２ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 362/0.74
【０２８９】
工程（iv）：
化合物４３（１．３１ｇ）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４４（１．４０ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 262/0.19
【０２９０】
参考例１５～１７
参考例１４における工程（ｉ）における化合物４０の代わりに化合物４０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１４記載の方法に準じ、下記表に示す参考例１５～１７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

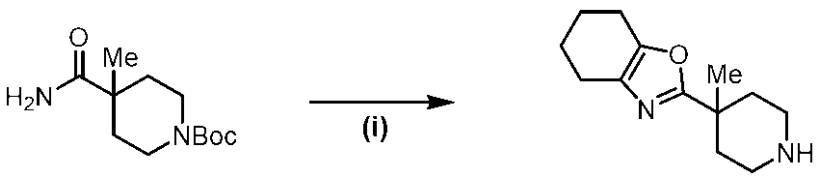
【０２９１】
参考例１５：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）

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
【０２９２】
参考例１８：
（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］シクロヘキサン－１－アミン
【化１４５】



【０２９３】
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リド（１０．５ｇ）を加えそのままの温度で１６時間撹拌した。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（１３１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１１ｍＬ）とメタンスルホニルクロリド（３．６７ｍＬ）を氷冷下加えて撹拌した。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（３９３ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１６．３ｍｇ）を加えて、８０℃にて１時間加熱撹拌した。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（９．２５ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 319/0.94
【０２９４】
工程（ii）：
化合物４９（７．１ｇ）、１－イソプロピルピペラジン（３．５６ｍＬ）およびトルエ

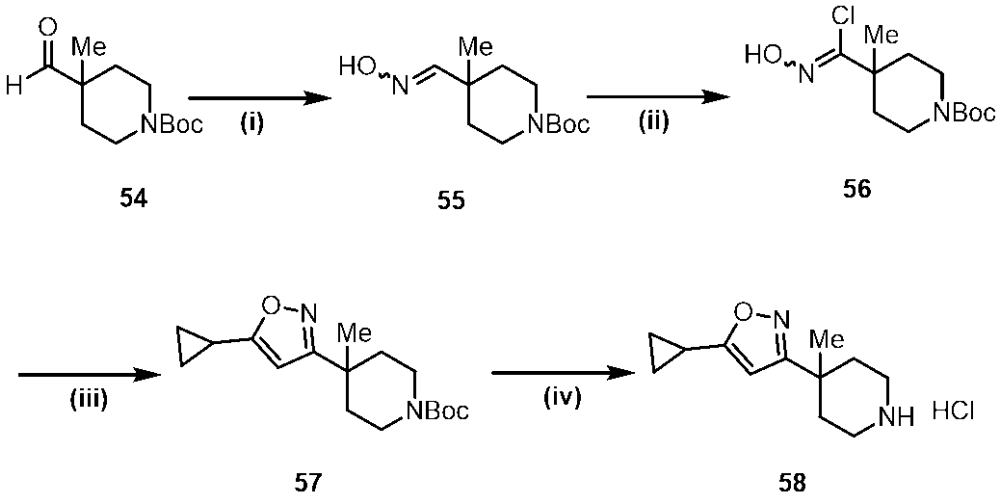
ン（２２．３ｍＬ）の混合物を１１０℃で１時間加熱撹拌した。原料消失を確認後、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物５０（９．７９ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 447/0.68
【０２９５】
工程（iii）：
ベンゼンチオール（０．５３０ｍＬ）とトルエン（１１．２ｍＬ）の混合物に水素化ナトリウム（５５％、０．２１５ｇ）を氷冷下加え、室温に昇温しながら１０分撹拌した。その後、化合物５０（１ｇ）のトルエン溶液（９ｍＬ）を加え６０℃で加熱撹拌した。原料の消失を確認後、反応液を０℃に冷却し４０％水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５Ｍ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（０．４７ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 262/0.17
【０２９６】
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】



52　　53

工程（ｉ）：
化合物５２（１２０ｍｇ）、２－クロロシクロヘキサノン（６８．９ｍｇ）およびＤＭＦ（１．５ｍＬ）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－ジオキサン溶液（０．２５ｍＬ）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（２ｍＬ）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（１４ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 221/0.57
【０２９７】
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－メチルピペリジン一塩酸塩

【化１４７】



【０２９８】

工程（ｉ）：

化合物５４（９００ｍｇ）、酢酸ナトリウム（６５０ｍｇ）、およびメタノール（５ｍＬ）の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩（５５０ｍｇ）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（１．２３ｇ）を得た。

【０２９９】

工程（ii）：

化合物５５（４１６ｍｇ）とＤＭＦ（４ｍＬ）の混合物にＮ－クロロスクシイミド（２５２ｍｇ）を加え３時間攪拌した。反応溶液を０℃に冷却し、水（６ｍＬ）を加え、析出した個体をろ過・乾燥し、表題化合物５６（３２６ｍｇ）を得た。

【０３００】

工程（iii）：

エチニルシクロプロパン（１１７ｍｇ）とトルエン（５ｍＬ）の混合物に化合物５６（３２６ｍｇ）と炭酸水素ナトリウム（１９８ｍｇ）を加え、室温にて撹拌した。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（３４８ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 307/1.13

【０３０１】

工程（iv）：

化合物５７（３３７ｍｇ）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（３０７ｍｇ）を得た。

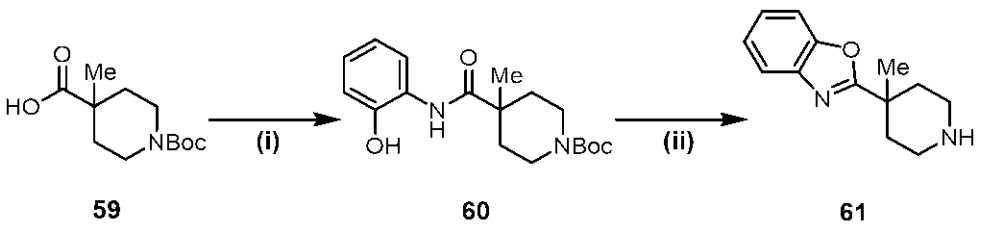
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 207/0.49

【０３０２】

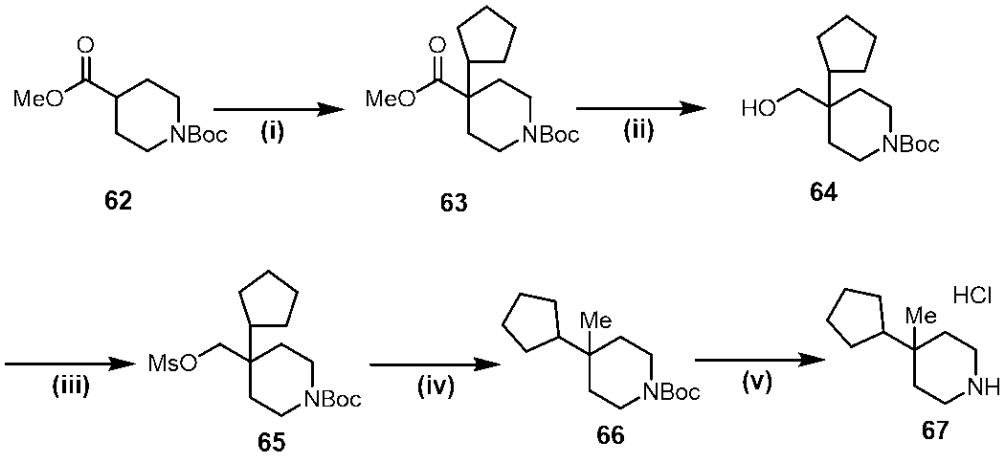
参考例２１

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】

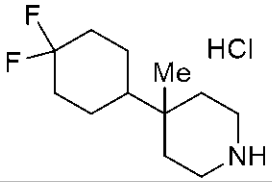


【０３０３】
工程（ｉ）：
化合物５９（１．４６ｇ）のＴＨＦ溶液（３０ｍＬ）にクロロギ酸イソブチル（８１９ｍｇ）とジイソプロピルエチルアミン（３．８８ｇ）を氷冷下加え１時間撹拌した。その後、２－アミノフェノール（６５５ｍｇ）を氷冷下加え、７０℃にて６時間加熱撹拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物６０（７１０ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 335/2.28（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）
【０３０４】
工程（ｉｉ）：
化合物６０（２０４ｍｇ）と酢酸（１．１０ｍＬ）の混合物を９０℃で２時間加熱撹拌し、減圧濃縮を行った。得られた残渣をクロロホルム（２ｍＬ）に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸（２．１ｍＬ）を加え、１時間室温にて撹拌した。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（９９ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 217/1.36（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）
【０３０５】
参考例２２
４－シクロペンチル－４－メチルピペリジン一塩酸塩
【化１４９】



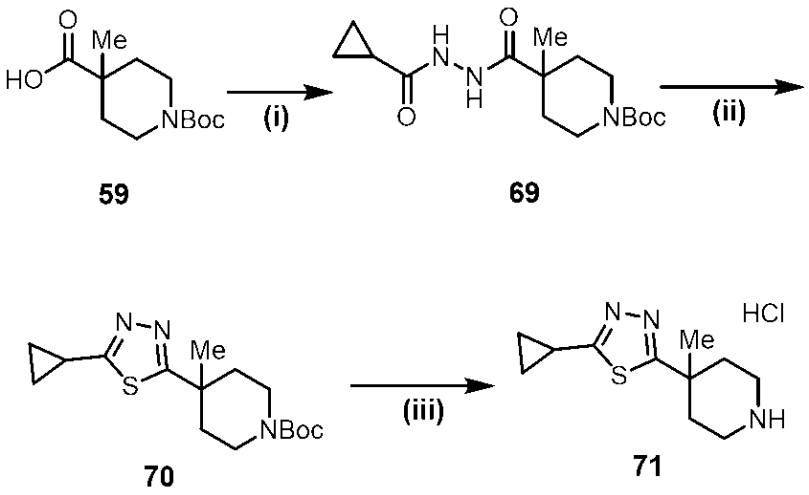
【０３０６】
工程（ｉ）：
化合物６２（７００ｍｇ）とＴＨＦ（１４ｍＬ）の混合液にリチウムジイソプロピルアミド（２Ｍ、５．１８ｍＬ）を－７８℃にて加え、そのままの温度で２時間撹拌をした。その後、反応混合液にブロモシクロペンタン（１．２３ｍＬ）とヨウ化カリウム（４７８ｍｇ）を加え室温まで昇温し終夜撹拌を行った後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物６３（４６８ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 312/1.26
【０３０７】
工程（ii）：
水素化アルミニウムリチウム（１０４ｍｇ）とＴＨＦ（３ｍＬ）の混合物に、氷冷下化合物６３（３７１ｍｇ）とＴＨＦ（６ｍＬ）の混合物を加え４時間撹拌を行った。原料の消失を確認後、反応混合液に水（０．１０４ｍＬ）、１５％水酸化ナトリウム水溶液（０．１０４ｍＬ）、および水（０．３１２ｍＬ）を順次０℃にて加え撹拌した。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（３２０ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 284/1.06
【０３０８】
工程（iii）：
化合物６４（３１４ｍｇ）、トリエチルアミン（０．３０９ｍＬ）、およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合液にメタンルホニルクロリド（０．１０４ｍＬ）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（２９０ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 362/1.15
【０３０９】
工程（iv）：
化合物６５（２７８ｍｇ）とＴＨＦ（３ｍＬ）の混合物に水素化トリエチルホウ素リチウム（０．９９Ｍ、１．５５ｍＬ）を加え、室温下撹拌した。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（１００ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 268/1.42
【０３１０】
工程（ｖ）：
化合物６６（９０ｍｇ）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（５８．５ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 168/0.62
【０３１１】
参考例２３：
４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－メチルピペリジン一塩酸塩
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: $[M+H]^+$/Rt (min):218/0.57

【０３１２】
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－メチルピペリジン一塩酸塩

【化１５０】



【０３１３】

工程（ｉ）：

化合物５９（３９９ｍｇ）、シクロプロパンカルボヒドラジド塩酸塩（２６９ｍｇ）、およびＤＭＦ（５ｍＬ）の混合物にＨＡＴＵ（６８６ｍｇ）とジイソプロピルエチルアミン（１．１５ｍＬ）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（５２０ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 326/0.74

【０３１４】

工程（ii）：

化合物６９（２５５ｍｇ）とトルエン（６ｍＬ）の混合物にローソン試薬（３４９ｍｇ）を加え、還流条件下１時間加熱撹拌した。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（１０２ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 324/1.08

【０３１５】

工程（iii）：

化合物７０（９２ｍｇ）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（７８ｍｇ）を得た。

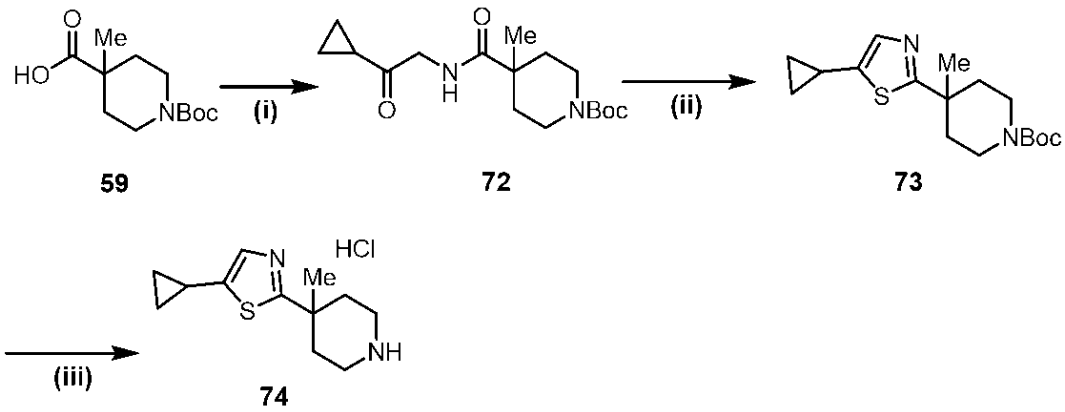
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 224/0.45

【０３１６】

参考例２５：

４－（５－シクロプロピル－１，３－チアゾール－２－イル）－４－メチルピペリジン一塩酸塩

【化１５１】



59 72 73 74

【０３１７】

工程（ｉ）：

化合物５９（７１８ｍｇ）と２－アミノ－１－シクロプロピルエタン－１－オン塩酸塩（４００ｍｇ）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（７９６ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 325/0.83

【０３１８】

工程（ii）：

化合物７２（１２７ｍｇ）、ピリジン（０．０６３ｍＬ）、およびトルエン（３ｍＬ）の混合物にローソン試薬（２０５ｍｇ）を加え、還流条件下１４時間加熱撹拌した。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（７６．３ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 323/1.43

【０３１９】

工程（iii）：

化合物７３（７７ｍｇ）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（６６．５ｍｇ）を得た。

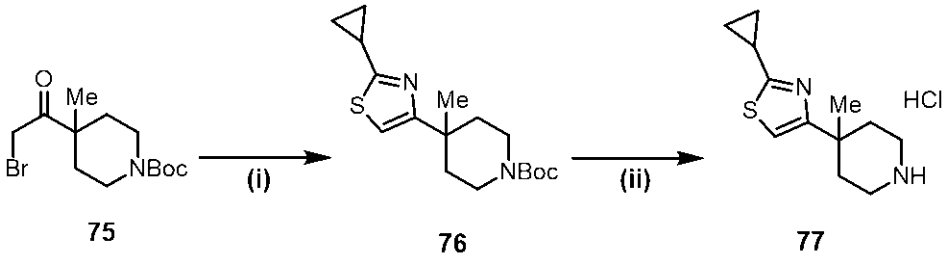
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 223/0.67

【０３２０】

<u>参考例２６：</u>

４－（２－シクロプロピル－１，３－チアゾール－４－イル）－４－メチルピペリジン一塩酸塩

【化１５２】



75 76 77

【０３２１】

工程（ｉ）：

化合物７５（５３２ｍｇ）とシクロプロパンカルボチオアミド（１６８ｍｇ）のメタノール溶液（６ｍＬ）を加熱還流下で２時間半撹拌した。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。

【０３２２】

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。

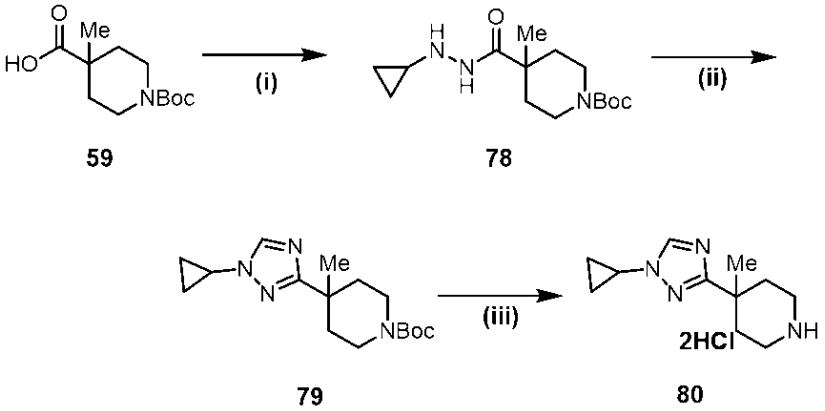
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 223/0.572

【０３２３】

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】



【０３２４】

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: $[M+H]^+$/Rt (min): 298/0.80

【０３２５】

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℃に加熱し撹拌を行った。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７９（１６３ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 307/0.89

【０３２６】

工程（iii）：

化合物７９（１４４ｍｇ）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（１４２ｍｇ）を得た。

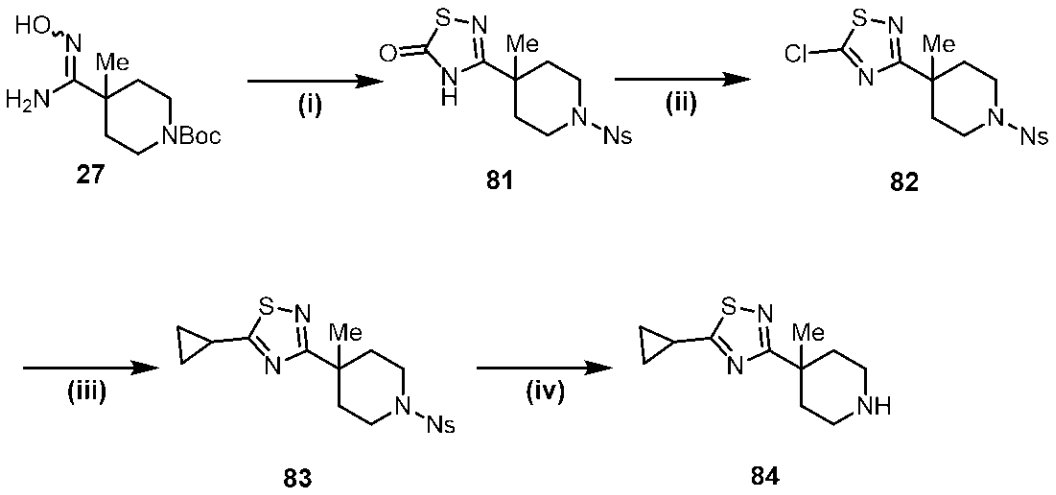
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 207/0.39

【０３２７】

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】



【０３２８】

工程（ｉ）：

化合物２７（１．０４ｇ）のＴＨＦ溶液（１５ｍＬ）にチオカルボニルイミダゾール（０．８６４ｍｇ）を氷冷下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（１５ｍＬ）に溶解し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（１．５２ｍＬ）を０℃で加え、攪拌しながら室温に昇温した。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（１５ｍＬ）に塩化水素／ジオキサン溶液（４Ｍ、５．０５ｍＬ）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（１５ｍＬ）に溶解させた後、トリエチルアミン（３．３８ｍｌ）と２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（０．９８５ｇ）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（６２７ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 385/0.93

【０３２９】

工程（ii）：

化合物８１（５９０ｍｇ）、ピリジン（０．２４８ｍＬ）およびトルエン（７ｍＬ）の混合物に塩化ホスホリル（０．５７２ｍＬ）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（４３２ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 403/1.21

【０３３０】

工程（iii）：

化合物８２（２１０ｍｇ）、臭化シクロプロピル亜鉛（II）（０．５Ｍ、３．１３ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）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）（３０．１ｍｇ）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（８４ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 409/1.24

【０３３１】

工程（iv）：

化合物８３（７１．４ｍｇ）、１－ドデカンチオール（０．２５１ｍＬ）およびアセトニトリル（３ｍＬ）の混合物に炭酸カリウム（１４５ｍｇ）を加えて８０℃で撹拌を行った。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（３８ｍｇ）を得た。

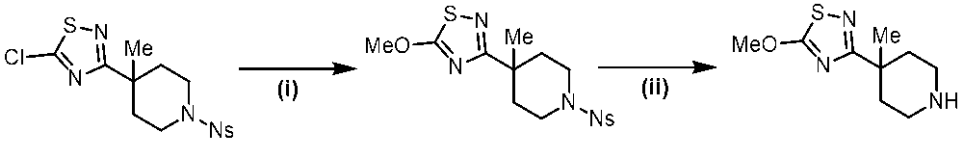
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 224/0.52

【０３３２】

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】



82　85　86

【０３３３】

工程（ｉ）：

化合物８２（１１９ｍｇ）のメタノール溶液（２ｍＬ）にメトキシナトリウム（２８％、２８５ｍｇ）を加えて室温下撹拌した。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（９７．１ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 399/1.18

【０３３４】

工程（ii）：

化合物８５（９１．６ｍｇ）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（１４．９ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 214/0.48

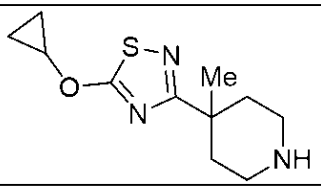
【０３３５】

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】

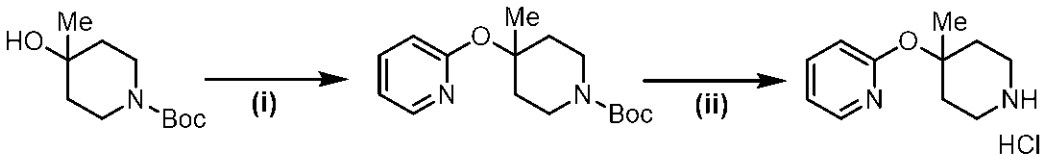
参考例	化学構造式	機器分析データ
30		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):240/0.56

【０３３６】

参考例３１：

２－［（４－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］ピリジン一塩酸塩

【化１５６】



88 89 90

【０３３７】

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分撹拌した。その後、２－フルオロピリジン（０．１０９ｍＬ）を加え室温にて撹拌した。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

【０３３８】

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。

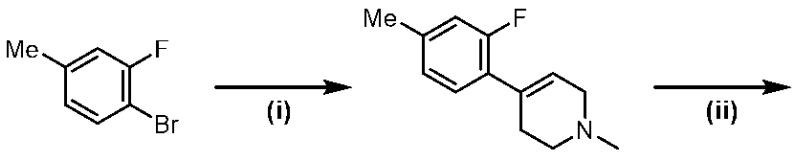
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 193/0.48

【０３３９】

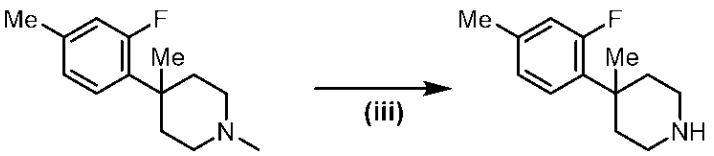
参考例３２：

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】



91 92



93 94

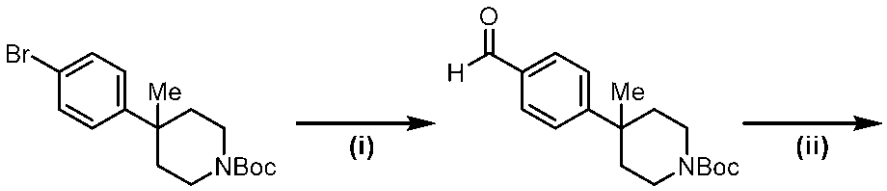
【０３４０】

工程（ｉ）：

化合物９１（２１１ｍｇ）、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（２７４ｍｇ）、炭酸カリウム（３８６ｍｇ）、１，２－ジメトキシメタン（４ｍＬ）、および水（１ｍＬ）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（４５．６ｍｇ）を室温下加え、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９２（３２ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 206/0.51

【０３４１】
工程（ii）：
化合物９２（１３７ｍｇ）のＴＨＦ溶液（３ｍＬ）にｎ－ブチルリチウム溶液（１．５７Ｍ，０．６８ｍＬ）を－１８℃にて加え、さらに反応液を－５０℃まで冷却した。ジメチル硫酸を反応液にゆっくり滴下し－５０℃にて１時間撹拌した。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（３ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ）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（３２ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 222/0.63
【０３４２】
工程（iii）：
化合物９３（３０．４ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン溶液（３ｍＬ）にクロロギ酸１－クロロエチル（０．０４５ｍＬ）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撹拌した後、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（２２ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 208/0.66
【０３４３】
参考例３３：
４－［４－（ジフルオロメチル）フェニル］－４－メチルピペリジン一塩酸塩
【化１５８】



95　　96



97　　98

【０３４４】
工程（ｉ）：
化合物９５（４９０ｍｇ）のＴＨＦ溶液（６ｍＬ）にｎ－ブチルリチウム溶液（１．５７Ｍ，１．１５ｍＬ）を－７８℃にて加え、３０分撹拌した。その後、反応液にＤＭＦ（０．５３５ｍＬ）を加え、０℃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（２５６ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 304/1.10

【０３４５】

工程（ii）：

化合物９６（１５７ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍＬ）にＤｅｏｘｏ－Ｆｌｕｏｒ（Ｒ）（０．２８５ｍＬ）を氷冷下加え、その後室温にて撹拌した。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（１１０ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 326/1.20

【０３４６】

工程（iii）：

化合物９７（１０４．８ｍｇ）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（８４．５ｍｇ）を得た。

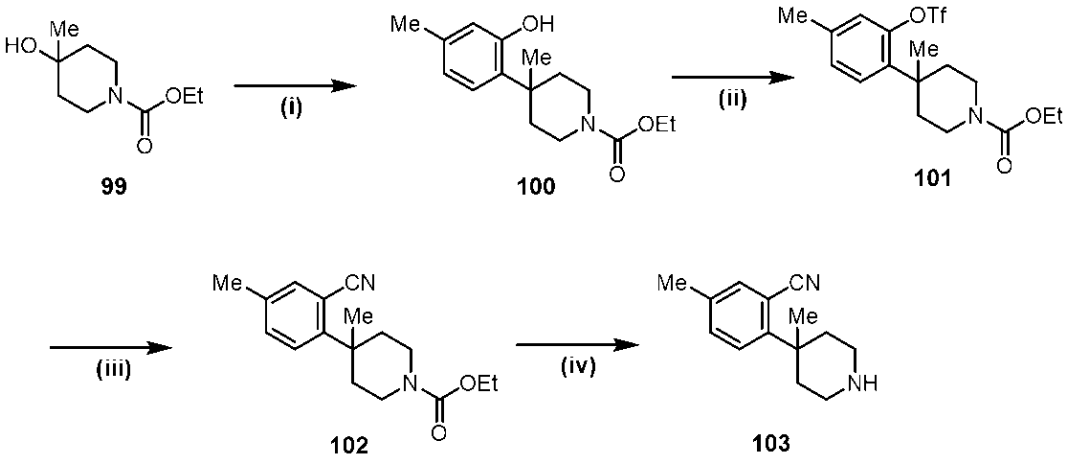
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 226/0.60

【０３４７】

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】



【０３４８】

工程（ｉ）：

化合物９９（２６７ｍｇ）とｍ－クレゾール（１．２０ｍＬ）の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸（１．０１ｍＬ）を加え室温で撹拌した。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（３８８ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 278/1.01

【０３４９】

工程（ii）：

化合物１００（１１３ｍｇ）、炭酸カリウム（１６９ｍｇ）、およびＴＨＦ（４ｍＬ）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)（１７５ｍｇ）を加えマイクロウェーブ照射下、１２０℃にて加熱撹拌した。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１０１（１３８ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 410/1.26

【０３５０】

工程（iii）：

化合物１０１（１３０ｍｇ）とシアン化亜鉛（５５．８ｍｇ）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（４０．８ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 287/1.07

【０３５１】

工程（iv）：

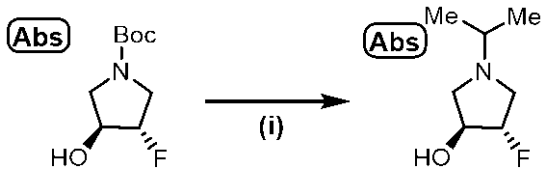
化合物１０２（４０ｍｇ）の２－プロパノール溶液（３ｍｌ）に水酸化カリウム（７８ｍｇ）を室温下加えた後、マイクウェーブ照射下１１０℃にて攪拌した。反応終結後、反応液に水を加えクロロホルム／エタノール（４／１）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール）で精製し、表題化合物１０３（２０．６ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 215/0.57

【０３５２】

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】



104 105

工程（ｉ）：

化合物１０４（５００ｍｇ）のクロロホルム溶液（２ｍＬ）に塩化水素／１，４－ジオキサン（４Ｍ、６ｍＬ）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（２ｍＬ）に溶解し、アセトン（１．７９ｍＬ）、酢酸ナトリウム（２００ｍｇ）、およびトリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（１．０３ｇ）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（３４８ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 148/0.17

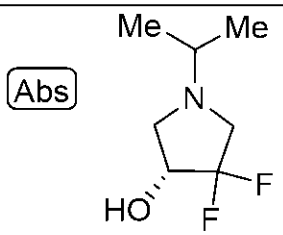
【０３５３】

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】

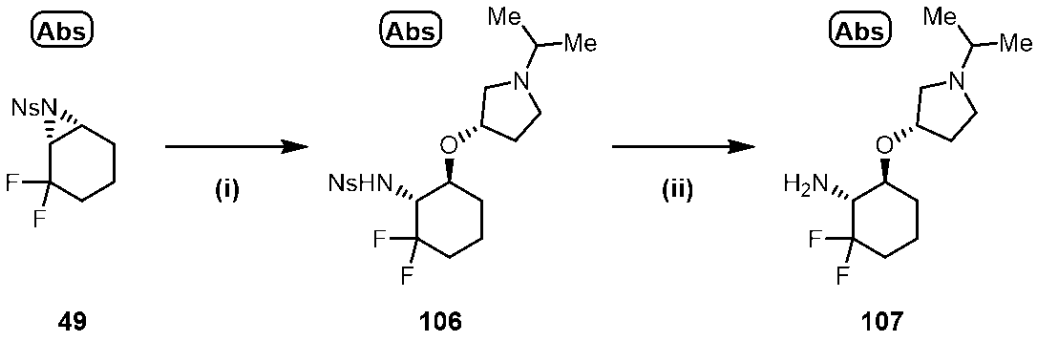
参考例	化学構造式	機器分析データ
36		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):166/0.19

【０３５４】

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】



49　106　107

【０３５５】

工程（ｉ）：

化合物４９（１．５ｇ）、（Ｓ）－１－イソプロピルピロリジン－３－オール（０．７９２ｍｇ）およびＮＭＰ（１ｍＬ）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（１．０３ｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 448/0.78

【０３５６】

工程（ii）：

化合物１０６（１００ｍｇ）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（４３ｍｇ）を得た。

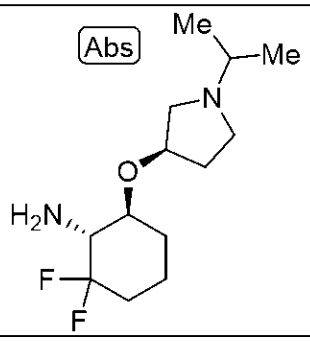
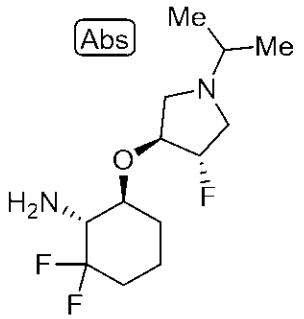
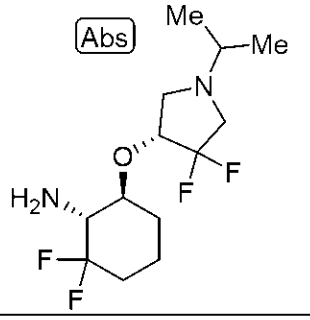
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 263/0.22

【０３５７】

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

【０３５８】

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

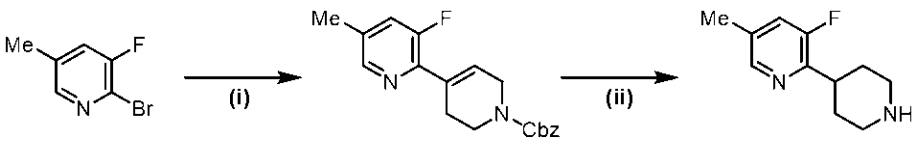
参考例４０：（１Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（３Ｒ）－４，４－ジフルオロ－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－２，２－ジフルオロシクロヘキサン－１－アミン

【０３５９】

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】



108 109 110

【０３６０】

工程（ｉ）：

化合物１０８（７２．４ｍｇ）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（９０．５ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 327/1.04（Ｍｅｔｈｏｄ Ｃ）

【０３６１】

工程（ii）：

化合物１０９（８８．０ｍｇ）の酢酸エチル溶液（１．５ｍＬ）にパラジウム炭素（８８．０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下８時間撹拌をした。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（２２．２ｍｇ）を得た。

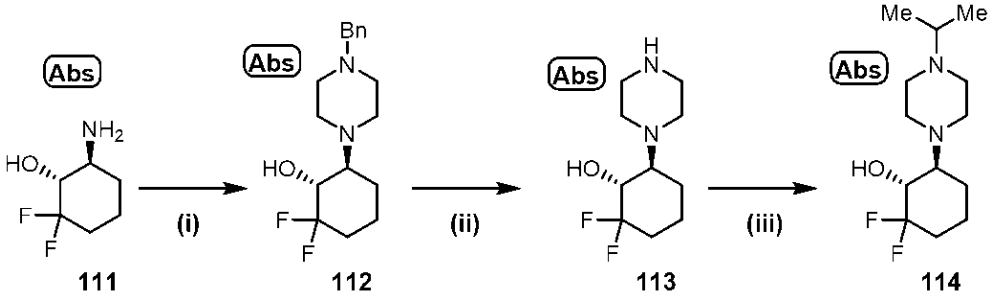
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 195/0.35（Ｍｅｔｈｏｄ Ｃ）

【０３６２】

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］シクロヘキサン－１－オール

【化１６３】



【０３６３】

工程（ｉ）：

化合物１１１（３００ｍｇ）と炭酸水素ナトリウム（６３４ｍｇ）のエタノール溶液（１０ｍＬ）にＮ－ベンジル－Ｎ,Ｎ－ビス(２－クロロエチル)アミン塩酸塩（５８６ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ照射下１２０℃にて加熱撹拌した。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（３９８ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 311/0.46

【０３６４】

工程（ii）：

化合物１１２（３８９ｍｇ）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（２８９ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 221/0.16

【０３６５】

工程（iii）：

化合物１１３（３８９ｍｇ）、アセトン（１．７３ｍＬ）、およびジクロロメタン（６ｍＬ）の混合物に０℃下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（１．５ｇ）を加え室温に昇温して１．５時間撹拌した。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（２５５ｍｇ）を得た。

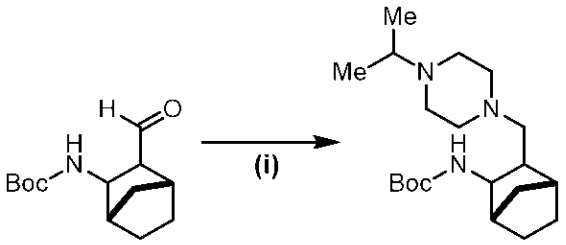
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 263/0.36

【０３６６】

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】



115 116

工程（ｉ）：

化合物１１５（２３９ｍｇ）、１－イソプロピルアジリジン（１２８ｍｇ）、酢酸（０．０８６ｍＬ）、およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）の混合物に室温下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（６３５ｍｇ）を加えそのままの温度で３時間撹拌した。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（３１０ｍｇ）を得た。

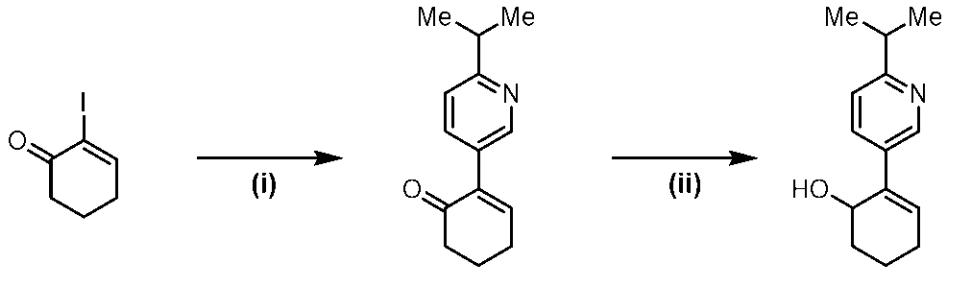
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 352/1.35（Ｍｅｔｈｏｄ Ｂ）

【０３６７】

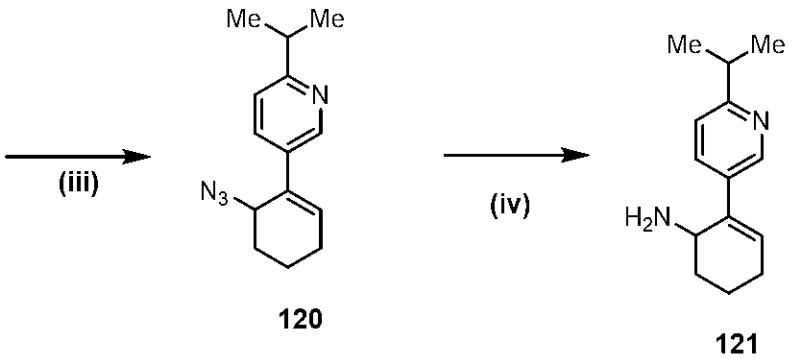
参考例４４：

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】



117 118 119



120 121

【０３６８】

工程（ｉ）：

化合物１１７（３５０ｍｇ）、６－イソプロピルピリジン－３－イルボロン酸（２７３ｍｇ）、炭酸セシウム（１．２８ｇ）、1,4－ジオキサン（５ｍＬ）、および水（１ｍＬ）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（１２９ｍｇ）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（１６８ｍｇ）を得た。

【０３６９】

工程（ii）～工程（iv）：

化合物１１８（６８．２ｍｇ）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（２９．７ｍｇ）を得た。

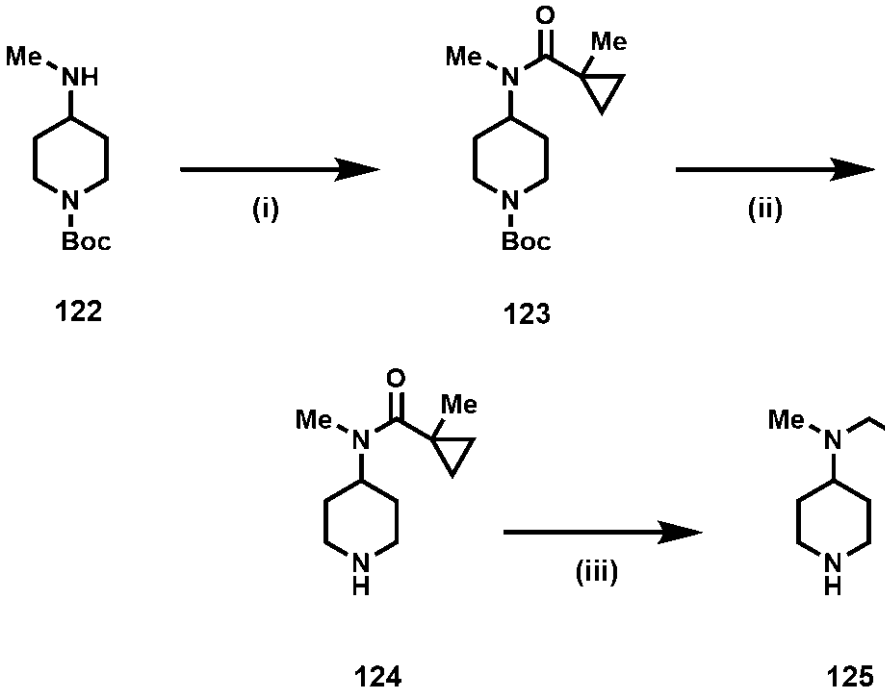
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 217/0.39

【０３７０】

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－アミン

【化１６６】



【０３７１】

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（５８４ｍｇ）と１－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸（３００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．７６ｍｌ）のＤＭＦ溶液（４ｍｌ）にＨＡＴＵ（１．２４ｇ）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（９２６ｍｇ）を得た。

【０３７２】

工程（ii）：

化合物１２３（８０６ｍｇ）のクロロホルム溶液（４．５ｍｌ）に塩酸（ＣＰＭＥ溶液、５Ｍ、２．７ｍｌ）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（４７７ｍｇ）を得た。

【０３７３】

工程（iii）：

化合物１２４（４１３ｍｇ）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１２５（２０３ｍｇ）を得た。

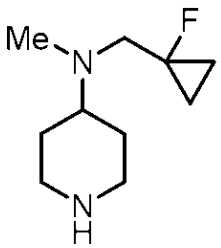
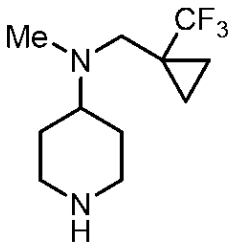
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):183/0.15

【０３７４】

参考例４６～４７

参考例４５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４５記載の方法に準じ、下記表に示す参考例４６～４７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

【０３７５】

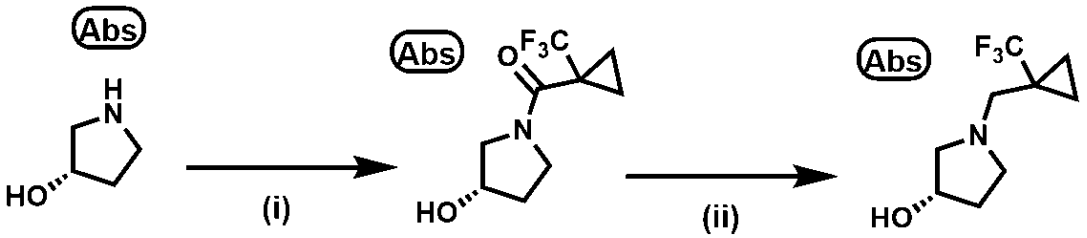
参考例４６：Ｎ－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］－Ｎ－メチルピペリジン－４－アミン

参考例４７：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

【０３７６】

参考例４８：（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－オール

【化１６７】



126　127　128

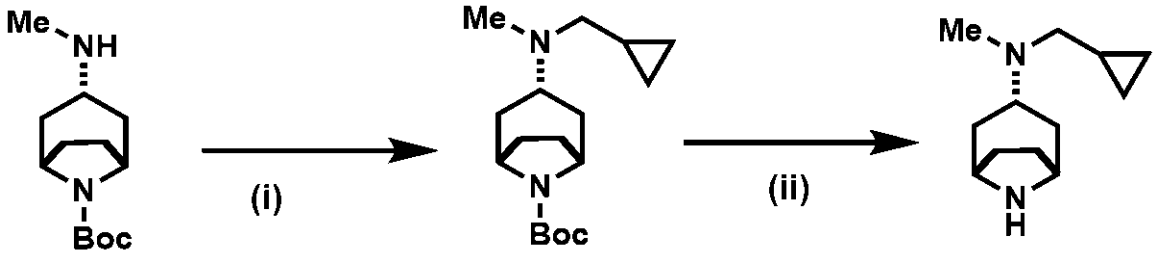
【０３７７】

工程（ｉ）：

（Ｓ）－３－ピロリジノール（１０３ｍｇ）と１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２００ｍｇ）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（１９６ｍｇ）を得た。

【０３７８】

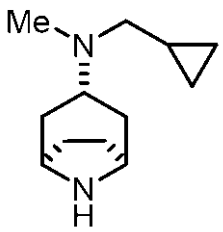
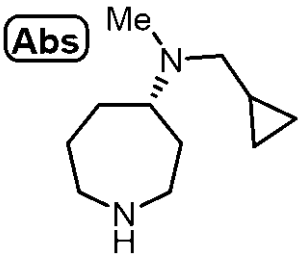
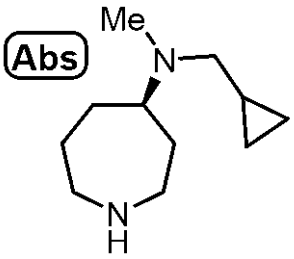
工程（ii）：
化合物１２７（１８４ｍｇ）を用いて、参考例４５の工程（iii）と同様の方法に従い、表題化合物１２８（８７．２ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):210/0.30
【０３７９】
参考例４９：
（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－アミン
【化１６８】



129 130 131

【０３８０】
工程（i）：
化合物１２９（１４６ｍｇ）とシクロプロパンカルボアルデヒド（１７０ｍｇ）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（１７８ｍｇ）を得た。
【０３８１】
工程（ii）：
化合物１３０（１６６ｍｇ）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（１０６ｍｇ）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

【０３８２】

参考例５０：（１Ｒ，３ｒ，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

参考例５１：（４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－メチルアゼパン－４－アミン

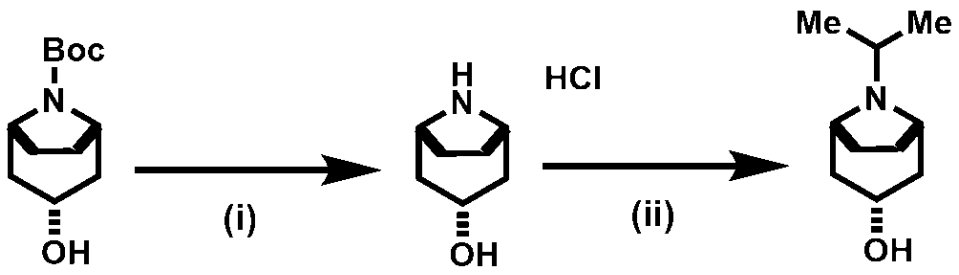
参考例５２：（４Ｒ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－メチルアゼパン－４－アミン

【０３８３】

参考例５３：

（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－オール

【化１６９】



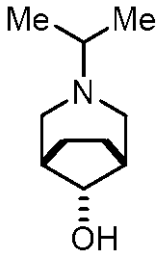
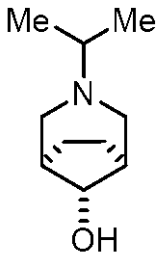
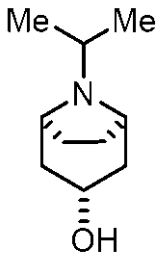
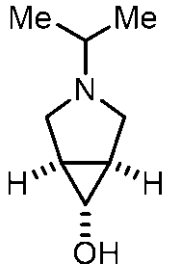
132 133 134

【０３８４】

工程（ｉ）：

化合物１３２（３ｇ）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１３３とアセトン（１．３ｇ）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１３４（１．９８ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 170/0.15
【０３８５】
参考例５４～５７
参考例５３における工程（i）の化合物１３２の代わりに対応する原料化合物を用いて、上記参考例５３記載の方法に準じ、下記表に示す参考例５４～５７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

【０３８６】
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［

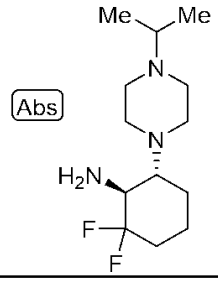
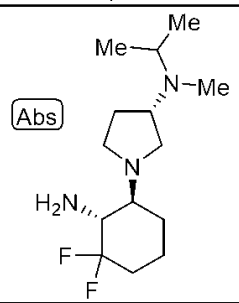
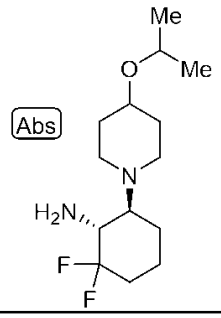
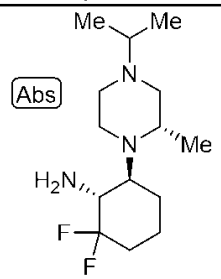
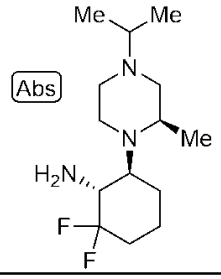
３．１．０］ヘキサン－６－オール

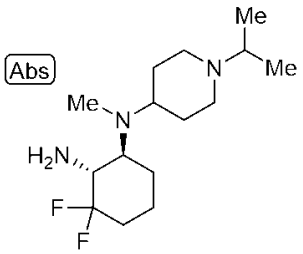
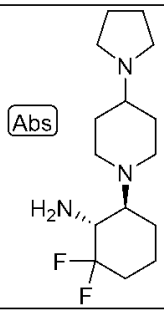
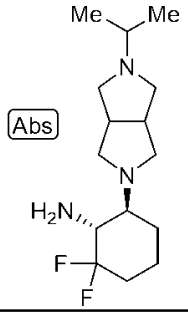
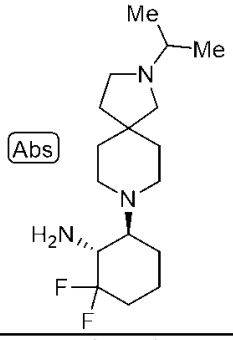
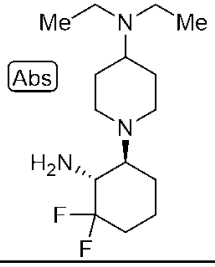
【０３８７】

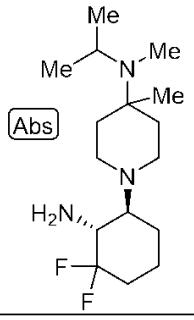
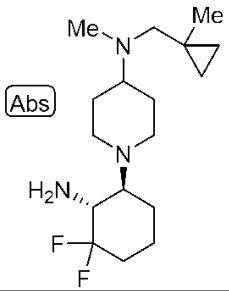
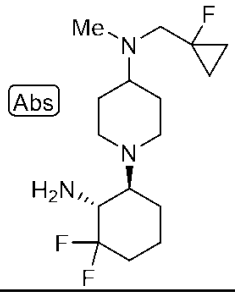
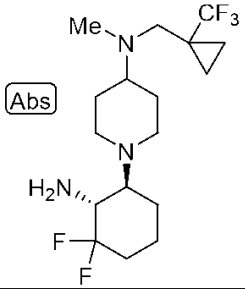
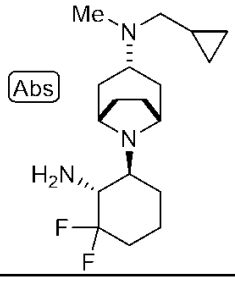
参考例５８～７９

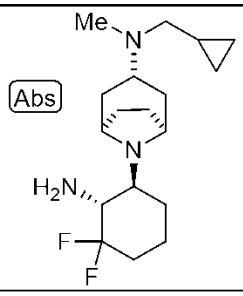
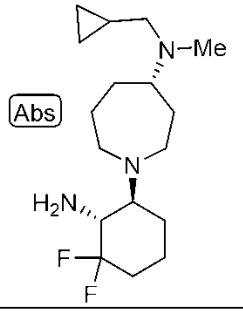
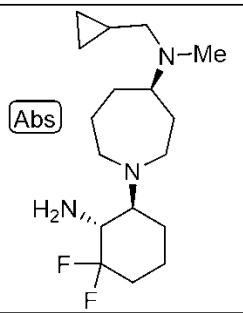
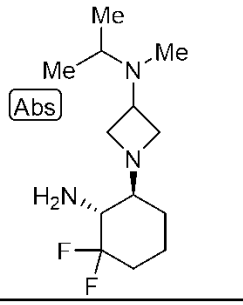
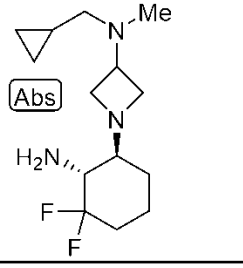
参考例１８における工程（ii）の１－イソプロピルピペラジンの代わりに対応する原料化合物を用いて、上記参考例１８記載の方法に準じ、下記表に示す参考例５８～７９の化合物を合成した。

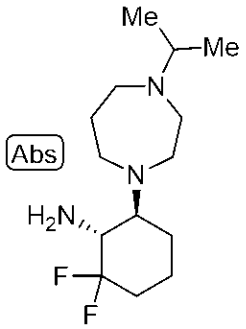
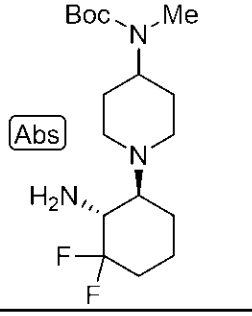
【表１７】

参考例	化学構造式	機器分析データ
58		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):262/0.17
59		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):276/0.28
60		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):277/0.55
61		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):276/0.20
62		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):276/0.20

63		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):290/0.24
64		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):288/0.31
65		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):288/0.32
66		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):316/0.35
67		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):290/0.38

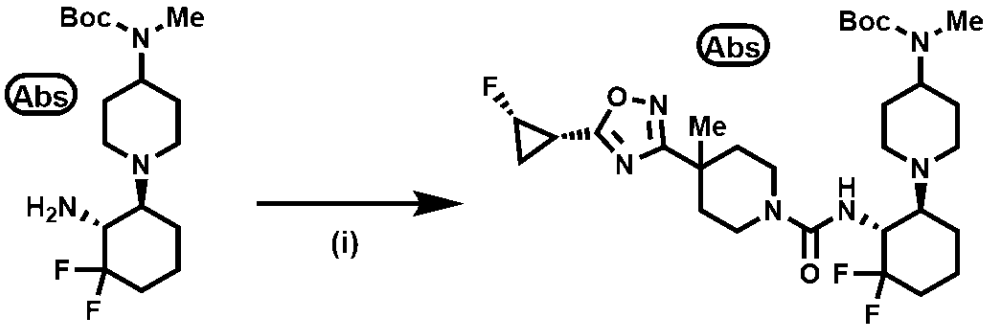
68		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):304/0.32
69		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):316/0.36
70		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):320/0.36
71		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):370/0.48
72		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):328/0.51

73		LCMS: [M+H]+/Rt (min):328/0.39
74		LCMS: [M+H]+/Rt (min):316/0.49
75		LCMS: [M+H]+/Rt (min):316/0.46
76		LCMS: [M+H]+/Rt (min):262/0.15
77		LCMS: [M+H]+/Rt (min):274/0.15

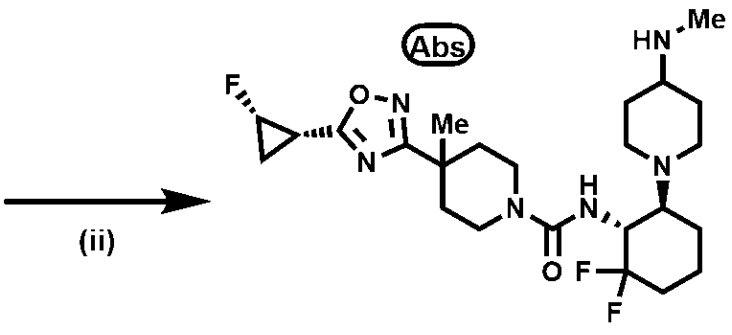
78		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):276/0.24
79		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):348/0.66

【０３８８】
参考例５８：（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５９：（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－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－アミン
参考例６０：（１Ｒ，６Ｓ）－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：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｓ）－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：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－［（２Ｒ）－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：（１Ｓ，２Ｒ）－３，３－ジフルオロ－Ｎ^1－メチル－Ｎ^1－［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：（４Ｓ）－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－メチルアゼパン－４－アミン
参考例７５：（４Ｒ）－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－メチルアゼパン－４－アミン
参考例７６：１－［（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）アゼチジン－３－アミン
参考例７７：１－［（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－メチルアゼチジン－３－アミン
参考例７８：（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］シクロヘキサン－１－アミン
参考例７９：ｔｅｒｔ－ブチル　｛１－［（１Ｓ，２Ｒ）－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
【０３８９】
参考例８０：
Ｎ－｛（１Ｒ，６Ｓ）－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－［（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１７０】



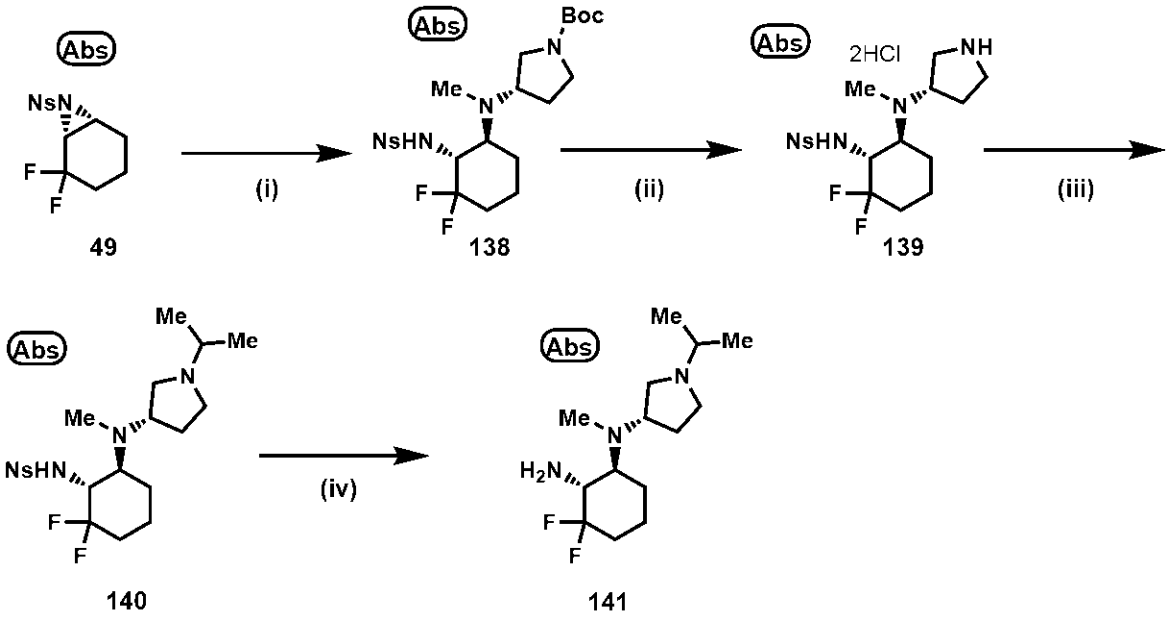
135　136



137

【０３９０】
工程（ｉ）：
参考例７９の化合物（２．６１ｇ）を用いて、実施例１９と同様の方法に従い、表題化

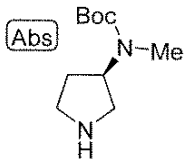
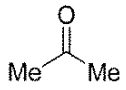
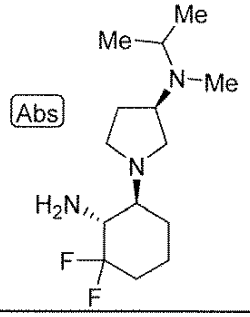
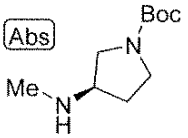
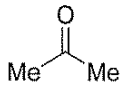
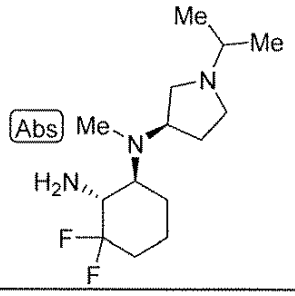
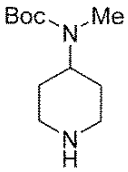
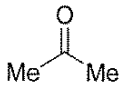
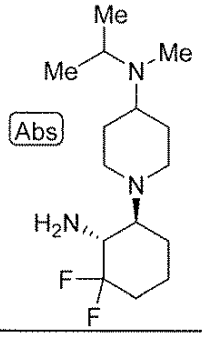
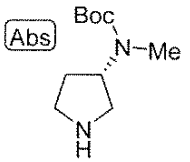
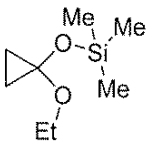
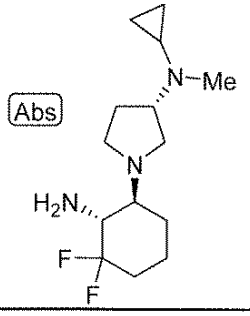
合物１３６（２．９２ｇ）を得た。
【０３９１】
工程（ii）：
化合物１３６（２．９２ｇ）のトルエン溶液（２４ｍｌ）にＴＦＡ（５．５６ｇ）を加え、室温下３．５時間攪拌を行った。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出を行い、有機層を濃縮して表題化合物１３７（２．３８ｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):499/0.49 (Method C)
【０３９２】
参考例８１：
（１Ｓ，２Ｒ）－３，３－ジフルオロ－Ｎ^1－メチル－Ｎ^1－［（３Ｓ）－１－（プロパン－２－イル）ピロリジン－３－イル］シクロヘキサン－１，２－ジアミン
【化１７１】

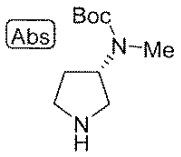
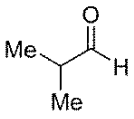
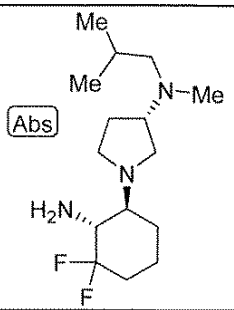
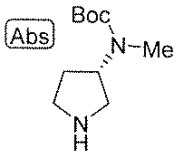
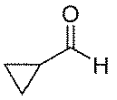
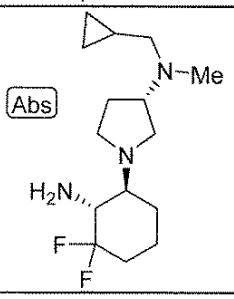
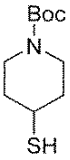
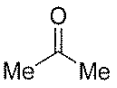
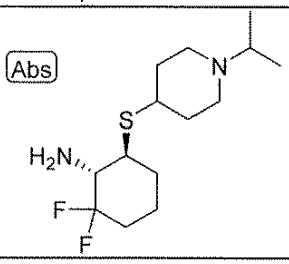


【０３９３】
工程（i）：
参考例１８における工程（ii）の１－イソプロピルピペラジンの代わりにｔｅｒｔ－ブチル （３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、参考例１８の工程（ii）に記載の方法に従って化合物１３８（２．６１ｇ）を合成した。
【０３９４】
工程（ii）：
化合物１３８（２．６１ｇ）を用いて、参考例２の工程（iv）と同様の方法に従い、表題化合物１３９（２．５９ｇ）を得た。
【０３９５】
工程（iii）：
化合物１３９（２．５９ｇ）とアセトン（３．８７ｍｌ）を用いて、参考例４２の工程（iii）と同様の方法に従い、表題化合物１４０（１．９７ｇ）を得た。
【０３９６】
工程（iv）：
化合物１４０（１．９７ｇ）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（９２５ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):276/0.15
【０３９７】
参考例８２～８８

参考例８１の工程（i）におけるｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｓ）－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]+/Rt (min):276/0.28
83				LCMS: [M+H]+/Rt (min): 276/0.16
84				LCMS: [M+H]+/Rt (min): 290/0.34
85				LCMS: [M+H]+/Rt (min): 274/0.30

86				LCMS: [M+H]+/Rt (min):290/0.37
87				LCMS: [M+H]+/Rt (min):288/0.36
88				LCMS: [M+H]+/Rt (min):293/0.33

【０３９８】

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－Ｎ^{1}－メチル－Ｎ^{1}－［（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

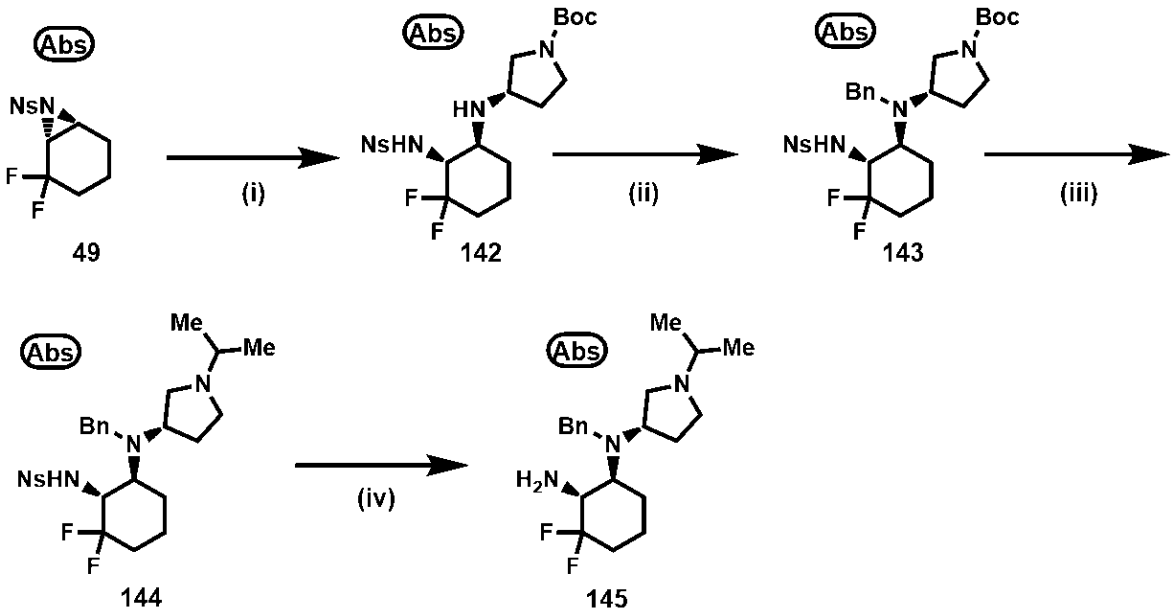
参考例８８：（１Ｓ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル］スルファニル｝シクロヘキサン－１－アミン

【０３９９】

参考例８９：

（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ^{1}－ベンジル－３，３－ジフルオロ－Ｎ^{1}－［（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】



【０４００】

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（２．１９ｇ）を合成した。

【０４０１】

工程（ii）：

化合物１４２（９９０ｍｇ）とベンズアルデヒド（３１２ｍｇ）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（２４０ｍｇ）を得た。

【０４０２】

工程（iii）：

化合物１４３（２３５ｍｇ）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（１６１ｍｇ）を得た。

【０４０３】

工程（iv）：

化合物１４４（１５８ｍｇ）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（８７．４ｍｇ）を得た。

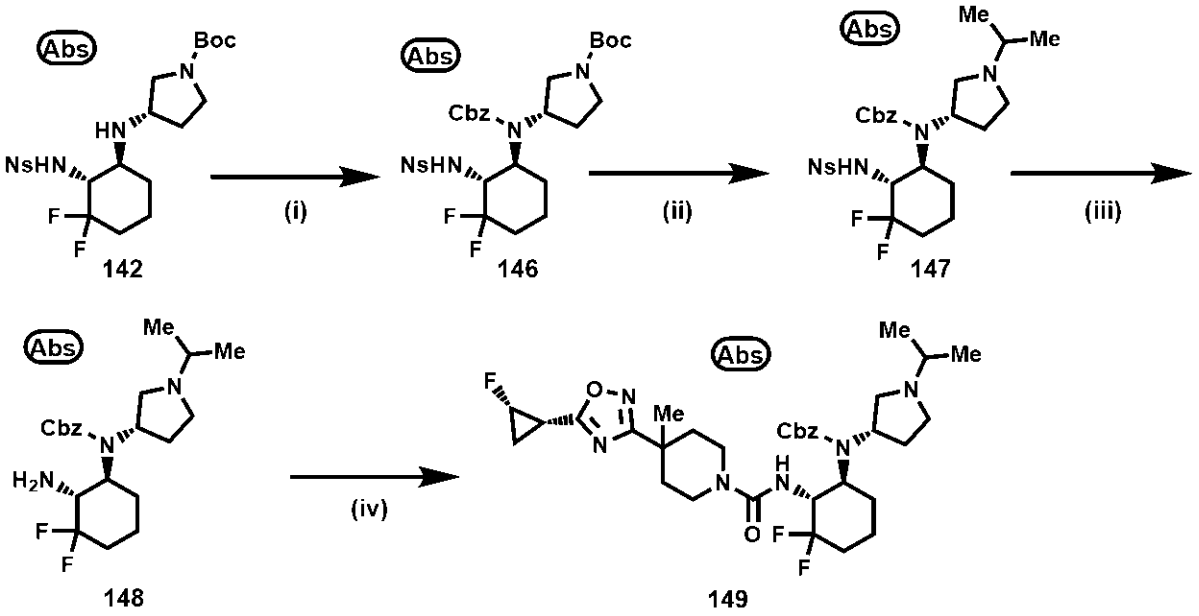
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 352/0.42 (Method C)

【０４０４】

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】



【０４０５】

工程（ｉ）：

化合物１４２（６８０ｍｇ）のジオキサン／水混合溶液（１０ｍｌ／３．３ｍｌ）にクロロギ酸ベンジル（３４５ｍｇ）と酢酸ナトリウム（１１６ｍｇ）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（５３０ｍｇ）を得た。

【０４０６】

工程（ii）：

化合物１４６（５３０ｍｇ）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（２５６ｍｇ）を得た。

【０４０７】

工程（iii）：

化合物１４７（２５４ｍｇ）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（１３７ｍｇ）を得た。

【０４０８】

工程（ｉｖ）：

化合物１４８（１３５ｍｇ）を用いて、実施例１９と同様の方法に従い、表題化合物１４９（１７５ｍｇ）を得た。

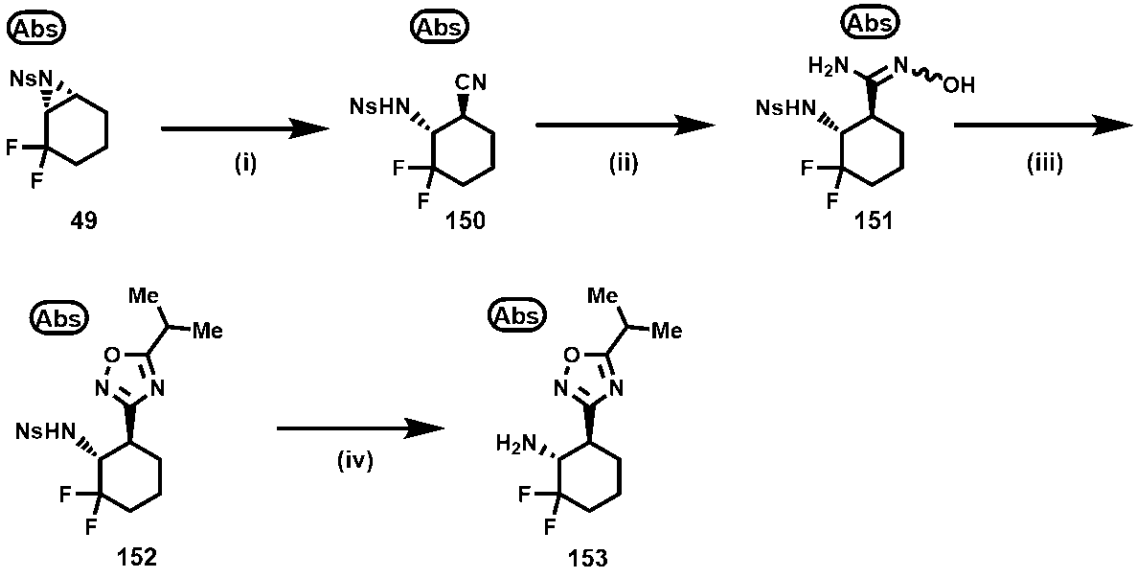
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):647/0.79 (Method C)

【０４０９】

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】



【０４１０】

工程（ｉ）：

化合物４９（２．０１ｇ）のアセトニトリル溶液（１２．６ｍｌ）にシアン化ナトリウム（４９５ｍｇ）と過塩素酸リチウム（６７ｍｇ）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（２．０５ｇ）を得た。

【０４１１】

工程（ii）：

化合物１５０（２．０４ｇ）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（１．８８ｇ）を得た。

【０４１２】

工程（iii）：

化合物１５１（２００ｍｇ）とイソ酪酸（５３．６ｍｇ）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（８９．７ｍｇ）を得た。

【０４１３】

工程（ｉｖ）：

化合物１５２（８７．７ｍｇ）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（４１．５ｍｇ）を得た。

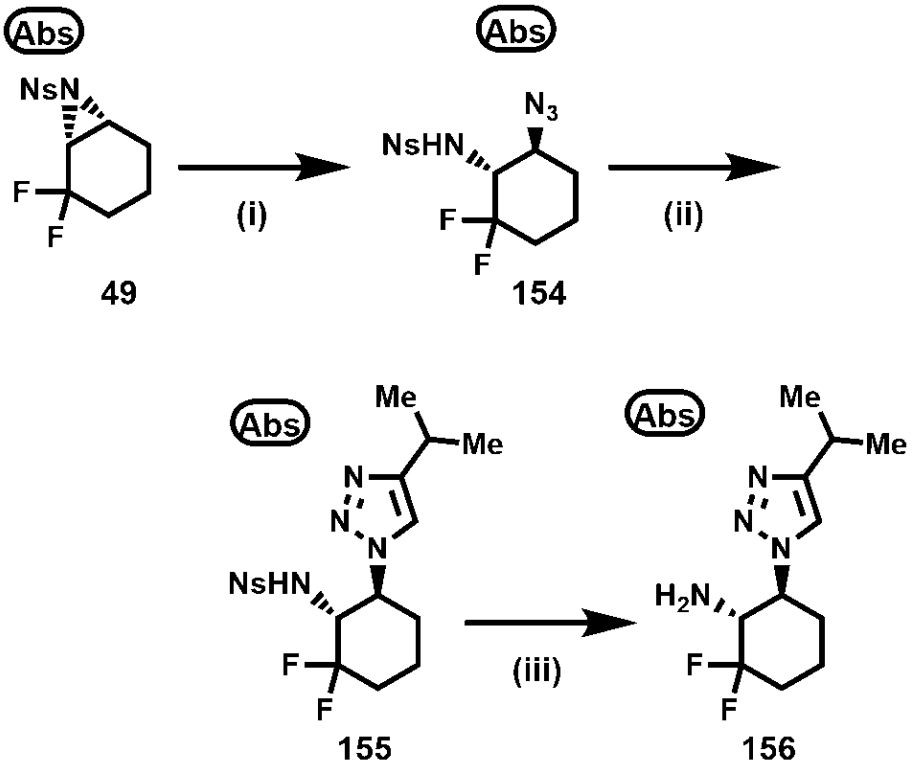
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):246/0.37 (Method C)

【０４１４】

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】



【０４１５】

工程（ｉ）：

化合物４９（１．６ｇ）のアセトニトリル／水混合溶液（２３ｍｌ／２．５ｍｌ）にアジ化ナトリウム（４９０ｍｇ）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（１．７８ｇ）を得た。

【０４１６】

工程（ii）：

化合物１５４（５５０ｍｇ）のメタノール／ＴＨＦ混合溶液（１１．４ｍｌ／２．３ｍｌ／４ｍｌ）にアスコルビン酸ナトリウム（３０．２ｍｇ）、トリス(2-ベンゾイミダゾリルメチル)アミン（４６．５ｍｇ）および３－メチルブター１－イン（１５６ｍｇ）を加えた。その後硫酸銅（１８．２ｍｇ）の水溶液（３．８ｍｌ）を反応液に加え、反応液を室温にて撹拌した。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（３５３ｍｇ）を得た。

【０４１７】

工程（iii）：

化合物１５５（３５３ｍｇ）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（１６８ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min):245/0.42

【０４１８】

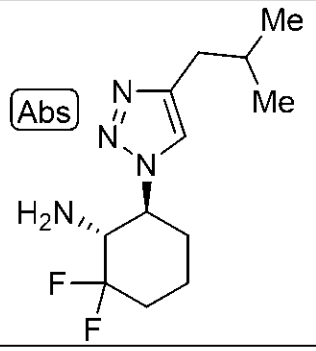
参考例９３：

（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】

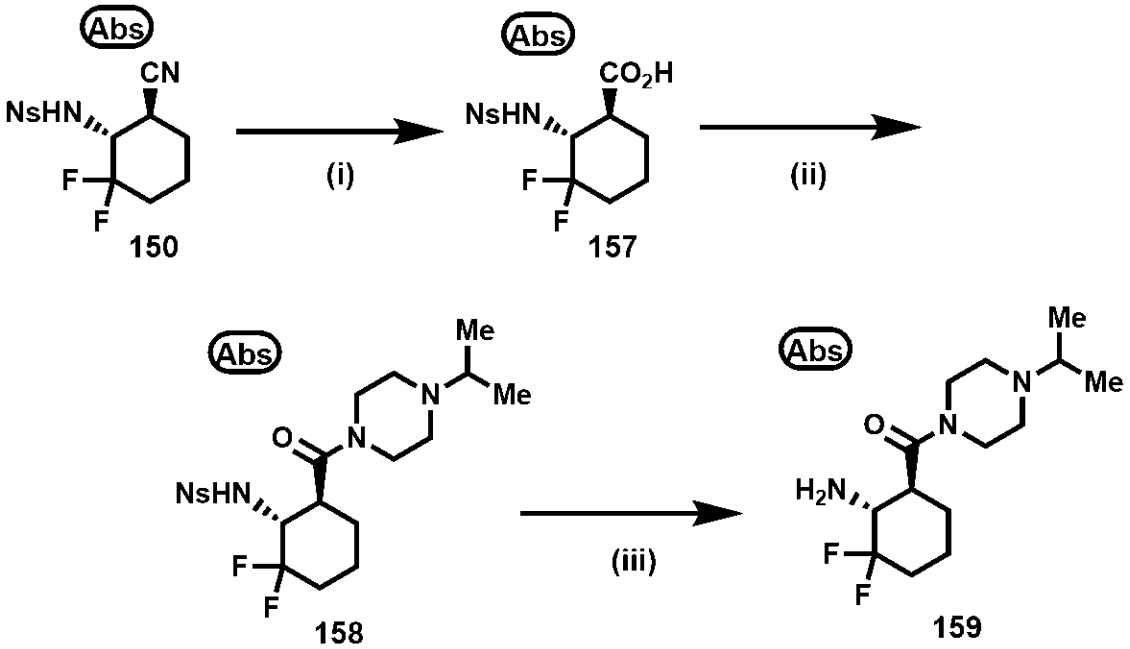
参考例	化学構造式	機器分析データ
93		LCMS: [M+H]+/Rt (min):259/0.51

【０４１９】

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】



【０４２０】

工程（ｉ）：

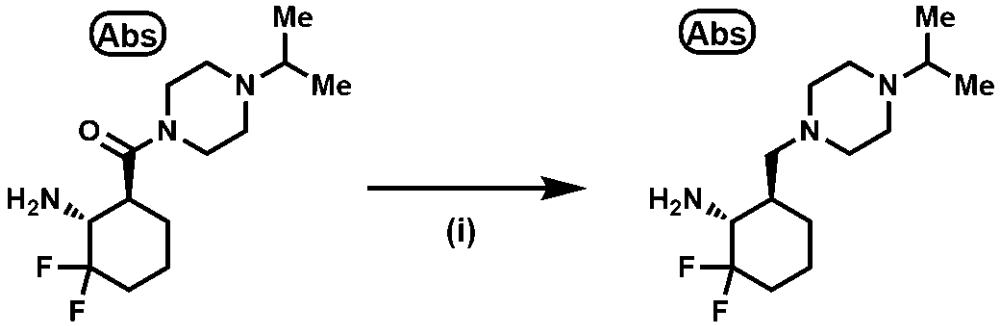
化合物１５０（５５５ｍｇ）のＤＭＳＯ溶液（６ｍｌ）に塩酸水溶液（９ｍｌ）を加えた反応液を１２０℃に加熱した。反応終結後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物１５７（６００ｍｇ）を得た。

【０４２１】

工程（ii）：

化合物１５７（４７６ｍｇ）のＤＭＦ溶液（１．５ｍｌ）に１－イソプロピルピペラジン（２３４ｍｇ）とトリエチルアミン（３０８ｍｇ）、ＨＡＴＵ（７５３ｍｇ）を加え、反応液を室温にて撹拌した。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（６

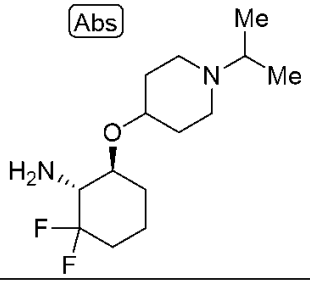
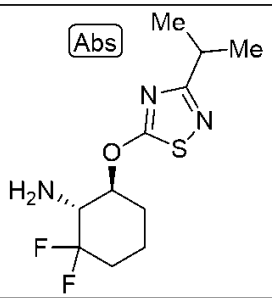
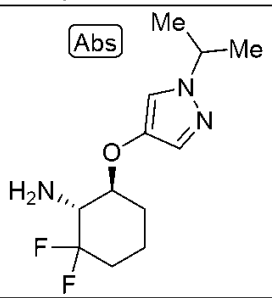
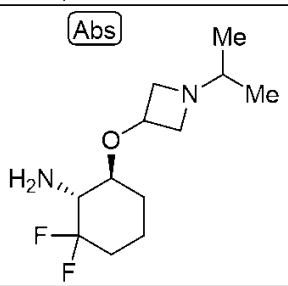
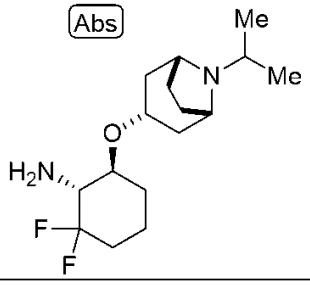
１０ｍｇ）を得た。
LCMS: [M+H]$^+$/Rt (min): 475/0.59
【０４２２】
工程（iii）：
化合物１５８（６０５ｍｇ）を用いて、参考例１８の工程（iii）と同様の方法に従い、表題化合物１５９（１８０ｍｇ）を得た。
LCMS: [M+H]$^+$/Rt (min): 290/0.16
【０４２３】
参考例９５：
（１Ｒ，６Ｒ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］メチル｝シクロヘキサン－１－アミン
【化１７７】

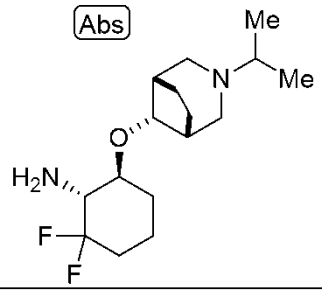
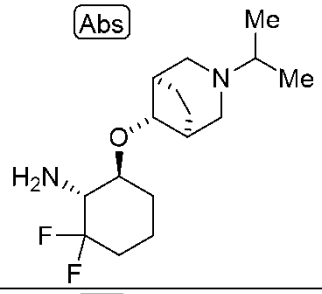
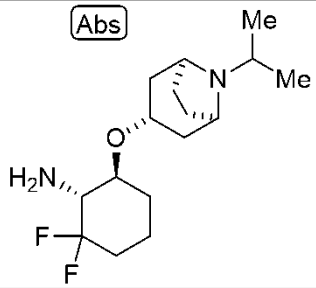
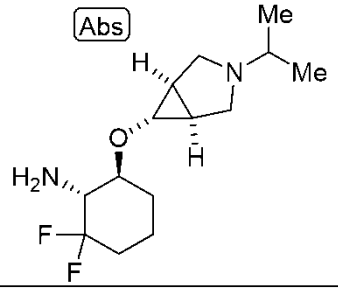
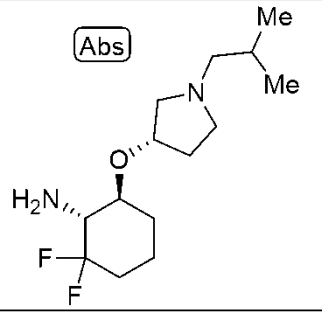


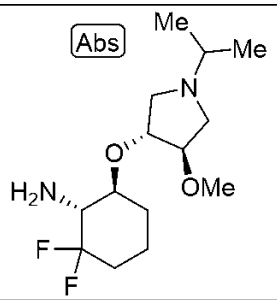
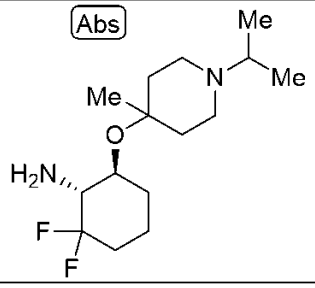
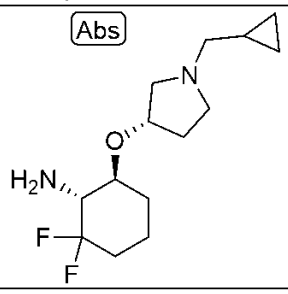
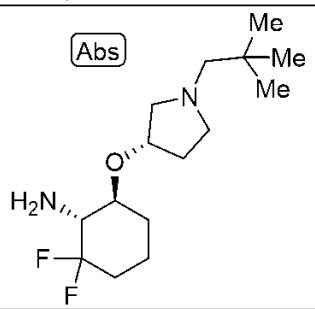
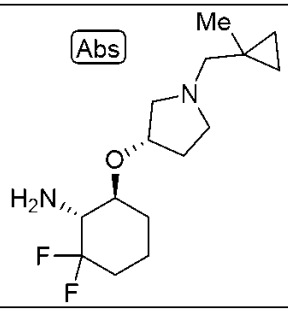
159 160

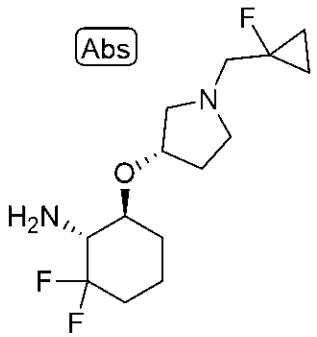
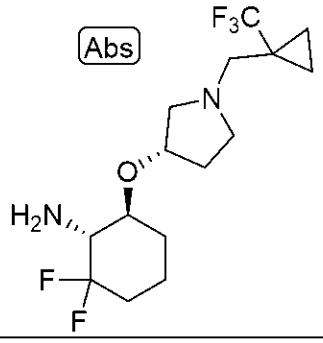
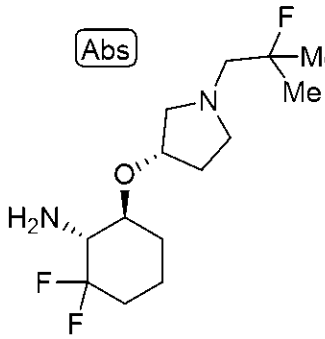
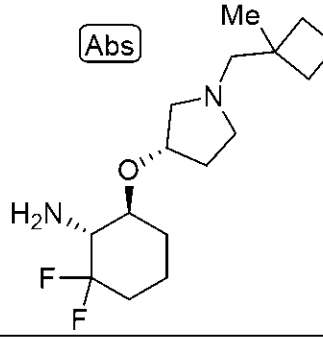
【０４２４】
工程（i）：
化合物１５９（１７１ｍｇ）を用いて、参考例２２の工程（ii）と同様の方法に従い、表題化合物１６０（１１２ｍｇ）を得た。
LCMS: [M+H]$^+$/Rt (min): 276/0.24
【０４２５】
参考例９６～１１４:
参考例３７における工程（i）の（Ｓ）－１－イソプロピルピロリジン－３－オールの代わりに、対応する原料化合物を用いて、上記参考例３７記載の方法に準じ、下記表に示す参考例の化合物を合成した。

【表２０】

参考例	化学構造式	機器分析データ
96		LCMS: [M+H]+/Rt (min): 277/0.30
97		LCMS: [M+H]+/Rt (min):278/0.57
98		LCMS: [M+H]+/Rt (min):260/0.45
99		LCMS: [M+H]+/Rt (min):249/0.16
100		LCMS: [M+H]+/Rt (min):303/0.32

101		LCMS: [M+H]+/Rt (min):303/0.33
102		LCMS: [M+H]+/Rt (min):303/0.31
103		LCMS: [M+H]+/Rt (min):303/0.32
104		LCMS: [M+H]+/Rt (min):275/0.43
105		LCMS: [M+H]+/Rt (min):277/0.38

106		LCMS: [M+H]+/Rt (min):293/0.36
107		LCMS: [M+H]+/Rt (min):291/0.16 (Method C)
108		LCMS: [M+H]+/Rt (min):275/0.49
109		LCMS: [M+H]+/Rt (min):291/0.20 (Method C)
110		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

【０４２６】

参考例９６：（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｝シクロヘキサン－１－アミン

参考例９７：（１Ｒ，６Ｓ）－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

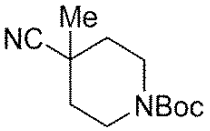
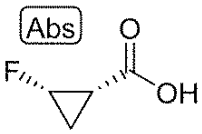
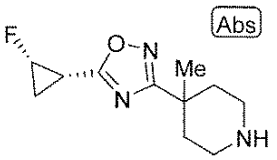
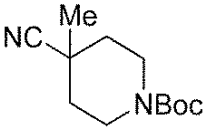
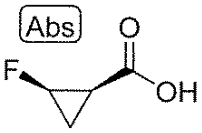
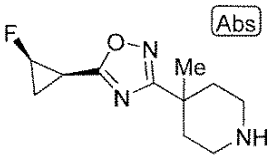
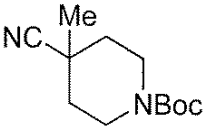
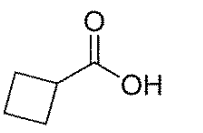
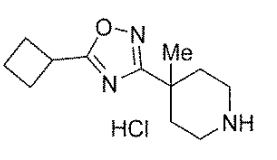
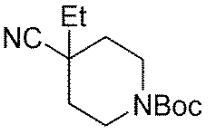
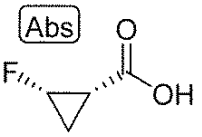
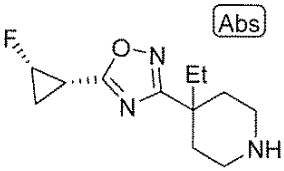
参考例９８：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］オキシ｝シクロヘキサン－１－アミン

参考例９９：（１Ｒ，６Ｓ）－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：（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｝シクロヘキサン－１－アミン
参考例１０１：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（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－イル］オキシ｝シクロヘキサン－１－アミン
参考例１０２：（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｝シクロヘキサン－１－アミン
参考例１０３：（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｝シクロヘキサン－１－アミン
参考例１０４：（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｝シクロヘキサン－１－アミン
参考例１０５：（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｝シクロヘキサン－１－アミン
参考例１０６：（１Ｒ，６Ｓ）－２，２－ジフルオロ－６－｛［（３Ｒ，４Ｒ）－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：（１Ｒ，６Ｓ）－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
【０４２７】
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)

【０４２８】

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－メチルピペリジン一塩酸塩

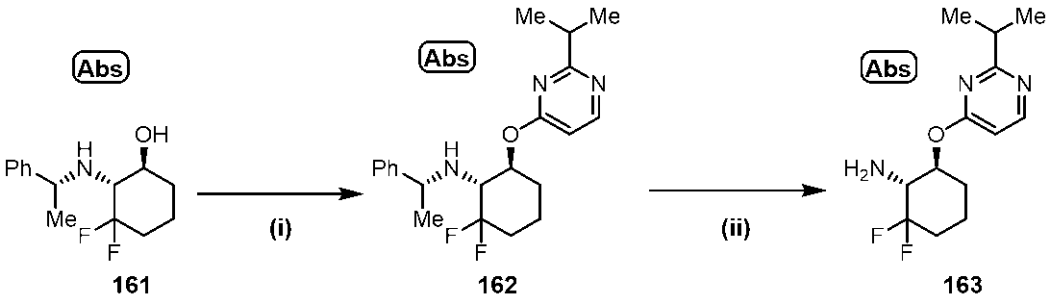
参考例１１８：４－エチル－４－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル｝ピペリジン

【０４２９】

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】



161 162 163

【０４３０】

工程（ｉ）：
文献既知の化合物１６１（１４８ｍｇ）のＴＨＦ溶液（３ｍｌ）に水素化ナトリウム（５５％、３０ｍｇ）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撹拌した。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（２０９ｍｇ）を得た。

【０４３１】

工程（ii）：
化合物１６２（１１３ｍｇ）の酢酸エチル溶液（２ｍＬ）に室温下、水酸化パラジウム（１７ｍｇ）を加え、水素雰囲気下撹拌した。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（３３．５ｍｇ）を得た。

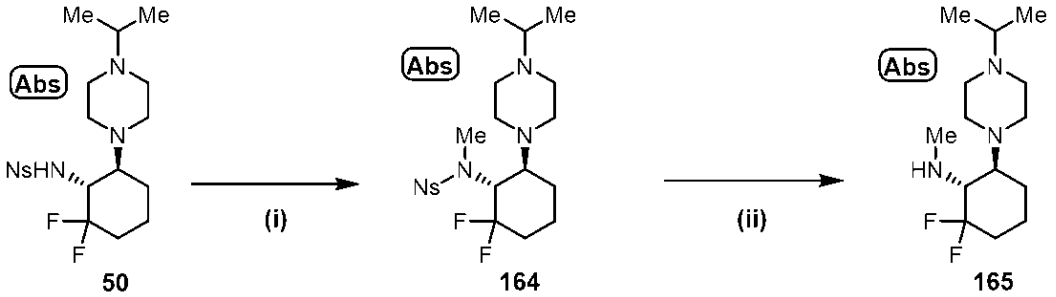
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 272/0.47

【０４３２】

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）ピペラジン－１－イル］シクロヘキサン－１－アミン

【化１７９】



【０４３３】

工程（ｉ）：
化合物５０（１７３ｍｇ）のＤＭＦ溶液（３ｍｌ）に炭酸セシウム（２５３ｍｇ）とヨウ化メチル（７２ｍｇ）を０℃で加えた後、反応液を室温まで昇温して撹拌した。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（１５９ｍｇ）を得た。

【０４３４】

工程（ii）：
化合物１６４（１３４ｍｇ）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（７１ｍｇ）を得た。

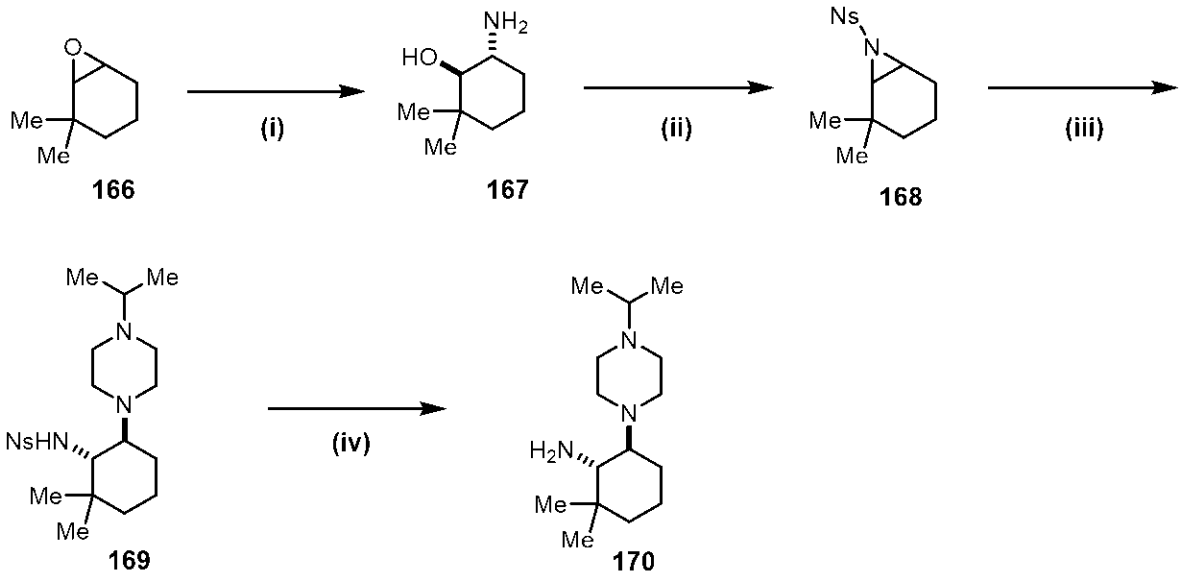
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 276/0.15

【０４３５】

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】



【０４３６】

工程（ｉ）：

化合物１６６（２８３ｍｇ）の２－プロパノール溶液（８ｍｌ）にアンモニア水（６ｇ）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。

【０４３７】

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（６４．３ｍｇ）を得た。

【０４３８】

工程（ｉｉｉ）：

化合物１６８（６０．８ｍｇ）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（１０２ｍｇ）を得た。

【０４３９】

工程（ｉｖ）：

化合物１６９（１０２ｍｇ）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（４０．２ｍｇ）を得た。

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 254/0.43

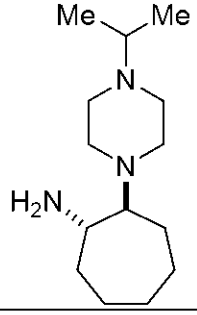
【０４４０】

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１２０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】

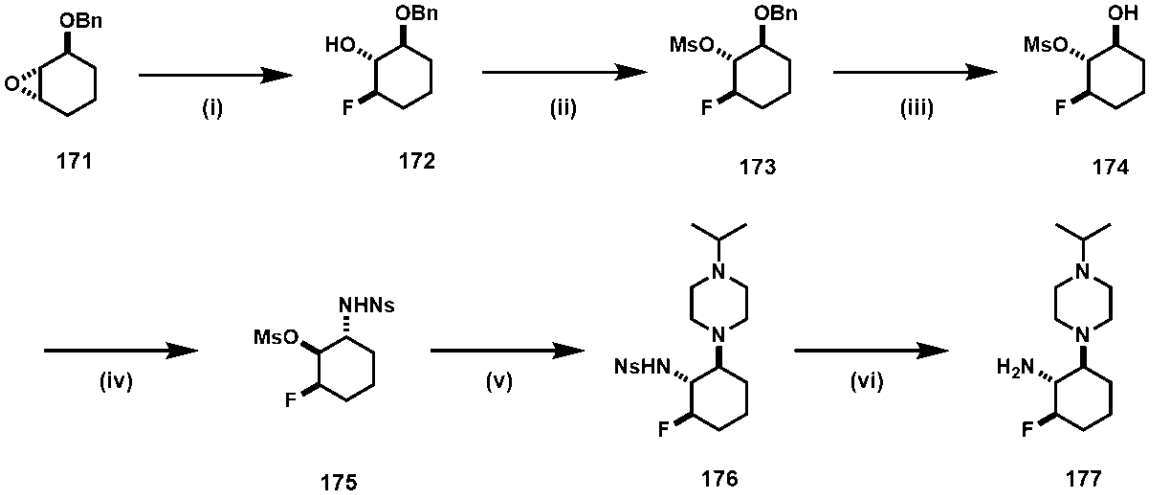
参考例	化学構造式	機器分析データ
122		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 240/0.24

【０４４１】

参考例１２３：

ｒａｃ－（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］シクロヘキサン－１－アミン

【化１８１】



【０４４２】

工程（ｉ）：

化合物１７１（４０３ｍｇ）とテトラブチルアンモニウム三フッ化２水素（１．７８ｇ）のトルエン溶液（１ｍｌ）をマイクロウェーブ照射下１５０℃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１７２（３２３ｍｇ）を得た。

【０４４３】

工程（ｉｉ）：

化合物１７２（４５７ｍｇ）をＴＨＦ（４．１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１．１３ｍＬ）とメタンスルホニルクロリド（０．３１８ｍＬ）を氷冷下加えて撹拌した。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（５７８ｍｇ）を得た。

【０４４４】

工程（ｉｉｉ）：

化合物１７３（５７１ｍｇ）のエタノール溶液（３．５ｍＬ）に室温下、水酸化パラジウム（２０％、１３３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下撹拌した。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（４００ｍｇ）を得た。

【０４４５】

工程（iv）：

化合物１７４（１７６ｍｇ）を1，4－ジオキサン（３．５ｍＬ）に溶解し、ＤＢＵ（０．２５ｍＬ）を加えて８５℃にて加熱撹拌した。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（８６ｍｇ）を得た。

【０４４６】

工程（v）：

化合物１７５（８６ｍｇ）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（９２．８ｍｇ）を得た。

【０４４７】

工程（vi）：

化合物１７６（８６．１ｍｇ）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（３５．１ｍｇ）を得た。

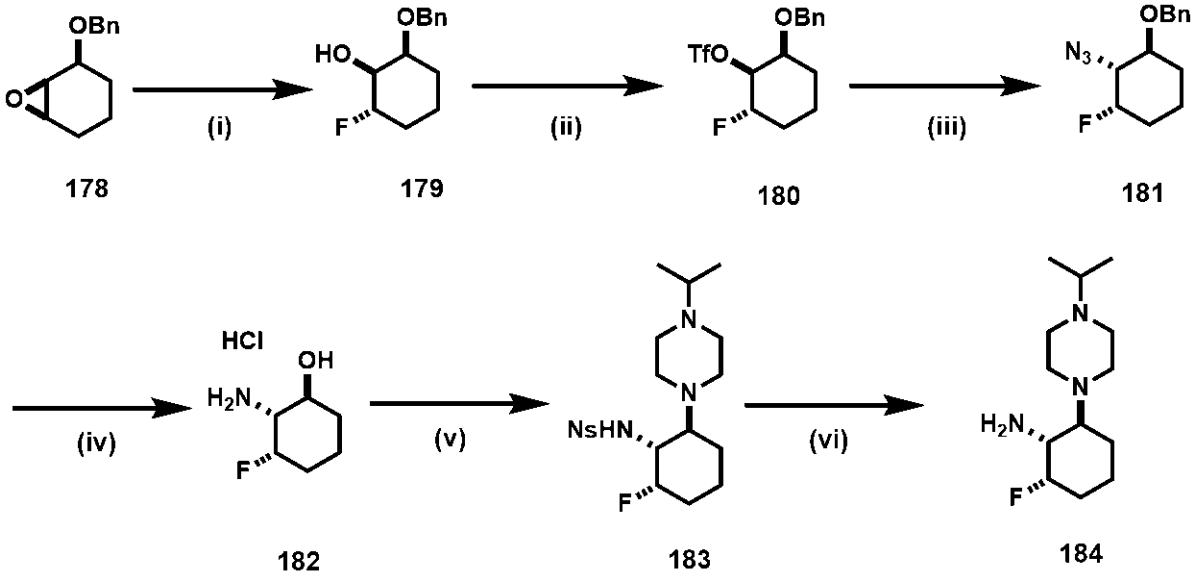
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 244/0.19

【０４４８】

参考例１２４：

rac－（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］シクロヘキサン－１－アミン

【化１８２】



【０４４９】

工程（i）：

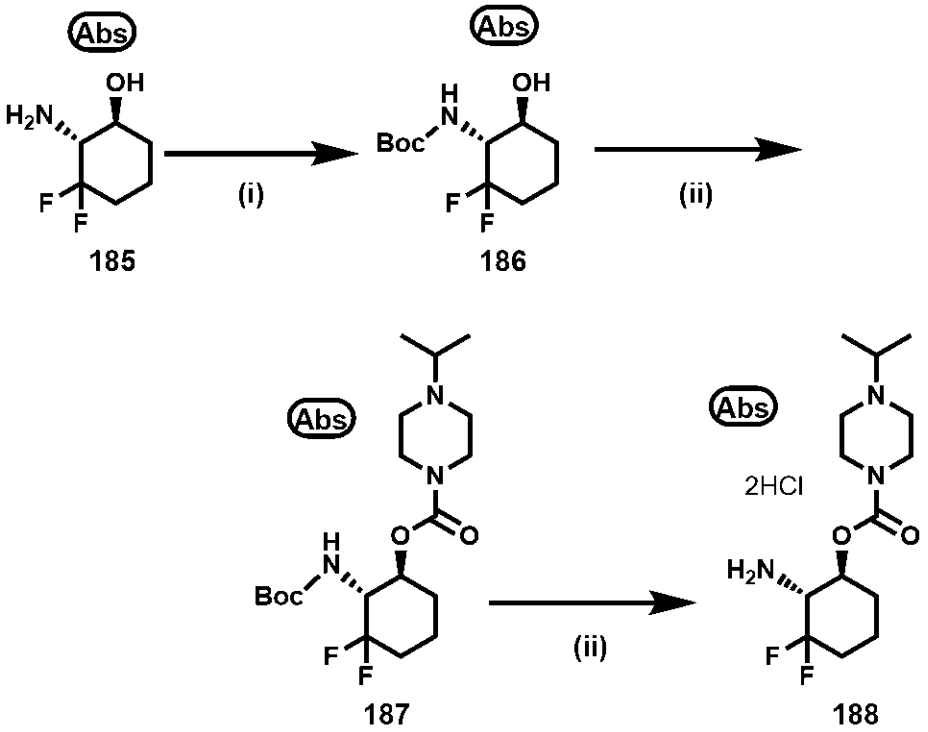
化合物１７８（９２９ｍｇ）を用いて、参考例１２３の工程（i）と同様の方法に従い、表題化合物１７９（９５３ｍｇ）を得た。

【０４５０】

工程（ii）：

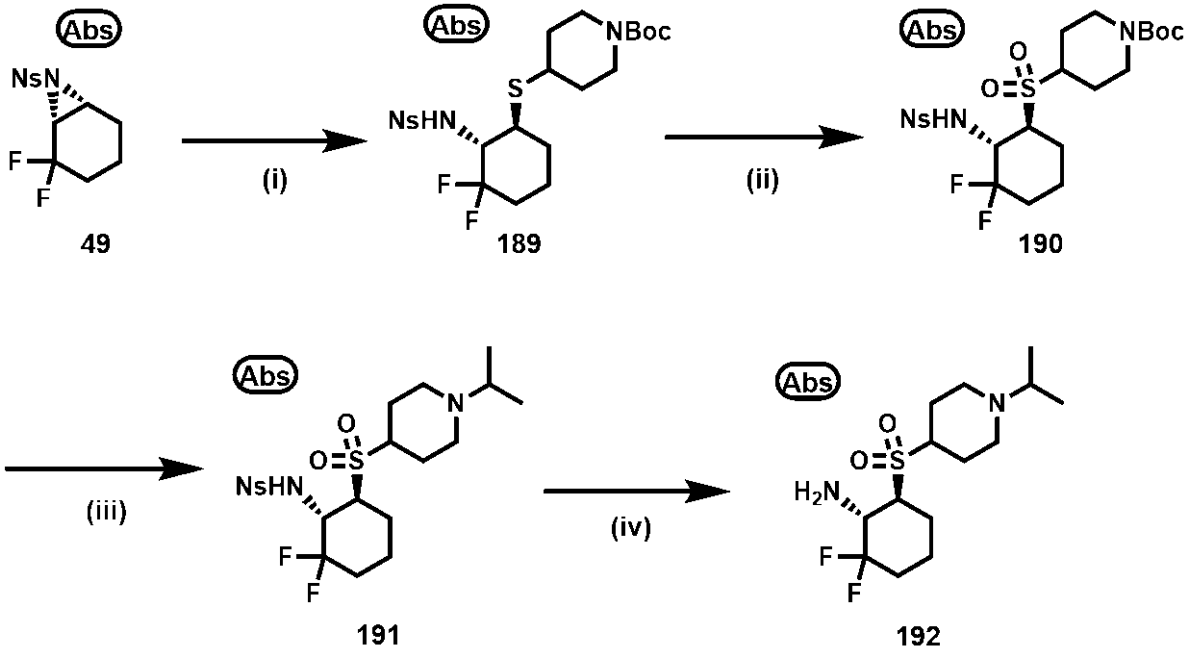
化合物１７９（２８３ｍｇ）をクロロホルム（６ｍＬ）に溶解し、ピリジン（０．５１ｍＬ）とトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．２５６ｍＬ）を氷冷下加えて撹拌した。原料消失を確認後、反応混合液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物１８０（４２４ｍｇ）を得た。

【０４５１】
工程（iii）：
化合物１８０（４１８ｍｇ）のＤＭＦ溶液（４ｍｌ）にアジ化ナトリウム（２２９ｍｇ）を加えた後、反応液を室温にて撹拌した。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（１０２ｍｇ）を得た。
【０４５２】
工程（iv）：
化合物１８１（１０２ｍｇ）のエタノール溶液（２ｍＬ）に室温下、水酸化パラジウム（２０％、５８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下撹拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮後再びエタノール（２ｍｌ）に溶かし、塩化水素溶液（シクロペンチルメチル溶液、５Ｍ、０．３２７ｍｌ）とパラジウム炭素（１０％、７１ｍｇ）を加え水素雰囲気下撹拌した。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（７６．８ｍｇ）を得た。
【０４５３】
工程（v）：
化合物１８２（１０３ｍｇ）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（６９ｍｇ）を得た。
【０４５４】
工程（vi）：
化合物１８３（７２ｍｇ）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（３４．３ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 244/0.14
【０４５５】
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
【化１８３】



【０４５６】

工程（ｉ）：
　文献既知の化合物１８５のアセトニトリル溶液（３ｍｌ）にＢｏｃ２Ｏ（２３８ｍｇ）を加え、反応液を室温で撹拌した。反応終結後、反応混合液を減圧濃縮し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１８６（２１６ｍｇ）を得た。
【０４５７】
工程（ii）：
化合物１８６（９５．７ｍｇ）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１８７（１１８ｍｇ）を得た。
【０４５８】
工程（iii）：
化合物１８７（１１８ｍｇ）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１８８（９９．７ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 306/0.25
【０４５９】
参考例１２６：
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－ニトロベンゼン－１－スルホンアミド
【化１８４】



【０４６０】
工程（ｉ）：
化合物４９（３９９ｍｇ）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（３００ｍｇ）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（４０２ｍｇ）を得た。
【０４６１】
工程（ii）：
　化合物１８９（２１０ｍｇ）のクロロホルム溶液（２ｍｌ）にｍ－ＣＰＢＡ（２４２ｍｇ）を加えた後、反応液を室温にて撹拌した。反応終結後、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（２５０ｍｇ）を得た。
【０４６２】

工程（iii）：
化合物１９０（２５０ｍｇ）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（２２３ｍｇ）を得た。
【０４６３】
工程（iv）：
化合物１９１（２２３ｍｇ）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（１０２ｍｇ）を得た。
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (min): 325/0.21
【０４６４】
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型受容体およびapoaequorin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２，０００ｃｅｌｌｓ／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：１μＭ）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型受容体作動性は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。
【０４６５】
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型受容体作動性を測定した結果、式（Ｉ）で表される化合物がオレキシン２型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１０μＭにおけるオレキシン２型受容体作動性は、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		

【０４６６】

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型受容体およびapoaequorin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２，０００ｃｅｌｌｓ／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：１μＭ）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型受容体作動性は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。

【０４６７】

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型受容体作動性を測定した結果、式（Ｉ）で表される化合物がオレキシン２型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１０μＭにおけるオレキシン２型受容体作動性は、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】

【０４６８】

本発明の医薬組成物は、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。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61P	*1/02*	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*1/08*	*(2006.01)*	A61P	1/08	
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	1/16	105
A61P	*3/06*	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/06	
A61P	*5/06*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	5/06	
A61P	*9/02*	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*9/04*	*(2006.01)*	A61P	9/02	
A61P	*9/06*	*(2006.01)*	A61P	9/04	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/06	
A61P	*9/12*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	9/10	101
A61P	*13/00*	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*15/08*	*(2006.01)*	A61P	13/00	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P	*19/06*	*(2006.01)*	A61P	15/08	
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*21/04*	*(2006.01)*	A61P	19/06	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P	*25/04*	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P	*25/06*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/08*	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P	*25/14*	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P	*25/18*	*(2006.01)*	A61P	25/14	
A61P	*25/20*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*25/22*	*(2006.01)*	A61P	25/18	
A61P	*25/24*	*(2006.01)*	A61P	25/20	
A61P	*25/26*	*(2006.01)*	A61P	25/22	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P	*25/30*	*(2006.01)*	A61P	25/26	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*27/16*	*(2006.01)*	A61P	25/30	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	27/16	
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
			A61P	35/02	
			A61P	43/00	111

(72)発明者　小宮 正文
大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内
(72)発明者　李 鐘光
大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内
(72)発明者　上杉 惇一郎
大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内
(72)発明者　船越 雄太
大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 住友ファーマ株式会社内

審査官　春日 淳一

(56)参考文献　国際公開第２０１２／０２０７６２（WO，A１）
特開２０１０－１５５８２７（ＪＰ，A）

特表２０１９－５２７６８８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１９－５０４０９８（ＪＰ，Ａ）
欧州特許出願公開第０３０２９０２４（ＥＰ，Ａ１）
特表２０１６－５３７３２４（ＪＰ，Ａ）

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