

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)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)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4995(2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/454(2006.01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 未請求 請求項の数 29 O L (全252頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-86267(P2022-86267)	(71)出願人	000002912 住友ファーマ株式会社
(22)出願日	令和4年5月26日(2022.5.26)		大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8号
(31)優先権主張番号	特願2021-88030(P2021-88030)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和3年5月26日(2021.5.26)	(74)代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	(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

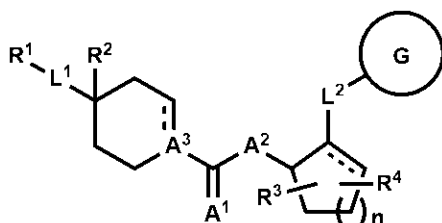
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シクロアルキルウレア誘導体含有する医薬組成物

(57)【要約】 (修正有)

【課題】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を提供する。

【解決手段】式(1)で表される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、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。



(1)

【選択図】

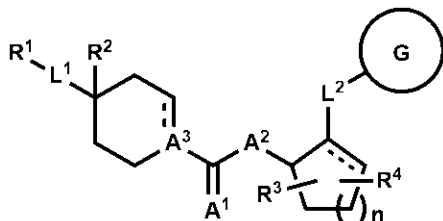
なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (1) :

## 【化 1】



(1)

10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、置換されていてもよい C<sub>6</sub> - 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<sub>3</sub> - 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<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> 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<sub>1</sub> - 4 アルキルで置換されていてもよい）、- NR<sup>8</sup> -、- C(=O) -、- O C(=O) -、- SO -、- SO<sub>2</sub> -、- S -、又は酸素原子を表し；

20

R<sup>2</sup> 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<sub>1</sub> - 4 アルキルを表し；

また L<sup>1</sup> が単結合の場合、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> 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<sub>3</sub> - 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<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、- (C=O) NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、カルボキシ基、- (C=O) O - R<sup>7</sup>、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルコキシを表し、また R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> 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<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いに C<sub>1</sub> - 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；

30

R<sup>5</sup> ~ R<sup>7</sup> 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<sub>1</sub> - 4 アルキルを表し；

R<sup>8</sup> は、各々独立して、水素原子又は置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 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<sub>6</sub> - 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<sub>3</sub> - 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<sup>1</sup> は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

A<sup>2</sup> は、酸素原子又は - NR<sup>8</sup> - を表し；

40

A<sup>3</sup> 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。

## 【請求項 2】

R<sup>2</sup> ~ R<sup>8</sup> における「置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>6</sub> - 10 芳香族炭素環基、または C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルであり、「置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキル、または C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルであり、

50

R<sup>1</sup>のC<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、C<sub>3-6</sub>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<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基（該C<sub>6-10</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>1-6</sub>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、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、シアノ、C<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>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<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、C<sub>3-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基（該C<sub>6-10</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>1-6</sub>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、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、及びC<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>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<sub>1-6</sub>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、  
請求項1に記載の医薬組成物。

### 【請求項3】

R<sup>2</sup>～R<sup>7</sup>における「置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルコキシであり、「置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>のC<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、C<sub>3-6</sub>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<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基（該C<sub>6-10</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アル

10

20

30

40

50

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、

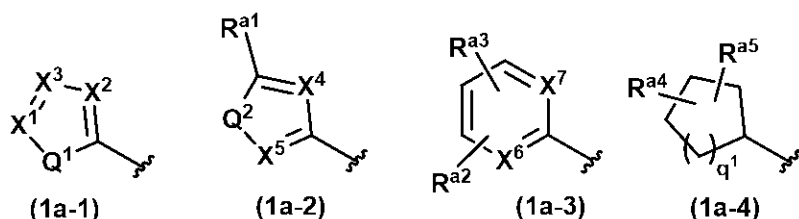
環Gの $C_{6-10}$ 芳香族炭素環基、5～10員の芳香族複素環基、 $C_{3-6}$ 飽和炭素環基、及び4～10員の飽和複素環基における置換可能な置換基がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子又は $C_{1-4}$ アルコキシで置換されていてもよい）、 $C_{6-10}$ 芳香族炭素環基（該 $C_{6-10}$ 芳香族炭素環基は1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルコキシで置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（該アルコキシは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、

請求項1又は請求項2のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項4】

$R^1$ が、下記式(1a-1)から(1a-4)：

【化2】



[式中、

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

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

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

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

$q^1$ は、1又は2の整数である。]

から選択されるいずれか一つである請求項1~請求項3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】

環Gが、下記(1b-1)から(1b-4):

10

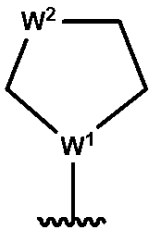
20

30

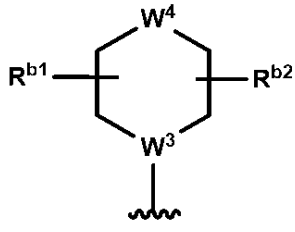
40

50

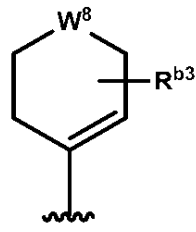
【化3】



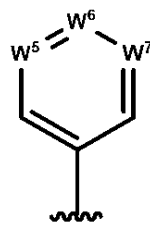
(1b-1)



(1b-2)

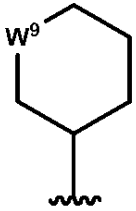


(1b-3)

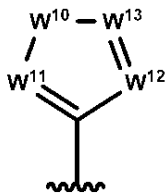


(1b-4)

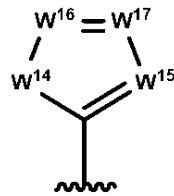
10



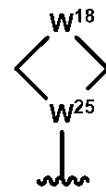
(1b-5)



(1b-6)

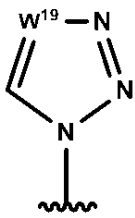


(1b-7)

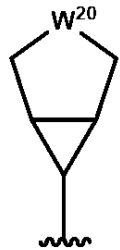


(1b-8)

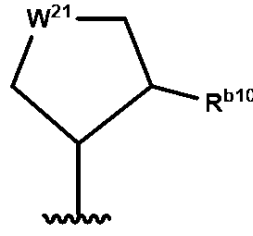
20



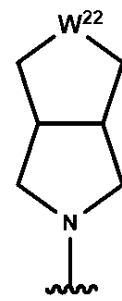
(1b-9)



(1b-10)

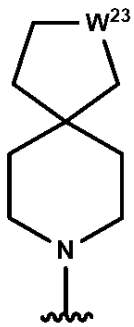


(1b-11)

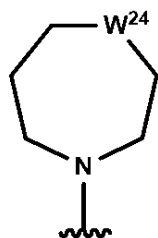


(1b-12)

30



(1b-13)



(1b-14)

40

[式中、

W<sup>1</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>5</sup>、W<sup>6</sup>、W<sup>7</sup>、W<sup>11</sup>、W<sup>12</sup>、W<sup>13</sup>、W<sup>15</sup>、W<sup>16</sup>、W<sup>17</sup>、W<sup>19</sup>、およびW<sup>25</sup>は、各々独立して、窒素原子又はCR<sup>b4</sup>を表し；

W<sup>2</sup>、W<sup>4</sup>、W<sup>8</sup>、W<sup>9</sup>、W<sup>10</sup>、W<sup>14</sup>、W<sup>18</sup>、W<sup>20</sup>、W<sup>21</sup>、W<sup>22</sup>、W<sup>23</sup>、およびW<sup>24</sup>は、NR<sup>b5</sup>、酸素原子又はCR<sup>b6</sup>R<sup>b7</sup>を表し；

R<sup>b1</sup>～R<sup>b7</sup>は、各々独立して（CR<sup>b4</sup>が複数存在する場合は、各R<sup>b4</sup>も各々独立して）、水素原子、-N(R<sup>b8</sup>)R<sup>b9</sup>、C<sub>1-6</sub>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<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよ

50

く、該  $C_{1-4}$  アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい) 又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{6-10}$  芳香族炭素環基 (該  $C_{6-10}$  芳香族炭素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、5 ~ 10 員の芳香族複素環基 (該芳香族複素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、又は  $C_{3-7}$  シクロアルコキシ (該シクロアルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい) を表し、 $R^{b1}$  及び  $R^{b2}$  は化学的に可能であれば同一の炭素原子に結合してもよく;

10

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

$R^{b8}$  および  $R^{b9}$  は、各々独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは、1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子又は  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよく、該  $C_{1-4}$  アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい)、又は 5 ~ 10 員の芳香族複素環基で置換されていてもよく)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい)、5 ~ 10 員の芳香族複素環基 (該芳香族複素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、又は  $C_{3-7}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい) を表し、

20

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

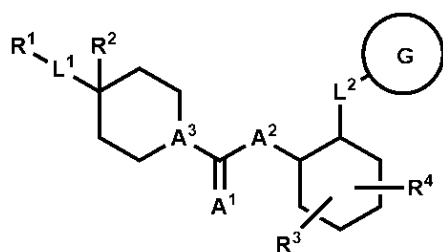
選択されるいずれか一つである請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

式 (2) :

30

【化 4】



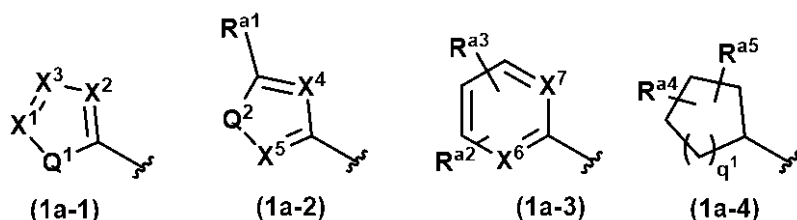
(2)

40

[ 式中、

$R^1$  は、下記式 (1a-1) から (1a-4) :

【化 5】



50

[ 式中、

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

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

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

$q^1$  は、1 又は 2 の整数である。]

から選択されるいずれか一つであり；

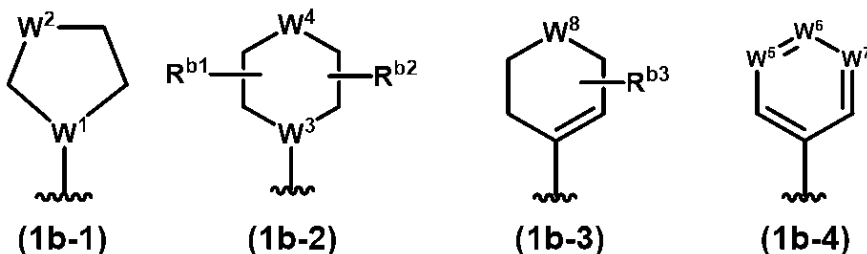
$L^1$  及び  $L^2$  は、各々独立して、単結合、 $-CH_2-$ 、又は酸素原子を表し；

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

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

環 G が、下記 (1b-1) から (1b-4)：

【化 6】



[ 式中、

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

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

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



(該アルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はC<sub>1</sub>-4アルキルで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、又はC<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)を表し、R<sup>b1</sup>及びR<sup>b2</sup>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<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>は、C<sub>1</sub>-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<sup>1</sup>は、酸素原子又は硫黄原子を表し;

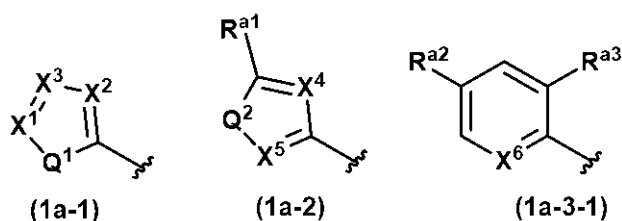
A<sup>2</sup>は、酸素原子又は-NH-を表し;

A<sup>3</sup>は、-CH-、窒素原子又は炭素原子で表される請求項1~請求項5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項7】

R<sup>1</sup>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<sup>1</sup>~X<sup>6</sup>は各々独立して、窒素原子又はCR<sup>a6</sup>を表し;

Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>は、酸素原子、-NR<sup>a7</sup>-又は硫黄原子を表し;

R<sup>a1</sup>~R<sup>a3</sup>、R<sup>a6</sup>及びR<sup>a7</sup>は、各々が独立して(CR<sup>a6</sup>が複数存在する場合は、各R<sup>a6</sup>も各々が独立して)、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>6</sub>-10芳香族炭素環基(該C<sub>6</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-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<sup>1</sup>及びX<sup>3</sup>がいずれもCR<sup>a6</sup>の場合、R<sup>a6</sup>及びR<sup>a6</sup>と結合する炭素原子は共に、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>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6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

環Gが、下記(1b-1)、(1b-2)又は(1b-4):

10

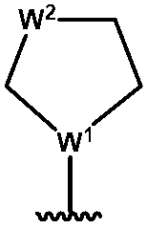
20

30

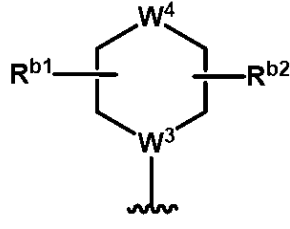
40

50

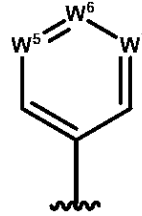
【化 8】



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

10

[ 式中、

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

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

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

20

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。]

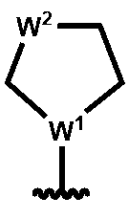
で表される、請求項 6 又は請求項 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

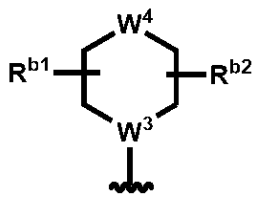
環 G が、下記 (1b-1) 又は (1b-2)：

30

【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  $R^{b4} \sim R^{b7}$  は、各々独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{6-10}$  芳香族炭素環基 (該  $C_{6-10}$  芳香族炭素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、又は  $C_{3-7}$  シクロアル

40

50

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；

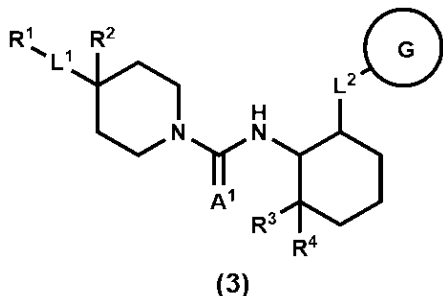
ここで、 $R^{b1}$ および $R^{b2}$ は、 $C_{1-6}$ アルキレンを介して結合して、架橋式二環構造を形成してもよい。]

で表される、請求項6～請求項8のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項10】

式(3)：

【化10】

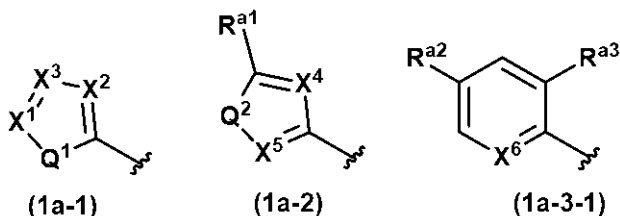


10

[式中、

$R^1$ は、以下の式(1a-1)、(1a-2)又は(1a-3-1)：

【化11】



20

(式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1)中、

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

30

$Q^1$ 及び $Q^2$ は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

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

40

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；

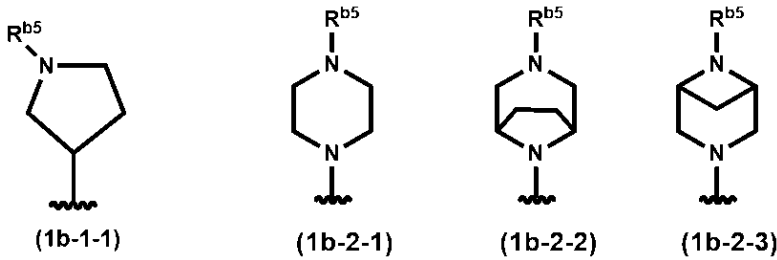
$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、又は $C_{1-4}$ アルキル(該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい)を表し；

$R^3$ 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)：

50

## 【化 1 2】



(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~請求項9のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項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、請求項4~請求項10のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項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請求項10又は請求項11のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項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 $C_{1-4}$ アルキルである請求項10~請求項12のいずれかに記載の医薬組成物。

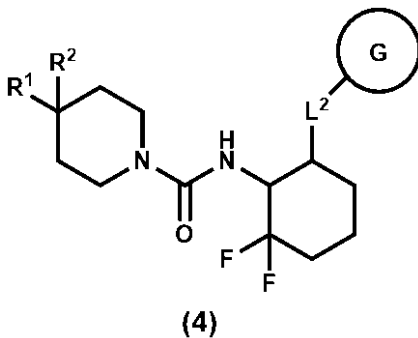
## 【請求項14】

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)を表す請求項10~請求項12のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項15】

式(4)：

## 【化 1 3】



[式中、

$R^1$ は、以下の式(1a-2-1)：

10

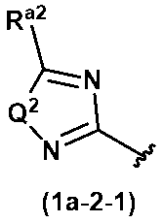
20

30

40

50

## 【化 1 4】



(式 (1 a - 2 - 1) 中、

$Q^2$  は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

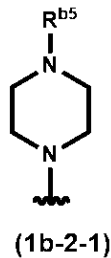
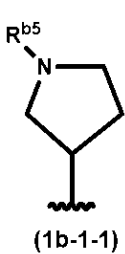
$R^{a2}$  は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基（該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル、又は $C_{1-4}$ アルコキシで置換されていてもよい）又はシクロアルコキシ基（該シクロアルコキシは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル、又は $C_{1-4}$ アルコキシで置換されていてもよい）を表す。）

で表され；

$R^2$  は、 $C_{1-4}$ アルキルを表し；

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

## 【化 1 5】



(式 (1 b - 1 - 1) 又は (1 b - 2 - 1) 中、

$R^{b5}$  は、 $C_{1-4}$ アルキル（該アルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は $C_{1-4}$ アル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～請求項12のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項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 $R^2$  がメチル基である請求項15に記載の医薬組成物。

## 【請求項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 $R^2$  がメチル基である請求項15または請求項16のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項18】

環Gが上記式 (1 b - 2 - 1) であり、かつ $R^{b5}$  がイソプロピル基である請求項15～請求項17のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項19】

環Gが上記式 (1 b - 1 - 1) であり、かつ $R^{b5}$  がイソブチル基である請求項15～請求項17のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項20】

環Gが上記式 (1 b - 1 - 1) であり、 $R^{b5}$  がイソプロピル基であり、かつ $L^2$  が酸素原子である請求項15～請求項17のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項21】

10

20

30

40

50

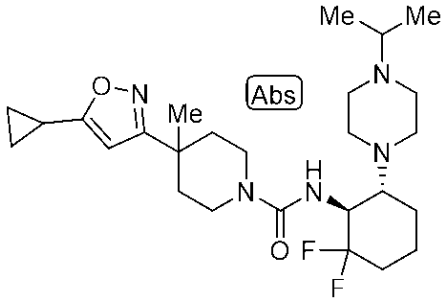
Q<sup>2</sup> が酸素原子である請求項 15 ~ 請求項 20 のいずれかに記載の医薬組成物。

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

【化 16】

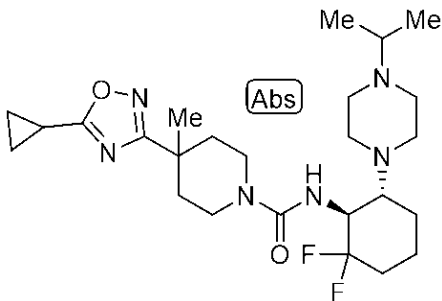


10

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

20

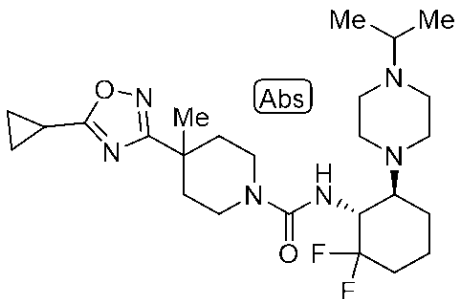
【化 17】



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

【化 18】

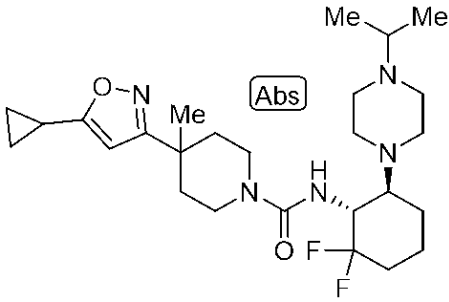


40

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

50

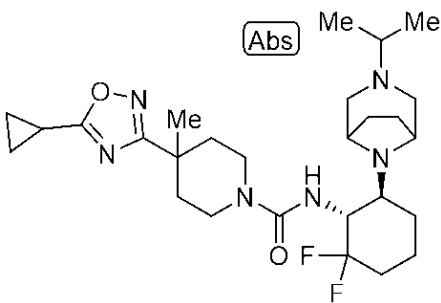
## 【化 19】



10

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

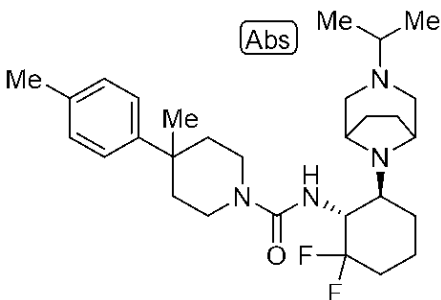
## 【化 20】



20

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

## 【化 21】

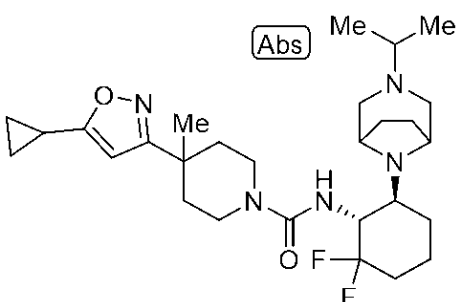


30

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

40

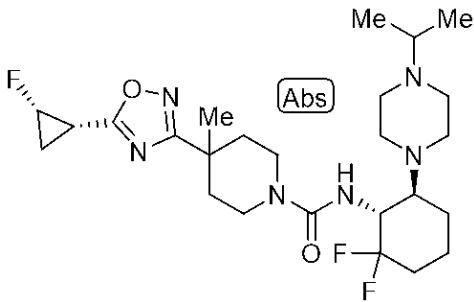
## 【化 22】



50

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

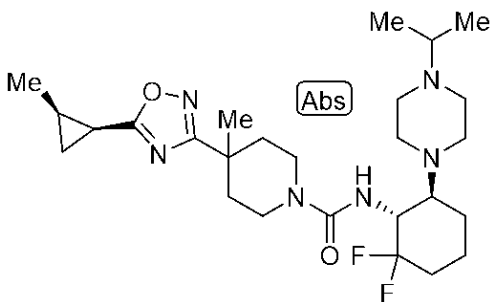
【化 2 3】



10

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

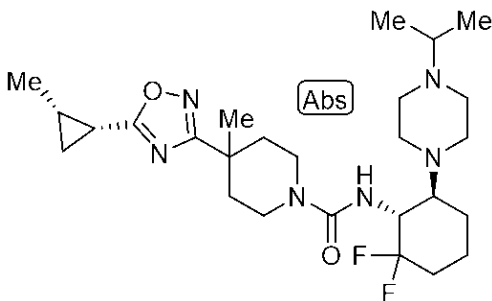
【化 2 4】



20

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

【化 2 5】



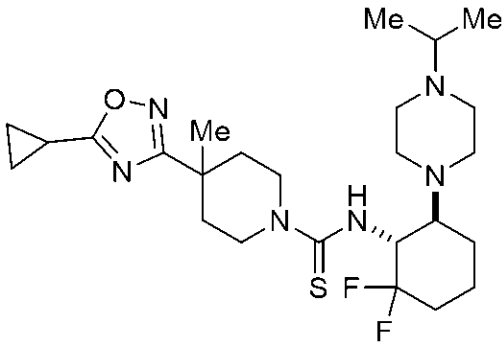
40

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

50



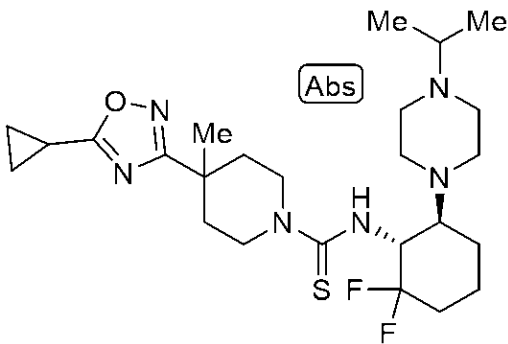
## 【化 2 6】



10

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

## 【化 2 7】



20

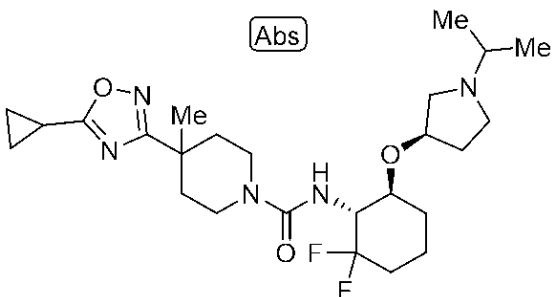
## 【請求項 2 3】

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

30

## 【化 2 8】

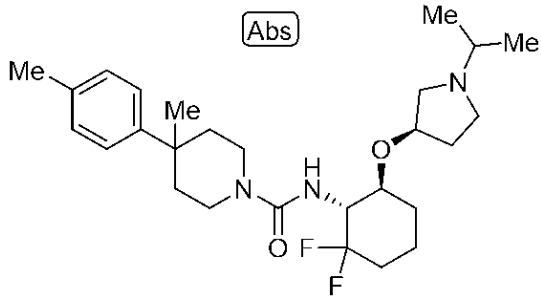


40

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

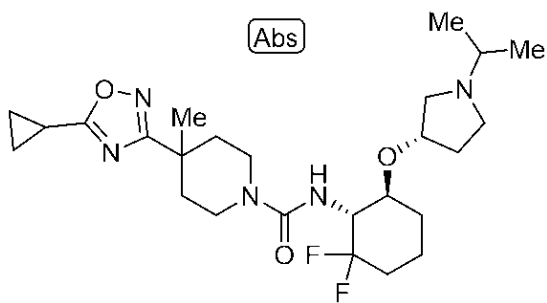
50

## 【化 2 9】



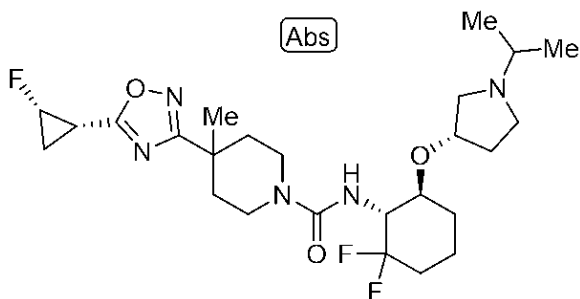
4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

## 【化 3 0】



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

## 【化 3 1】



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

10

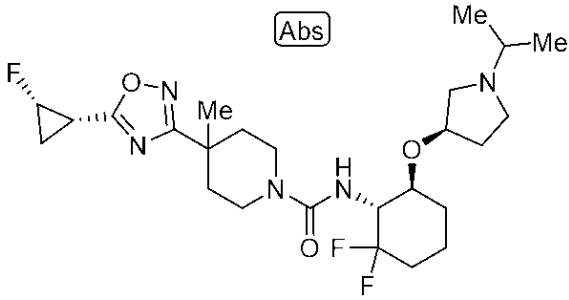
20

30

40

50

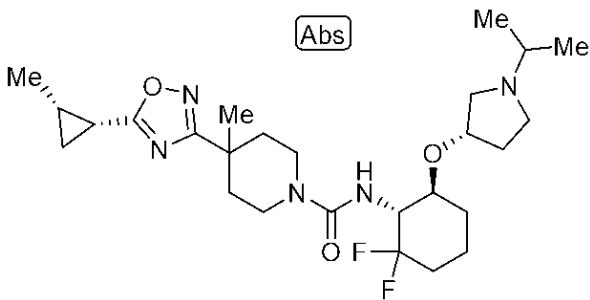
## 【化 3 2】



10

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

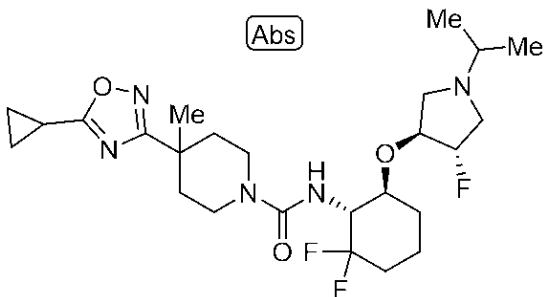
## 【化 3 3】



20

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

## 【化 3 4】



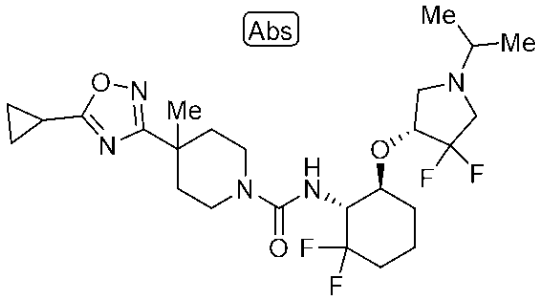
30

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

40

50

## 【化 3 5】



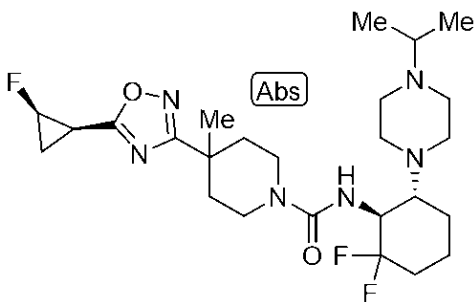
10

## 【請求項 2 4】

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、請求項1に記載の医薬組成物。

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

## 【化 3 6】

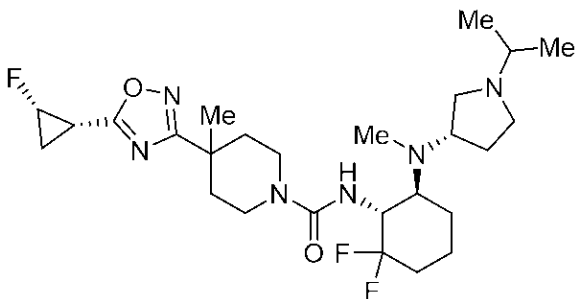


20

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

30

## 【化 3 7】

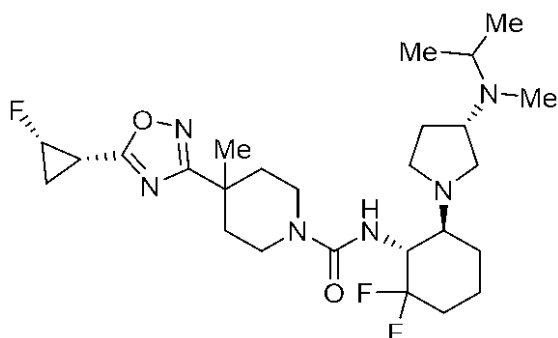


40

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

50

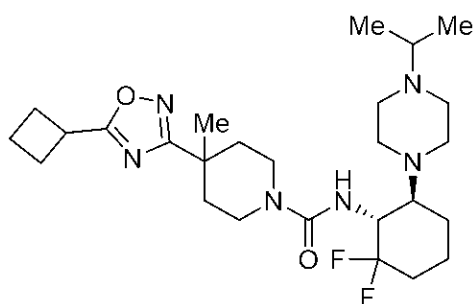
## 【化 3 8】



10

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

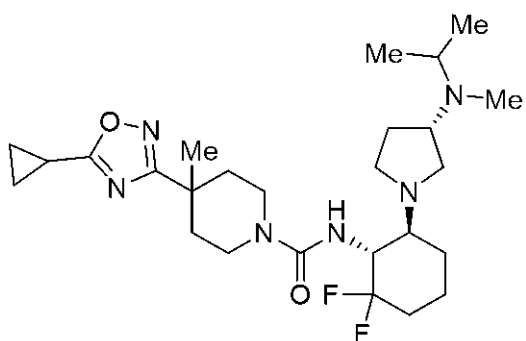
## 【化 3 9】



20

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

## 【化 4 0】



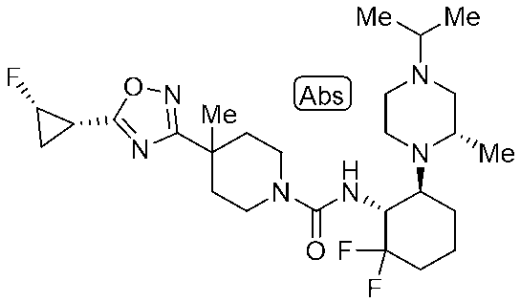
30

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

40

50

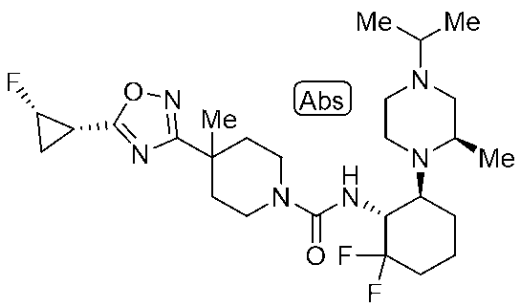
## 【化 4 1】



10

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

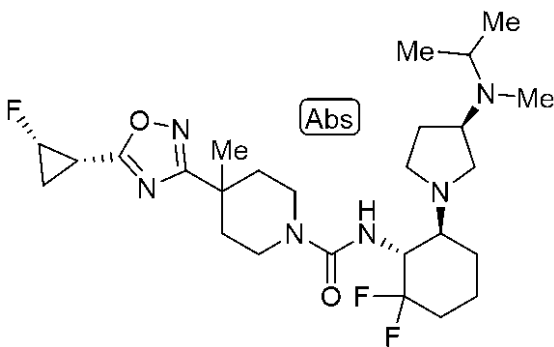
## 【化 4 2】



20

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

## 【化 4 3】



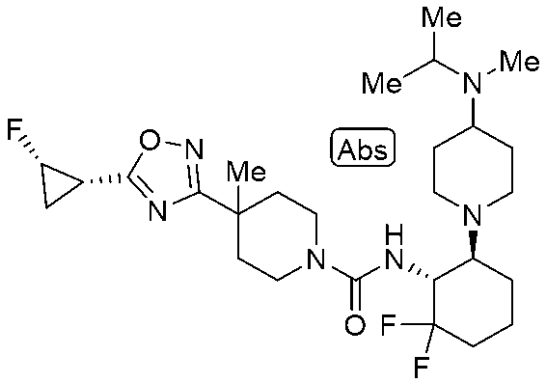
30

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

40

50

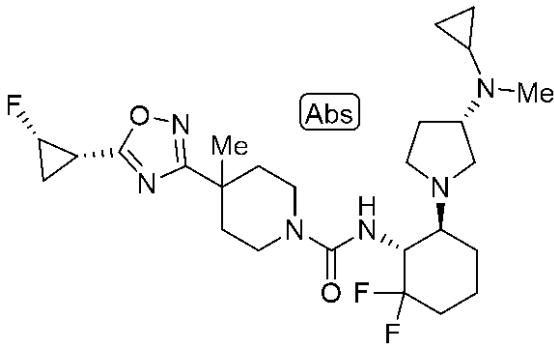
## 【化 4 4】



10

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

## 【化 4 5】

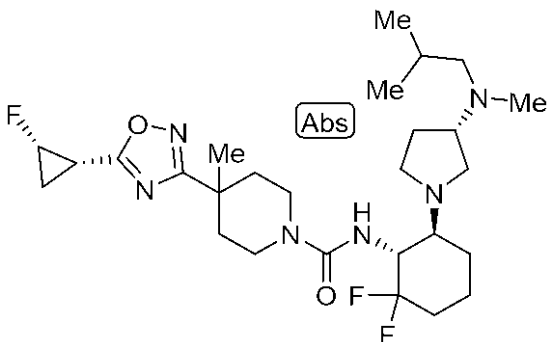


20

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

30

## 【化 4 6】

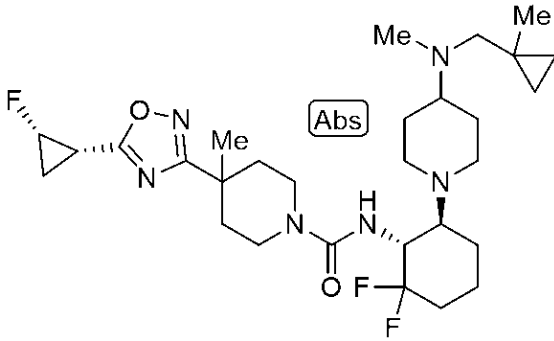


40

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

50

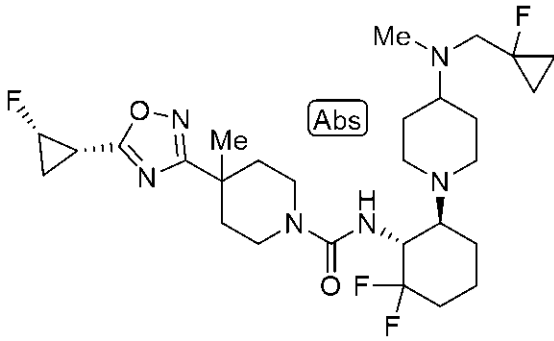
## 【化 4 7】



10

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

## 【化 4 8】

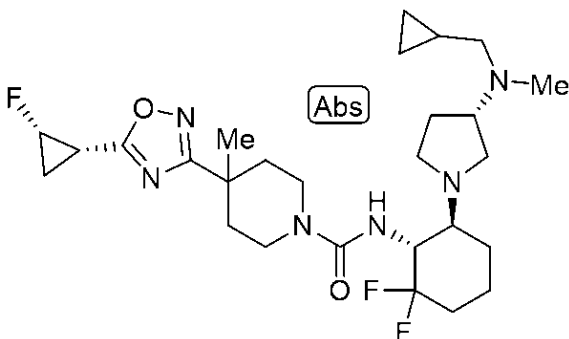


20

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

30

## 【化 4 9】



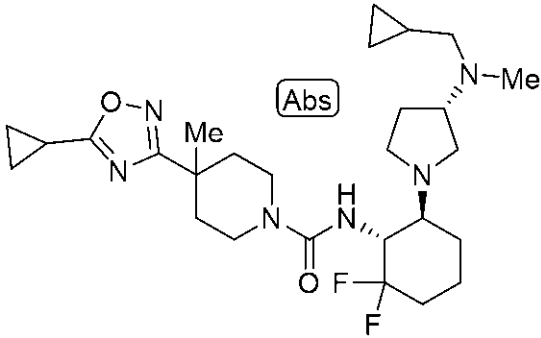
40

N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 3 S ) - 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

50



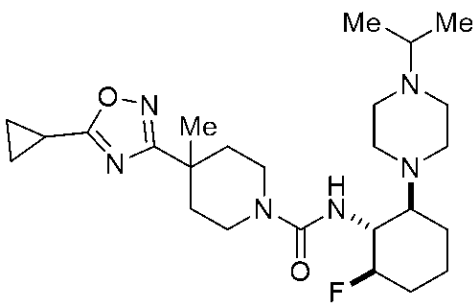
## 【化50】



10

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

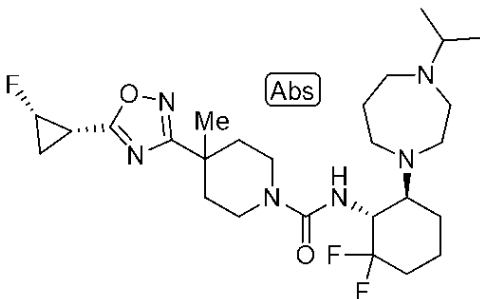
## 【化51】



20

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

## 【化52】



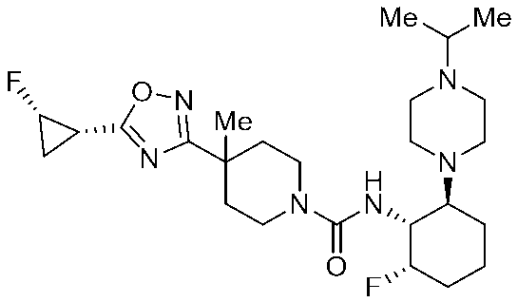
30

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

40

50

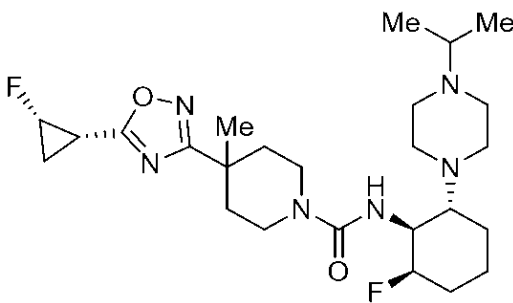
## 【化 5 3】



10

4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - N - { ( 1 S , 2 R , 6 R ) - 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

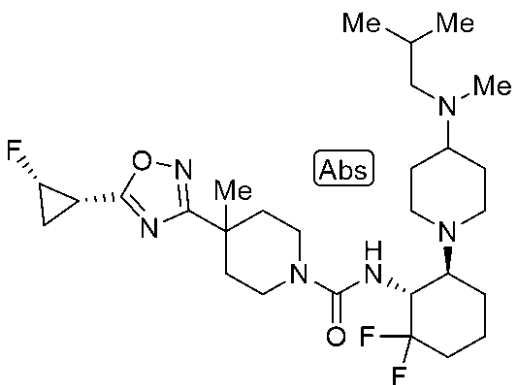
## 【化 5 4】



20

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

## 【化 5 5】



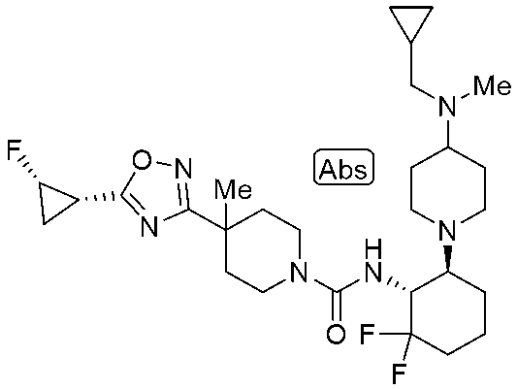
30

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

40

50

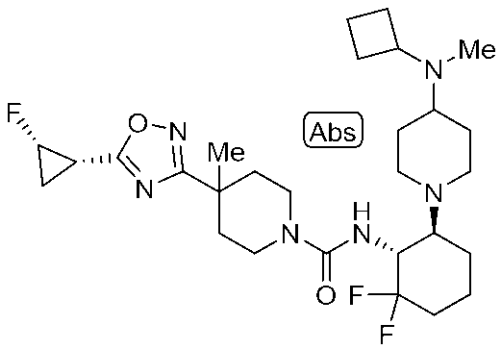
## 【化56】



10

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

## 【化57】

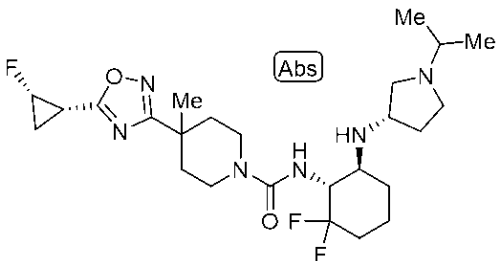


20

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

30

## 【化58】



40

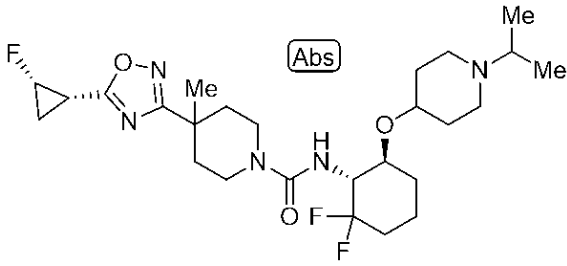
## 【請求項25】

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、請求項1に記載の医薬組成物。

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

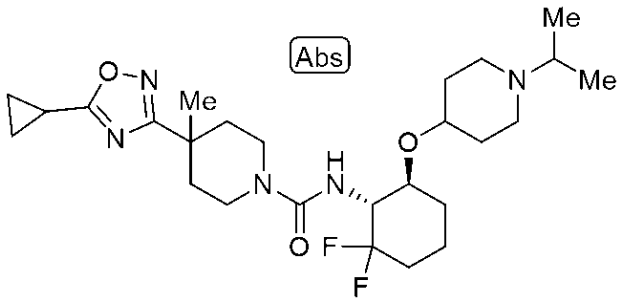
50

## 【化 5 9】



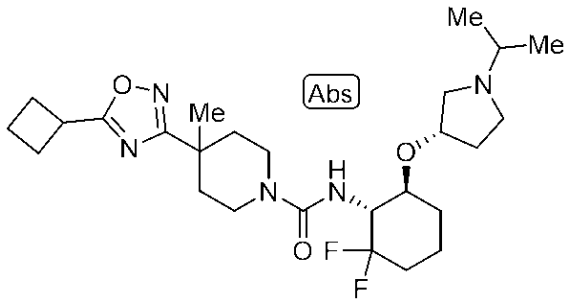
4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 10

## 【化 6 0】



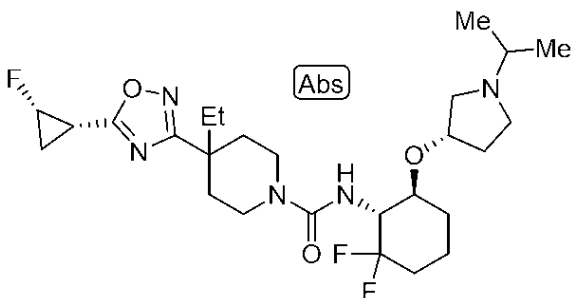
4 - ( 5 - シクロブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 20

## 【化 6 1】



N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - エチル - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド 30

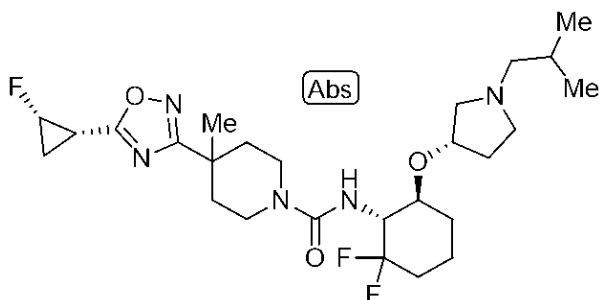
## 【化 6 2】



N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - エチル - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド 40

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

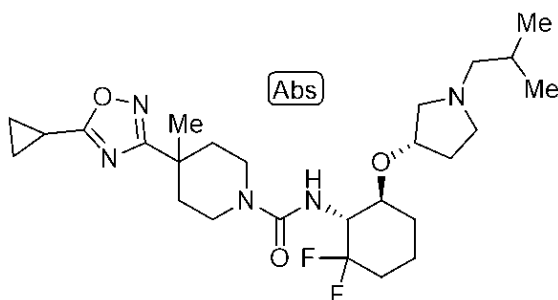
【化 6 3】



10

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

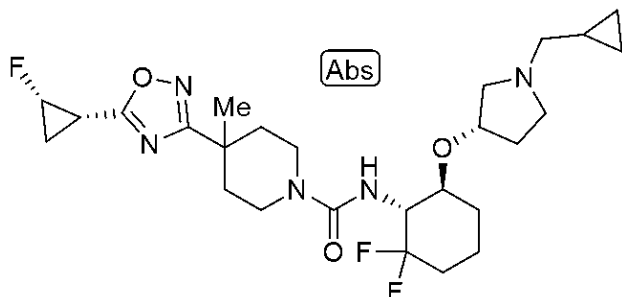
【化 6 4】



20

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

【化 6 5】

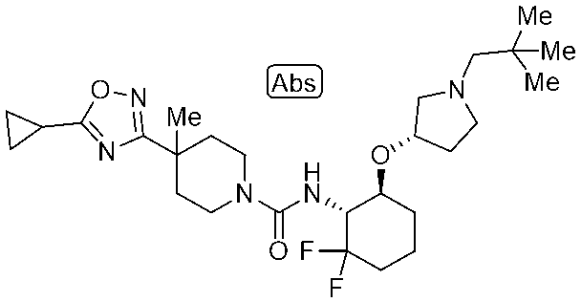


40

4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { [ ( 3 S ) - 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

50

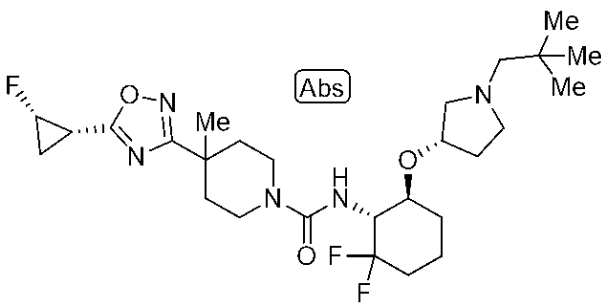
## 【化 6 6】



10

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

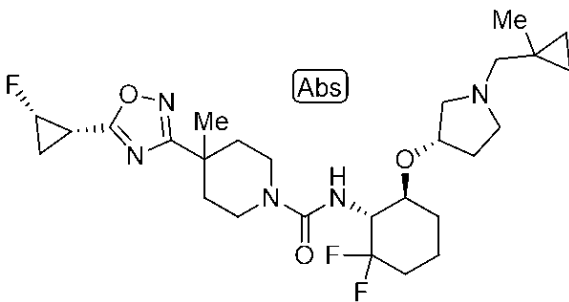
## 【化 6 7】



20

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

## 【化 6 8】



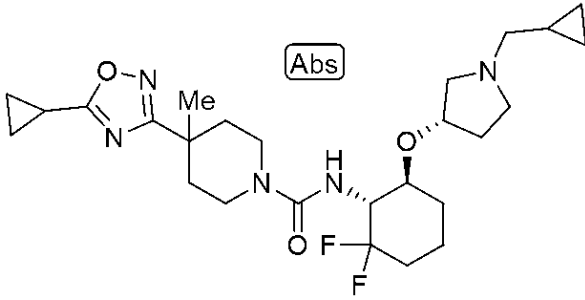
30

N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( シクロプロピルメチル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - ( 5 - 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

40

50

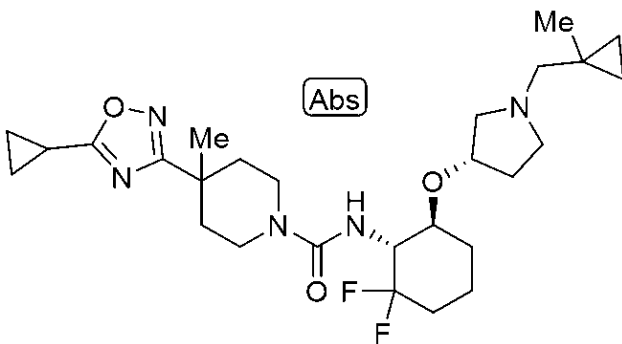
## 【化69】



10

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

## 【化70】

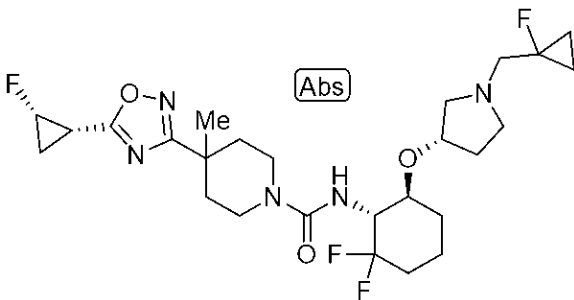


20

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

## 【化71】

30

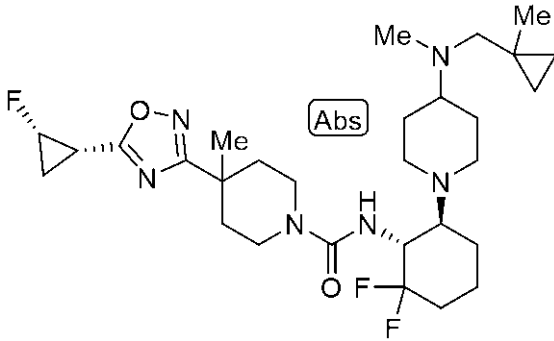


N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - ( 4 - { メチル [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メチル ] アミノ } ピペリジン - 1 - イル ) シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

40

50

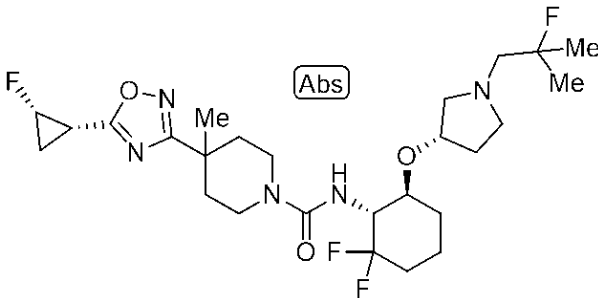
## 【化 7 2】



10

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

## 【化 7 3】



20

## 【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 請求項 2 5 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 2 7】

請求項 1 ~ 請求項 2 5 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、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM 睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、

30

40

50



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

10

20

【請求項 28】

請求項 1～請求項 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。

【請求項 29】

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 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

30

【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）。

40

【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

50

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シ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シ2型受容体の関与が示唆され、さらにオレキシシ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)、オレキシシ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シ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】

10

近年、オレキシシ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】

【特許文献1】国際公開第2017/135306号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】セル、第92巻、573-585頁、1998年(Cell, Vol. 92, 573-585, 1998)

20

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

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

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

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

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

30

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

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、オレキシシ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。

40

【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、オレキシシ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。

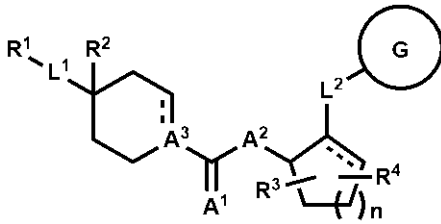
50

【 0 0 1 0 】

[ 項 A 1 ]

式 ( 1 ) :

【 化 1 】



(1)

10

[ 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；

20

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

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

30

$n$  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。

40

【 0 0 1 1 】

[ 項 A 2 ]

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

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

50

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）、 $C_{3-7}$ 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）からなる群から選択される1以上の置換基であり、

10

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）、 $C_{3-7}$ 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A1に記載の医薬組成物。

20

30

【0012】

[項A3]

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

40

$R^1$ 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

50

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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ又はC<sub>3-7</sub>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<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基、5~10員の芳香族複素環基、C<sub>3-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基(該C<sub>6-10</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル又はC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよい)、C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよい)、及びC<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>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が、置換基が複数ある場合、その内の2つがC<sub>1-6</sub>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。

10

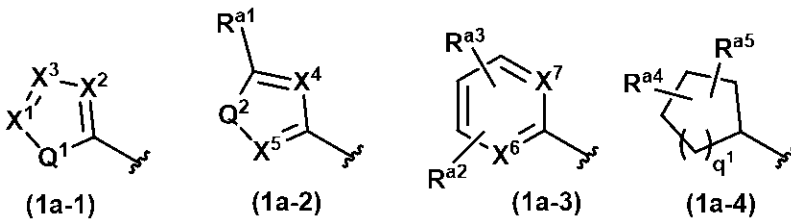
20

【0013】

[項A4]

R<sup>1</sup>が、下記式(1a-1)から(1a-4)：

【化2】



30

[式中、

X<sup>1</sup>~X<sup>7</sup>は各々独立して、窒素原子又はC R<sup>a6</sup>を表し；

Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>は、酸素原子、-N R<sup>a7</sup>-又は硫黄原子を表し；

R<sup>a1</sup>~R<sup>a7</sup>は、各々独立して(C R<sup>a6</sup>が複数存在する場合は、各R<sup>a6</sup>も各々独立して)、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>6-10</sub>芳香族炭素環基(該C<sub>6-10</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、C<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>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<sup>a4</sup>及びR<sup>a5</sup>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<sup>1</sup>及びX<sup>3</sup>がいずれもC R<sup>a6</sup>の場合、R<sup>a6</sup>及びR<sup>a6</sup>と結合する炭素原子は共に、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>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；

40

50

$q^1$  は、1 又は 2 の整数である。]

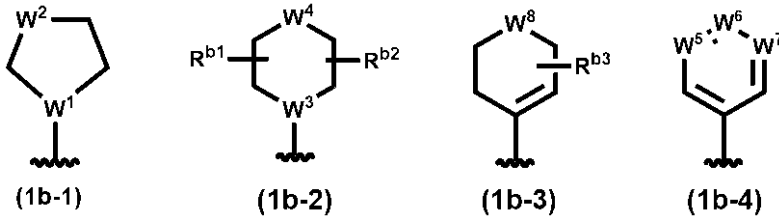
から選択されるいずれか一つである項 A 1 ~ 項 A 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 1 4 】

[ 項 A 5 ]

環 G が、下記 ( 1 b - 1 ) から ( 1 b - 4 ) :

【 化 3 】



10

[ 式中、

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

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

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

20

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]

30

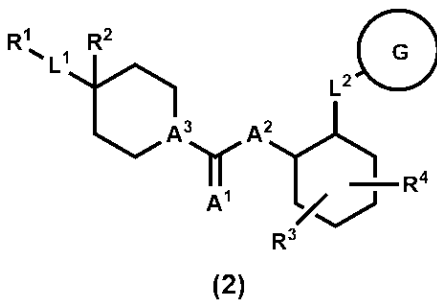
選択されるいずれか一つである項 A 1 ~ 項 A 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 1 5 】

[ 項 A 6 ]

式 ( 2 ) :

【 化 4 】



(2)

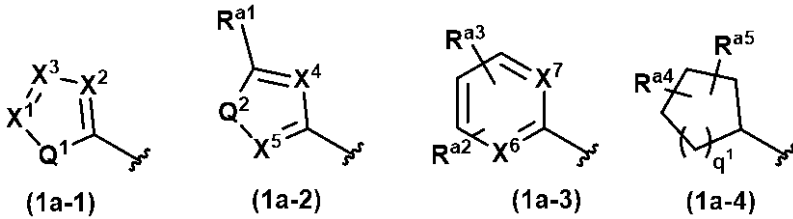
40

[ 式中、

$R^1$  は、下記式 ( 1 a - 1 ) から ( 1 a - 4 ) :

50

## 【化5】



[ 式中、

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

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

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

$q^1$  は、1 又は 2 の整数である。]

から選択されるいずれか一つであり；

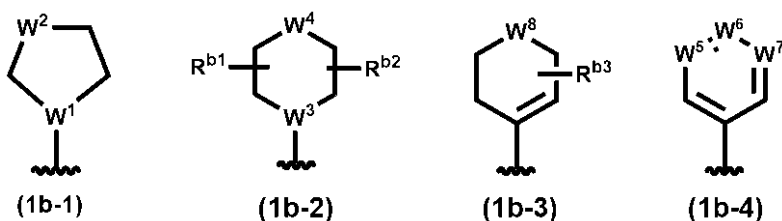
$L^1$  及び  $L^2$  は、各々独立して、単結合、 $-CH_2-$ 、又は酸素原子を表し；

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

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

環 G が、下記 (1b-1) から (1b-4) ；

## 【化6】



[ 式中、

10

20

30

40

50

$W^1$ 、 $W^3$ 、 $W^5$ 、 $W^6$  および  $W^7$  は、各々独立して、窒素原子又は  $CR^{b4}$  を表し；  
 $W^2$ 、 $W^4$  および  $W^8$  は、 $NR^{b5}$ 、酸素原子又は  $CR^{b6}R^{b7}$  を表し；

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

10

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  $A^1 \sim$  項  $A^5$  のいずれかに記載の医薬組成物。

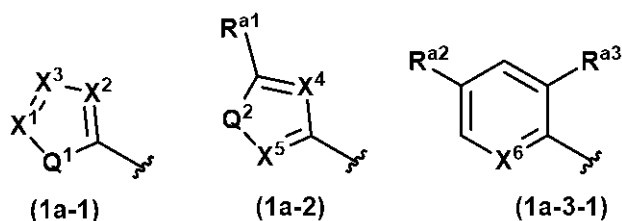
20

【0016】

[項 A 7]

$R^1$  が、以下の式 (1a-1)、(1a-2) 及び (1a-3-1)：

【化 7】



30

[式 (1a-1)、(1a-2) 及び (1a-3-1) 中、

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

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

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

40

50



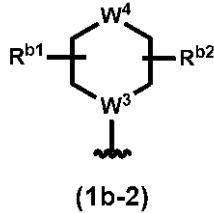
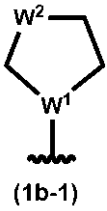
から選択されるいずれか一つである、項 A 6 に記載の医薬組成物。

【 0 0 1 7 】

[ 項 A 8 ]

環 G が、下記 ( 1 b - 1 )、( 1 b - 2 ) 又は ( 1 b - 4 ) :

【 化 8 】



10

[ 式中、

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

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

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

20

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 A 6 又は項 A 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

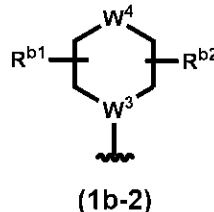
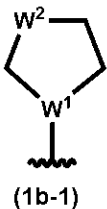
30

【 0 0 1 8 】

[ 項 A 9 ]

環 G が、下記 ( 1 b - 1 ) 又は ( 1 b - 2 ) :

【 化 9 】



40

[ 式中、

$W^1$  および  $W^3$  は、窒素原子又は  $CR^{b4}$  を表し；

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

$R^{b1}$ 、 $R^{b2}$  および  $R^{b4} \sim R^{b7}$  は、各々独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{6-10}$  芳香族炭素環基 (該  $C_{6-10}$  芳香族炭素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい)、 $C_{3-7}$  シ

50

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。]

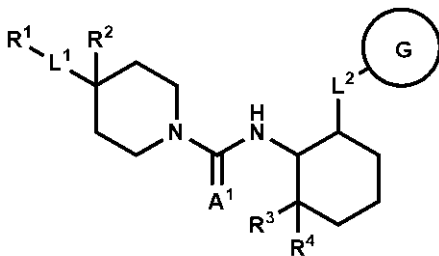
で表される、項A6～項A8のいずれかに記載の医薬組成物。

【0019】

[項A10]

式(3)：

【化10】

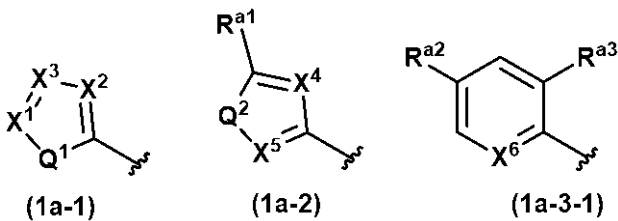


(3)

[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、

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

$Q^1$ 及び $Q^2$ は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

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

で表され；

$L^1$ 及び $L^2$ は、各々独立して、単結合又は酸素原子を表し；

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

$R^3$ 及び $R^4$ は、各々独立して、ハロゲン原子を表し；

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

10

20

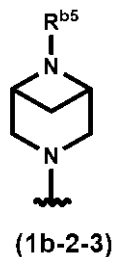
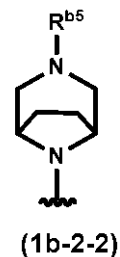
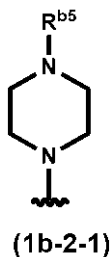
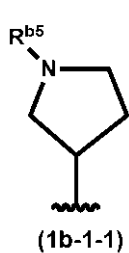
30

40

50

- 3 ) :

【化 1 2】



10

(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る)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る)、 $C_{3-7}$ シクロアルキル(該シクロアルキルは1または2以上の同一又は異なるハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$ アルキル、又は $C_{1-4}$ アルコキシで置換されている)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る)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。

20

【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る $C_{1-4}$ 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。

30

【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る)を表す項A10～項A12のいずれかに記載の医薬組成物。

【0024】

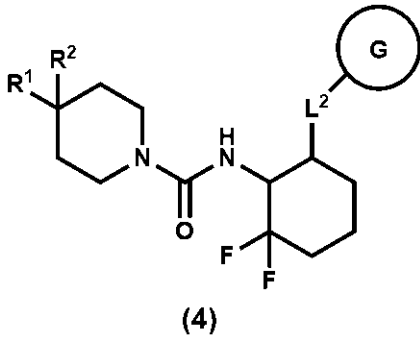
[項A15]

式(4)：

40

50

## 【化 1 3】

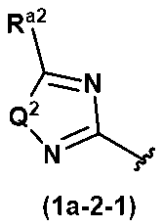


10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、以下の式 ( 1 a - 2 - 1 ) :

## 【化 1 4】



20

( 式 ( 1 a - 2 - 1 ) 中、

Q<sup>2</sup> は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

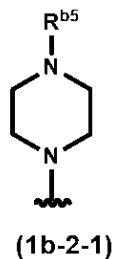
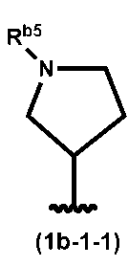
R<sup>a2</sup> は、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル基 ( 該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい ) 又はシクロアルコキシ基 ( 該シクロアルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい ) を表す。 )

で表され；

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキルを表し；

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

## 【化 1 5】



40

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

R<sup>b5</sup> は、C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキルで置換されていてもよい ) を表す。 )

を表し；

L<sup>2</sup> は単結合又は酸素原子を表す。 ]

で表される、項 A 1 ~ 項 A 1 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【 0 0 2 5】

[ 項 A 1 6 ]

R<sup>a2</sup> 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<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル基であり、かつ R<sup>2</sup> がメチル基である項 A 1 5 に記載の医薬組成物。

50

【 0 0 2 6 】

[ 項 A 1 7 ]

R<sup>a 2</sup> 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<sup>2</sup> がメチル基である項 A 1 5 または項 A 1 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 2 7 】

[ 項 A 1 8 ]

環 G が上記式 ( 1 b - 2 - 1 ) であり、かつ R<sup>b 8</sup> がイソプロピル基である項 A 1 5 ~ 項 A 1 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 2 8 】

[ 項 A 1 9 ]

環 G が上記式 ( 1 b - 1 - 1 ) であり、R<sup>b 5</sup> がイソプロピル基であり、かつ L<sup>2</sup> が酸素原子である項 A 1 5 ~ 項 A 1 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 2 9 】

[ 項 A 2 0 ]

Q<sup>2</sup> が酸素原子である項 A 1 5 ~ 項 A 1 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

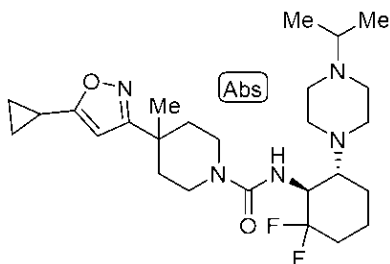
【 0 0 3 0 】

[ 項 A 2 1 ]

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 A 1 に記載の医薬組成物。

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

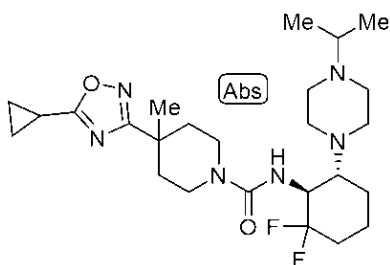
【 化 1 6 】



30

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

【 化 1 7 】

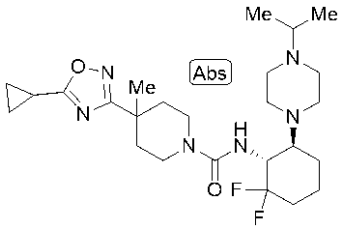


40

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

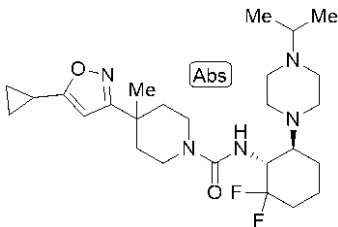
50

## 【化 1 8】



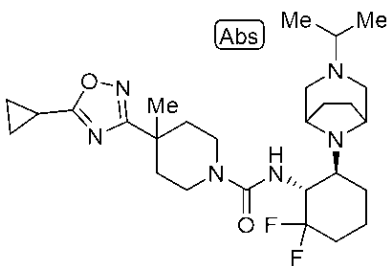
実施例 25 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 10

## 【化 1 9】



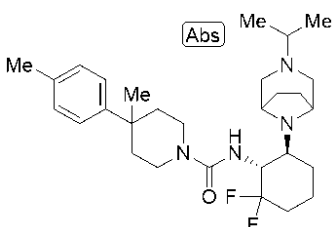
実施例 62 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 20

## 【化 2 0】



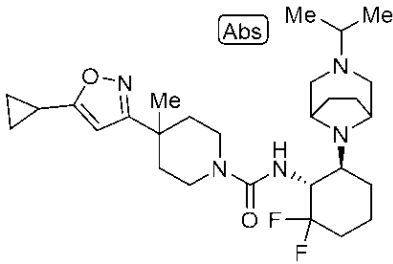
実施例 63 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

## 【化 2 1】



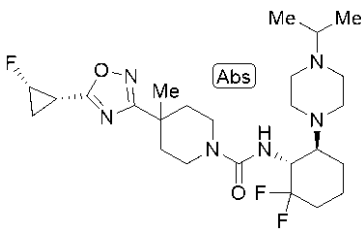
実施例 65 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 40

## 【化 2 2】



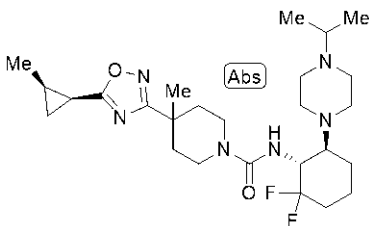
実施例 66 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

## 【化 2 3】



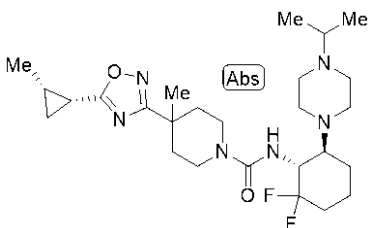
実施例 68 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - メチルシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド

## 【化 2 4】



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

## 【化 2 5】



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

10

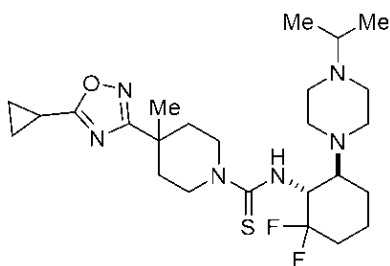
20

30

40

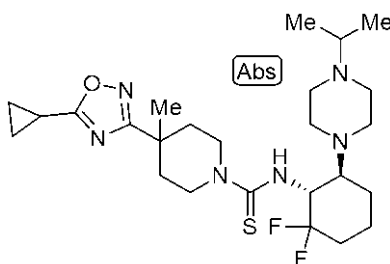
50

## 【化 2 6】



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 - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボチオアミド。 10

## 【化 2 7】



20

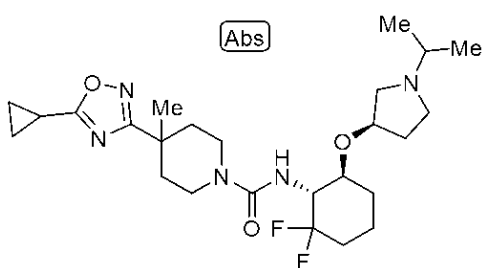
## 【 0 0 3 1】

## [ 項 A 2 2 ]

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 A 1 に記載の医薬組成物。

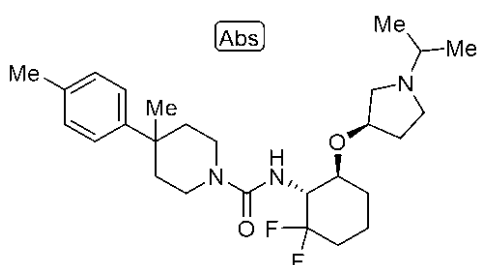
実施例 64 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 R ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 30

## 【化 2 8】



実施例 67 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 R ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド 40

## 【化 2 9】

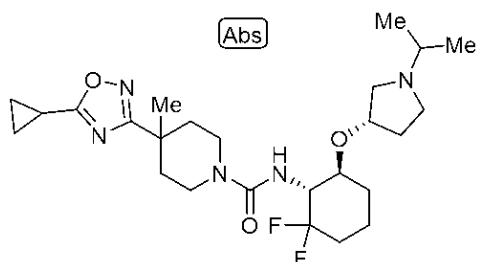


50



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

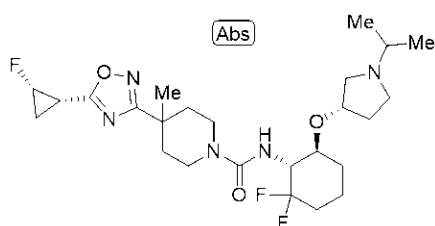
【化 3 0】



10

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

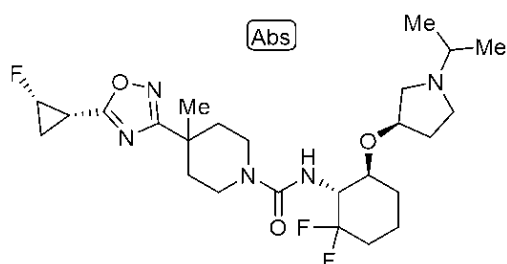
【化 3 1】



20

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

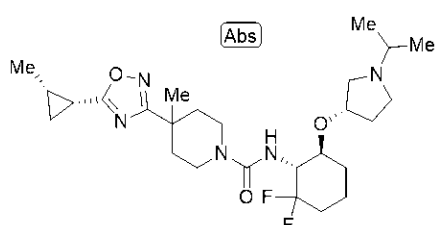
【化 3 2】



30

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

【化 3 3】

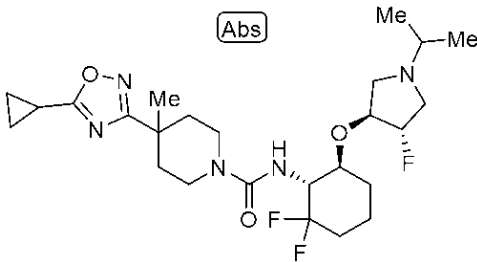


40

50

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

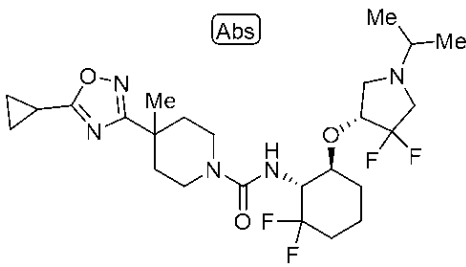
【化 3 4】



10

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

【化 3 5】



20

【 0 0 3 2 】

[ 項 A 2 3 ]

項 A 1 ~ 項 A 2 2 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。

30

【 0 0 3 3 】

[ 項 A 2 4 ]

項 A 1 ~ 項 A 2 2 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、ラスマッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM 睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、

40

50

胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群 X、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器 / 泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性 I 障害、双極性 II 障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞蹈病、ミオクロヌス、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。

10

20

【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。

30

【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。

40

【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】

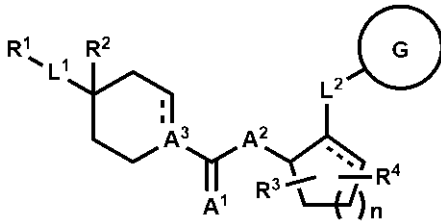
本発明はまた、以下も提供する。

【0038】

[項1]

式(1)：

## 【化 3 6】



(1)

10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、置換されていてもよい C<sub>6</sub> - 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<sub>3</sub> - 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<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> 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<sub>1</sub> - 4 アルキルで置換されていてもよい）、- NR<sup>8</sup> -、- C(=O) -、- O C(=O) -、- SO -、- SO<sub>2</sub> -、- S -、又は酸素原子を表し；

R<sup>2</sup> 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<sub>1</sub> - 4 アルキルを表し；

また L<sup>1</sup> が単結合の場合、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> 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<sub>3</sub> - 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；

20

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、- (C=O) NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、カルボキシ基、- (C=O) O - R<sup>7</sup>、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルコキシを表し、また R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> 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<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が環上の別の炭素原子に結合する場合、互いに C<sub>1</sub> - 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<sup>5</sup> ~ R<sup>7</sup> 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<sub>1</sub> - 4 アルキルを表し；

30

R<sup>8</sup> は、各々独立して、水素原子又は置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 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<sub>6</sub> - 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<sub>3</sub> - 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<sup>1</sup> は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

A<sup>2</sup> は、酸素原子又は - NR<sup>8</sup> - を表し；

A<sup>3</sup> 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。

40

## 【0039】

[ 項 2 ]

R<sup>2</sup> ~ R<sup>8</sup> における「置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>6</sub> - 10 芳香族炭素環基、または C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルであり、「置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキル、または C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルであり、

R<sup>1</sup> の C<sub>6</sub> - 10 芳香族炭素環基、5 ~ 10 員の芳香族複素環基、C<sub>3</sub> - 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

50

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]

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

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

- 4 アルコキシ又は C<sub>3</sub>-7 シクロアルキルで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、C<sub>1</sub>-4 アルコキシ又は C<sub>3</sub>-7 シクロアルキルで置換されていてもよい)、シアノ、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、又は C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、C<sub>1</sub>-4 アルコキシ又は C<sub>3</sub>-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<sub>6</sub>-10 芳香族炭素環基、5 ~ 10 員の芳香族複素環基、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>6</sub>-10 芳香族炭素環基 (該 C<sub>6</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル又は C<sub>1</sub>-4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキルで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、又は C<sub>1</sub>-4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-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<sub>3</sub>-7 シクロアルキルで置換されていてもよい)、及び C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、又は C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-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 2 環式構造を形成してもよい、

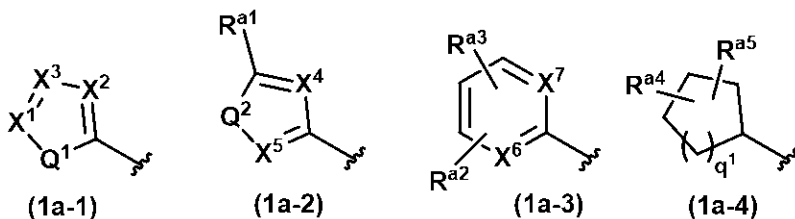
項 1 又は項 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

【0041】

[項 4]

R<sup>1</sup> が、下記式 (1a-1) から (1a-4) :

【化 37】



[式中、

X<sup>1</sup> ~ X<sup>7</sup> は各々独立して、窒素原子又は C R<sup>a6</sup> を表し ;

Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> は、酸素原子、- N R<sup>a7</sup> - 又は硫黄原子を表し ;

R<sup>a1</sup> ~ R<sup>a7</sup> は、各々独立して (C R<sup>a6</sup> が複数存在する場合は、各 R<sup>a6</sup> も各々独立して)、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>6</sub>-10 芳香族炭素環基 (該 C<sub>6</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、又は C<sub>1</sub>-4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、又は C<sub>1</sub>-4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、又は C<sub>1</sub>-4 アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4 アルキル、又は C<sub>1</sub>-4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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):

10

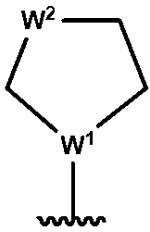
20

30

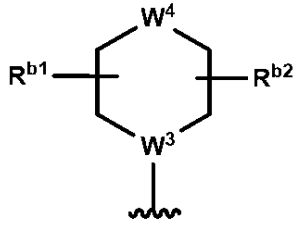
40

50

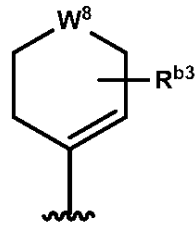
【化 3 8】



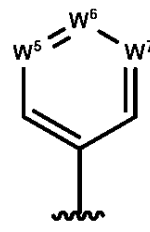
(1b-1)



(1b-2)

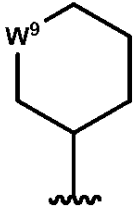


(1b-3)

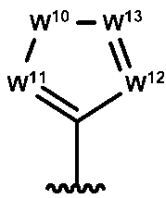


(1b-4)

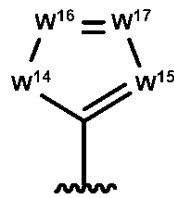
10



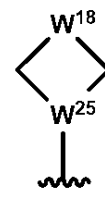
(1b-5)



(1b-6)

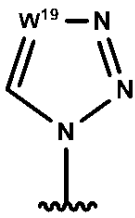


(1b-7)

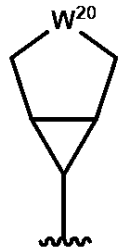


(1b-8)

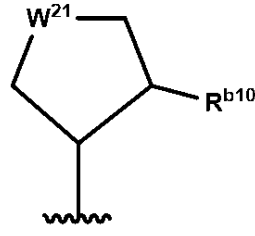
20



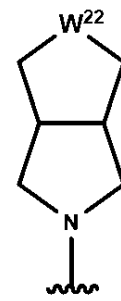
(1b-9)



(1b-10)

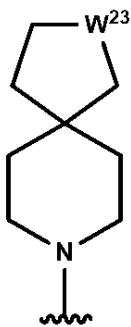


(1b-11)

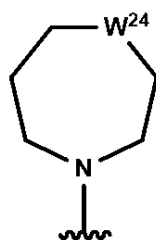


(1b-12)

30



(1b-13)



(1b-14)

40

[ 式中、

W<sup>1</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>5</sup>、W<sup>6</sup>、W<sup>7</sup>、W<sup>11</sup>、W<sup>12</sup>、W<sup>13</sup>、W<sup>15</sup>、W<sup>16</sup>、W<sup>17</sup>、W<sup>19</sup>、およびW<sup>25</sup>は、各々独立して、窒素原子又はCR<sup>b4</sup>を表し；

W<sup>2</sup>、W<sup>4</sup>、W<sup>8</sup>、W<sup>9</sup>、W<sup>10</sup>、W<sup>14</sup>、W<sup>18</sup>、W<sup>20</sup>、W<sup>21</sup>、W<sup>22</sup>、W<sup>23</sup>、およびW<sup>24</sup>は、NR<sup>b5</sup>、酸素原子又はCR<sup>b6</sup>R<sup>b7</sup>を表し；

R<sup>b1</sup>～R<sup>b7</sup>は、各々独立して（CR<sup>b4</sup>が複数存在する場合は、各R<sup>b4</sup>も各々独立して）、水素原子、-N(R<sup>b8</sup>)R<sup>b9</sup>、C<sub>1-6</sub>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<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよ

50



く、該 C<sub>1</sub> - 4 アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい) 又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>6</sub> - 10 芳香族炭素環基 (該 C<sub>6</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい)、5 ~ 10 員の芳香族複素環基 (該芳香族複素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキルで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい)、又は C<sub>3</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい) を表し、R<sup>b1</sup> 及び R<sup>b2</sup> 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<sup>b1</sup> および R<sup>b2</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキレンを介して結合して、縮合環、スピロ環、又は架橋環のうち化学的に可能な任意の二環式構造を形成してもよく;

R<sup>b8</sup> および R<sup>b9</sup> は、各々独立して、水素原子、C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキルで置換されていてもよく、該 C<sub>1</sub> - 4 アルキルはハロゲン原子で置換されていてもよい)、又は 5 ~ 10 員の芳香族複素環基で置換されていてもよく)、C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキルで置換されていてもよい)、5 ~ 10 員の芳香族複素環基 (該芳香族複素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい)、又は C<sub>3</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい) を表し、

ここで、R<sup>b8</sup> および R<sup>b9</sup> 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]

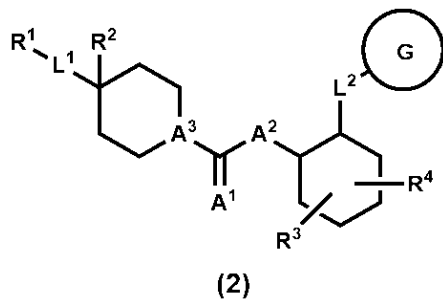
選択されるいずれか一つである項 1 ~ 項 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【0043】

[ 項 6 ]

式 (2) :

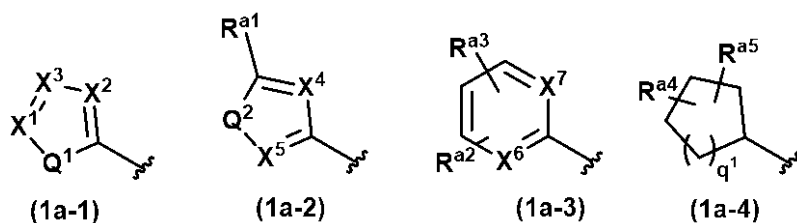
【化 39】



[ 式中、

R<sup>1</sup> は、下記式 (1a-1) から (1a-4) :

【化 40】



[ 式中、

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

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

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

10

$q^1$  は、1 又は 2 の整数である。]

20

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；

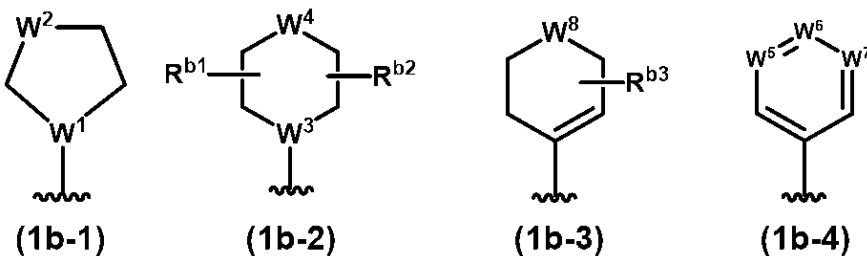
$R^2$  は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ、又は置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルを表し；

$R^3$  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；

30

環 G が、下記 (1b-1) から (1b-4)：

【化 4 1】



40

[ 式中、

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

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

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

50

(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<sub>1</sub>-4アルキルで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、又はC<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)を表し、R<sup>b1</sup>及びR<sup>b2</sup>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<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>は、C<sub>1</sub>-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<sup>1</sup>は、酸素原子又は硫黄原子を表し;

A<sup>2</sup>は、酸素原子又は-NH-を表し;

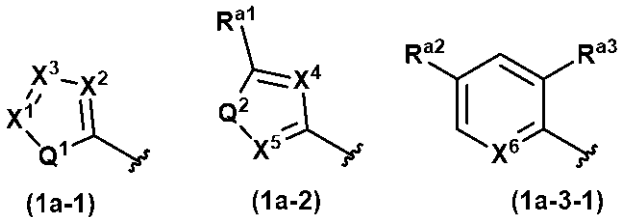
A<sup>3</sup>は、-CH-、窒素原子又は炭素原子で表される項1~項5のいずれかに記載の医薬組成物。

【0044】

[項7]

R<sup>1</sup>が、以下の式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1):

【化42】



[式(1a-1)、(1a-2)及び(1a-3-1)中、

X<sup>1</sup>~X<sup>6</sup>は各々独立して、窒素原子又はCR<sup>a6</sup>を表し;

Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>は、酸素原子、-NR<sup>a7</sup>-又は硫黄原子を表し;

R<sup>a1</sup>~R<sup>a3</sup>、R<sup>a6</sup>及びR<sup>a7</sup>は、各々が独立して(CR<sup>a6</sup>が複数存在する場合は、各R<sup>a6</sup>も各々が独立して)、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>6</sub>-10芳香族炭素環基(該C<sub>6</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、シアノ、C<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、又はC<sub>1</sub>-4アルコキシで置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>-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<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-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<sup>1</sup>及びX<sup>3</sup>がいずれもCR<sup>a6</sup>の場合、R<sup>a6</sup>及びR<sup>a6</sup>と結合する炭素原子は共に、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>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):

10

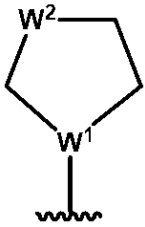
20

30

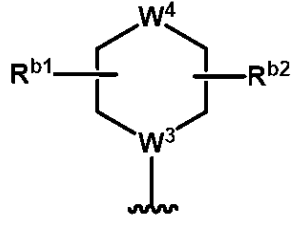
40

50

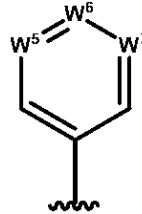
【化 4 3】



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

10

[ 式中、

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

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

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

20

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。]

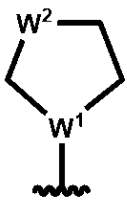
で表される、項 6 又は項 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【0046】

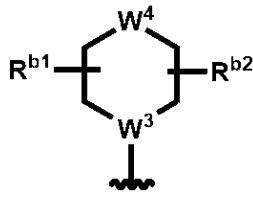
[ 項 9 ]

環 G が、下記 (1b-1) 又は (1b-2)：

【化 4 4】



(1b-1)



(1b-2)

30

40

[ 式中、

$W^1$  および  $W^3$  は、窒素原子又は  $CR^{b4}$  を表し；

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

$R^{b1}$ 、 $R^{b2}$  および  $R^{b4} \sim R^{b7}$  は、各々独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{6-10}$  芳香族炭素環基 (該  $C_{6-10}$  芳香族炭素環基は 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル、又は  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (該アルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルキルで置換されていてもよい)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、 $C_{1-4}$

50

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

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

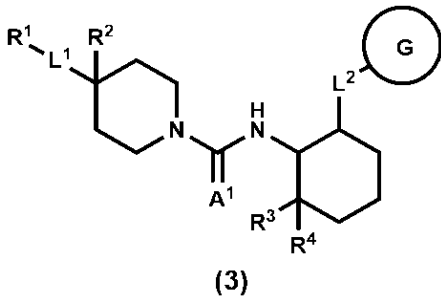
で表される、項 6 ~ 項 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【0047】

[項10]

式(3):

【化45】



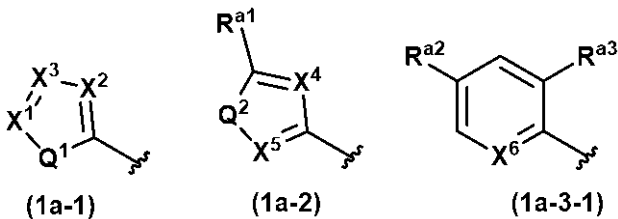
10

20

[式中、

$R^1$  は、以下の式 (1a-1)、(1a-2) 又は (1a-3-1) :

【化46】



30

(式 (1a-1)、(1a-2) 及び (1a-3-1) 中、

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

$Q^1$  及び  $Q^2$  は、酸素原子又は硫黄原子を表し;

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

40

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;

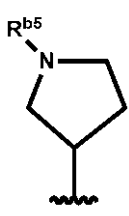
$R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、又は  $C_{1-4}$  アルキル (該アルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい) を表し;

$R^3$  及び  $R^4$  は、各々独立して、ハロゲン原子を表し;

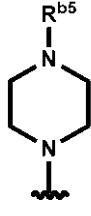
環 G は、以下の式 (1b-1)、(1b-2-1)、(1b-2-2) 又は (1b-2-3) :

50

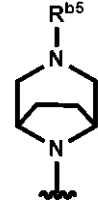
## 【化 4 7】



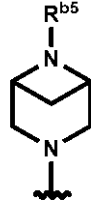
(1b-1-1)



(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)：

10

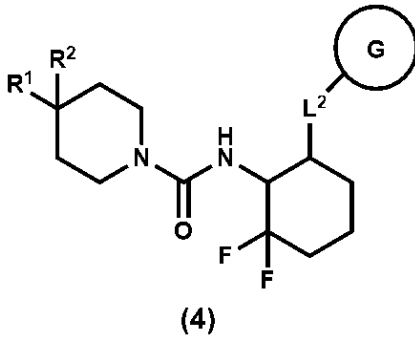
20

30

40

50

【化 4 8】

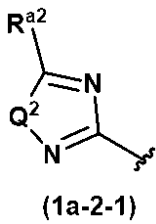


10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、以下の式 ( 1 a - 2 - 1 ) :

【化 4 9】



20

( 式 ( 1 a - 2 - 1 ) 中、

Q<sup>2</sup> は、酸素原子又は硫黄原子を表し；

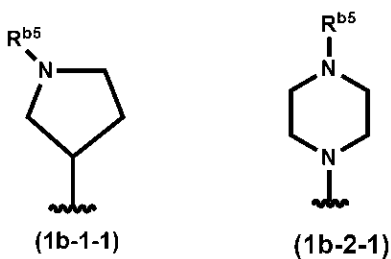
R<sup>a2</sup> は、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル基 ( 該シクロアルキルは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい ) 又はシクロアルコキシ基 ( 該シクロアルコキシは 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、又は C<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい ) を表す。 )

で表され；

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキルを表し；

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

【化 5 0】



40

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

R<sup>b5</sup> は、C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよい ) を表す。 )

を表し；

L<sup>2</sup> は単結合又は酸素原子を表す。 ]

で表される、項 1 ~ 項 1 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 5 3】

[ 項 1 6 ]

R<sup>a2</sup> 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<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル基であり、かつ R<sup>2</sup> がメチル基である項 1 5 に記載の医薬組成物。

50

【 0 0 5 4 】

[ 項 1 7 ]

$R^{a2}$  が 1 または 2 以上の同一又は異なるハロゲンで置換されていてもよいシクロプロピル基であり、かつ  $R^2$  がメチル基である項 1 5 または項 1 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 5 5 】

[ 項 1 8 ]

環 G が上記式 ( 1 b - 2 - 1 ) であり、かつ  $R^{b5}$  がイソプロピル基である項 1 5 ~ 項 1 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 5 6 】

[ 項 1 9 ]

環 G が上記式 ( 1 b - 1 - 1 ) であり、かつ  $R^{b5}$  がイソブチル基である項 1 5 ~ 項 1 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 5 7 】

[ 項 2 0 ]

環 G が上記式 ( 1 b - 1 - 1 ) であり、 $R^{b5}$  がイソプロピル基であり、かつ  $L^2$  が酸素原子である項 1 5 ~ 項 1 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 5 8 】

[ 項 2 1 ]

$Q^2$  が酸素原子である項 1 5 ~ 項 2 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

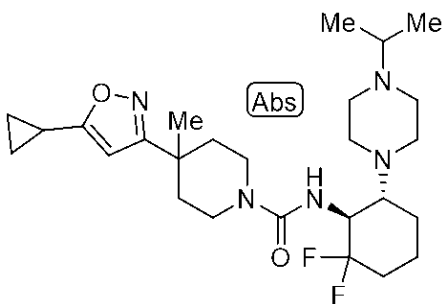
【 0 0 5 9 】

[ 項 2 2 ]

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

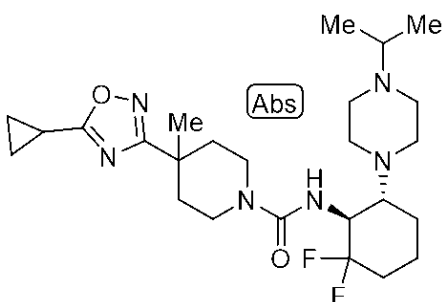
【 化 5 1 】



30

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

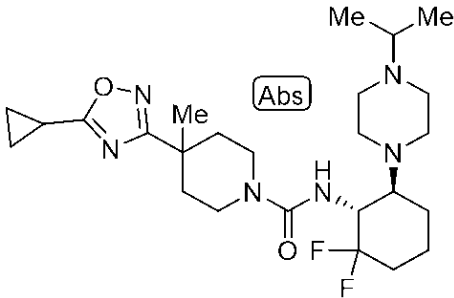
【 化 5 2 】



50

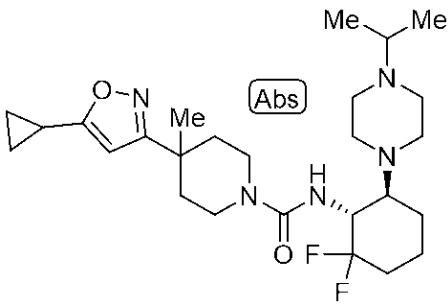


実施例 24 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド  
【化 5 3】



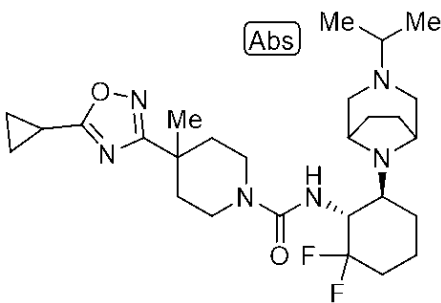
10

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



20

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



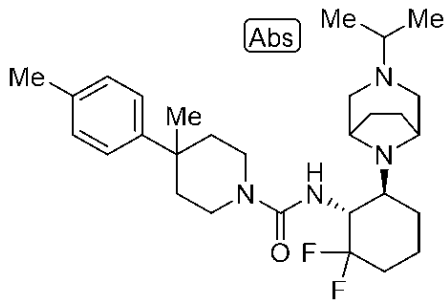
30

40

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

50

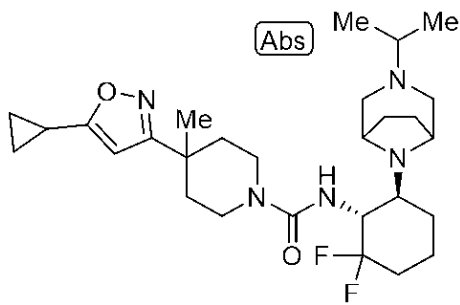
## 【化 5 6】



10

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

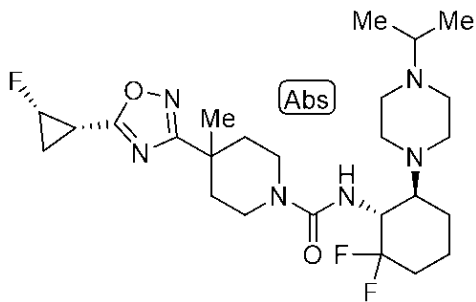
## 【化 5 7】



20

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

## 【化 5 8】



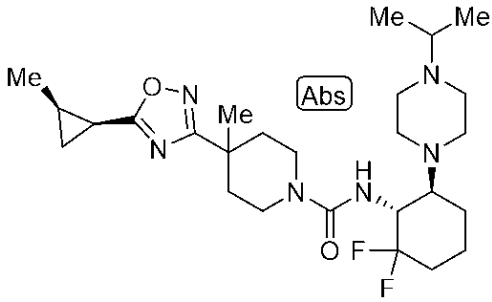
30

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

40

50

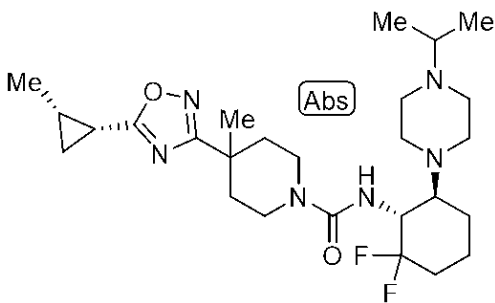
## 【化 5 9】



10

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

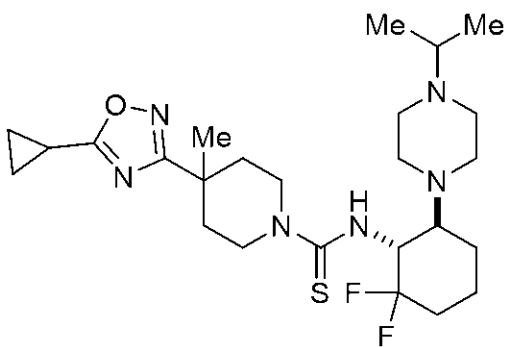
## 【化 6 0】



20

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

## 【化 6 1】



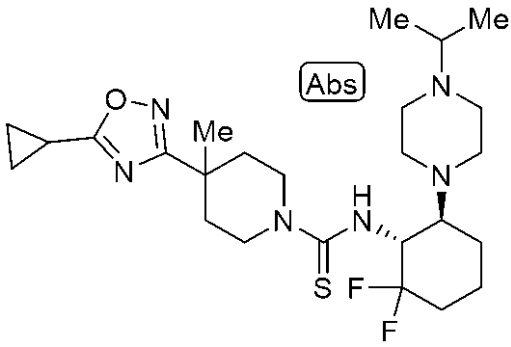
30

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

40

50

## 【化 6 2】



10

## 【 0 0 6 0】

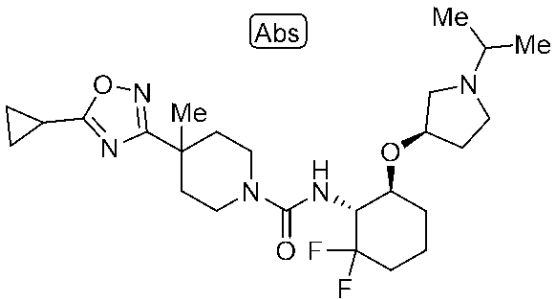
## [ 項 2 3 ]

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

20

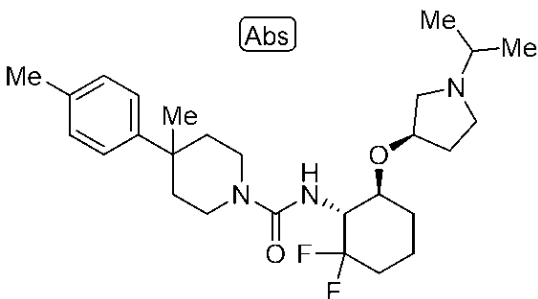
## 【化 6 3】



30

実施例 6 7 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 R ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

## 【化 6 4】

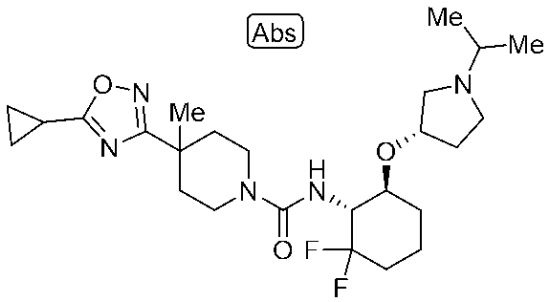


40

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

50

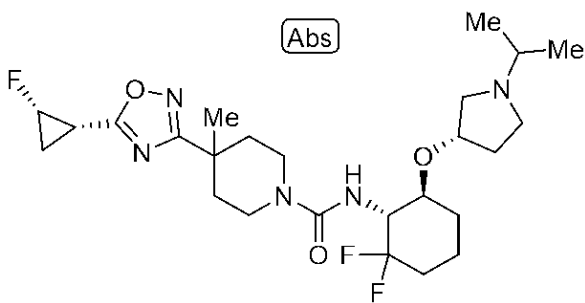
## 【化 6 5】



10

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

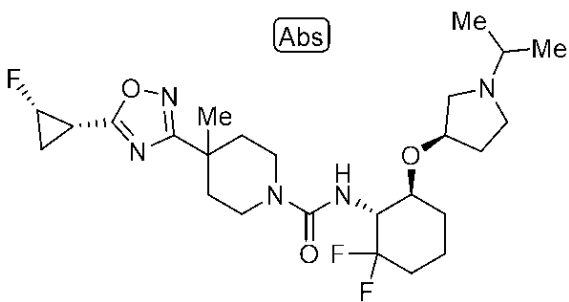
## 【化 6 6】



20

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

## 【化 6 7】



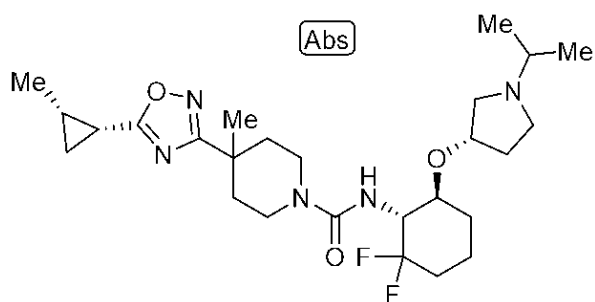
30

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

40

50

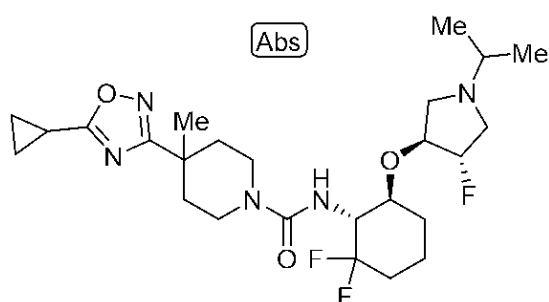
## 【化68】



10

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

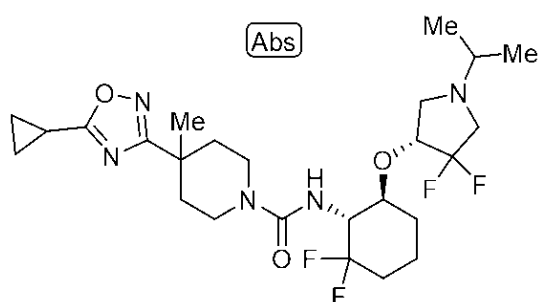
## 【化69】



20

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】



30

## 【0061】

## [項24]

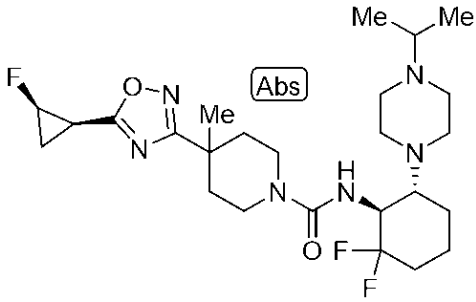
式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩が、以下の化合物名称又は構造式で表されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩である、項1に記載の医薬組成物。

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

40

50

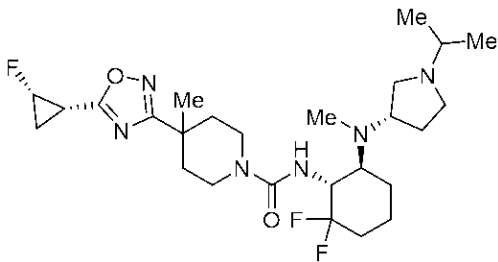
## 【化 7 1】



10

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

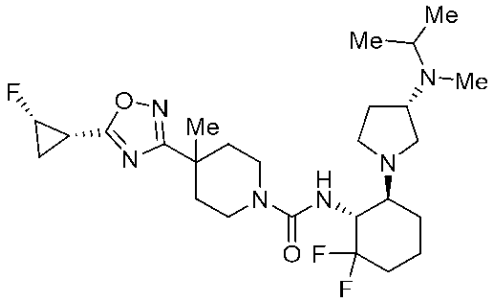
## 【化 7 2】



20

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

## 【化 7 3】

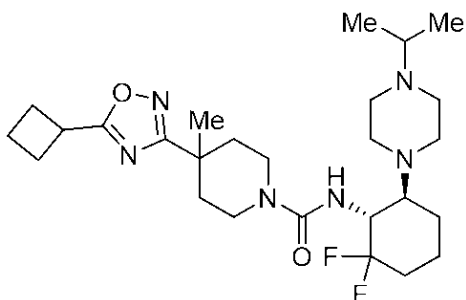


30

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

40

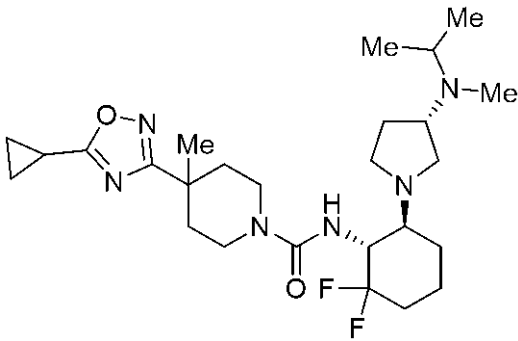
## 【化 7 4】



50

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

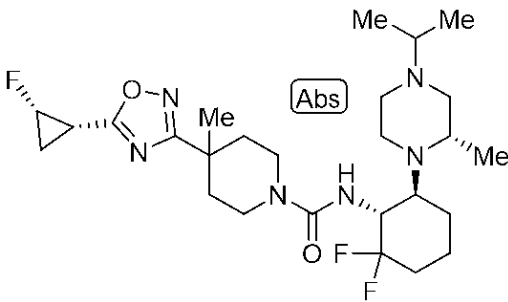
【化 7 5】



10

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

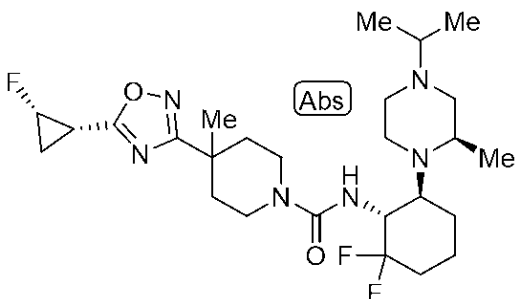
【化 7 6】



20

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

【化 7 7】



30

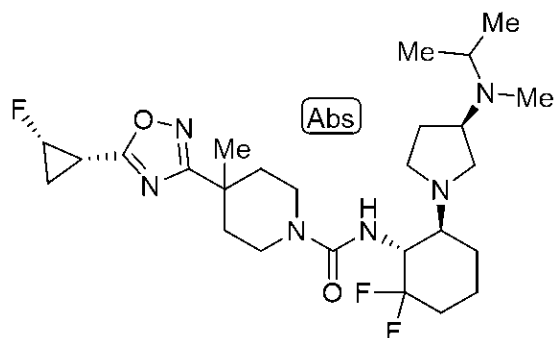
40

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

50



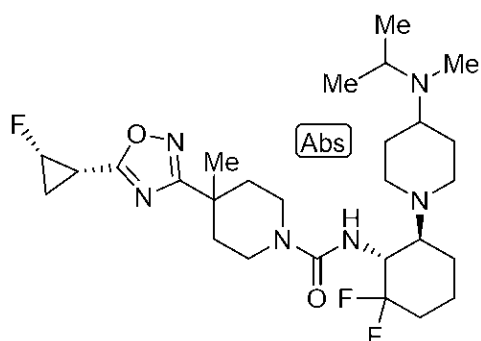
## 【化 7 8】



10

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

## 【化 7 9】

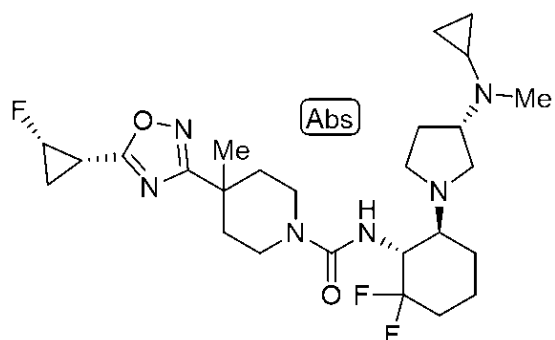


20

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

30

## 【化 8 0】

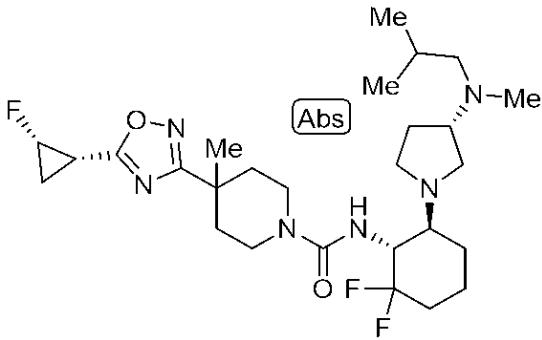


40

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

50

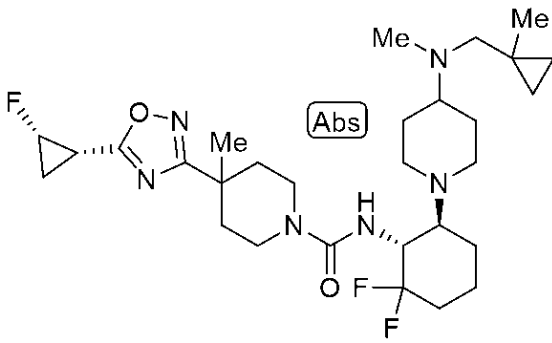
## 【化 8 1】



10

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

## 【化 8 2】

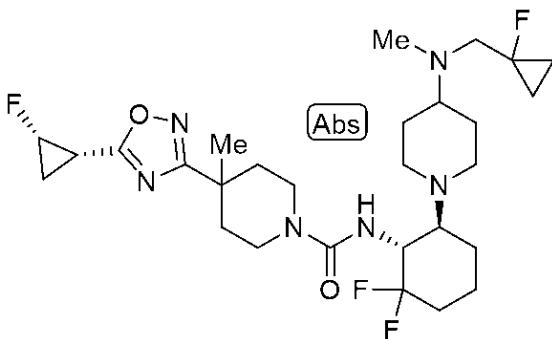


20

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

30

## 【化 8 3】

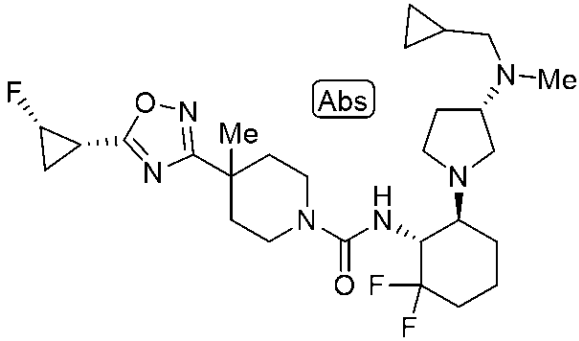


40

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

50

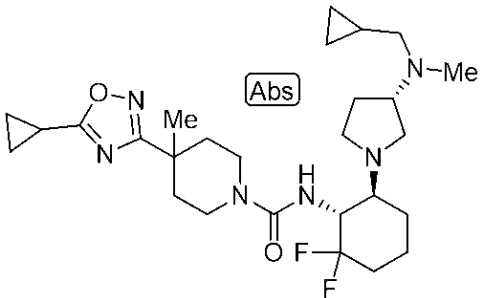
## 【化 8 4】



10

実施例 138 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 3 S ) - 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

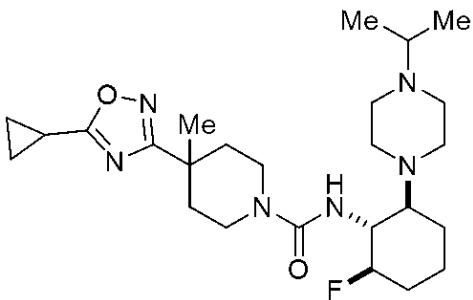
## 【化 8 5】



20

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

## 【化 8 6】



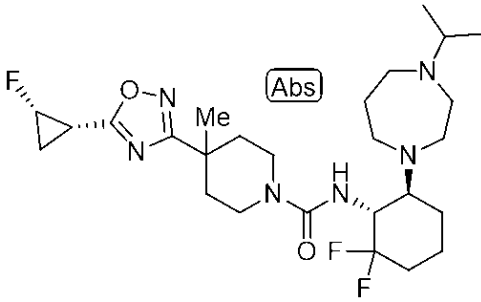
30

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

40

50

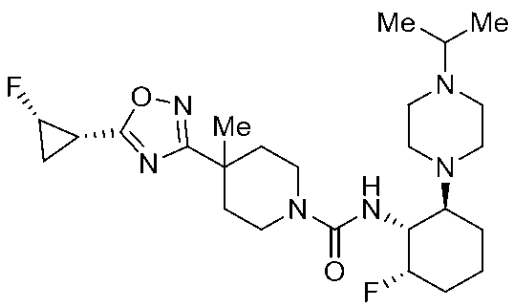
## 【化 8 7】



10

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

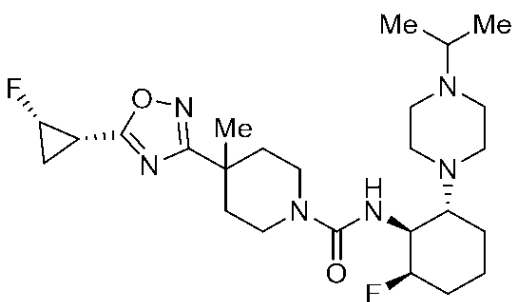
## 【化 8 8】



20

実施例 156 - B : 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - N - { ( 1 S , 2 R , 6 R ) - 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 8 9】



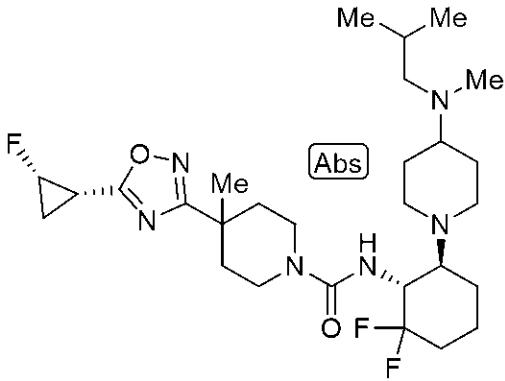
30

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

40

50

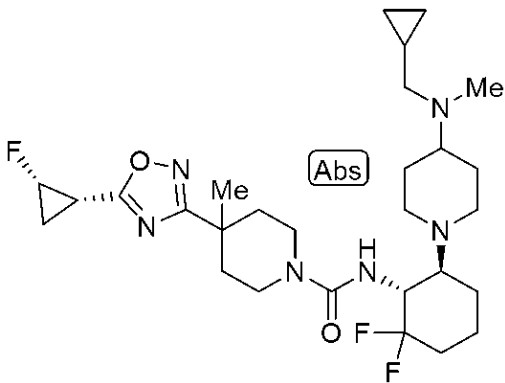
## 【化 9 0】



10

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

## 【化 9 1】

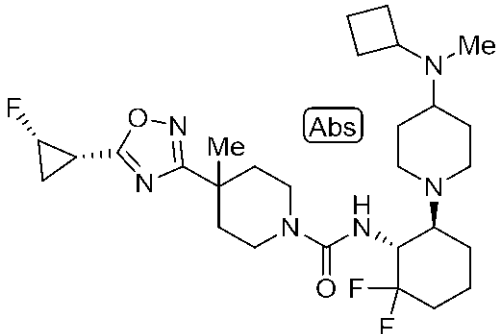


20

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

30

## 【化 9 2】

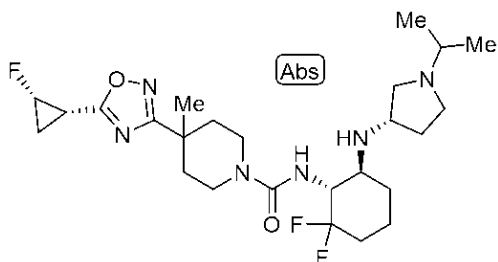


40

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

50

## 【化 9 3】



## 【 0 0 6 2 】

10

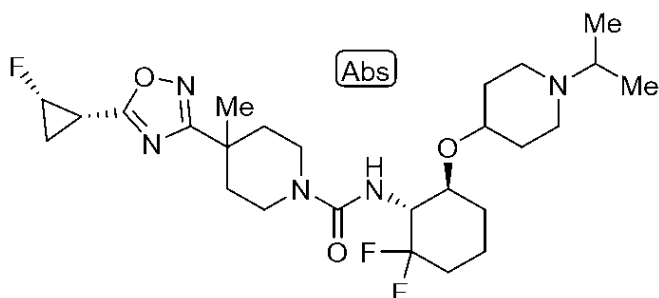
## [ 項 2 5 ]

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

## 【化 9 4】

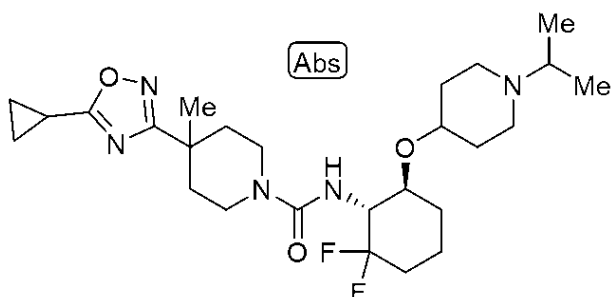
20



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

30

## 【化 9 5】

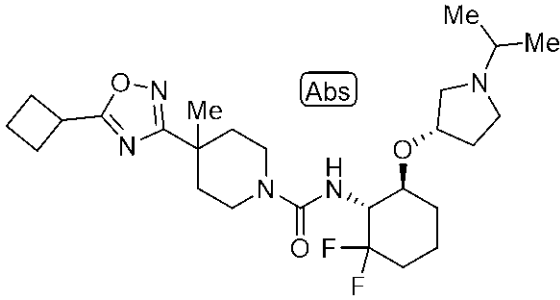


40

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

50

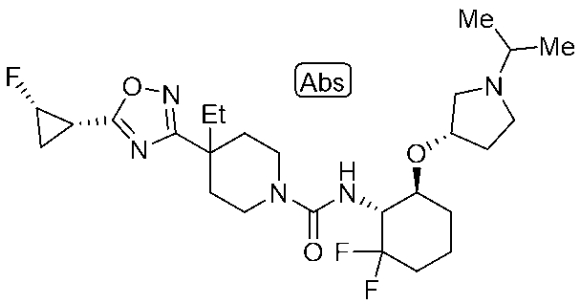
## 【化 9 6】



10

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

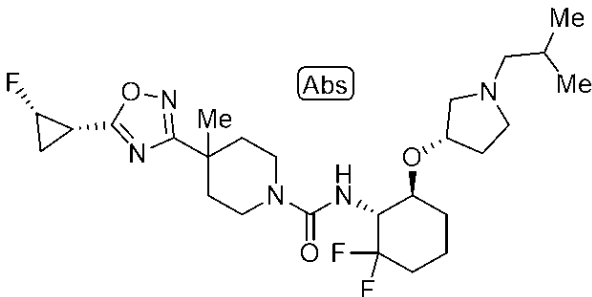
## 【化 9 7】



20

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

## 【化 9 8】



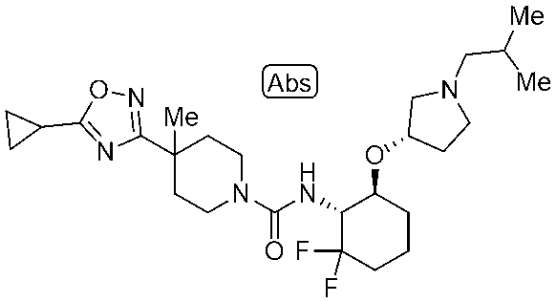
30

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

40

50

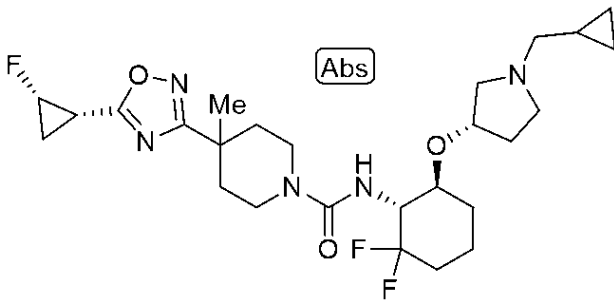
## 【化 99】



10

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

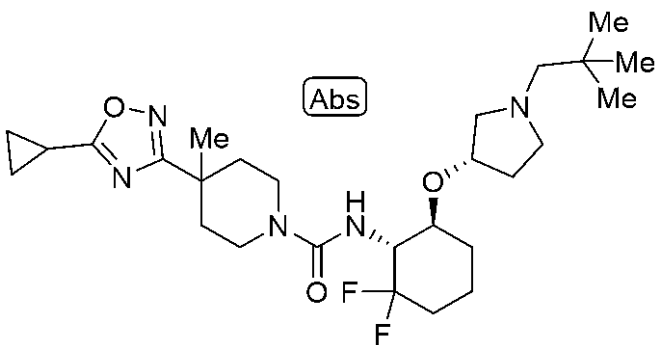
## 【化 100】



20

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 - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { [ ( 3 S ) - 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】



30

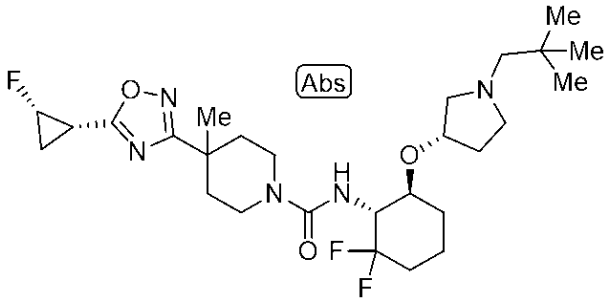
実施例 120 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

40

50



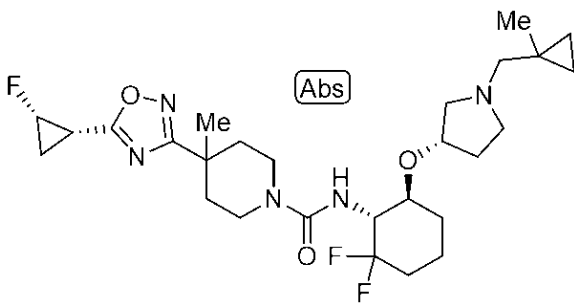
## 【化102】



10

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

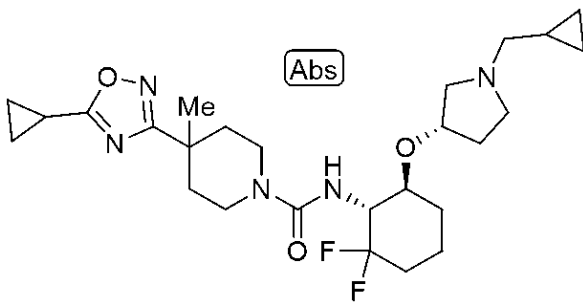
## 【化103】



20

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】



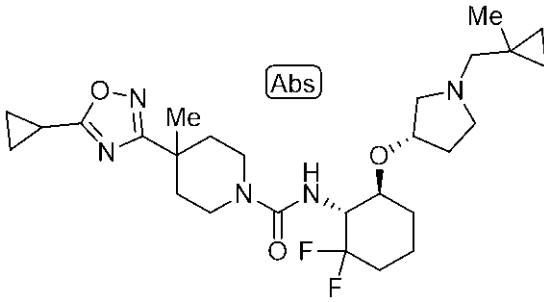
30

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

40

50

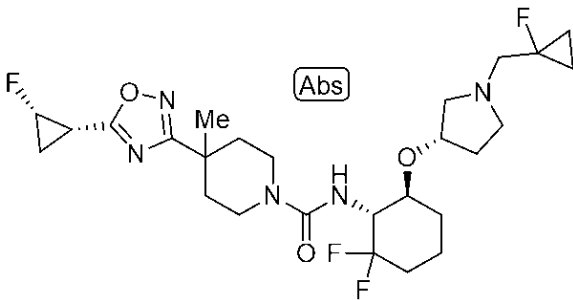
## 【化 1 0 5】



10

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

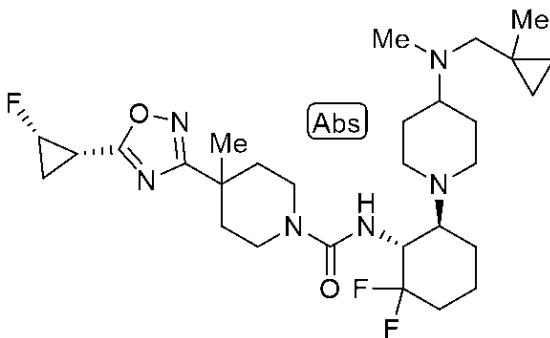
## 【化 1 0 6】



20

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

## 【化 1 0 7】



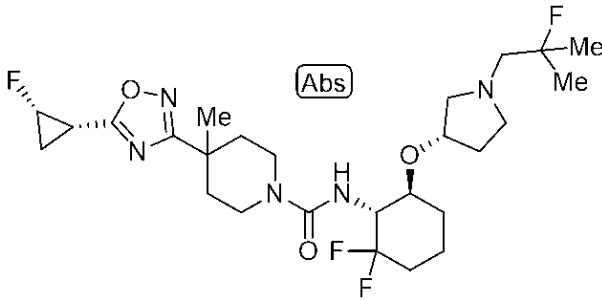
30

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

40

50

【化 1 0 8】



10

【 0 0 6 3】

[ 項 2 6 ]

項 1 ~ 項 2 5 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。

【 0 0 6 4】

[ 項 2 7 ]

項 1 ~ 項 2 5 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、ラスマッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM 睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダウィリー症候群、フロアリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群 X、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性及び生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器 / 泌尿器系の疾患、性機能又は受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性 I 障害、双極性 II 障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の脳性欠損症などの急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損

20

30

40

50

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-、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。

10

【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。

20

【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。

30

【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<sub>1-6</sub>」などと表記する場合もある。具体的には、「C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル」とは、「非置換C<sub>1-6</sub>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。

40

【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】

50

「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。

10

【0074】

「 $C_{1-6}$ アルキレン」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。

20

【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、シクロヘブチル等が挙げられる。

30

【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。

40

【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。

50

## 【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。

10

## 【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。

20

「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。

30

## 【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

40

50

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。

10

#### 【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。

20

#### 【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、 $^3H$ 、 $^{11}C$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{13}N$ 、 $^{15}N$ 、 $^{15}O$ 、 $^{35}S$ 、 $^{18}F$ 、 $^{125}I$ 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、ラクチン酸塩、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。

30

40

#### 【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。

50

## 【 0 0 9 0 】

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。

## 【 0 0 9 1 】

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 . 0 1 m g 、上限として 1 0 0 0 0 m g 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。

## 【 0 0 9 2 】

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、ラスマッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、R E M 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

10

20

30

40

50



中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙縮と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、分裂感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞蹈病、ミオクローヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ADHD）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、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。

10

## 【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。

20

## 【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-トルエンシルホニル、o-ニトロベンゼンシルホニル、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、トリアルキシルシリル、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。

30

## 【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。

40

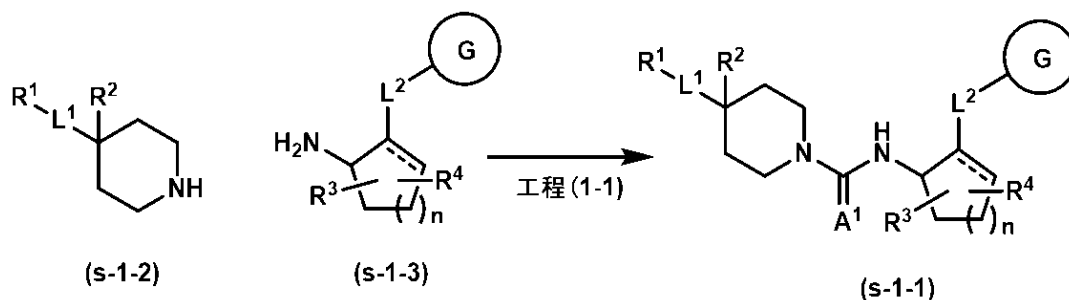
## 【0098】

## 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<sup>3</sup>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。

50

【化109】



10

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

【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。

20

【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：

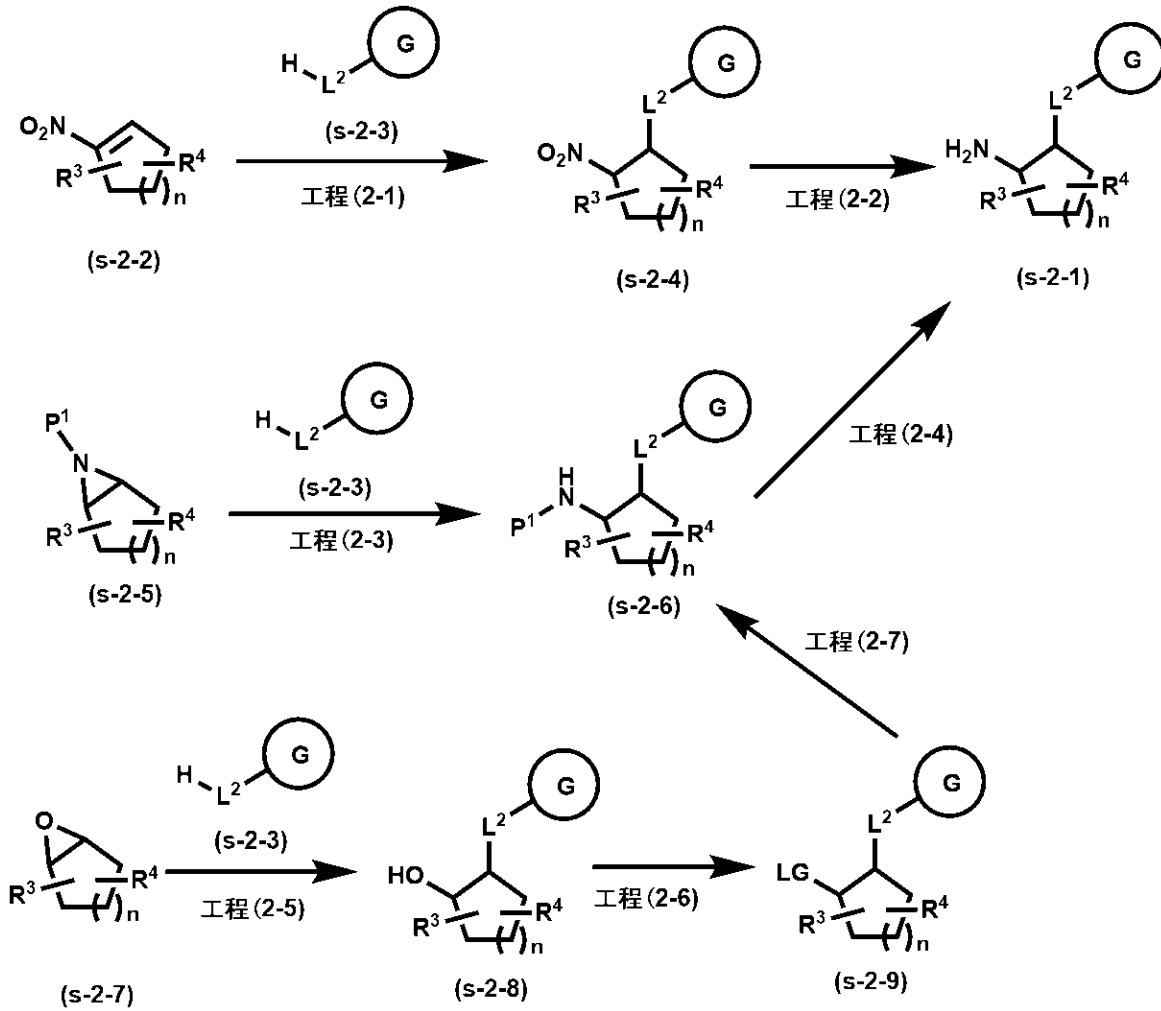
式(s-1-3)で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有さない式(s-2-1)で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。(ただし $L^2$ が酸素原子または $-NR^{10}$ -の化合物又は $L^2$ が単結合でありかつ環Gが窒素原子を介してシクロアルキルと連結している化合物に限る。ここで $R^{10}$ はHまたは $C_{1-4}$ アルキルを表し、以下説明がない場合も同義である。)

30

40

50

## 【化 1 1 0】



10

20

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

30

## 【0 1 0 2】

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。

## 【0 1 0 3】

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、硼酸、硼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。

40

50

## 【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。

10

## 【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。

20

30

## 【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 3<sup>rd</sup> 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。

40

## 【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

50

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。

10

20

【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。

30

【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】

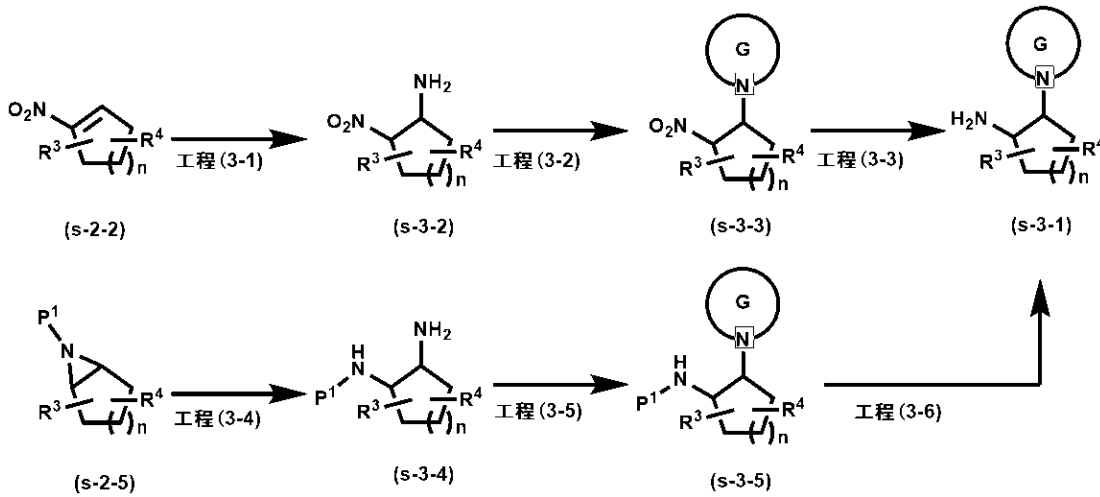
製造法3-1：

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。

40

50

## 【化 1 1 1】



10

(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $n$ 、および環 G は、項 1 と同義である。)

## 【0 1 1 4】

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。

## 【0 1 1 5】

20

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。

## 【0 1 1 6】

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。

30

## 【0 1 1 7】

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。

## 【0 1 1 8】

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。

## 【0 1 1 9】

工程 (3-4) :

40

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。

## 【0 1 2 0】

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。

## 【0 1 2 1】

工程 (3-6) :

50

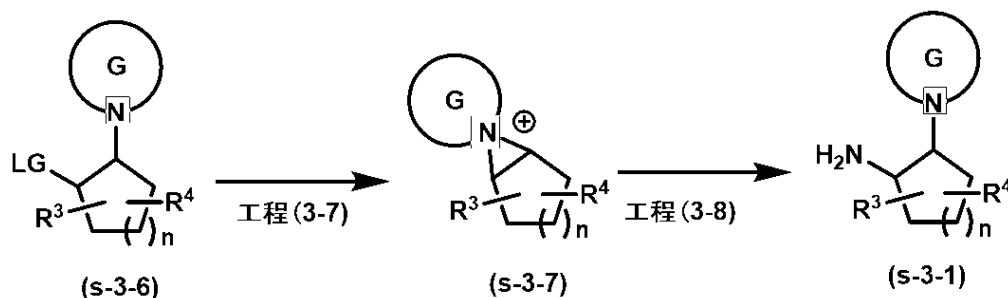
化合物 (s-3-1) は化合物 (s-3-5) を用いて工程 (2-4) と同様な脱保護条件により製造することができる。

【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】



10

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、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。

20

【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<sup>2</sup> 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。

30

【0126】

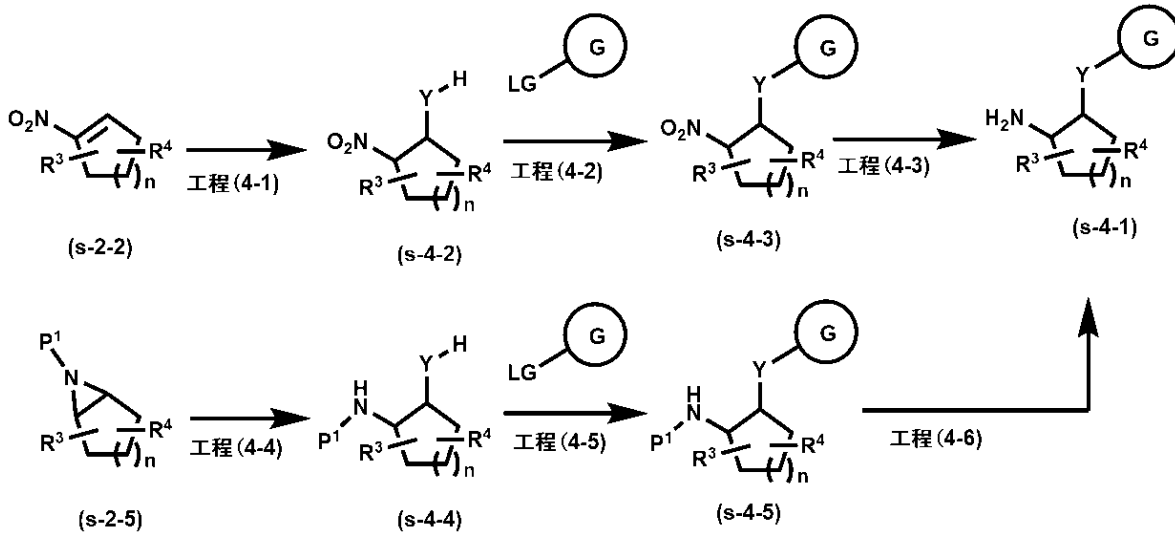
製造法 4 :

式 (s-2-1) で表される化合物のうち、L<sup>2</sup> がOまたはNR<sup>10</sup>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。

40

50

## 【化 1 1 3】



10

(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。)

## 【0 1 2 7】

化合物 (s-4-1) は化合物 (s-2-2) から工程 (4-1) ~ 工程 (4-3) を

20

## 【0 1 2 8】

工程 (4-1) :

化合物 (s-4-2) は  $YH_2$  または同等な試薬 (保護された試薬  $P^2YH$  と反応させ、続いて脱保護反応を行う場合を含む : ここで  $P^2$  は適当な保護基を示し、以下説明がない場合も同義である。) を用いて工程 (2-1) と同様な条件で化合物 (s-2-2) を反応させることにより製造することができる。

## 【0 1 2 9】

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。

30

40

## 【0 1 3 0】

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。

## 【0 1 3 1】

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。

## 【0 1 3 2】

工程 (4-4) :

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

50



、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)：

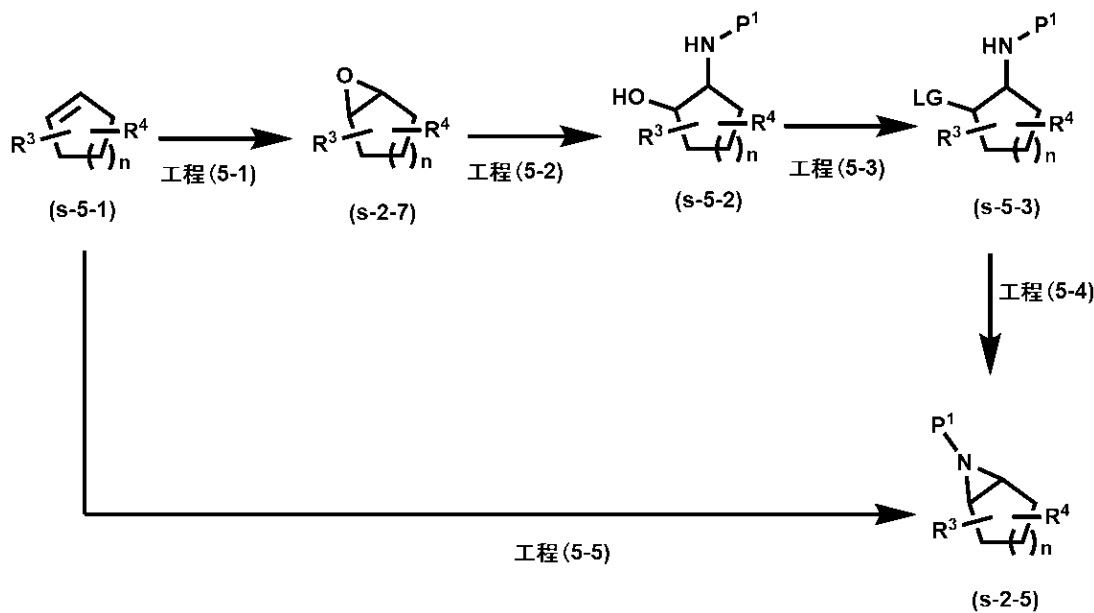
化合物(s-4-1)は化合物(s-4-5)を用いて工程(2-4)と同様な脱保護条件により製造することができる。

【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シソン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 $P_1NH_2$ を工

程(2-5)と同様な条件に付すことによって合成できる。

【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<sup>1</sup>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。

10

【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。

20

【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)を経ることも合成できる。

30

【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<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>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<sup>1</sup>N(H)O-LGと金属触媒を用いる条件等である。

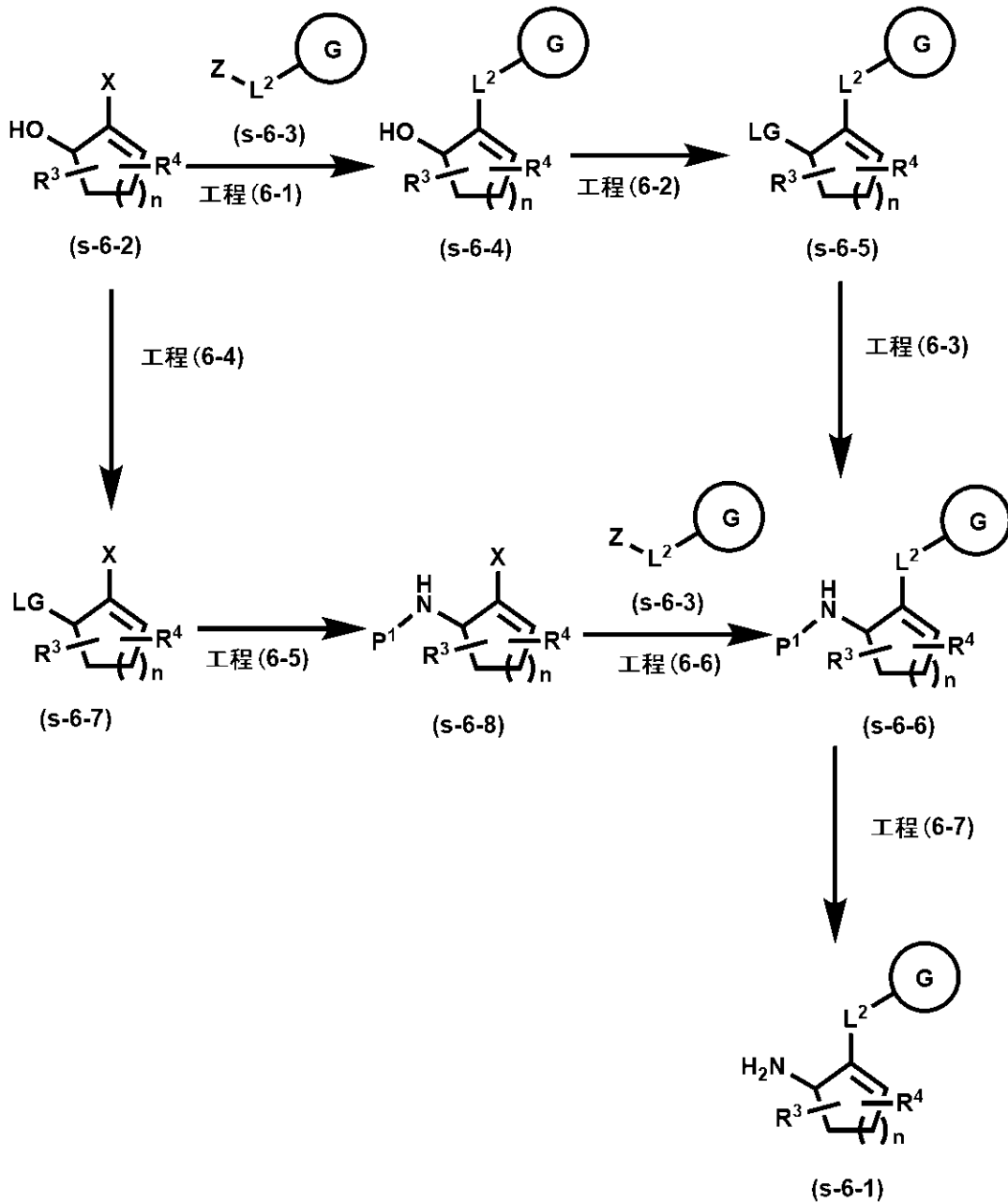
【0145】

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。

40

【化 1 1 5】



10

20

30

(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。

40

【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

50

、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'-ピナフチル(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-ジオキサソ、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<sup>2</sup>がOまたはNR<sup>10</sup>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<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>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<sup>1</sup>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

20

30

40

50

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<sup>1</sup>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。

10

【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：

20

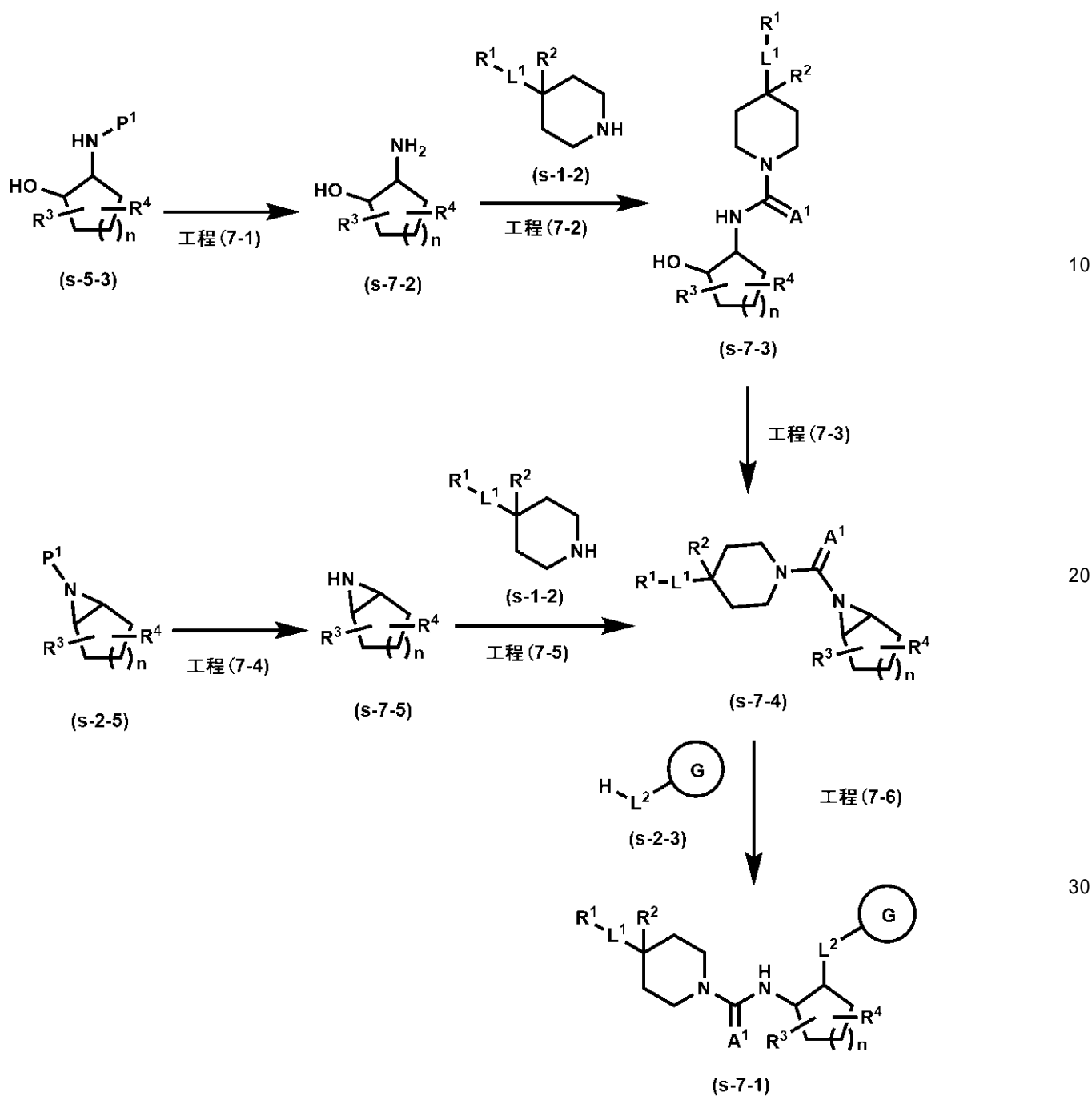
式(s-1-1)で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有さない式(s-7-1)で表される化合物は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

30

40

50

## 【化 1 1 6】



(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $n$ 、環G、および $A^1$ 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。

40

## 【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(

50

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)：

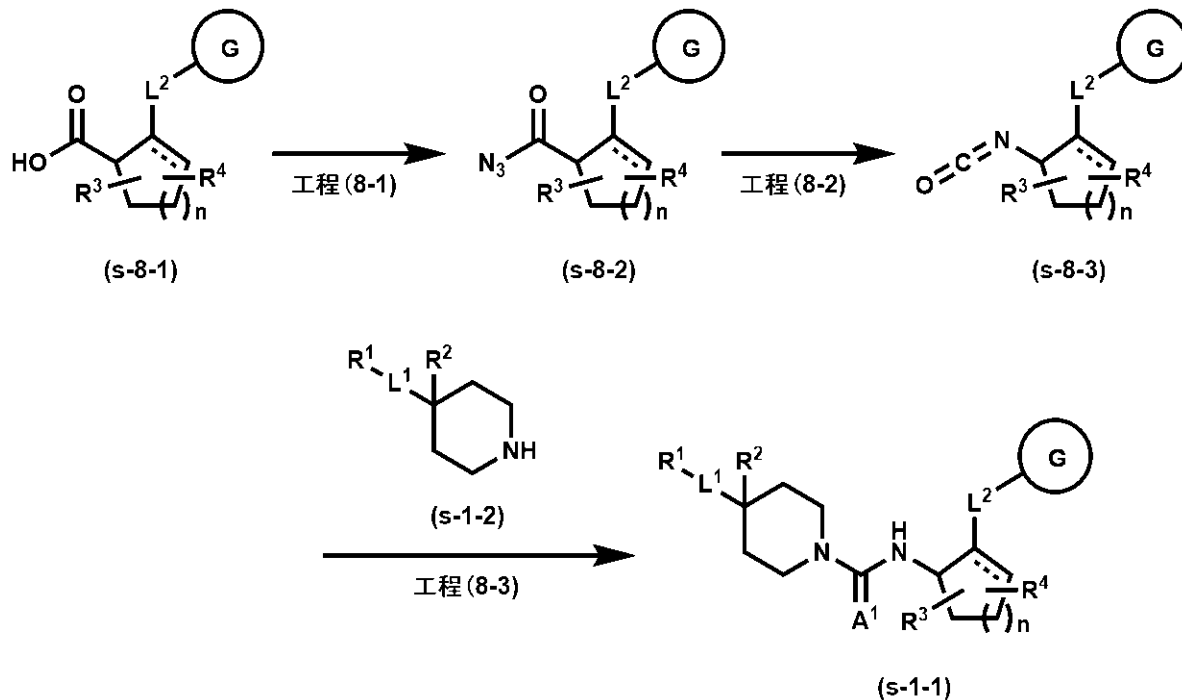
化合物(s-7-1)は化合物(s-7-4)と化合物(s-2-3)を用いて工程(2-3)と同様なアジリジン開環反応条件により製造することができる。

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

【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

10

20

30

40

50

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。

10

【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。

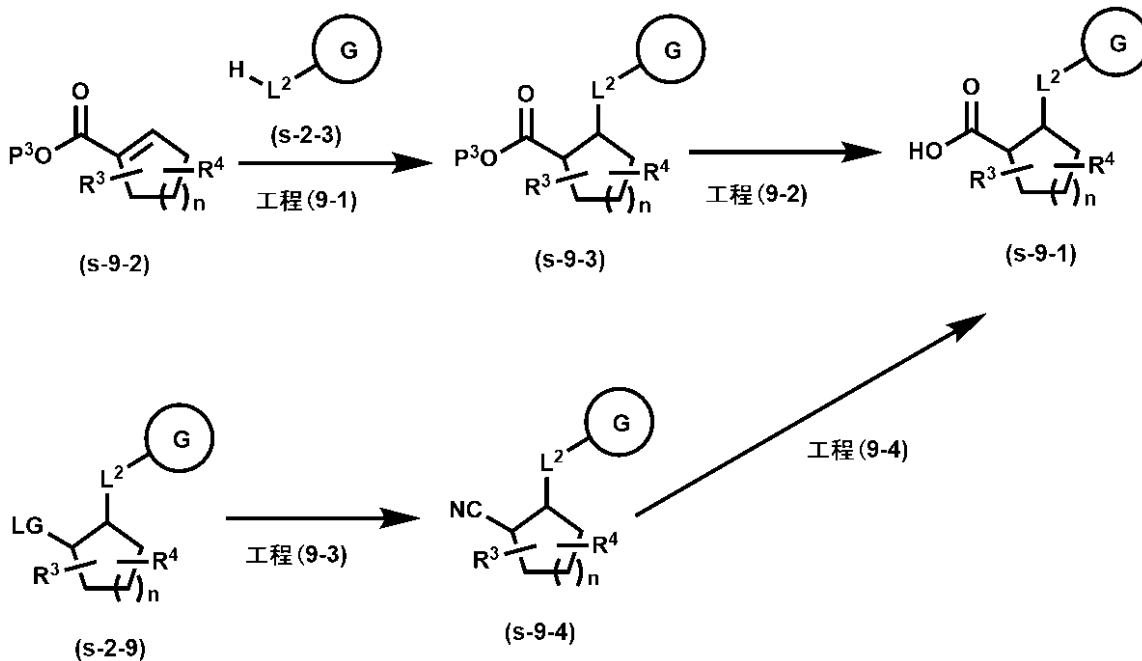
【0171】

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。

20

【化118】



30

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

40

【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り製造できる。

【0174】

工程(9-2)：

50



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) :

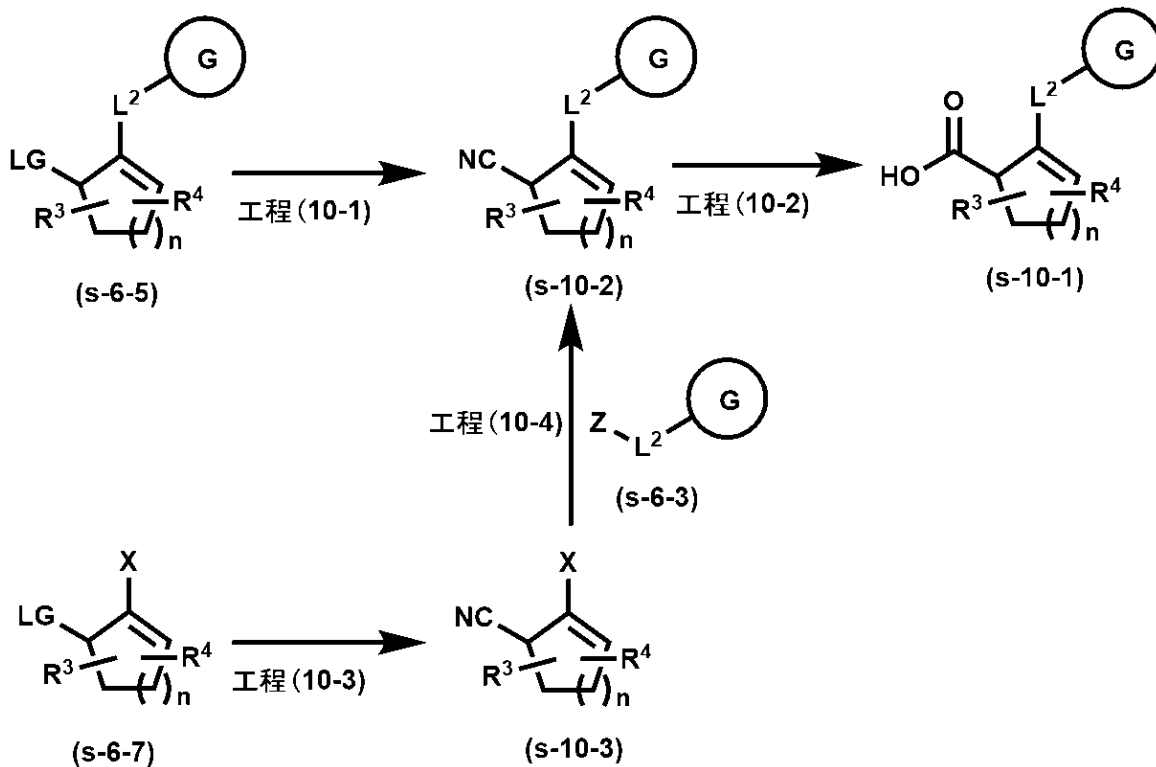
化合物 (s-9-1) は、適切な不活性溶媒中で通常用いられる加水分解条件で化合物 (s-9-4) を反応に付すことによって製造できる。

【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 は硼酸、硼酸エステル、 $BF_3K$ 、 $BF_3Na$ 、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 (

10

20

30

40

50

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(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) :

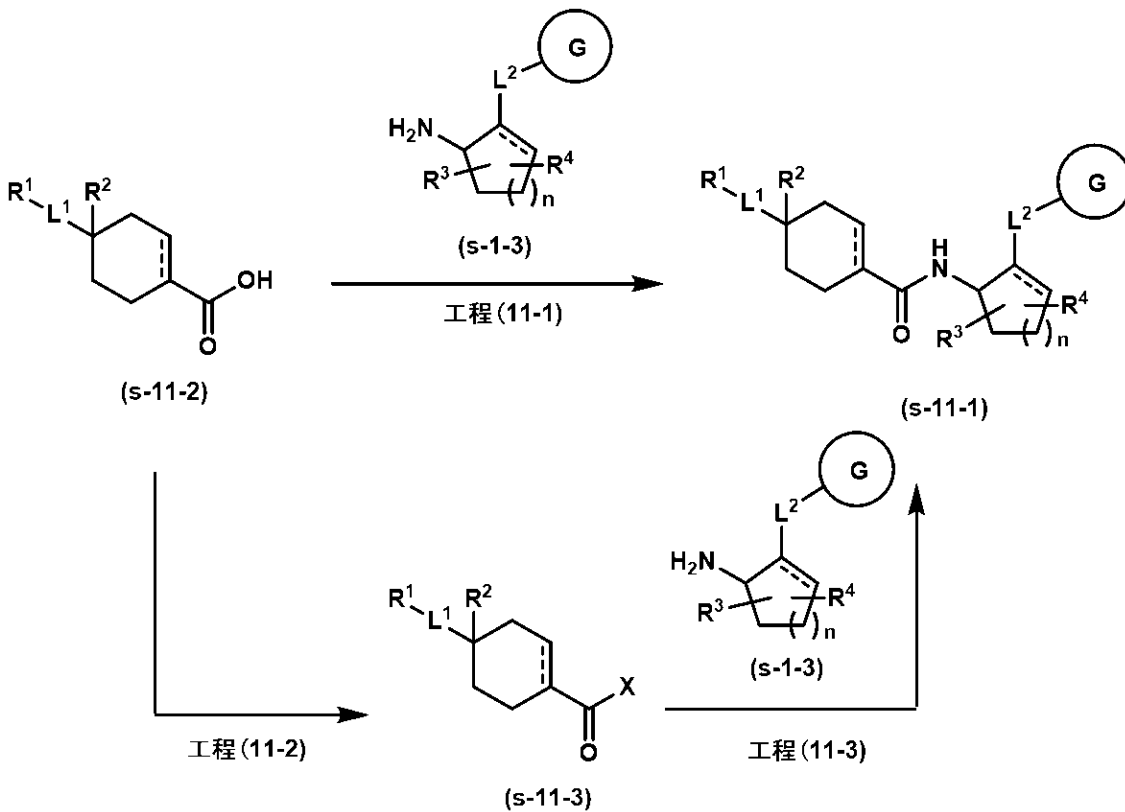
化合物(s-10-2)は、化合物(s-10-3)および化合物(s-6-3)を用いて工程(6-1)と同様な条件にて製造できる。

【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<sup>3</sup>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<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、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

10

20

30

40

50

(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ート(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。

10

## 【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。

20

## 【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。

30

40

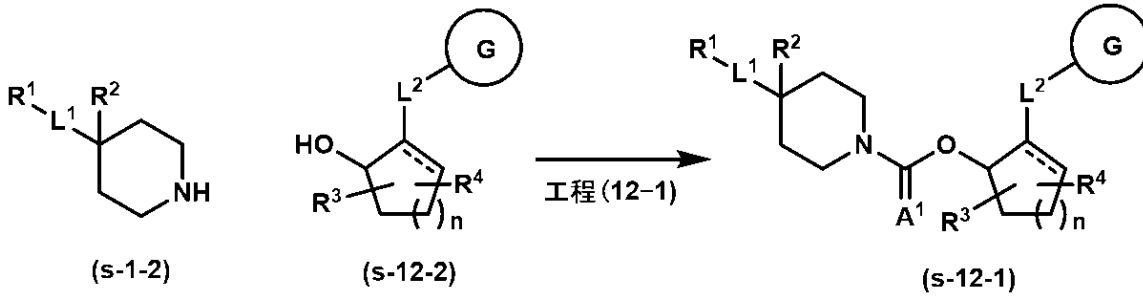
## 【0189】

製造法1.2：

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<sup>2</sup>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。

50

## 【化 1 2 1】



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

## 【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】

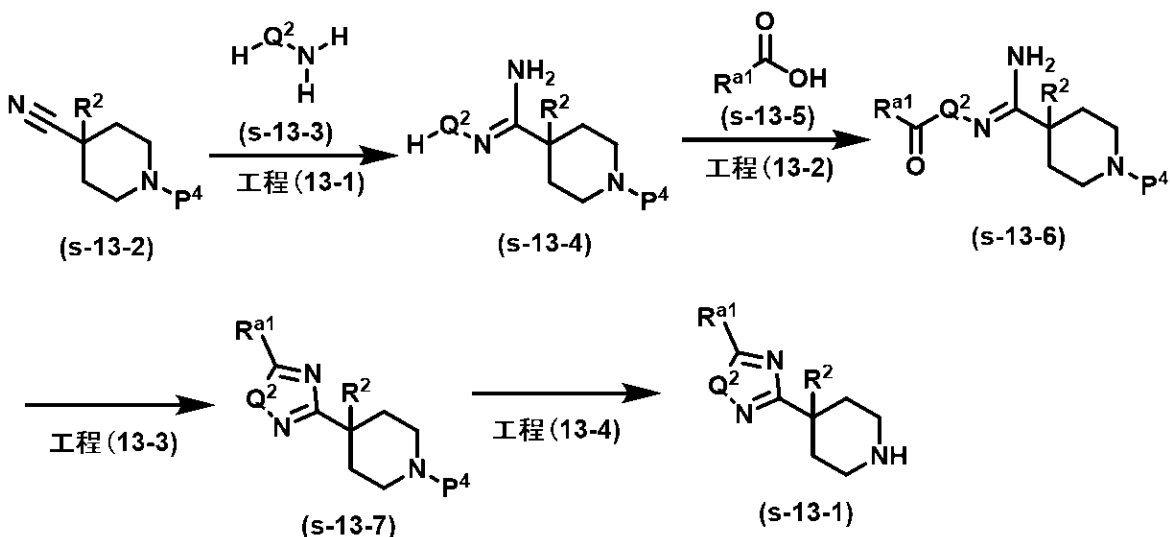
式(s-12-2)で表される化合物のうち、環内に不飽和結合を有さない場合は、化合物(s-2-8)の製造法と同一となる。また環内に不飽和結合を有する場合は、化合物(s-6-4)の製造法と同一となる。

## 【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 1 2 2】



(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】

10

20

30

40

50

## 工程 ( 1 3 - 1 ) :

化合物 ( s - 1 3 - 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 - 1 3 - 2 ) および化合物 ( s - 1 3 - 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 2 4 時間であり、反応温度は - 2 0 から溶媒の沸点までである。

## 【 0 1 9 4 】

## 工程 ( 1 3 - 2 ) :

化合物 ( s - 1 3 - 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 - 1 3 - 4 ) および化合物 ( s - 1 3 - 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 H A T U、D C C または C D I 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 2 4 時間であり、反応温度は - 2 0 から溶媒の沸点までである。

## 【 0 1 9 5 】

## 工程 ( 1 3 - 3 ) :

化合物 ( s - 1 3 - 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 - 1 3 - 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 D B U 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 2 4 時間であり、反応温度は - 2 0 から溶媒の沸点までである。

## 【 0 1 9 6 】

## 工程 ( 1 3 - 4 ) :

化合物 ( s - 1 3 - 1 ) は化合物 ( s - 1 3 - 7 ) を公知の方法 ( 例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> 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。

## 【 0 1 9 7 】

製造法 1 4 :

式 ( s - 1 - 2 ) で表される化合物のうち、L<sup>1</sup> が単結合でありかつ R<sup>1</sup> 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 - 1 4 - 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。

10

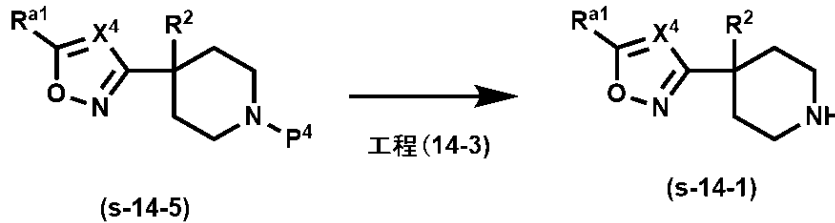
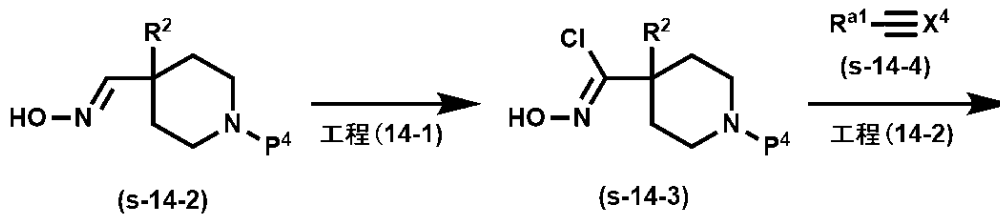
20

30

40

50

【化 1 2 3】



(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。 20

【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 2 4 時間であり、反応温度は -20 から溶媒の沸点までである。 30

【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、ナトリウムメトキシド、ナトリウム t-ブトキシド、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 2 4 時間であり、反応温度は -20 から溶媒の沸点までである。 40

【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 50

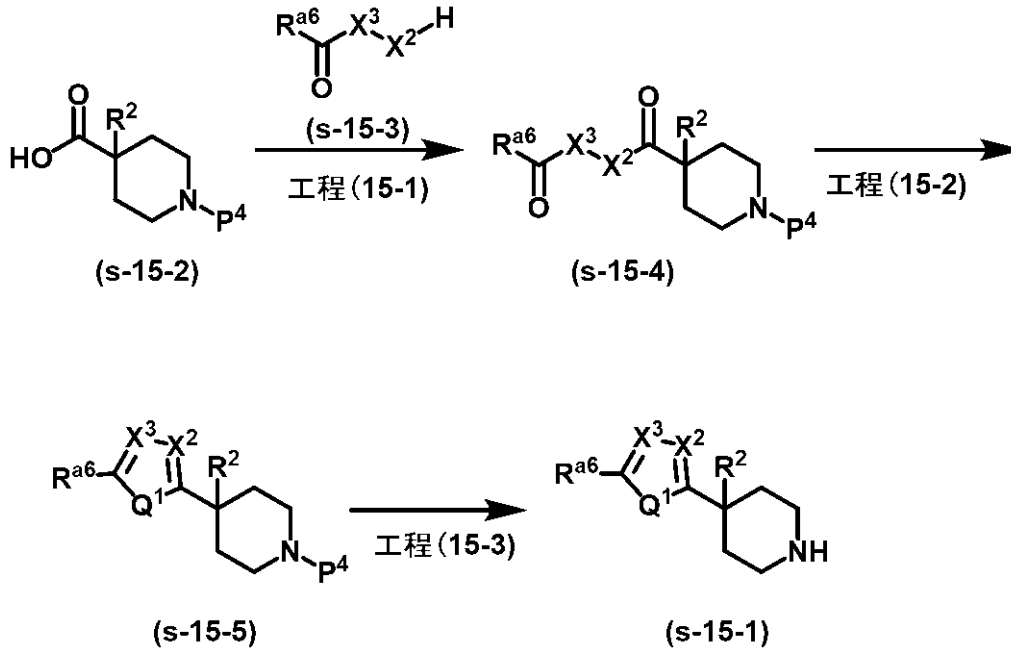
な方法にて製造できる。

【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】



10

20

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

【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。

30

【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】

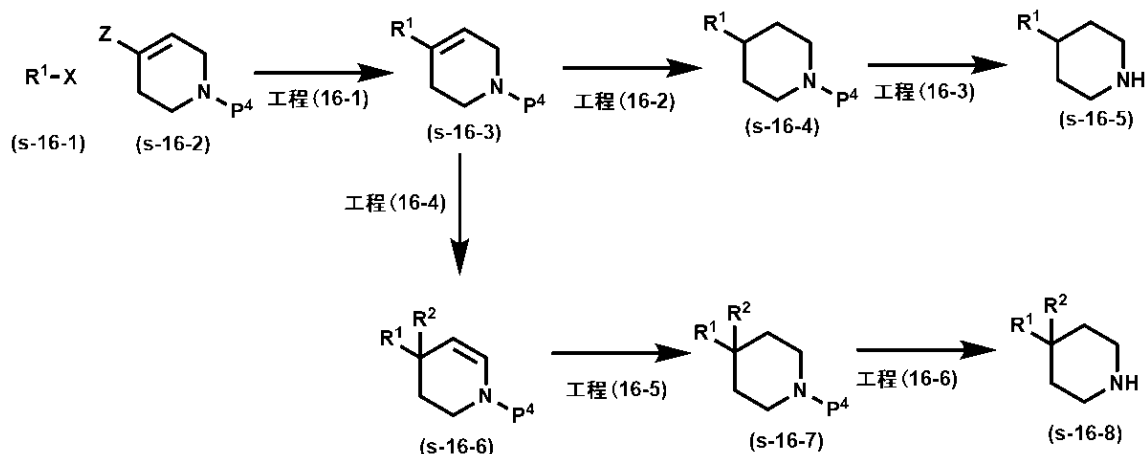
製造法16：

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。

40

50

## 【化 1 2 5】



10

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> 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】

20

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)<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 等)、金属シアン化物 (例えば CuCN 等) 等を作用させることにより種々のカップリング反応を行い、(s-16-3) の化合物を製造することができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウム t-ブトキサイド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム等の無機塩基、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、DBN、DABCO、DBU、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、または NMM 等の有機塩基が用いられる。カップリングの種類により、塩基を用いない場合もある。金属触媒としては例えば、ビス(トリス tert-ブチルホスフィン)パラジウム、ビス(トリス o-トリルホスフィン)ジクロロパラジウム、ビス(トリス o-トリルホスフィン)パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロパラジウム(アセトニトリル)、ビス(トリス o-トリルホスフィン)ジクロロパラジウム、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム、PEPPSITM・IPr ((1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリデン) (3-クロロピリジル)パラジウム (II)ジクロライド)などの触媒が使用できる。酢酸パラジウムや塩化パラジウムに対して、palladium reagents and catalysts, John Wiley & Sons Inc. (2004年)に記載されている配位子またはその類縁配位子から適切なものを選択して使用することもできる。用いられる溶媒としては、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、アニソールまたは 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチルまたは酢酸メチル等のエステル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、もしくは水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は、用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 0 ~ 約 250 であり、好ましくは約 20 ~ 約 200 である。反応時間は、通常 30 分から 48 時間であり、好

30

40

50



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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

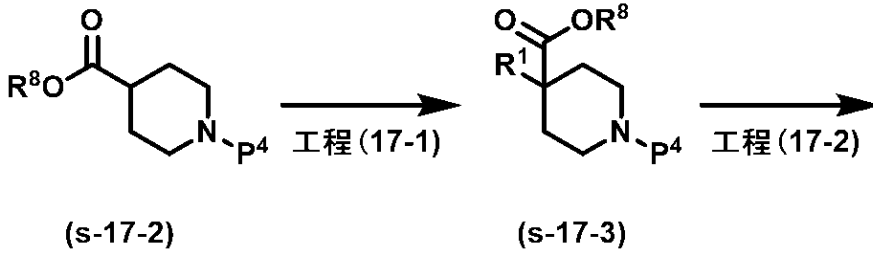
【0215】

製造法17：

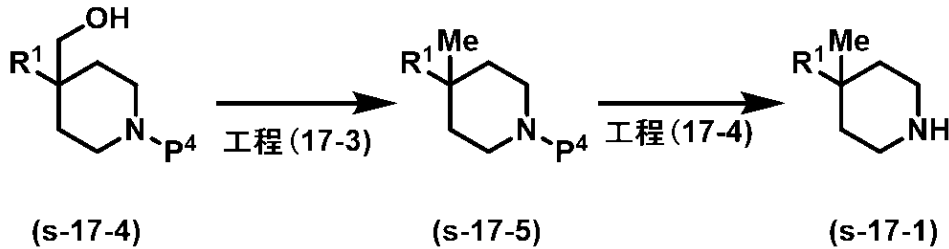
式(s-1-2)で表される化合物のうち式(s-17-1)で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

40

【化 1 2 6】



10



(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。)

【0 2 1 6】

20

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。

【0 2 1 7】

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L A HやD I B A L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、T H F、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。

30

【0 2 1 8】

工程(17-3):

化合物(s-17-5)は適切な不活性溶媒中、パートン・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。

【0 2 1 9】

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。

40

【実施例】

【0 2 2 0】

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I U P A C命名法に従うものではない。

【0 2 2 1】

本明細書において、以下の略語を使用することがある。

C D C l<sub>3</sub> : 重クロロホルムD M S O - d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

50

R t : 保持時間

min : 分

H A T U : O - ( 7 - アザ - 1 H - 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

D C C : N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

C D I : カルボニルジイミダゾール

T H F : テトラヒドロフラン

T F A : トリフルオロ酢酸

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

C P M E : シクロペンチルメチルエーテル

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

N s : 2 - ニトロベンゼンスルホニル基

T f : トリフルオロメタンスルホニル基

D B U : ジアザビシクロウンデセン

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

L D A : リチウムジイソプロピルアミド

L H M D S : リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド

m C P B A : メタクロロ過安息香酸

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

N M M : N - メチルモルホリン

L A H : 水素化アルミニウムリチウム

D I B A L : 水素化ジイソブチルアルミニウム

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

#### 【 0 2 2 2 】

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

#### 【 0 2 2 3 】

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

<sup>1</sup> H - N M R : JEOL JNM-AL400 ; JEOL JNM-ECS400 ; Bruker AVANCE 400 Spectrometer

#### 【 0 2 2 4 】

N M R に用いられる記号としては、s は一重線、d は二重線、d d は二重の二重線、d d d は二重の二重の二重線、d d d d は二重の二重の二重の二重線、t は三重線、t d は三重線の二重線、q は四重線、m は多重線、b r 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。

#### 【 0 2 2 5 】

実施例および参考例の各化合物の L C / M S データは、以下のいずれかの機器で取得した。

#### M e t h o d A

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

H P L C : ACQUITY UPLC ( 登録商標 ) SYSTEM

10

20

30

40

50

カラム：Waters ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm × 30 mm)

Method B

検出機器：島津 LCMS-2020

カラム：Phenomenex Kinetex (C18, 1.7 μm, 2.1 mm × 50 mm)

Method C

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

HPLC：ACQUITY UPLC (登録商標) SYSTEM

カラム：Waters ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm × 30 mm)

10

【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]<sup>+</sup>で、保持時間をR<sub>t</sub>(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<sub>2</sub>O、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。

20

Method B

溶媒：A液；0.05% TFA/H<sub>2</sub>O、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<sub>2</sub>O、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

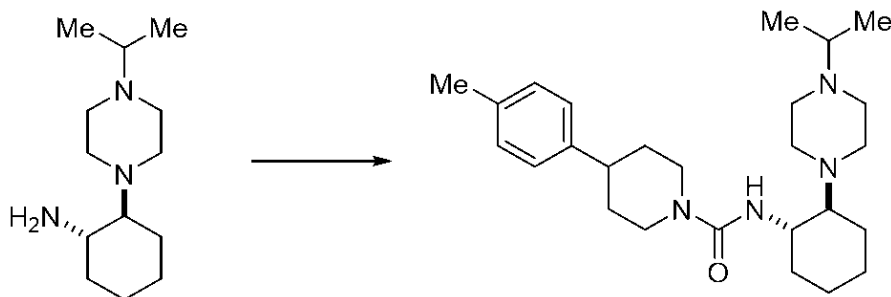
30

【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】



40

参考例 1 (211 mg) (原料 A)、トリエチルアミン (0.391 mL)、およびクロロホルム (3 mL) の混合物に 0 下、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (208 mg) を加えそのままの温度で 40 分攪拌した。反応混合液に 0 下、4-(4-メチルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (238 mg) (原料 B) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (346 mg) を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 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).

【 0 2 2 8 】

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。

10

20

30

40

50

【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) $\delta$ : 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) $\delta$ : 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) $\delta$ : 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).		

10

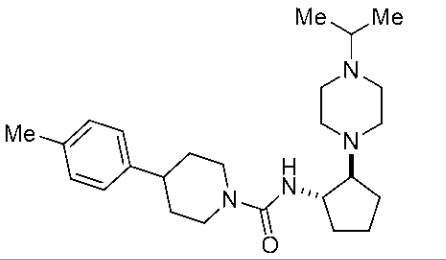
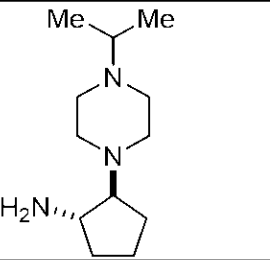
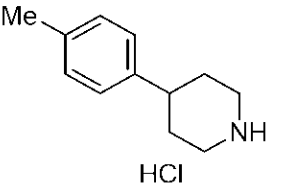
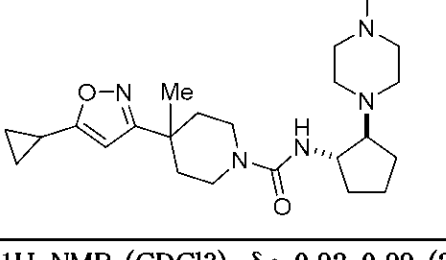
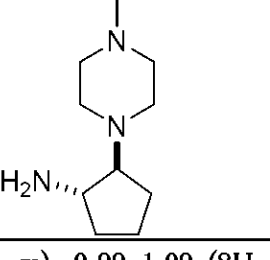
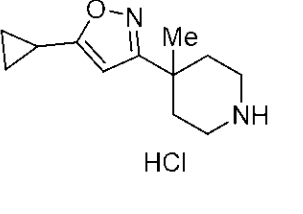
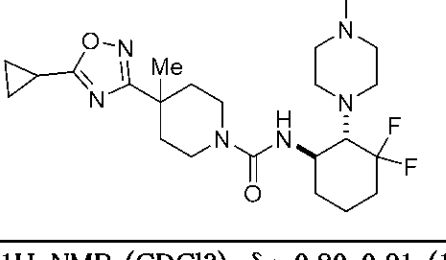
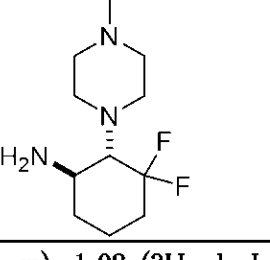
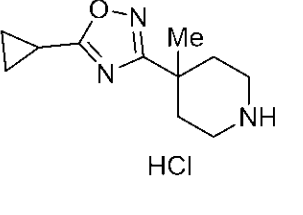
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5		参考例5 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			
6		参考例5 	参考例20 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.92–0.99 (2H, m), 0.99–1.09 (8H, m), 1.26 (3H, s), 1.35–1.45 (1H, m), 1.46–1.76 (6H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 1.94–2.10 (3H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.37–2.84 (9H, m), 3.08–3.17 (2H, m), 3.52–3.64 (2H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.61 (1H, s), 5.77 (1H, s).			
7		参考例7 	参考例8 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

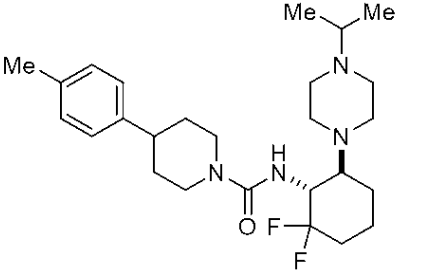
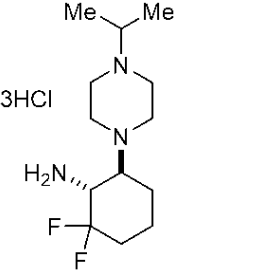
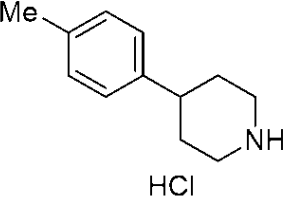
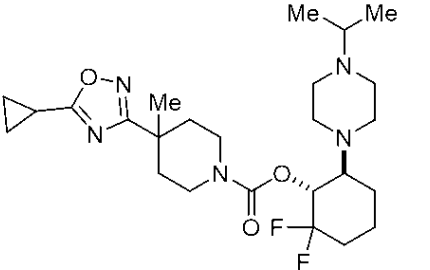
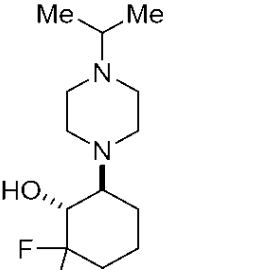
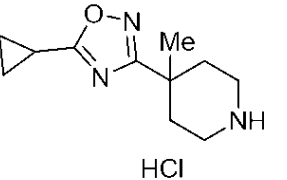
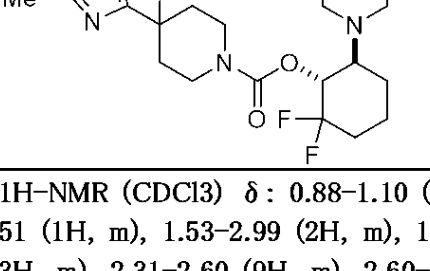
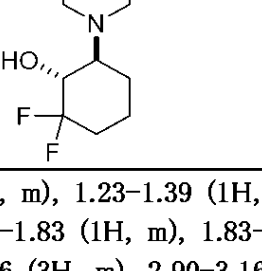
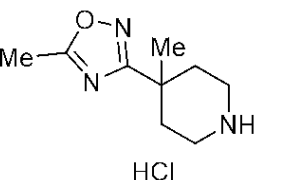
20

30

40

50

【表 1 - 3】

8		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.96–1.52 (11H, m), 1.70–1.93 (3H, m), 1.94–2.08 (2H, m), 2.13–2.26 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.42–3.27 (12H, m), 4.02–4.26 (3H, m), 4.61 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).			
9		参考例6 	参考例8 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.46–1.63 (6H, m), 1.12–1.24 (4H, m), 1.24–1.39 (5H, m), 1.39–1.50 (1H, m), 1.51–1.71 (3H, m), 1.86–1.96 (1H, m), 2.07–2.29 (4H, m), 2.31–2.59 (6H, m), 2.59–2.74 (2H, m), 2.74–2.89 (2H, m), 2.93–3.17 (1H, m), 3.18–3.41 (1H, m), 3.62–3.83 (1H, m), 3.83–4.00 (1H, m), 4.82–5.00 (1H, m).			
10		参考例6 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

20

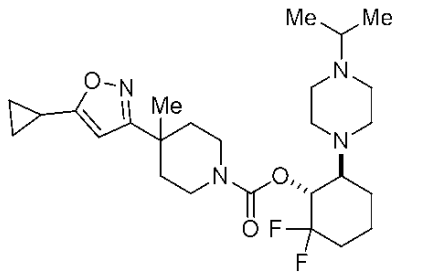
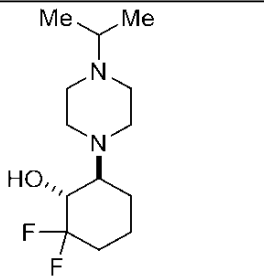
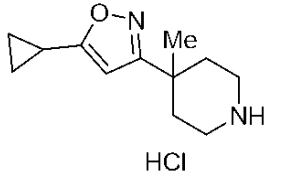
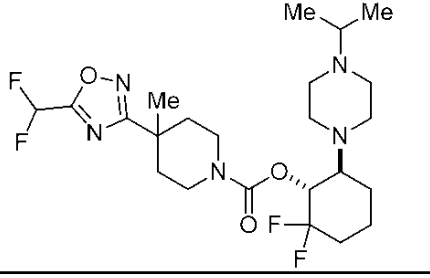
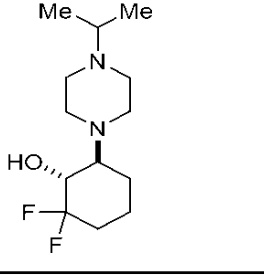
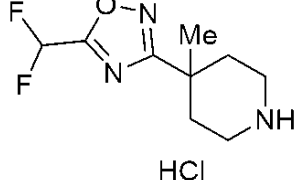
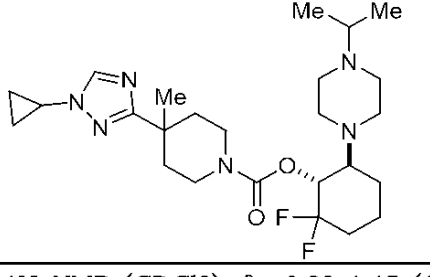
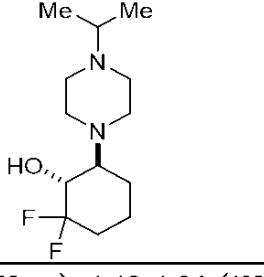
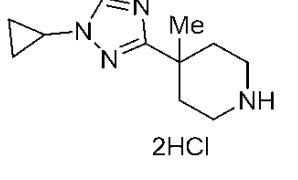
30

40

50



【表 1 - 4】

11		参考例6 	参考例20  HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90–1.10 (10H, m), 1.15–1.37 (5H, m), 1.37–1.50 (1H, m), 1.53–1.81 (4H, m), 1.83–1.95 (1H, m), 1.95–2.24 (4H, m), 2.24–2.71 (7H, m), 2.71–2.87 (2H, m), 3.01–3.49 (2H, m), 3.60–3.81 (1H, m), 3.81–3.97 (1H, m), 4.83–5.00 (1H, m), 5.77 (1H, s).			
12		参考例6 	参考例10  HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.82–1.12 (6H, m), 1.23–1.50 (5H, m), 1.56–1.83 (4H, m), 1.85–1.97 (1H, m), 2.10–2.33 (3H, m), 2.33–2.73 (8H, m), 2.73–2.88 (2H, m), 2.95–3.22 (1H, m), 3.21–3.48 (1H, m), 3.65–3.84 (1H, m), 3.86–4.04 (1H, m), 4.85–5.00 (1H, m), 6.79 (1H, t, $J = 52.3$ Hz).			
13		参考例6 	参考例27  2HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

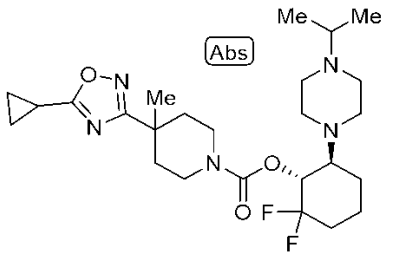
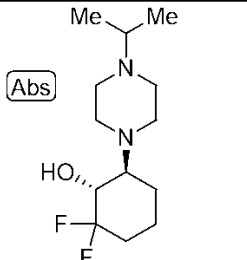
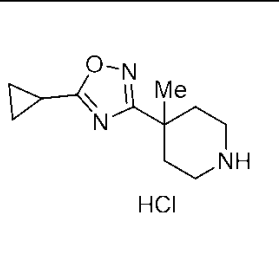
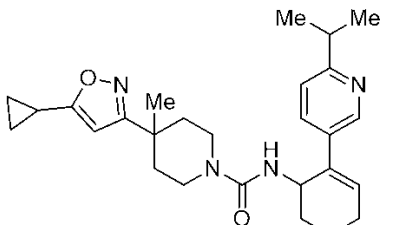
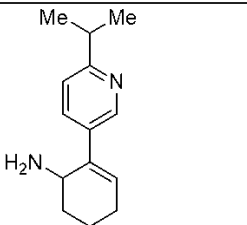
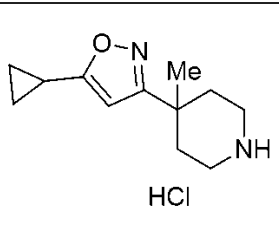
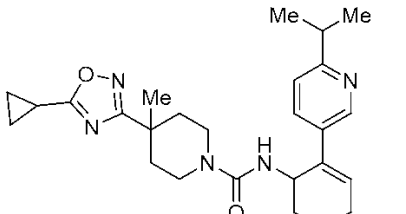
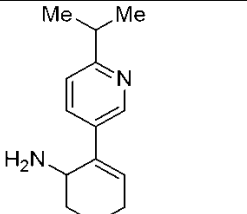
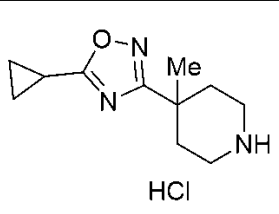
20

30

40

50

【表 1 - 5】

14		参考例42 	参考例8  HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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  HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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, d, $J = 3.7, 3.7$ 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  HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

20

30

40

## 【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 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

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

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

50

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

実施例 10 : rac - ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル 4 - 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 - ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 12 : rac - ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル 4 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 13 : rac - ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル 4 - ( 1 - シクロプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 14 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 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

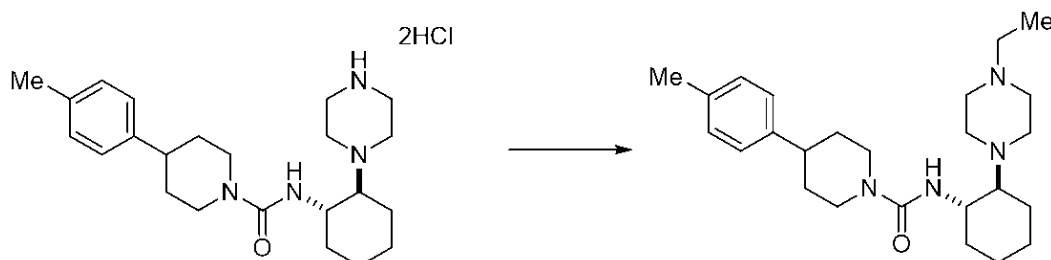
実施例 16 : rac - 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 - メチル - N - { 2 - [ 6 - ( プロパン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 2 3 0 】

実施例 17 :

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

【 化 1 2 8 】



10

20

30

40

50

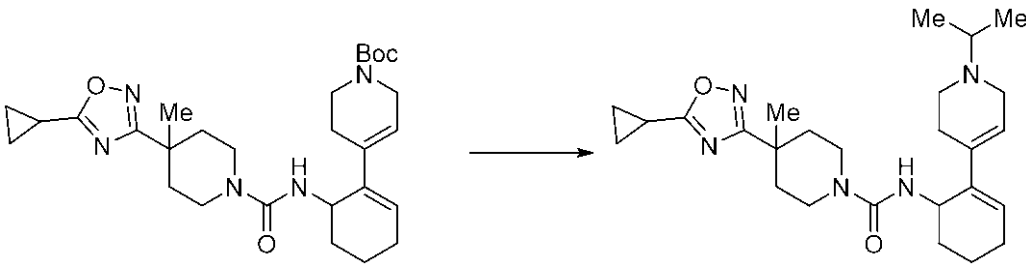
参考例 2 ( 73 . 7 mg )、酢酸ナトリウム ( 18 . 9 mg )、アセトアルデヒド ( 0 . 054 mL )、およびジクロロメタン ( 2 mL ) の混合物に 0 下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム ( 122 mg ) を加え室温に昇温して 1 . 5 時間攪拌した。反応混合液に 0 下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 ( 24 mg ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 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).

【 0 2 3 1 】

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 1 2 9 】



参考例 13 ( 13 . 5 mg ) のクロロホルム溶液 ( 2 mL ) に塩化水素 / 酢酸溶液 ( 4 M、0 . 198 mL ) を加え、室温下攪拌した。原料消失を確認後減圧濃縮し、酢酸ナトリウム ( 8 . 66 mg )、アセトン ( 0 . 058 mL )、およびクロロホルム ( 2 mL ) を加え、0 下トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム ( 33 . 6 mg ) を加え室温に昇温して攪拌した。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 ( 10 mg ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 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).

【 0 2 3 2 】

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

10

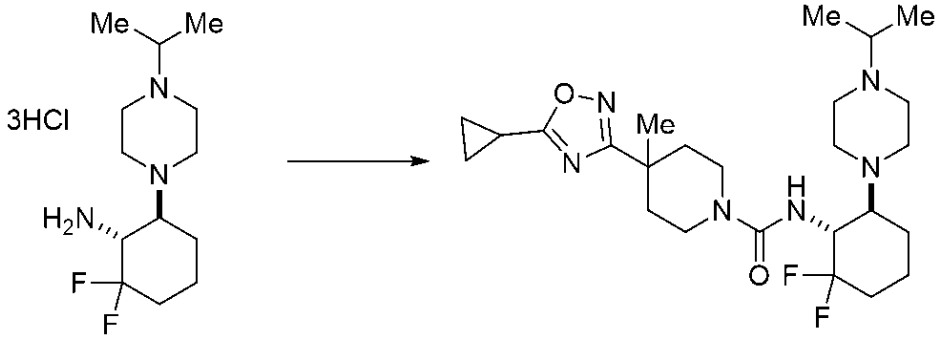
20

30

40

50

## 【化 1 3 0】



10

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

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 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).

20

## 【0 2 3 3】

## 実施例 20 ~ 76 :

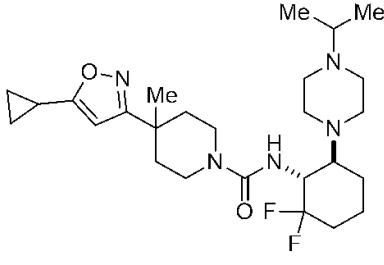
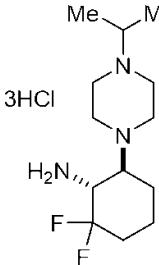
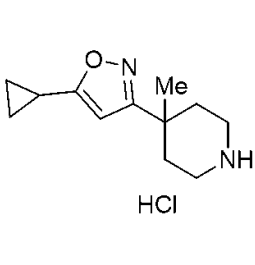
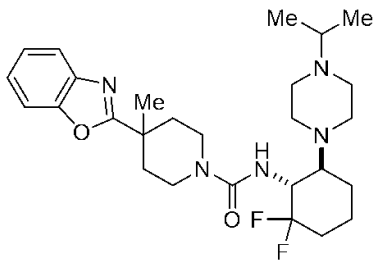
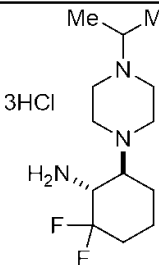
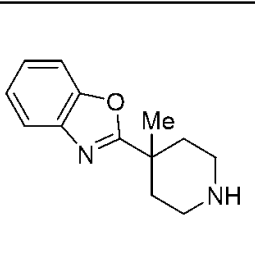
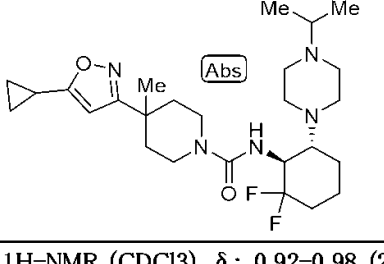
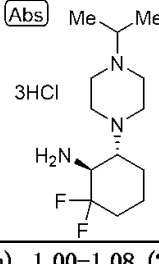
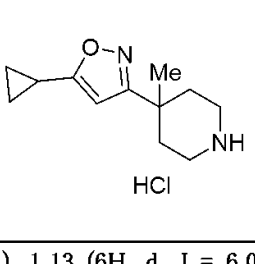
実施例 19 に記載の原料 A および原料 B に対応する化合物として、下記表に記載の市販化合物または参考例を用いて、実施例 19 と同様の方法で、下記表に示す実施例 20 ~ 76 を製造した。

30

40

50

【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  3HCl	参考例20  HCl
	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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  3HCl	参考例21  HCl
	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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'  3HCl	参考例20  HCl
	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).		

10

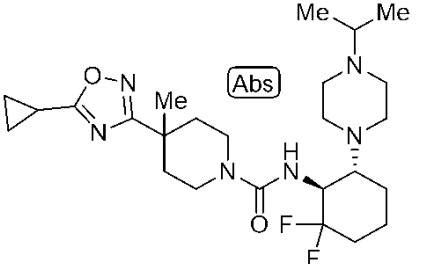
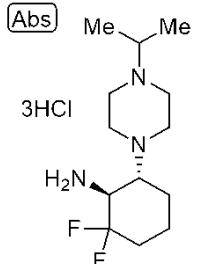
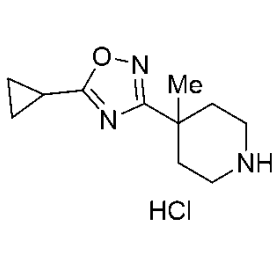
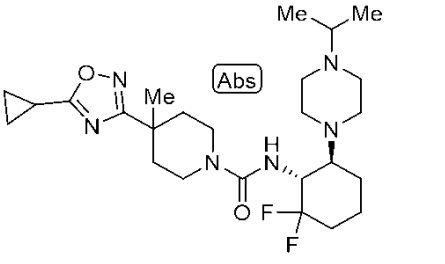
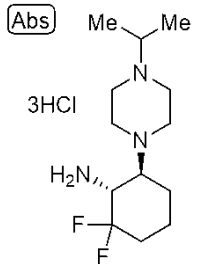
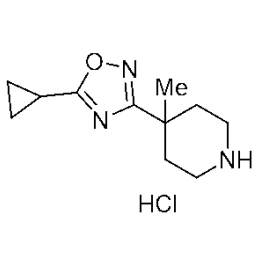
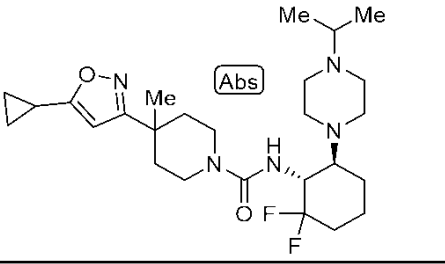
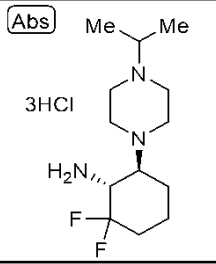
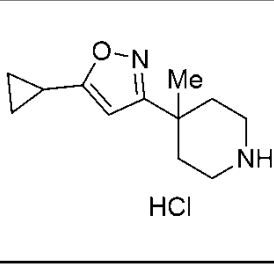
20

30

40

50

【表 2 - 2】

23		参考例15' 	参考例8 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.97–1.16 (6H, m), 1.16–1.26 (4H, m), 1.26–1.44 (3H, m), 1.31 (3H, s), 1.47–1.75 (5H, m), 1.75–1.88 (2H, m), 1.88–2.03 (1H, m), 2.09–2.28 (4H, m), 2.28–3.01 (6H, m), 3.01–3.26 (2H, m), 3.58–3.84 (2H, m), 4.06–4.26 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).			
24		参考例15 	参考例8 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.17–1.22 (4H, m), 1.23–1.30 (1H, m), 1.30–1.48 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.57–1.70 (2H, m), 1.75–1.84 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.10–2.27 (4H, m), 2.32–2.53 (7H, m), 2.53–2.64 (1H, m), 2.68–2.78 (2H, m), 3.08 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.7, 3.1$ Hz), 3.16 (1H, ddd, $J = 13.6, 10.7, 3.1$ Hz), 3.66 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.7, 4.1$ Hz), 3.77 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.7, 4.1$ Hz), 4.10–4.21 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).			
25		参考例15 	参考例20 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

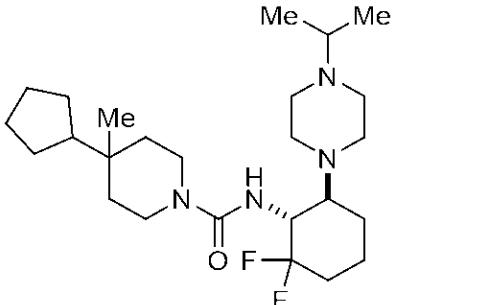
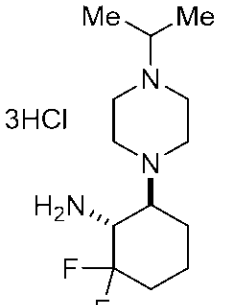
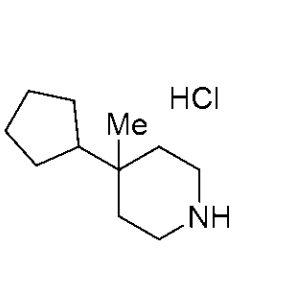
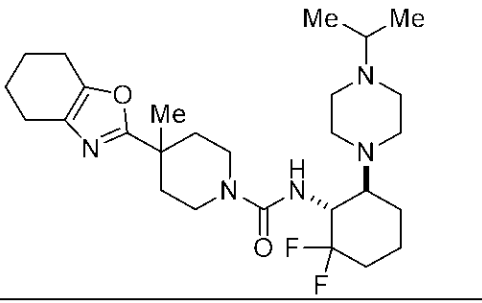
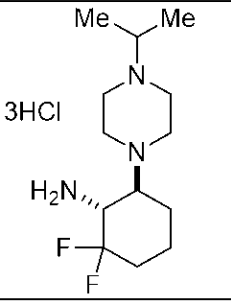
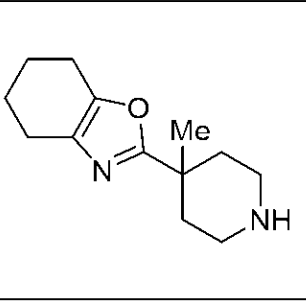
20

30

40

50

【表 2 - 3】

26		参考例14 	参考例22 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.84–0.91 (4H, m), 1.02 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.20–1.31 (3H, m), 1.31–1.41 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.46–1.59 (3H, m), 1.66–1.85 (3H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.35–2.55 (7H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 2.67–2.79 (2H, m), 2.98–3.13 (2H, m), 3.18 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.5, 3.6$ Hz), 3.59 (1H, ddd, $J = 13.8, 4.6, 3.6$ Hz), 3.63–3.79 (2H, m), 4.10–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).			
27		参考例14 	参考例19 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

20

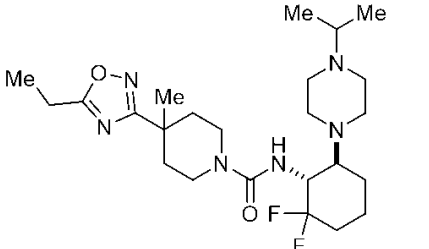
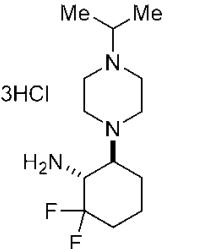
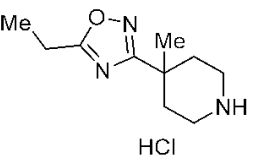
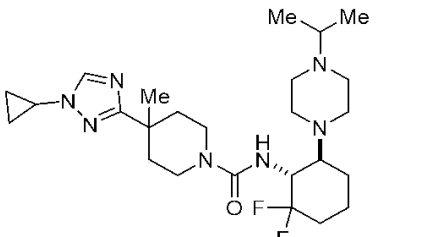
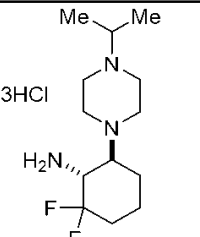
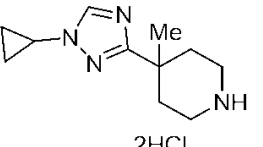
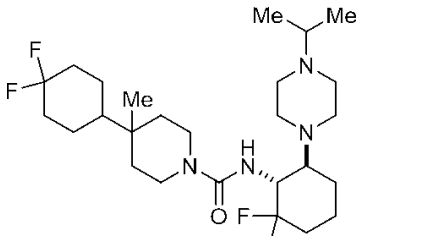
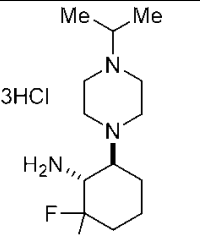
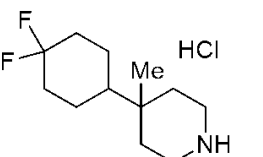
30

40

50



【表 2 - 4】

28		参考例14 	参考例9 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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, d dd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.17 (1H, ddd, J = 13.8, 10.7, 3.1 Hz), 3.66 (1H, dd d, 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).</p>			
29		参考例14 	参考例27 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
30		参考例14 	参考例23 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.10-1.21 (1H, m), 1.22-1.51 (9 H, 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 (1 H, 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).</p>			

10

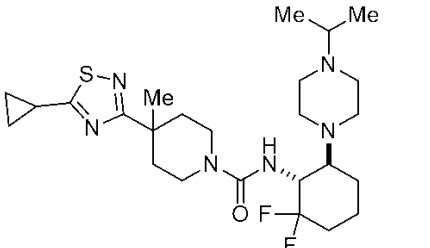
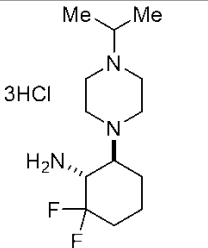
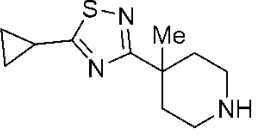
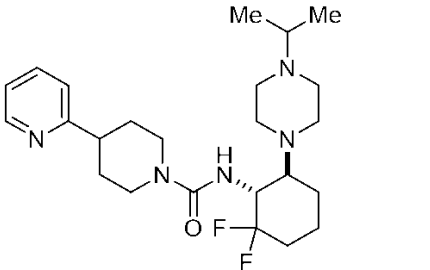
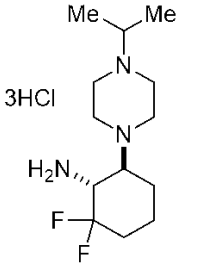
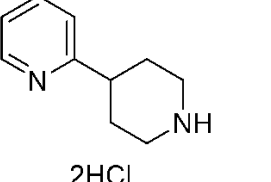
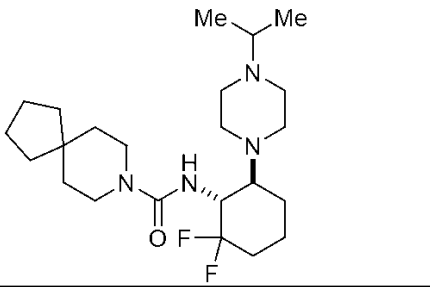
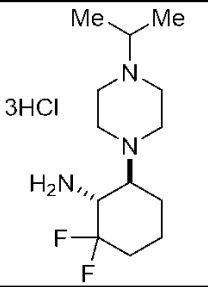
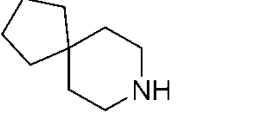
20

30

40

50

【表 2 - 5】

31		参考例14 	参考例28 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.11–1.18 (2H, m), 1.22–1.35 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.35–1.47 (1H, m), 1.62–1.75 (2H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.31–2.62 (11H, m), 2.67–2.78 (2H, m), 3.01 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.7, 3.1$ Hz), 3.10 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.7, 3.1$ Hz), 3.65 (1H, ddd, $J = 14.0, 4.3, 4.3$ Hz), 3.79 (1H, ddd, $J = 14.0, 4.3, 4.3$ Hz), 4.08–4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).			
32		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.01 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.62–1.88 (4H, m), 1.89–2.06 (3H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.34–2.66 (8H, m), 2.70–2.83 (2H, m), 2.85–3.07 (3H, m), 4.05–4.30 (3H, m), 4.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10–7.18 (2H, m), 7.62 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.6$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).			
33		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

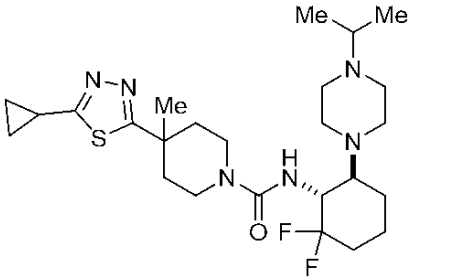
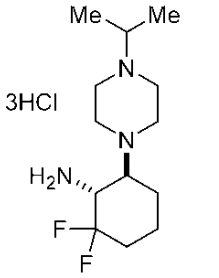
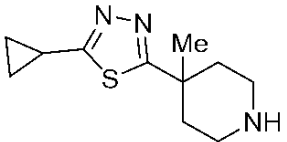
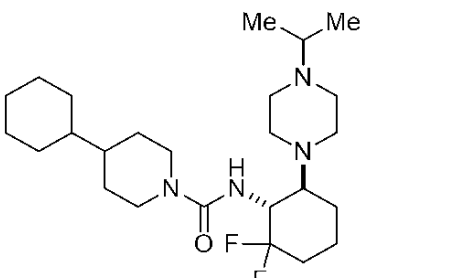
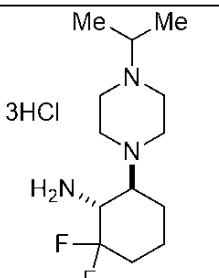
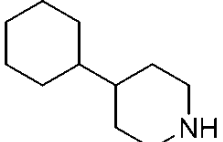
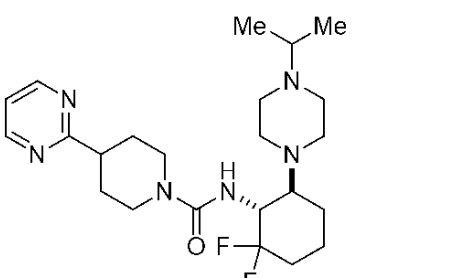
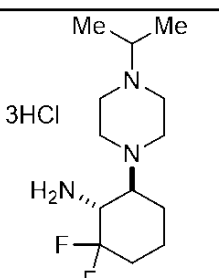
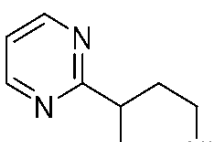
20

30

40

50

【表 2 - 6】

34		参考例14 	参考例24 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.01–1.23 (10H, m), 1.23–1.46 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.60–1.74 (1H, m), 1.74–1.87 (3H, m), 1.92–2.03 (1H, m), 2.11–2.29 (3H, m), 2.31–2.40 (1H, m), 2.40–3.14 (8H, m), 3.26–3.38 (2H, m), 3.58–3.71 (2H, m), 4.08–4.23 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).			
35		参考例14 	市販品  HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.82–1.07 (3H, m), 1.03 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.07–1.49 (11 H, m), 1.49–1.86 (6H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.09–2.25 (1H, m), 2.34–2.56 (7H, m), 2.56–2.67 (1H, m), 2.67–2.87 (4H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 4.05–4.27 (2H, m), 4.49 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).			
36		参考例14 	市販品  HCl
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

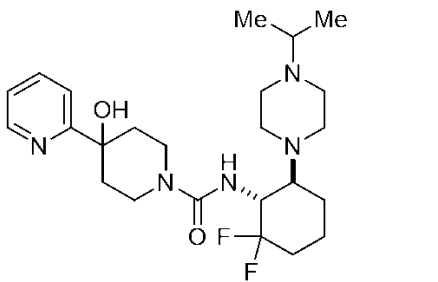
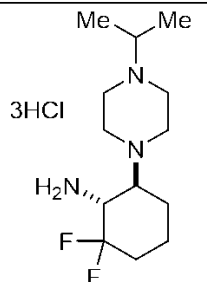
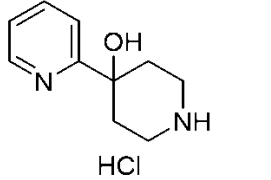
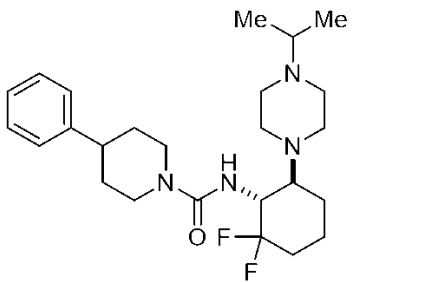
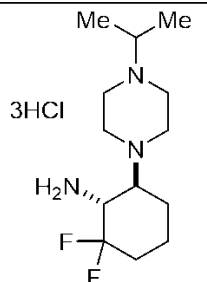
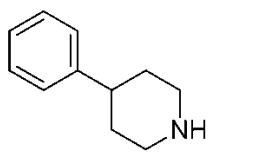
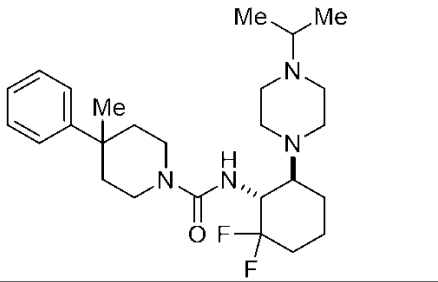
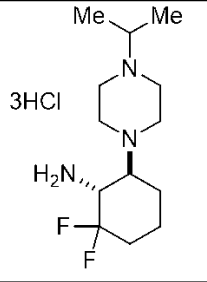
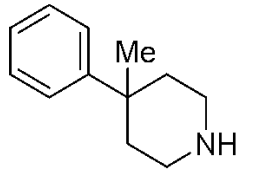
20

30

40

50

【表 2 - 7】

37		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.03 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22–1.51 (2H, m), 1.59–1.90 (4H, m), 1.90–2.07 (3H, m), 2.10–2.24 (1H, m), 2.34–2.65 (8H, m), 2.69–2.82 (2H, m), 3.33–3.50 (2H, m), 3.92–4.10 (2H, m), 4.13–4.28 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.30 (1H, bs), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.6$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.71 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.6$ Hz), 8.51–8.55 (1H, m).			
38		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.02 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22–1.50 (2H, m), 1.61–1.77 (3H, m), 1.77–2.00 (4H, m), 2.11–2.24 (1H, m), 2.31–2.64 (8H, m), 2.65–2.82 (3H, m), 2.83–3.04 (2H, m), 4.02–4.13 (1H, m), 4.13–4.33 (2H, m), 4.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17–7.24 (3H, m), 7.27–7.34 (2H, m).			
39		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

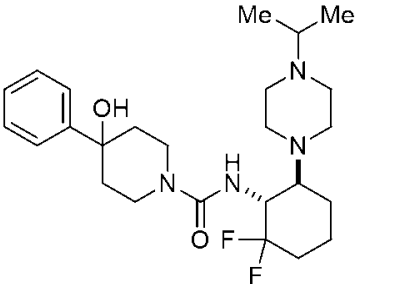
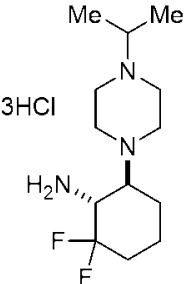
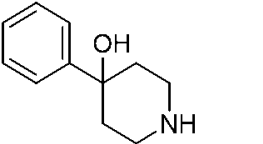
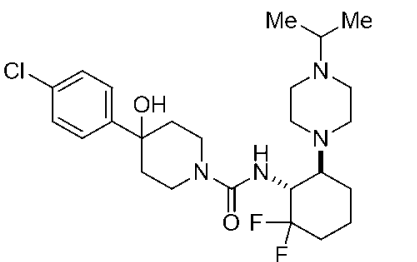
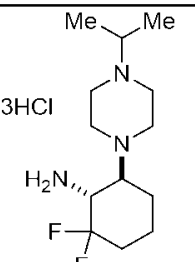
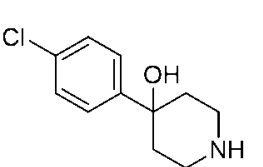
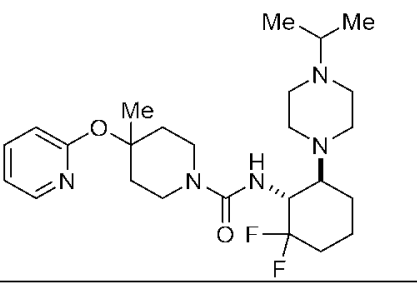
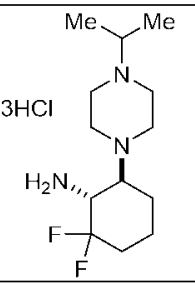
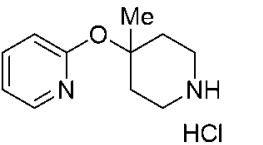
20

30

40

50

【表 2 - 8】

40		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.99 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22–1.49 (2H, m), 1.56–1.88 (5H, m), 1.89–2.00 (1H, m), 2.01–2.24 (3H, m), 2.29–2.61 (8H, m), 2.68–2.81 (2H, m), 3.30–3.47 (2H, m), 3.85–4.05 (2H, m), 4.11–4.27 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25–7.31 (1H, m), 7.36 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).			
41		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.99 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.60–1.88 (5H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 1.97–2.09 (2H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.27–2.61 (8H, m), 2.66–2.80 (2H, m), 3.25–3.43 (2H, m), 3.84–4.03 (2H, m), 4.07–4.24 (1H, m), 4.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).			
42		参考例14 	参考例31 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

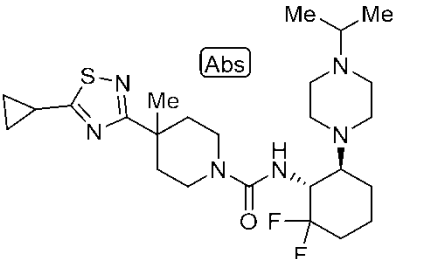
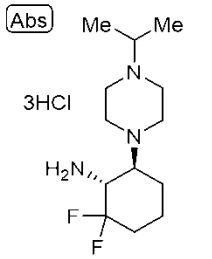
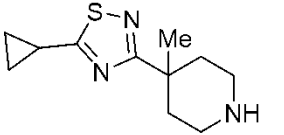
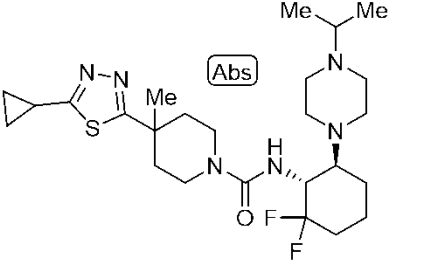
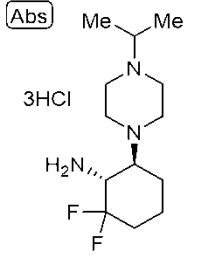
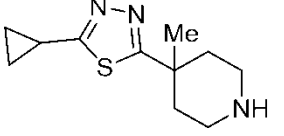
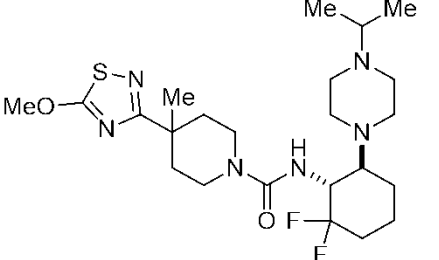
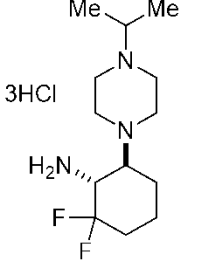
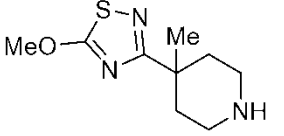
20

30

40

50

【表 2 - 9】

43		参考例15 	参考例28 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.11-1.18 (2H, m), 1.22-1.35 (4H, m), 1.30 (3H, s), 1.35-1.47 (1H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.31-2.62 (11H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.01 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.7, 3.1$ Hz), 3.10 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.7, 3.1$ Hz), 3.65 (1H, ddd, $J = 14.0, 4.3, 4.3$ Hz), 3.79 (1H, ddd, $J = 14.0, 4.3, 4.3$ Hz), 4.08-4.22 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).			
44		参考例15 	参考例24 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.01-1.23 (10H, m), 1.23-1.46 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.60-1.74 (1H, m), 1.74-1.87 (3H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.11-2.29 (3H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.40-3.14 (8H, m), 3.26-3.38 (2H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).			
45		参考例14 	参考例29 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

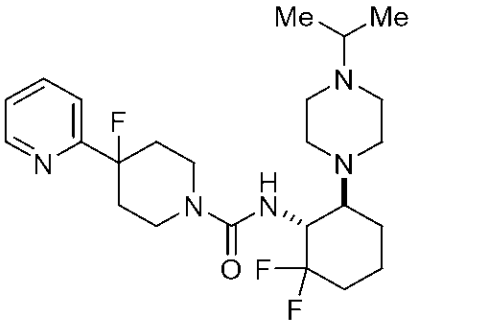
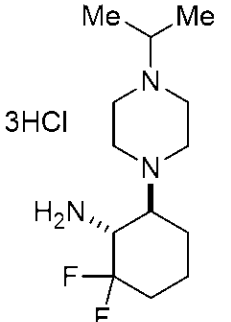
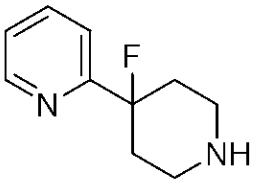
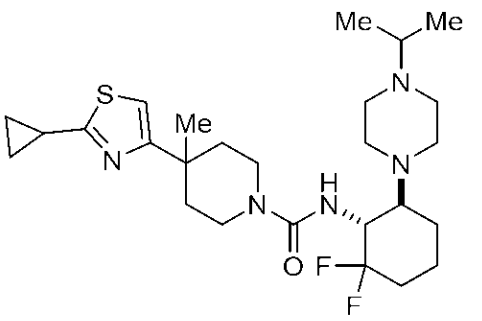
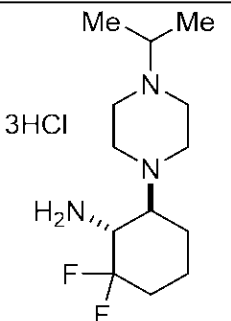
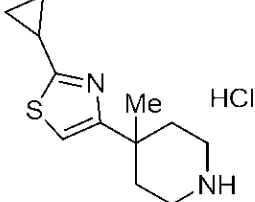
20

30

40

50

【表 2 - 10】

46		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.02 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22–1.49 (2H, m), 1.62–1.88 (2H, m), 1.88–2.01 (3H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.23–2.66 (10H, m), 2.70–2.83 (2H, m), 3.20–3.43 (2H, m), 3.89–4.01 (1H, m), 4.06–4.27 (2H, m), 4.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 8.0, 4.8, 1.2$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).			
47		参考例14 	参考例26 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

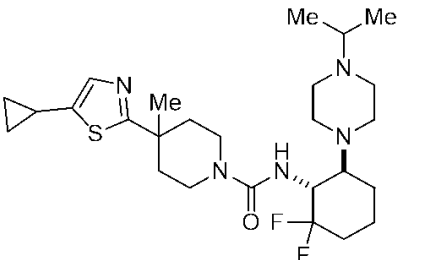
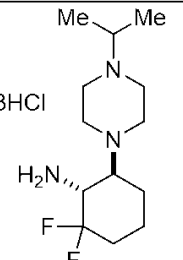
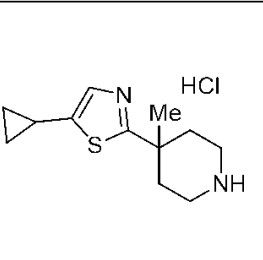
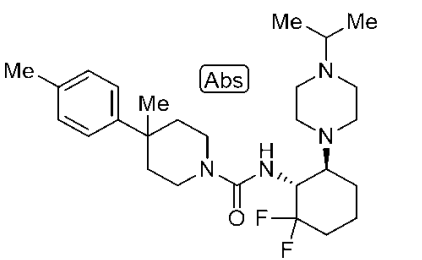
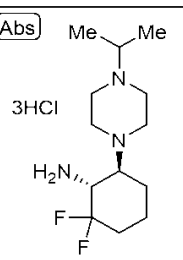
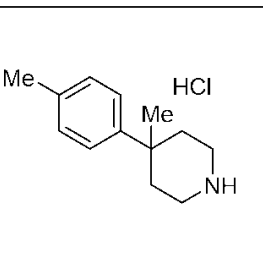
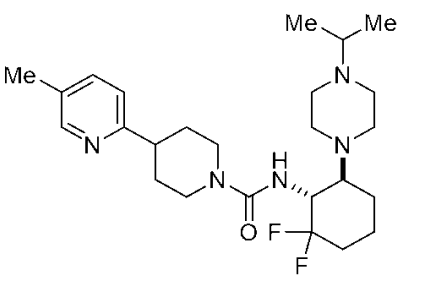
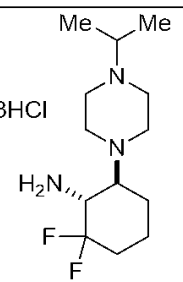
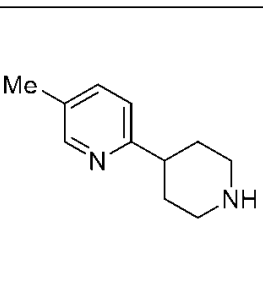
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

48		参考例14 	参考例25 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
49		参考例15 	市販品 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
50		参考例14 	市販品 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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)</p>			

10

20

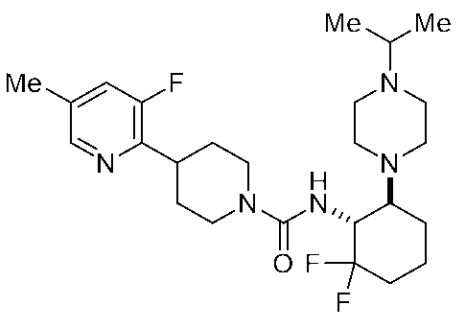
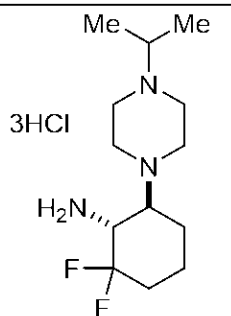
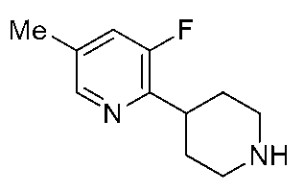
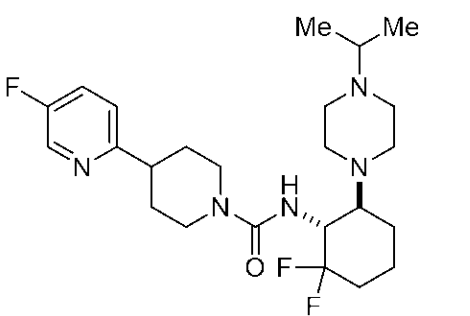
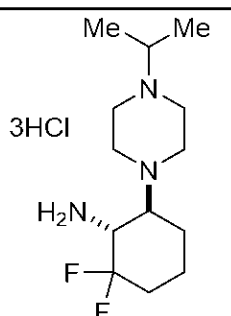
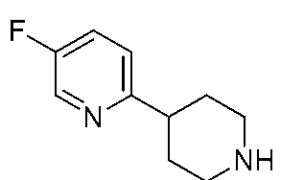
30

40

50



【表 2 - 1 2】

51		参考例14	参考例41
		 3HCl	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.01 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.21–1.48 (2H, m), 1.61–1.88 (4H, m), 1.88–2.04 (3H, m), 2.09–2.24 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.35–2.66 (8H, m), 2.69–2.81 (2H, m), 2.85–3.09 (2H, m), 3.10–3.23 (1H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 4.10–4.33 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.2 Hz), 8.14 (1H, s).			
52		参考例14	市販品
		 3HCl	
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

10

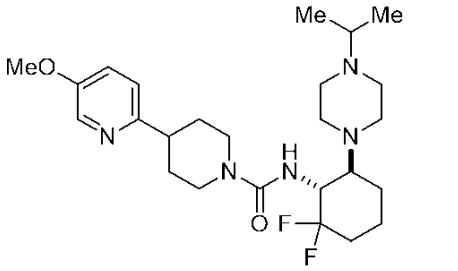
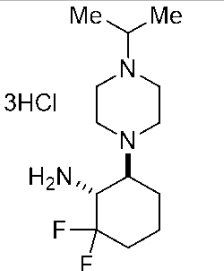
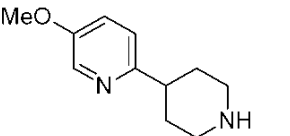
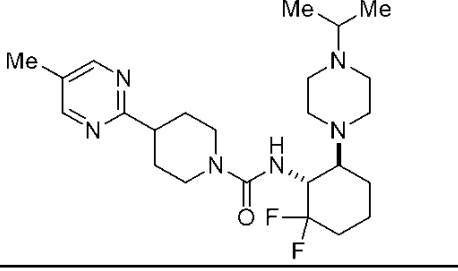
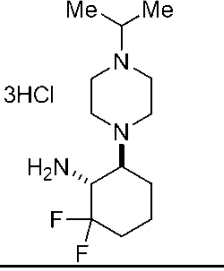
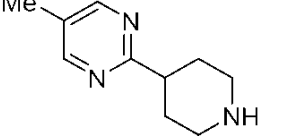
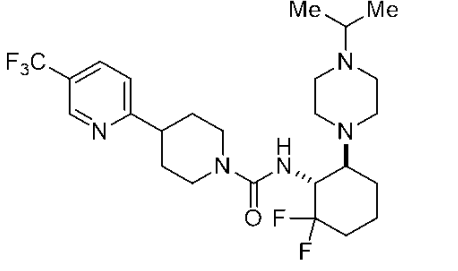
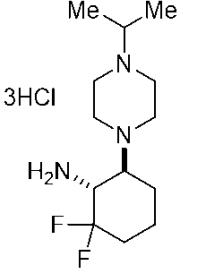
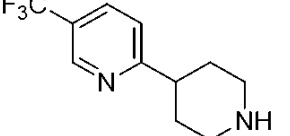
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

53		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.63–1.87 (4H, m), 1.88–2.03 (3H, m), 2.09–2.23 (1H, m), 2.34–2.64 (8H, m), 2.68–2.80 (2H, m), 2.80–3.06 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.03–4.29 (3H, m), 4.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).			
54		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.99 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21–1.49 (2H, m), 1.60–1.99 (5H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.30–2.63 (8H, m), 2.67–2.81 (2H, m), 2.85–3.11 (2H, m), 3.95–4.08 (1H, m), 4.09–4.26 (3H, m), 4.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.48 (2H, s).			
55		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

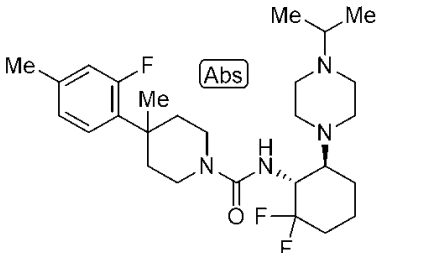
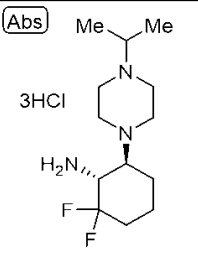
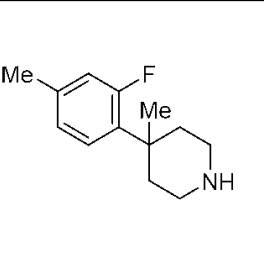
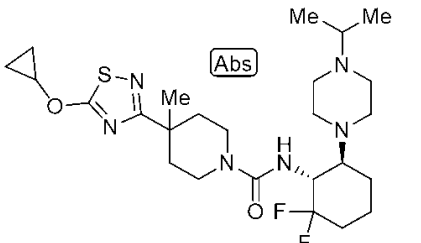
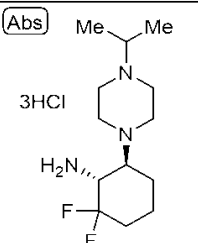
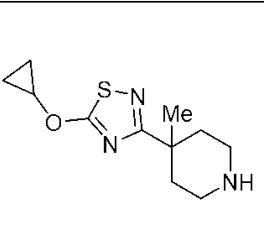
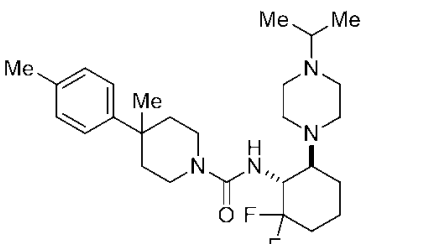
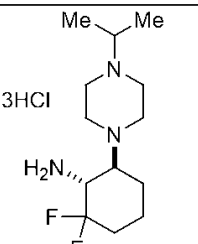
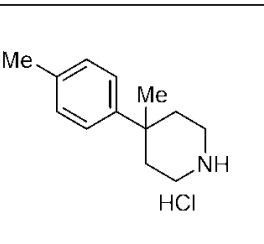
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

56		参考例15 	参考例32 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.94 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.23–1.47 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.67–1.86 (3H, m), 1.88–1.97 (1H, m), 2.10–2.23 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.31–2.52 (8H, m), 2.67–2.76 (2H, m), 3.36 (1H, ddd, $J = 11.6, 8.0, 3.6$ Hz), 3.40–3.52 (2H, m), 3.53–3.59 (1H, m), 4.07–4.23 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.81–6.91 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz).			
57		参考例15 	参考例30 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.86–0.93 (2H, m), 0.94–1.07 (2H, m), 1.00 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.20–1.48 (3H, m), 1.30 (3H, s), 1.54–1.85 (3H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.09–2.22 (1H, m), 2.31–2.54 (9H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 2.68–2.79 (2H, m), 3.06 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.7, 3.1$ Hz), 3.16 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.7, 3.1$ Hz), 3.58–3.68 (1H, m), 3.74–3.84 (1H, m), 4.09–4.23 (2H, m), 4.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).			
58		参考例14 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

10

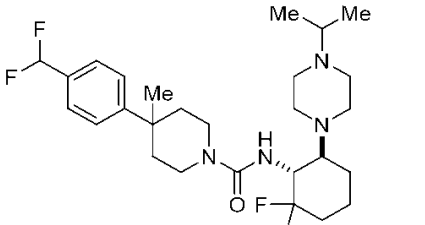
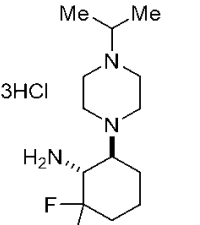
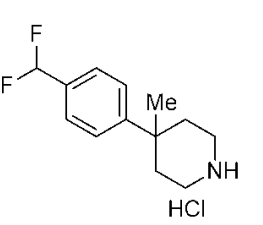
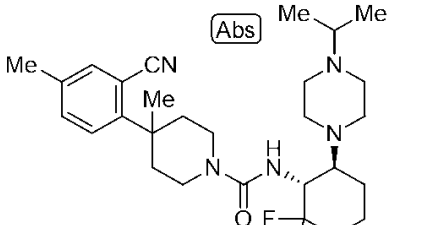
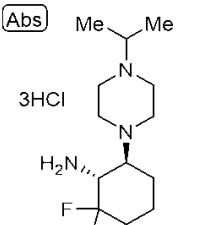
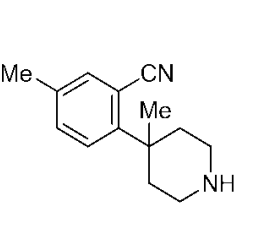
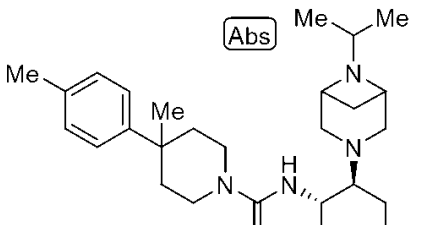
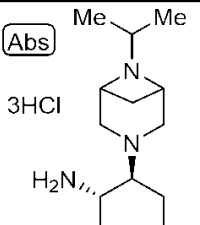
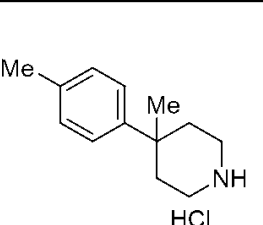
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

59		参考例14 	参考例33 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 = 5.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz).</p>			
60		参考例15 	参考例34 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
61		参考例16 	市販品 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			

10

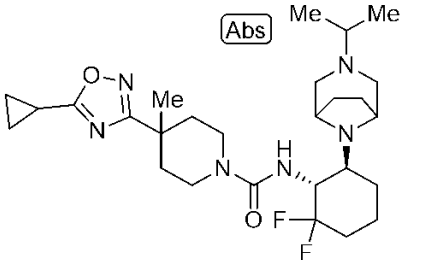
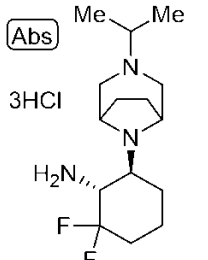
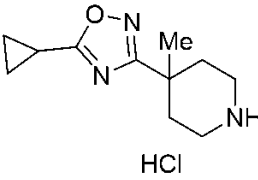
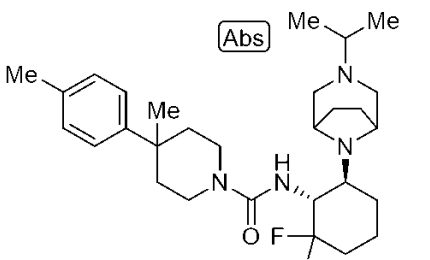
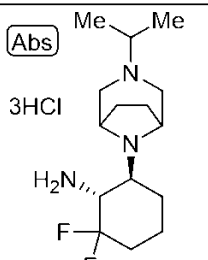
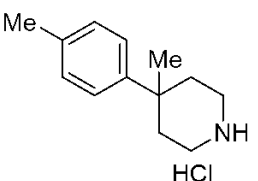
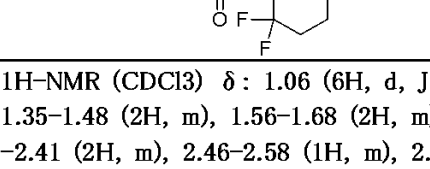
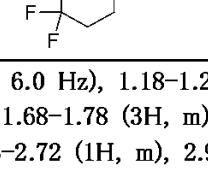
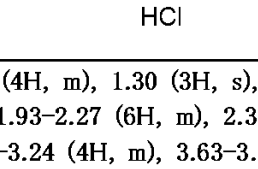
20

30

40

50

【表 2 - 16】

62		参考例17 	参考例8 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.89 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.15–1.22 (4H, m), 1.22–1.35 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.35–1.44 (1H, m), 1.44–1.53 (1H, m), 1.61–1.70 (3H, m), 1.70–1.85 (5H, m), 2.04–2.19 (3H, m), 2.20–2.29 (3H, m), 2.41–2.57 (4H, m), 3.03–3.19 (3H, m), 3.19–3.24 (1H, m), 3.68–3.83 (2H, m), 3.94–4.07 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).			
63		参考例17 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.85 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.19–1.35 (1H, m), 1.24 (3H, s), 1.35–1.43 (1H, m), 1.43–1.53 (1H, m), 1.59–1.85 (7H, m), 2.02–2.18 (4H, m), 2.21–2.27 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.34–2.59 (5H, m), 3.03–3.09 (1H, m), 3.18–3.25 (1H, m), 3.34–3.45 (2H, m), 3.46–3.59 (2H, m), 3.94–4.08 (1H, m), 4.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).			
64		参考例38 	参考例8 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

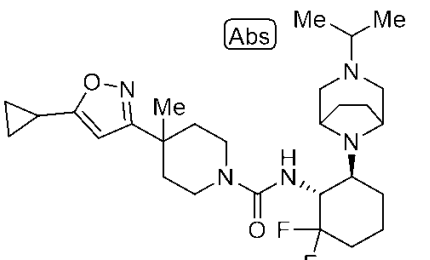
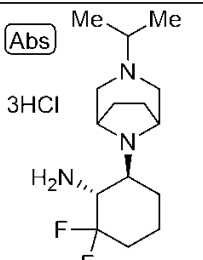
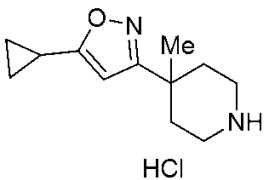
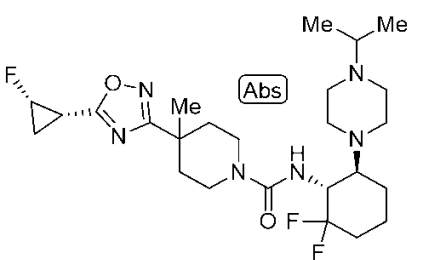
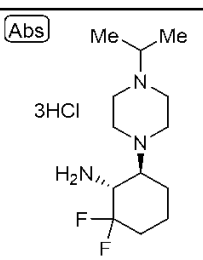
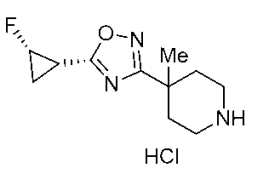
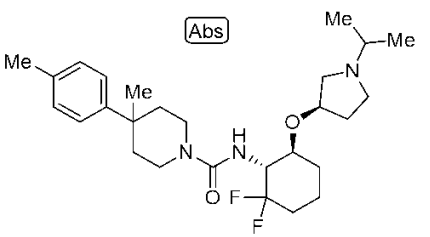
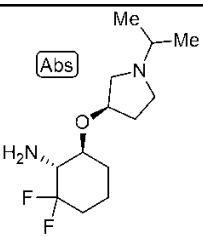
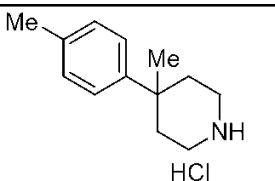
20

30

40

50

【表 2 - 17】

65		参考例17 	参考例20 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
66		参考例15 	参考例11 
<p>1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).</p>			
67		参考例38 	市販品 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			

10

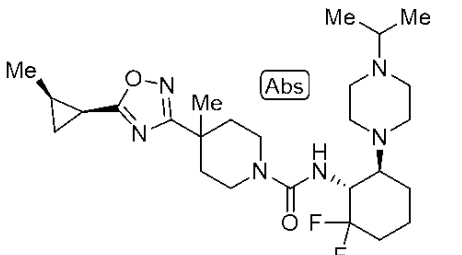
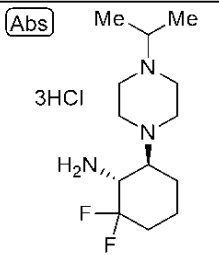
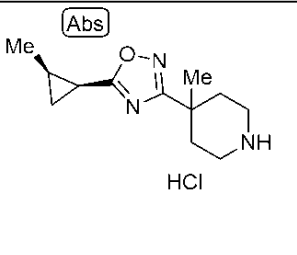
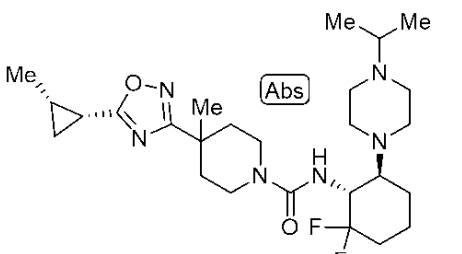
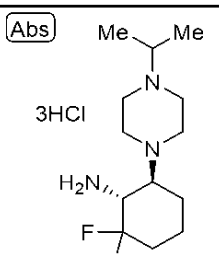
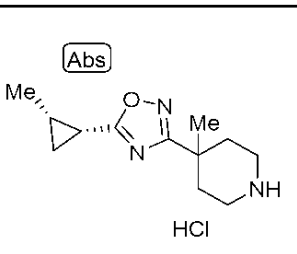
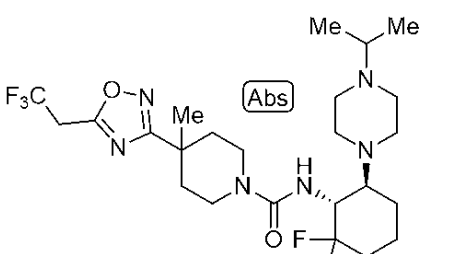
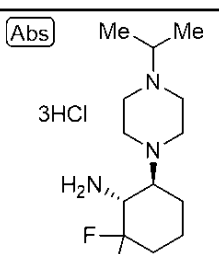
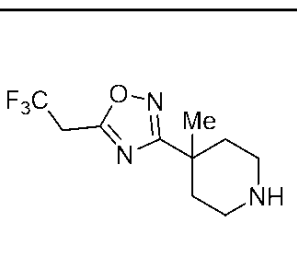
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

68		参考例15 	参考例12' 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95–1.06 (8H, m), 1.13 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.21–1.57 (7H, m), 1.58–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (1H, m), 1.87–1.98 (1H, m), 2.08–2.30 (4H, m), 2.31–2.66 (8H, m), 2.66–2.83 (2H, m), 3.01–3.19 (2H, m), 3.61–3.72 (1H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 4.03–4.24 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).			
69		参考例15 	参考例12 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.97–1.06 (8H, m), 1.13 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22–1.58 (7H, m), 1.58–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (1H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.08–2.30 (4H, m), 2.31–2.66 (8H, m), 2.66–2.84 (2H, m), 3.00–3.22 (2H, m), 3.61–3.72 (1H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 4.03–4.23 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).			
70		参考例15 	市販品 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

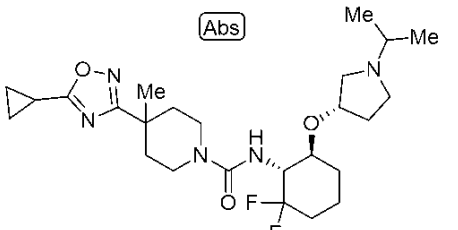
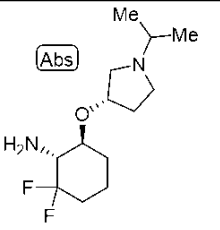
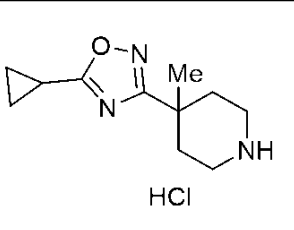
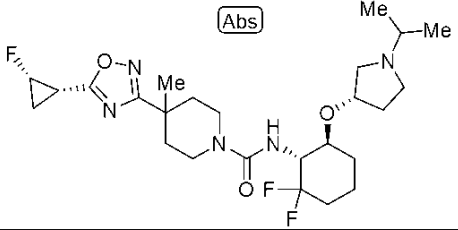
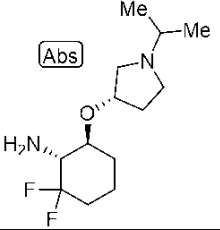
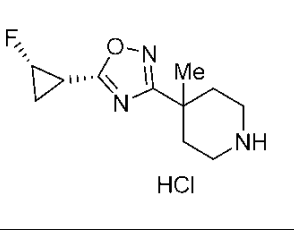
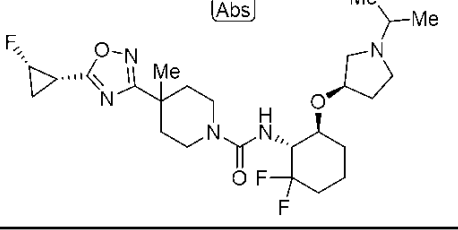
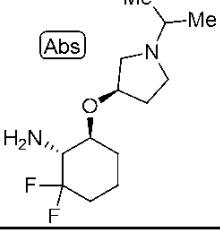
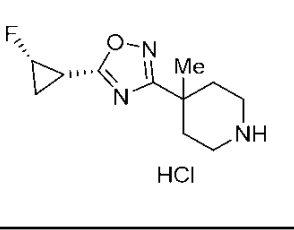
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

71	 <p>(Abs)</p>	<p>参考例37</p>  <p>(Abs)</p>	<p>参考例8</p>  <p>HCl</p>
<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
72	 <p>(Abs)</p>	<p>参考例37</p>  <p>(Abs)</p>	<p>参考例11</p>  <p>HCl</p>
<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
73	 <p>(Abs)</p>	<p>参考例38</p>  <p>(Abs)</p>	<p>参考例11</p>  <p>HCl</p>
<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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, ddd, J = 63.7, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).</p>			

10

20

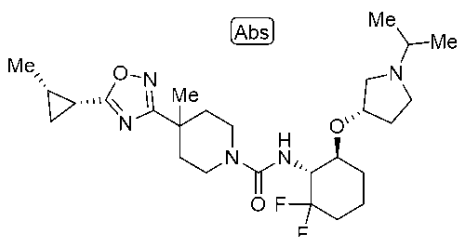
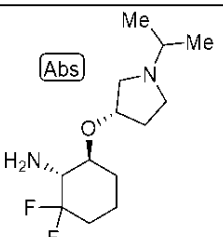
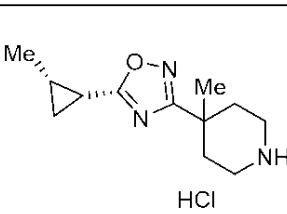
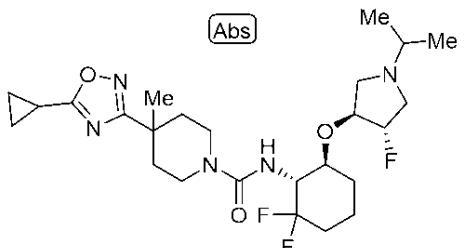
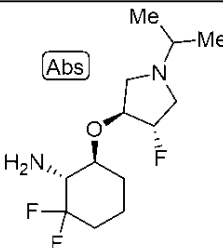
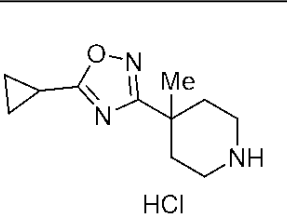
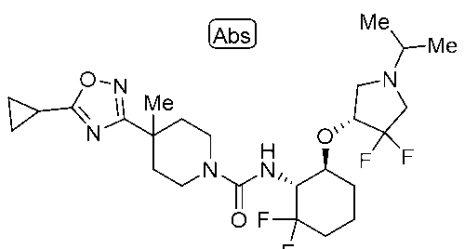
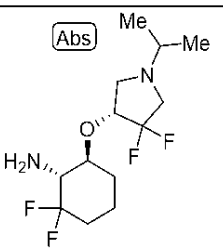
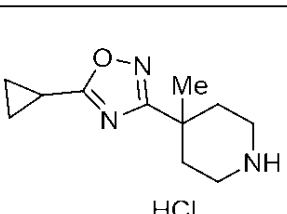
30

40

50



【表 2 - 2 0】

74		参考例37 	参考例12 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06–1.12 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.24–1.38 (11 H, 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).</p>			
75		参考例39 	参考例8 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			
76		参考例40 	参考例8 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>			

10

20

30

40

## 【 0 2 3 4】

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

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

実施例 22 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル ) - N - { (

50

- 1 S , 6 R ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 23 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 S , 6 R ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 24 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 25 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 10
- 実施例 26 : rac - 4 - シクロペンチル - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 27 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - ( 4 , 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 - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - ( 5 - 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 20
- 実施例 29 : rac - 4 - ( 1 - シクロプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 30 : rac - 4 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 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 - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 30
- 実施例 32 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - ( ピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 33 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 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 - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 40
- 実施例 35 : rac - 4 - シクロヘキシル - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 36 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - ( ピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 37 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - ヒドロキシ - 4 - ( ピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 38 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン 50

- 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 39 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチル - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 40 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 41 : rac - 4 - ( 4 - クロロフェニル) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド 10
- 実施例 42 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチル - 4 - [ ( ピリジン - 2 - イル) オキシ] ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 43 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 44 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 20
- 実施例 45 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 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 - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 47 : rac - 4 - ( 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 48 : rac - 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 30
- 実施例 49 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 50 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 51 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ( 3 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド 40
- 実施例 52 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 53 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 54 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル} - 4 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド 50

- 実施例 55 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 56 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 57 : 4 - [ 5 - ( シクロプロピルオキシ ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル ] - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 10
- 実施例 58 : rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 59 : rac - 4 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) フェニル ] - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 60 : 4 - ( 2 - シアノ - 4 - メチルフェニル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 61 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 6 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジアザピシクロ [ 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 20
- 実施例 62 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 63 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 64 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 R ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 30
- 実施例 65 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 66 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 40
- 実施例 67 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 R ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 68 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - メチルシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 69 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチル - 4 - { 5 - [ ( 1 R , 2 50

S) - 2 - メチルシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} ピペリジン - 1 - カルボキサミド

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

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

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

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

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

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

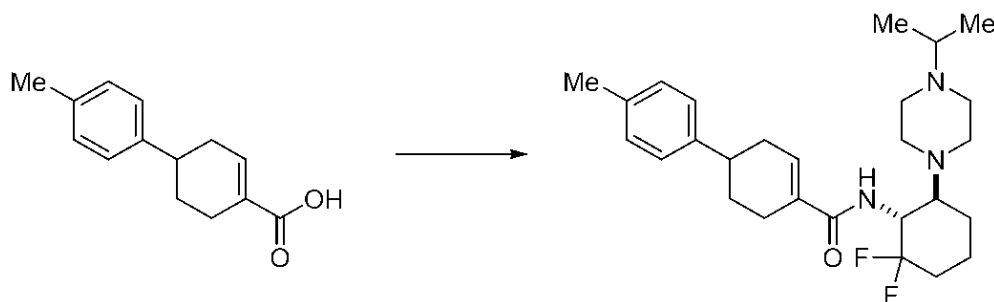
実施例 76 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { [ ( 3 R ) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } - 2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 2 3 5 】

実施例 77 :

rac - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2, 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4' - メチル - 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 1 3 1 】



4 - ( 4 - メチルフェニル ) - シクロヘキサ - 1 - エン - カルボン酸 ( 64 . 3 mg ) のクロロホルム溶液 ( 2 mL ) に塩化オキサリル ( 0 . 036 mL ) と DMF ( 5 μ L ) を加え室温下 3 時間攪拌した。その後、反応液を減圧濃縮し、そこにクロロホルム ( 2 mL )、トリエチルアミン ( 0 . 120 mL )、および参考例 14 ( 53 . 3 mg ) を加え攪拌した。反応終了後、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

10

20

30

40

50

酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、表題化合物（55.6 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.02 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.50 (2H, m), 1.71-1.91 (4H, m), 1.93-2.11 (2H, m), 2.13-2.68 (14H, m), 2.69-2.89 (4H, m), 4.27-4.44 (1H, m), 5.68-5.77 (1H, m), 6.67-6.77 (1H, m), 7.09-7.20 (4H, m).

【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

10

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		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 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).

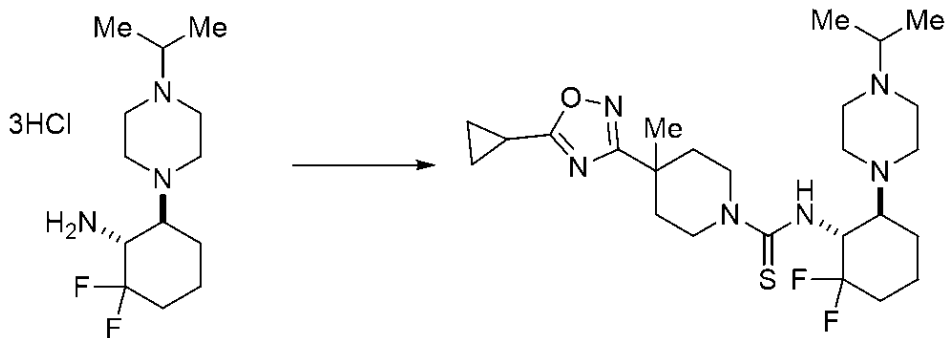
20

【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מיד

【化 132】



30

参考例 14 (10.0 mg) (原料 A)、N, N - ジイソプロピルアミン (0.034 mL)、およびクロロホルム (0.2 mL) の混合物に 0 °C 下、チオホスゲン (4.40 mg) を加えそのままの温度で 40 分攪拌した。反応混合液に 0 °C 下、参考例 8 (66.7 mg) (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 (9.6 mg) を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 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 =

50

8.0 Hz).

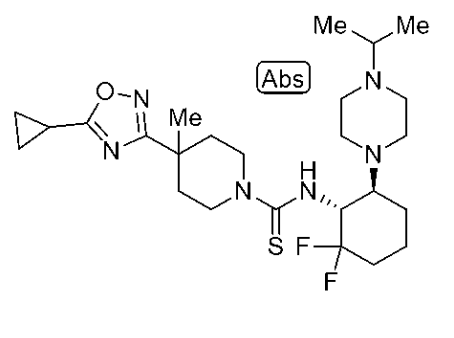
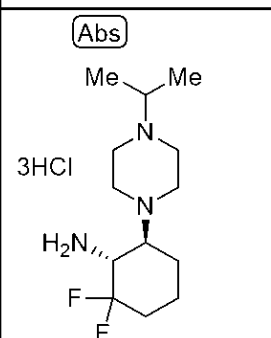
【 0 2 3 8 】

実施例 8 0 :

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

実施例 7 9 における原料 A として参考例 1 5、実施例 7 9 における原料 B として参考例 8 を用いて、実施例 7 9 と同様の方法で、下記表に示す実施例 8 0 の化合物を製造した。

【 表 4 】

実施例	構造式	原料 A	原料 B
	80		参考例 15 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

10

20

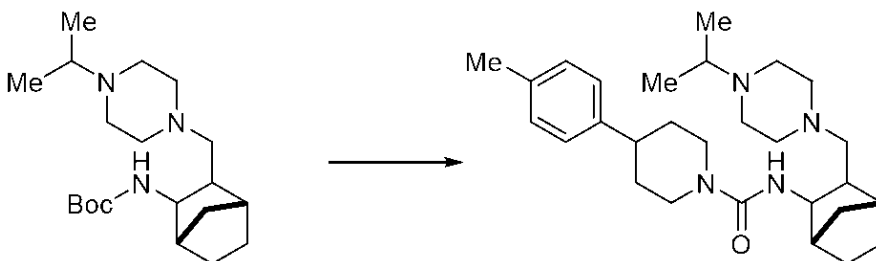
30

【 0 2 3 9 】

実施例 8 1 :

rac - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) - N - [ ( 1 S , 4 R ) - 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 1 3 3 】



40

参考例 4 0 ( 2 0 m g ) のクロロホルム溶液 ( 0 . 5 m L ) に室温下 T F A ( 0 . 0 5 7 m l ) を加えそのままの温度で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製した。得られた残渣をクロロホルム ( 0 . 2 8 4 m L ) に溶解し 0 下、N , N - ジイソプロピルエチアミン ( 3 6 . 8 m g ) とトリホスゲン ( 8 . 4 m g ) を加えそのままの温度で 1 時間攪拌した。その後 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン ( 0 . 0 5 7 m L ) を加え室温にて 1

50

時間攪拌し反応液をそのままをアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、表題化合物（8 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 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。

10

20

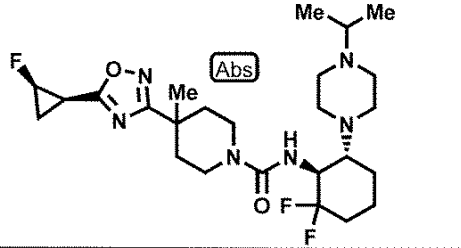
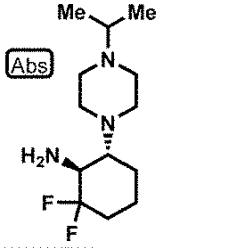
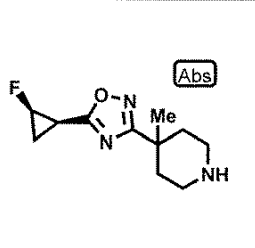
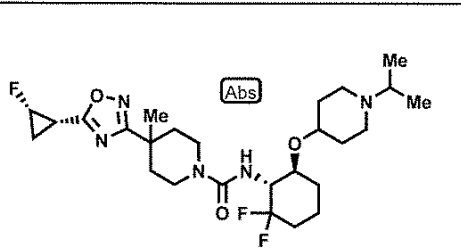
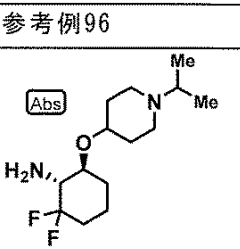
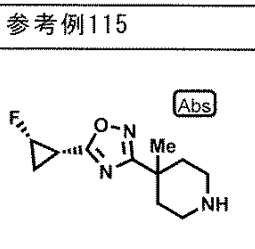
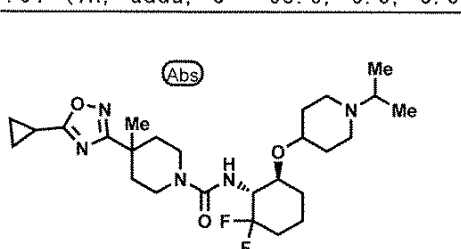
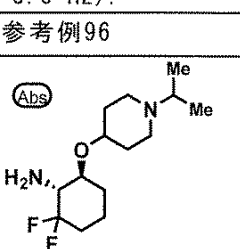
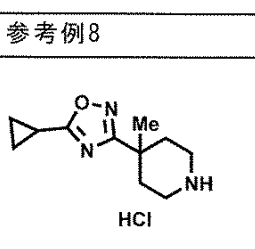
30

40

50



【表 5】

実施例	構造式	原料 A	原料 B
	スペクトルデータ		
82		参考例58 	参考例116 
	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.87 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.18-1.36 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.47-1.66 (3H, m), 1.66-1.88 (4H, m), 1.95-2.11 (3H, m), 2.17-2.40 (6H, m), 2.43-2.63 (5H, m), 2.95-3.19 (2H, m), 3.55-3.77 (2H, m), 3.98-4.18 (1H, m), 5.16 (1H, dddd, $J = 65.0, 6.0, 6.0, 3.2$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).		
83		参考例96 	参考例115 
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 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  HCl
	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 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).		

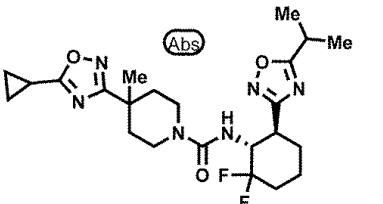
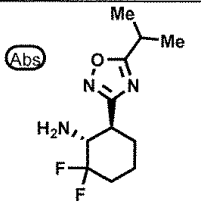
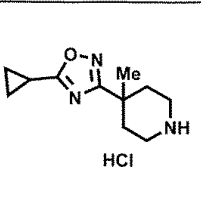
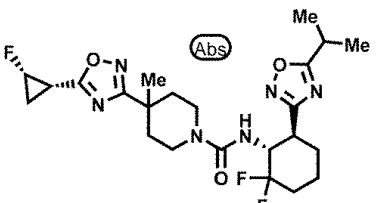
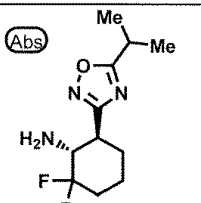
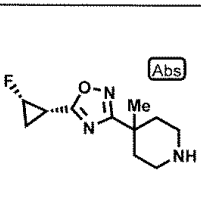
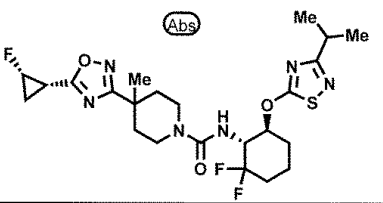
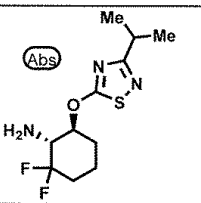
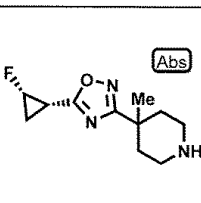
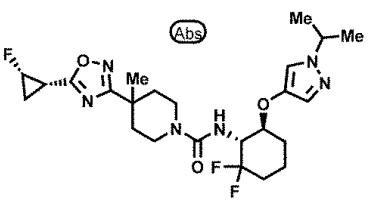
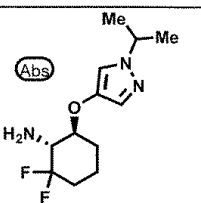
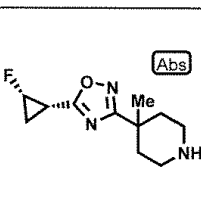
10

20

30

40

50

85		参考例91 	参考例8  HCl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.16–1.23 (4H, m), 1.27 (3H, s), 1.36 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.44–1.58 (2H, m), 1.58–1.75 (1H, m), 1.80–2.06 (4H, m), 2.09–2.23 (3H, m), 2.23–2.35 (1H, m), 2.88–3.08 (3H, m), 3.11–3.25 (1H, m), 3.48–3.67 (2H, m), 4.41–4.57 (1H, m), 4.57–4.67 (1H, m).			
86		参考例91 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.30 (3H, s), 1.35 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.42–1.62 (3H, m), 1.62–1.75 (1H, m), 1.80–2.07 (5H, m), 2.11–2.22 (2H, m), 2.22–2.41 (2H, m), 2.89–3.08 (3H, m), 3.11–3.24 (1H, m), 3.50–3.66 (2H, m), 4.41–4.56 (1H, m), 4.58–4.67 (1H, m), 4.93 (1H, dddd, J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			
87		参考例97 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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 

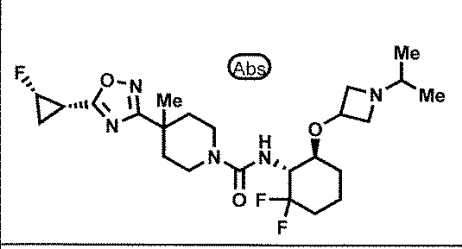
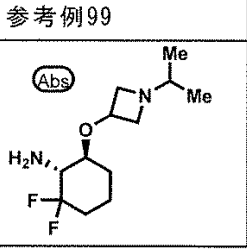
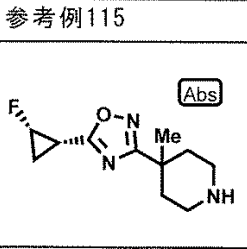
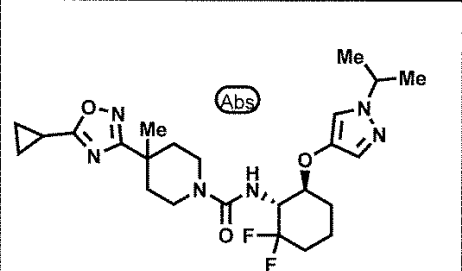
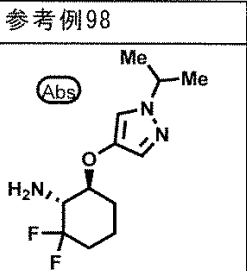
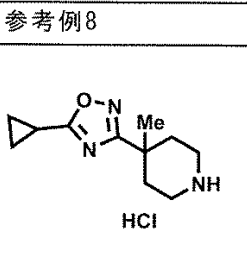
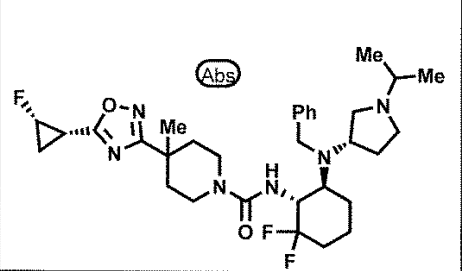
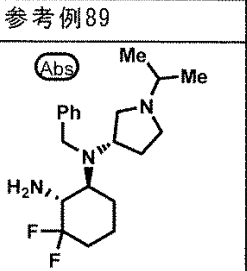
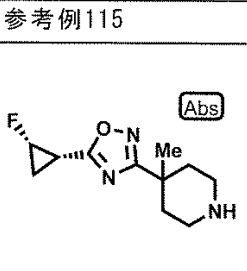
10

20

30

40

50

	<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>		
89		<p>参考例99</p> 	<p>参考例115</p> 
	<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>		
90		<p>参考例98</p> 	<p>参考例8</p>  <p>HCl</p>
	<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>		
91		<p>参考例89</p> 	<p>参考例115</p> 
	<p><sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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).</p>		

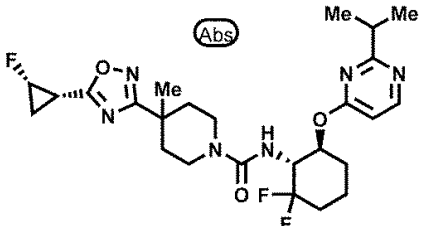
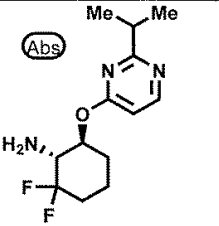
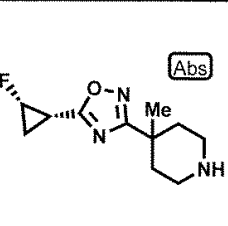
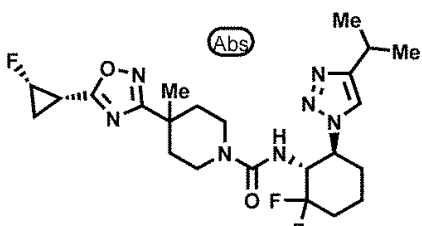
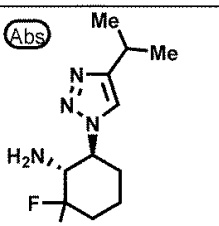
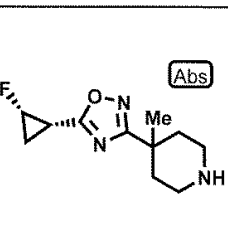
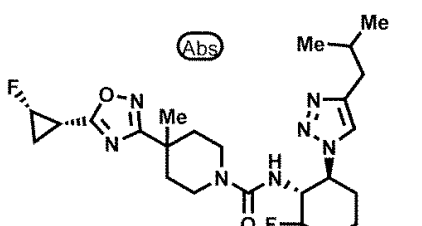
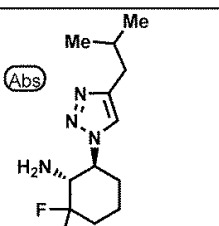
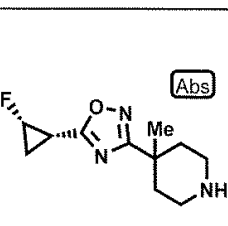
10

20

30

40

50

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

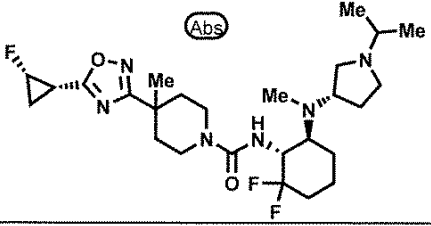
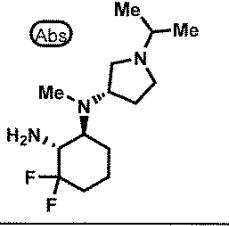
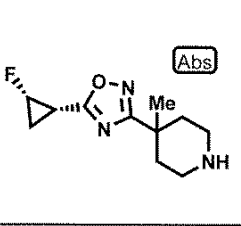
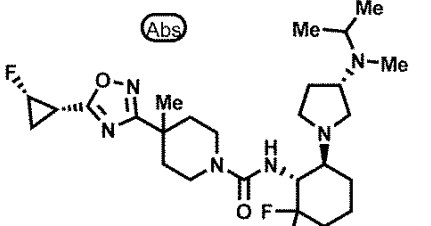
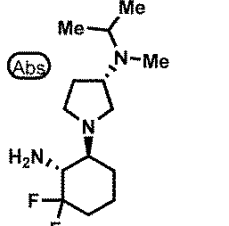
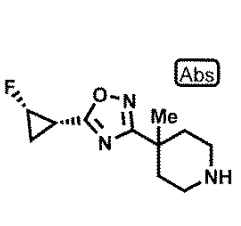
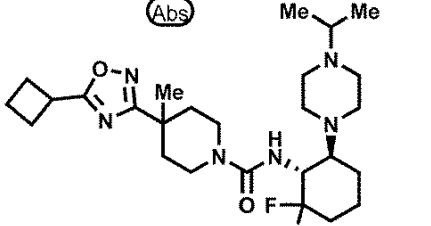
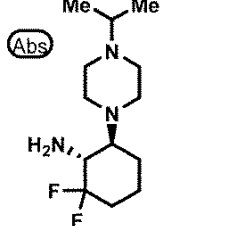
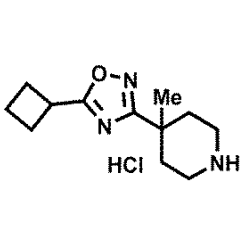
10

20

30

40

50

95		参考例81 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>			
96		参考例59 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>			
97		参考例18 	参考例117 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>			

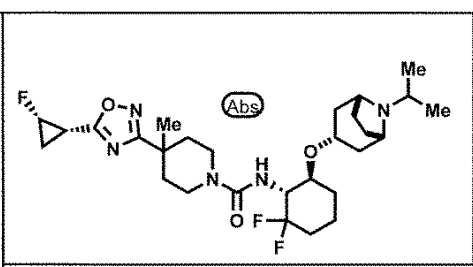
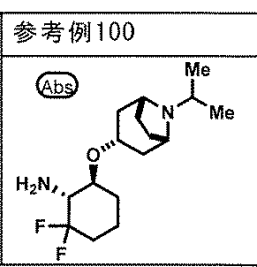
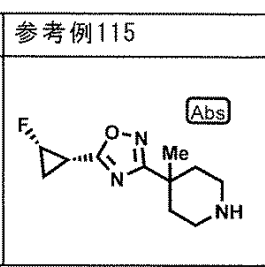
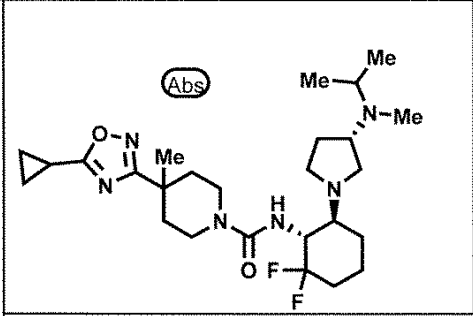
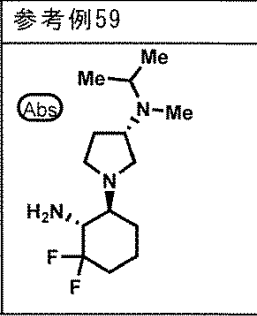
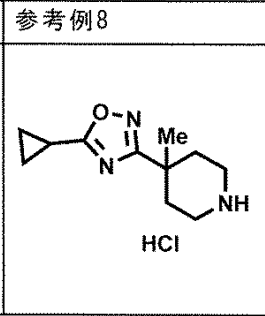
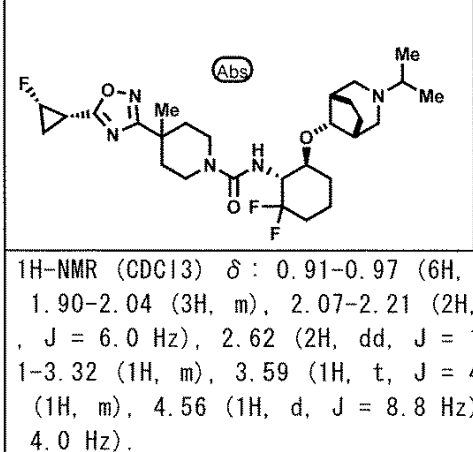
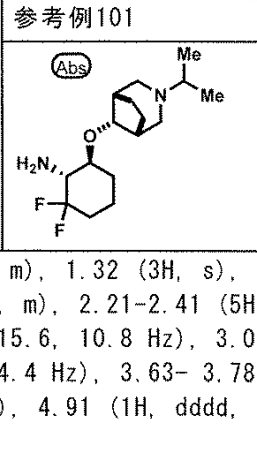
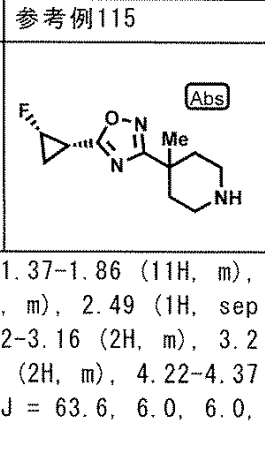
10

20

30

40

50

98		参考例100 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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, <math>J = 6.4</math> 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, <math>J = 9.2</math> Hz), 4.91 (1H, dddd, <math>J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6</math> Hz).</p>			
99		参考例59 	参考例8 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 0.92–1.00 (6H, m), 1.13 (2H, d, <math>J = 6.0</math> 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, <math>J = 7.6</math> 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, <math>J = 7.6</math> Hz).</p>			
100		参考例101 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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, <math>J = 6.0</math> Hz), 2.62 (2H, dd, <math>J = 15.6, 10.8</math> Hz), 3.02–3.16 (2H, m), 3.21–3.32 (1H, m), 3.59 (1H, t, <math>J = 4.4</math> Hz), 3.63–3.78 (2H, m), 4.22–4.37 (1H, m), 4.56 (1H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 4.91 (1H, dddd, <math>J = 63.6, 6.0, 6.0, 4.0</math> Hz).</p>			

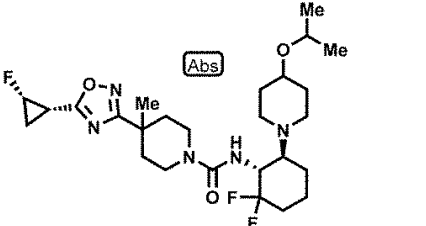
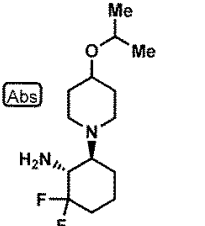
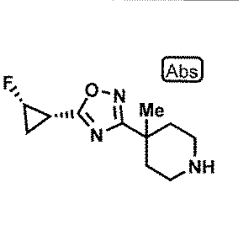
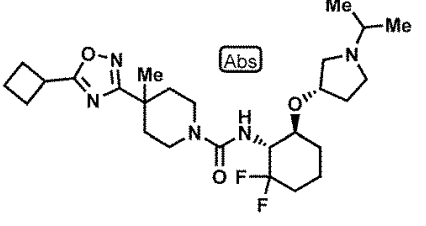
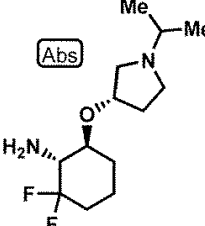
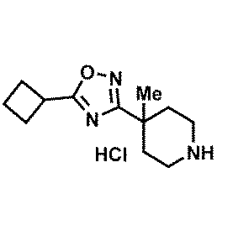
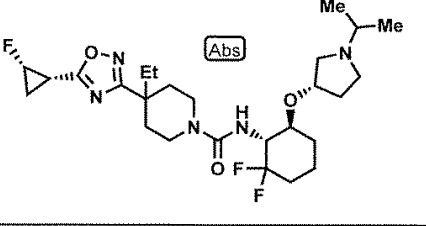
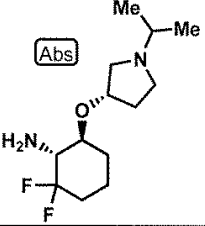
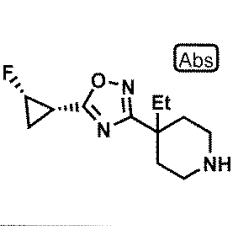
10

20

30

40

50

101		参考例60 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.11 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.20–1.54 (8H, m), 1.60–1.74 (2H, m), 1.74–1.85 (4H, m), 1.85–2.04 (2H, m), 2.09–2.20 (2H, m), 2.21–2.30 (2H, m), 2.32–2.42 (1H, m), 2.46–2.63 (3H, m), 2.76–2.85 (1H, m), 3.01–3.17 (2H, m), 3.28 (1H, sep, $J = 4.4$ Hz), 3.61–3.82 (3H, m), 4.08–4.23 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.92 (1H, dddd, $J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
102		参考例37 	参考例117 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.05 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.06 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.33 (3H, s), 1.36–1.51 (2H, m), 1.59–1.86 (5H, m), 1.92–2.12 (5H, m), 2.69 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.31–2.40 (2H, m), 2.40–2.55 (5H, m), 2.61–2.73 (1H, m), 2.95–3.27 (4H, m), 3.62–3.80 (3H, m), 4.06–4.30 (2H, m), 4.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).			
103		参考例37 	参考例118 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

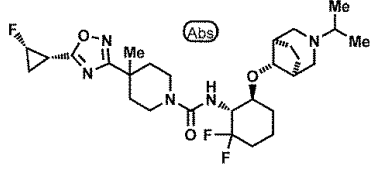
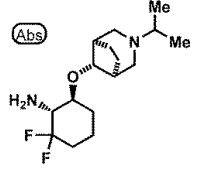
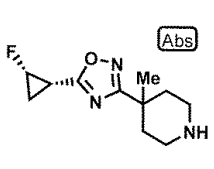
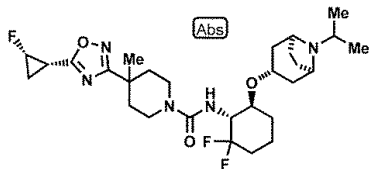
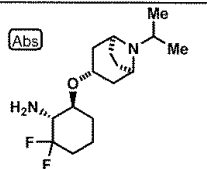
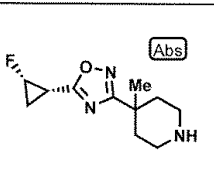
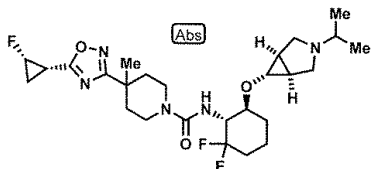
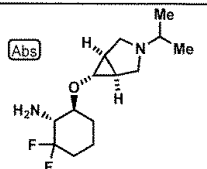
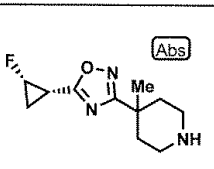
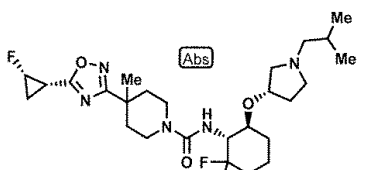
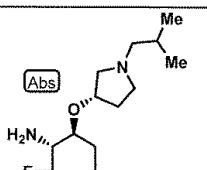
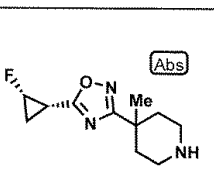
10

20

30

40

50

104		参考例102 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 0.95 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.29-1.87 (12H, m), 1.33 (3H, s), 1.90-2.04 (1H, m), 2.04-2.31 (8H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 3.00-3.31 (3H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.63-3.79 (2H, m), 4.12-4.29 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.80-5.02 (1H, m).			
105		参考例103 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 1.12 (6H, br s), 1.29-1.42 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.42-1.53 (2H, m), 1.54-1.85 (8H, m), 1.90-2.21 (6H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 3.03-3.20 (3H, m), 3.25-3.60 (2H, m), 3.61-3.74 (3H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.91 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
106		参考例104 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 1.01 (6H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.24-1.84 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.90-2.03 (1H, m), 2.07-2.30 (5H, m), 2.30-2.47 (4H, m), 2.96-3.17 (4H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.49-3.57 (1H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.91 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
107		参考例105 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 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).			

10

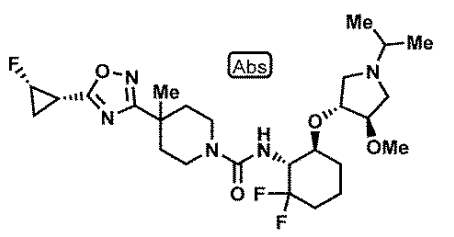
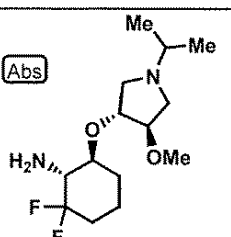
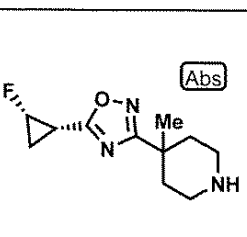
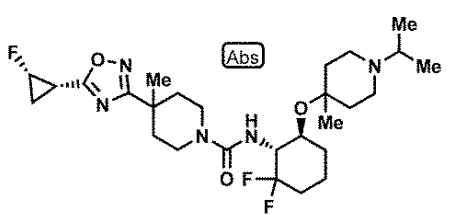
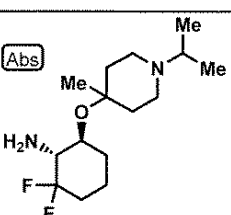
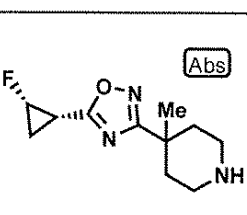
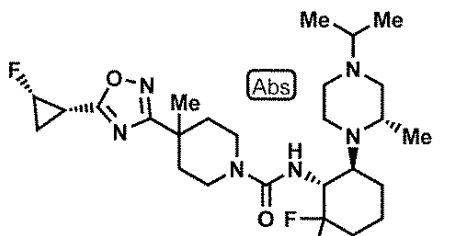
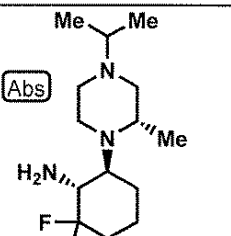
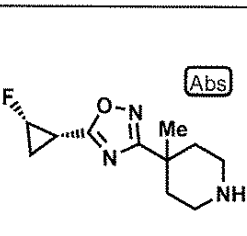
20

30

40

50



108		参考例106 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10 (6H, br s), 1.34 (3H, s), 1.39–1.54 (3H, m), 1.54–1.85 (6H, m), 1.91–2.04 (1H, m), 2.04–2.21 (2H, m), 2.21–2.31 (2H, m), 2.32–2.58 (2H, m), 2.62–2.80 (1H, m), 3.05–3.19 (3H, m), 3.24–3.35 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.61–3.79 (3H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.15–4.30 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.92 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
109		参考例107 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94–1.29 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.38–1.86 (14H, m), 1.89–2.18 (2H, m), 2.18–2.31 (2H, m), 2.31–2.75 (4H, m), 2.98–3.51 (4H, m), 3.57–3.79 (2H, m), 4.08–4.26 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.91 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.4, 6.4, 4.0$ Hz).			
110		参考例61 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).			

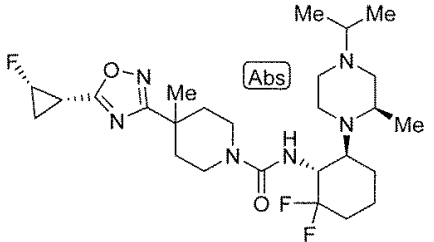
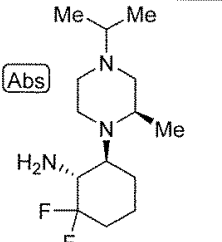
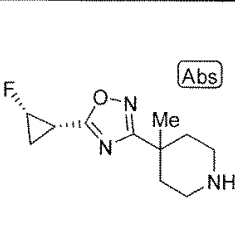
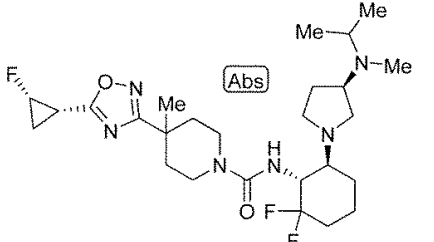
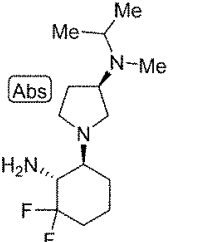
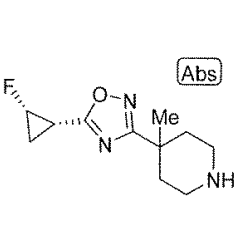
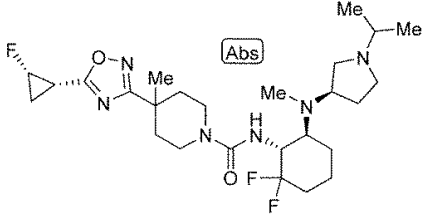
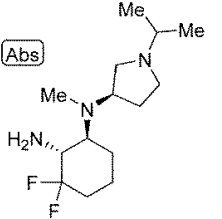
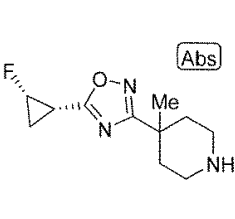
10

20

30

40

50

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

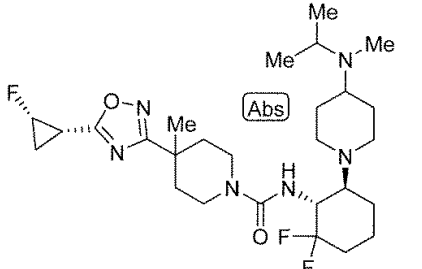
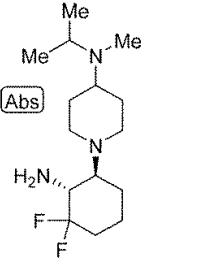
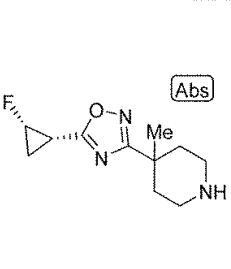
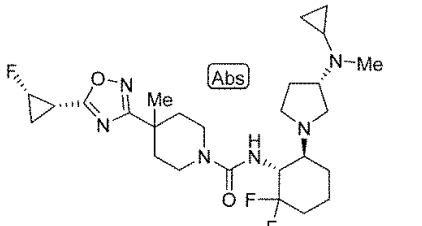
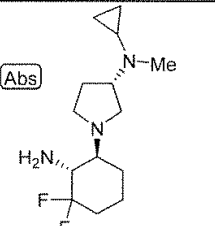
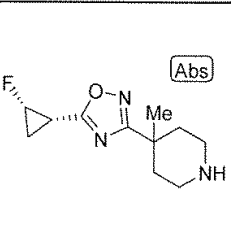
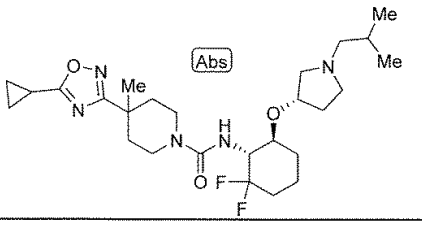
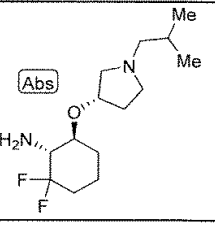
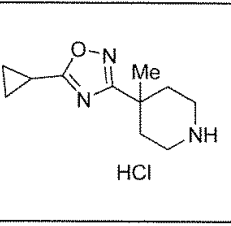
10

20

30

40

50

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

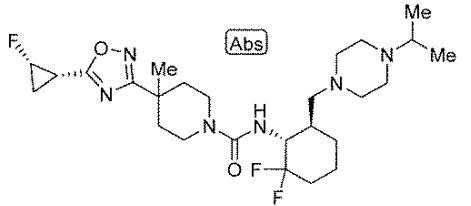
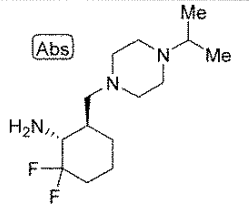
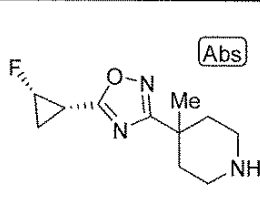
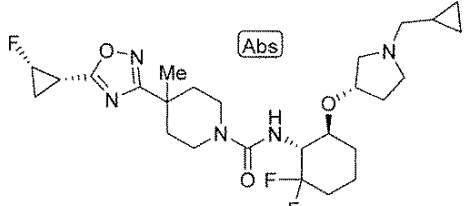
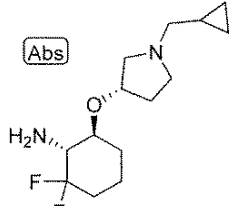
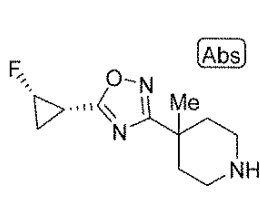
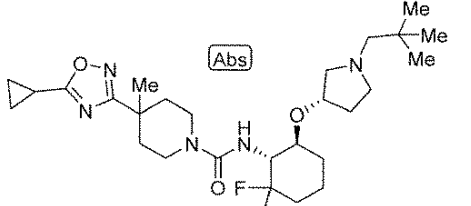
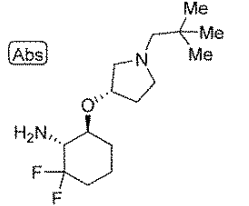
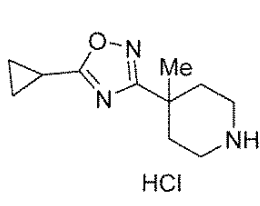
10

20

30

40

50

117		参考例95 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> : 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).</p>			
118		参考例108 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> : 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).</p>			
119		参考例109 	参考例8  <p>HCl</p>
<p>1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> : 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).</p>			

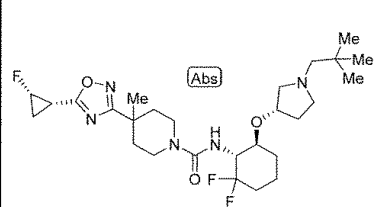
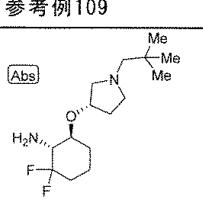
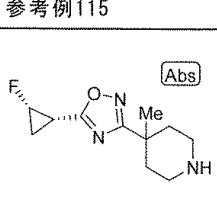
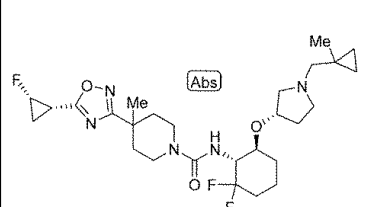
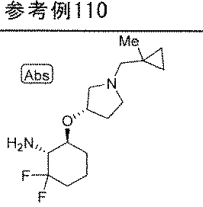
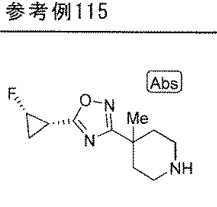
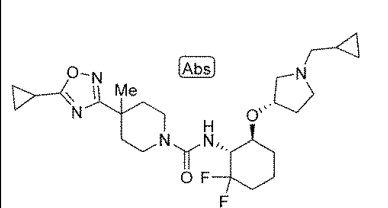
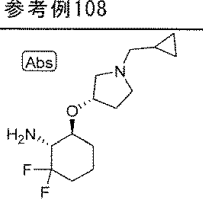
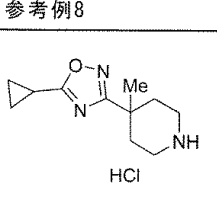
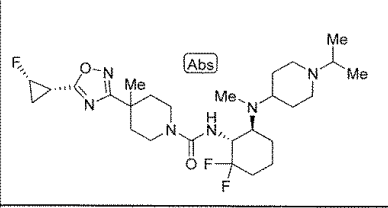
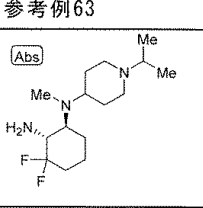
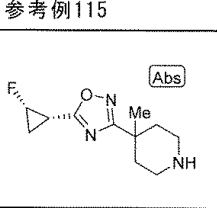
10

20

30

40

50

120		参考例109 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.87 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.33-1.54 (3H, m), 1.56-1.85 (6H, m), 1.86-2.31 (7H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.54-2.75 (2H, m), 2.89-3.26 (4H, m), 3.63-3.80 (2H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 4.13-4.29 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.92 (1H, dddd, $J = 6.3, 6.4, 6.4, 4.0$ Hz).			
121		参考例110 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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  HCl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.06-0.16 (2H, m), 0.44-0.52 (2H, m), 0.81-0.93 (1H, m), 1.09-1.23 (5H, m), 1.30 (3H, s), 1.34-1.49 (2H, m), 1.54-1.85 (4H, m), 1.94-2.26 (6H, m), 2.26-2.42 (3H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 3.02-3.26 (4H, m), 3.61-3.74 (2H, m), 4.09-4.27 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).			
123		参考例63 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

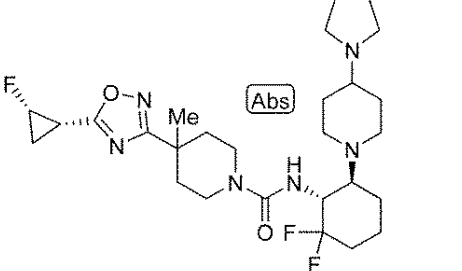
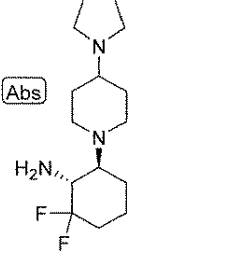
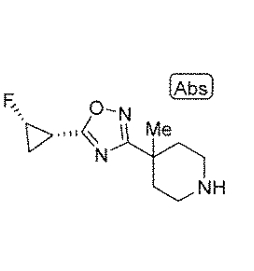
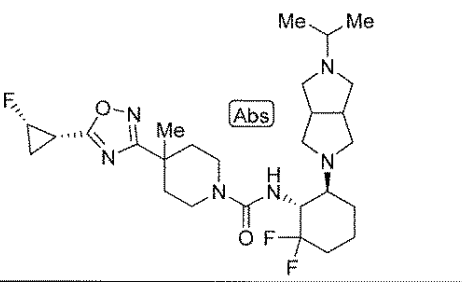
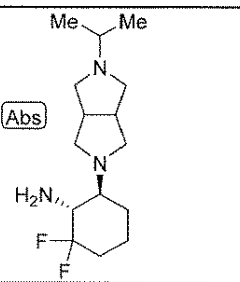
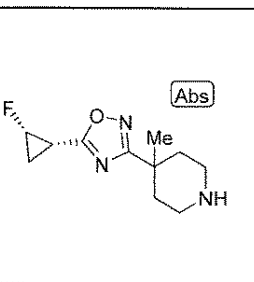
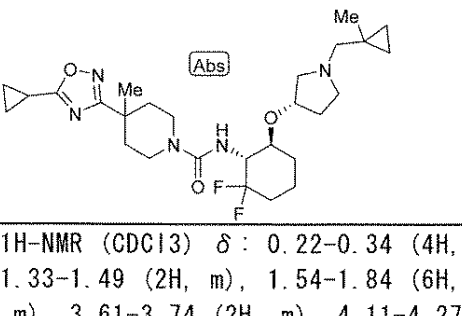
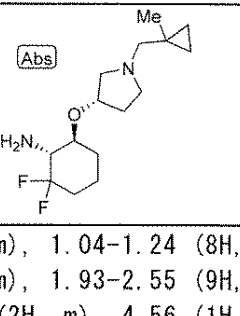
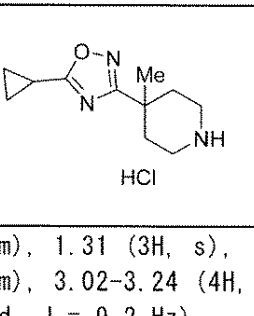
10

20

30

40

50

124		参考例64 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 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, ddd, $J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
125		参考例65 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 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  HCl
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 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).			

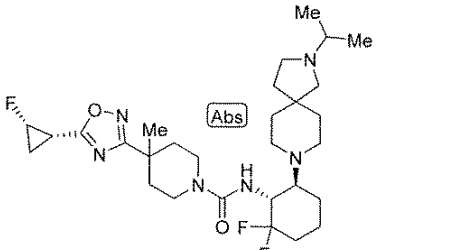
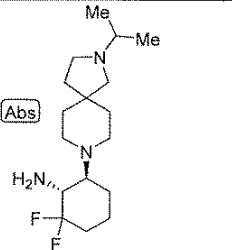
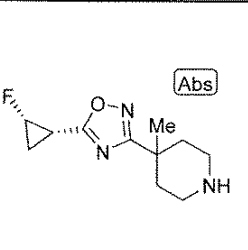
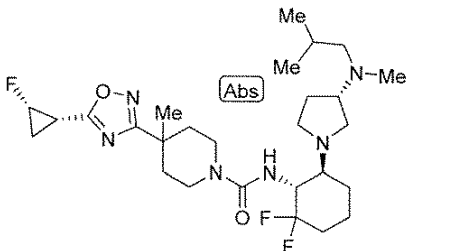
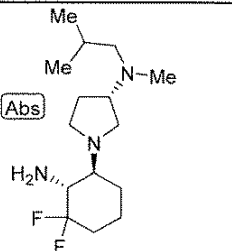
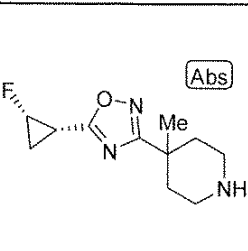
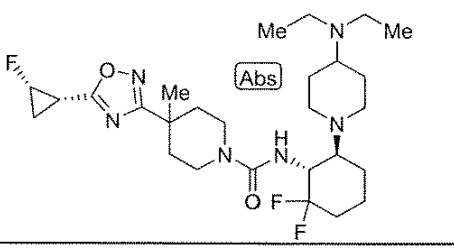
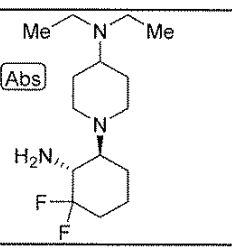
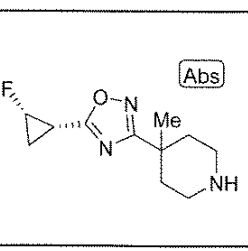
10

20

30

40

50

127		参考例66 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>			
128		参考例86 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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)</p>			
129		参考例67 	参考例115 
<p>1H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>			

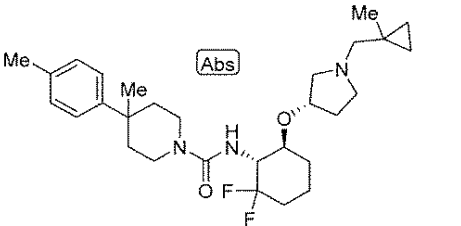
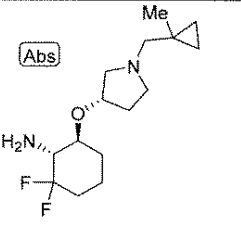
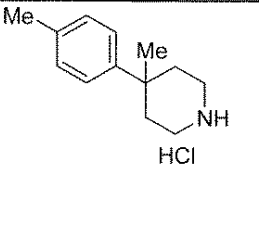
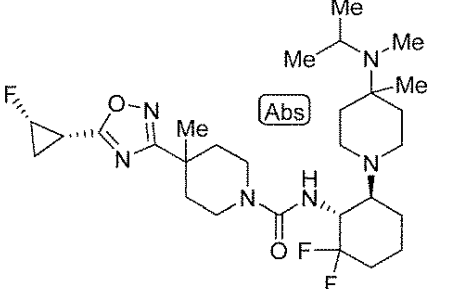
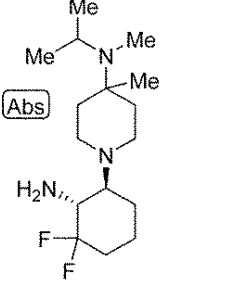
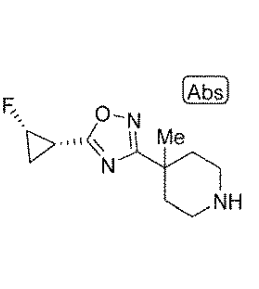
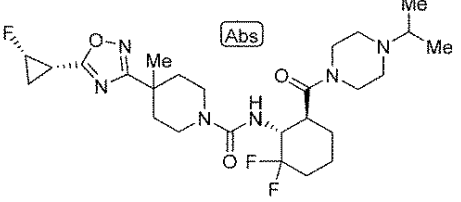
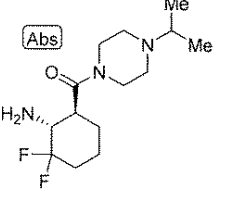
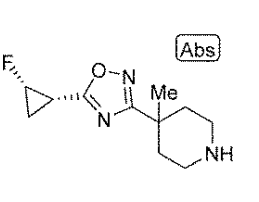
10

20

30

40

50

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

10

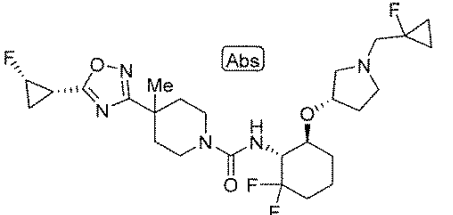
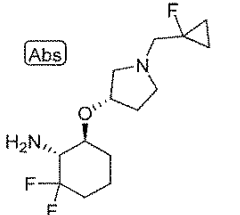
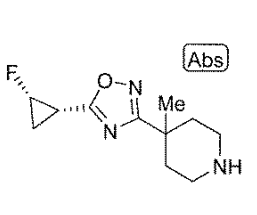
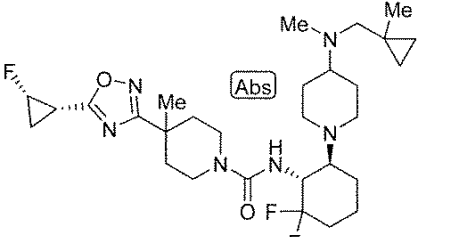
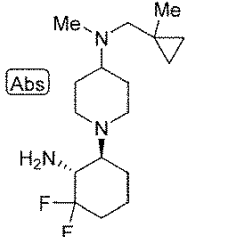
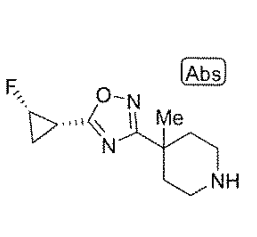
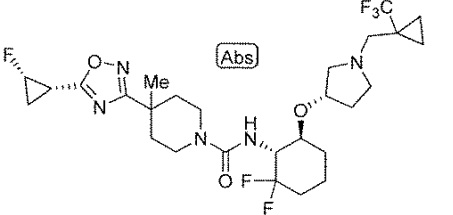
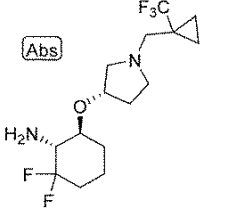
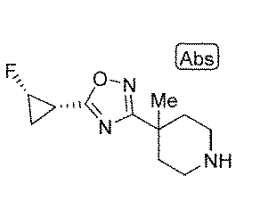
20

30

40

50



133		参考例111 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 0.57-0.69 (2H, m), 0.99-1.10 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.35-1.53 (3H, m), 1.58-1.89 (4H, m), 1.91-2.20 (5H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.75-2.94 (3H, m), 3.04-3.26 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 4.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.92 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
134		参考例69 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 0.14-0.34 (4H, m), 0.98-1.10 (3H, m), 1.18-1.37 (6H, m), 1.37-1.54 (3H, m), 1.54-1.74 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.03-2.42 (12H, m), 2.46-2.57 (2H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.01-3.20 (2H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 3.74-3.85 (1H, m), 4.07-4.21 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.92 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
135		参考例112 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 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).			

10

20

30

40

50

136		参考例70 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.52-0.66 (2H, m), 0.99-1.09 (2H, m), 1.16-1.36 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.36-1.53 (3H, m), 1.53-1.84 (5H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 2.31-2.47 (5H, m), 2.47-2.60 (2H, m), 2.63-2.92 (4H, m), 3.04-3.19 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.49-4.62 (1H, m), 4.92 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
137		参考例87 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.13-0.33 (2H, m), 0.52-0.74 (2H, m), 0.90-1.14 (1H, m), 1.23-1.38 (5H, m), 1.38-1.55 (2H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 1.69-1.87 (2H, m), 1.87-2.05 (4H, m), 2.10-2.27 (4H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.41-2.62 (4H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.52-3.75 (2H, m), 4.06-4.23 (1H, m), 4.51-4.64 (1H, m), 4.92 (1H, ddd, $J = 64.0, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
138		参考例87 	参考例8  HCl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

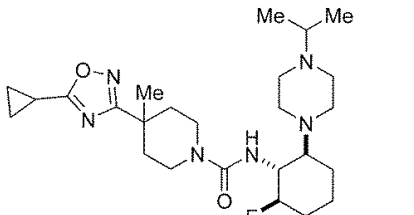
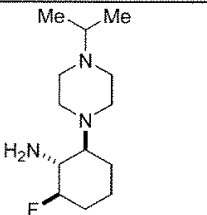
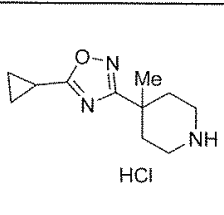
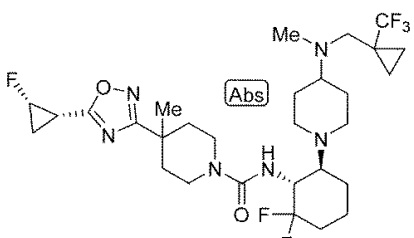
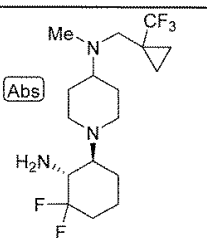
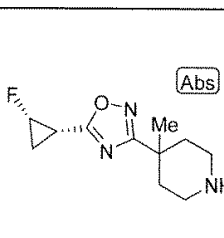
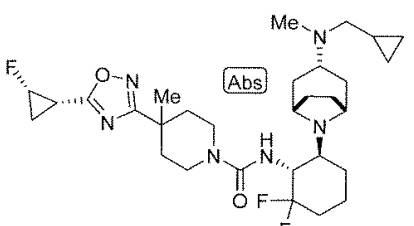
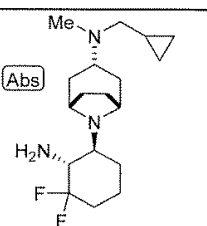
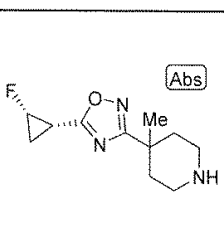
10

20

30

40

50

139		参考例123 	参考例8  HCl
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.01 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.16-1.24 (6H, m), 1.30 (3H, s), 1.54-1.70 (3H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.09-2.31 (5H, m), 2.34-2.53 (6H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 4.19 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 6.1$ Hz).			
140		参考例71 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.57-0.64 (2H, m), 0.87-0.93 (2H, m), 1.10-1.53 (9H, m), 1.54-1.73 (4H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 1.91-2.11 (2H, m), 2.11-2.30 (7H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.55-2.69 (3H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.02-3.19 (2H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 4.06-4.21 (1H, m), 4.53 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz), 4.83-5.00 (1H, m).			
141		参考例72 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

10

20

30

40

50

142		参考例73	参考例115
	<p><sup>1</sup>H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>		
143		参考例113	参考例115
	<p><sup>1</sup>H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>		
144		参考例74	参考例115
	<p><sup>1</sup>H-NMR (CDC13) <math>\delta</math>: 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).</p>		

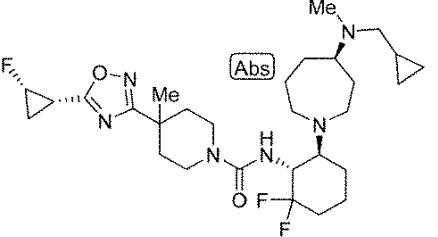
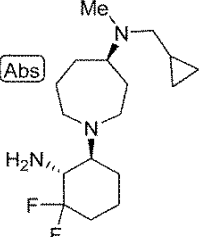
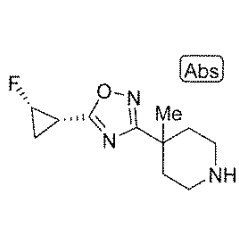
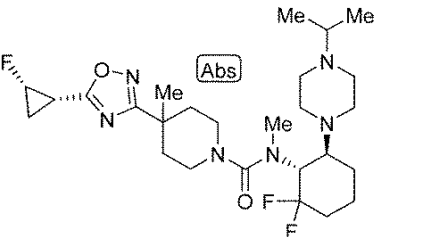
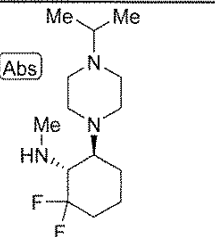
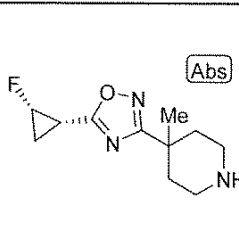
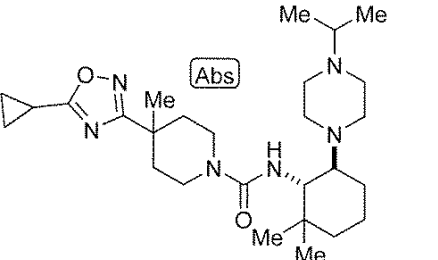
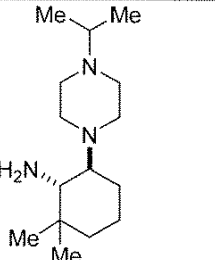
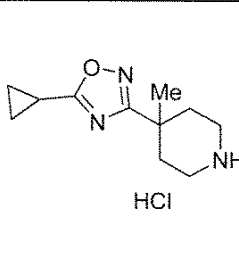
10

20

30

40

50

145		参考例75 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 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).			
146		参考例120 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) $\delta$ : 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).			
147		参考例121 	参考例8 
$^1\text{H-NMR}$ (CD3OD) $\delta$ : 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).			

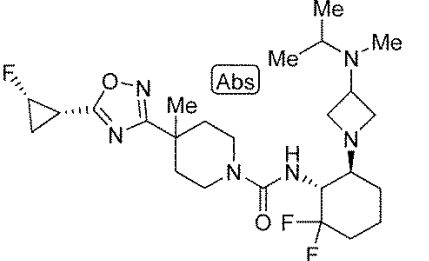
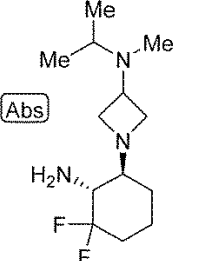
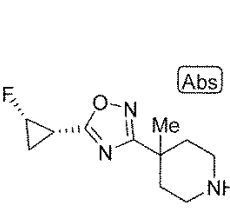
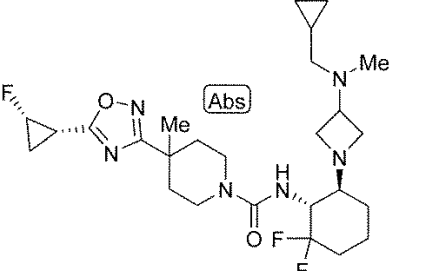
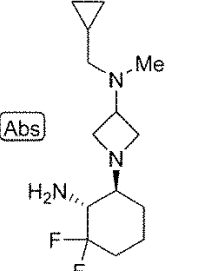
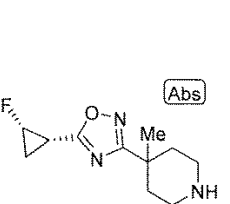
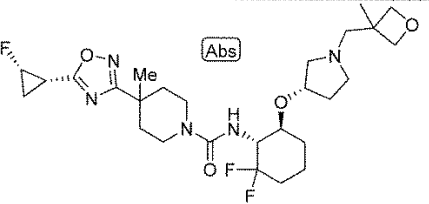
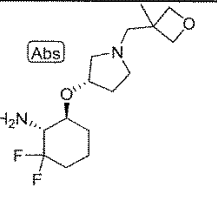
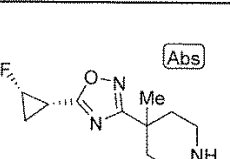
10

20

30

40

50

148		参考例76 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.15-1.30 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.37-1.57 (3H, m), 1.57-1.85 (6H, m), 1.85-2.03 (3H, m), 2.11-2.30 (3H, m), 2.30-2.61 (4H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.22-3.42 (1H, m), 3.47-3.68 (4H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.04-4.25 (1H, m) 4.91 (1H, dddd, J =63.6, 6.0, 6.0, 3.6 Hz).			
149		参考例77 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.02-0.19 (2H, m), 0.44-0.59 (2H, m), 0.75-0.90 (1H, m), 1.12-1.28 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 1.55-1.70 (3H, m), 1.70-1.82 (2H, m), 1.84-2.04 (4H, m), 2.08-2.29 (8H, m), 2.98-3.20 (4H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.59-4.73 (1H, m) 4.91 (1H, dddd, J =64.0, 6.0, 6.0, 4.0 Hz).			
150		参考例114 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

10

20

30

40

50

151		参考例122 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.07 (6H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.14–1.25 (6H, m), 1.31 (3H, s), 1.31–1.43 (2H, m), 1.43–1.79 (4H, m), 1.83–1.93 (1H, m), 2.13–2.26 (4H, m), 2.26–2.82 (12H, m), 3.01–3.16 (2H, m), 3.29–3.42 (1H, m), 3.59–3.76 (2H, m), 5.80–6.06 (1H, brs).			
152		参考例78 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.90–1.12 (6H, m), 1.22–1.53 (7H, m), 1.54–2.05 (7H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.20–2.29 (2H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.48–3.04 (10H, m), 3.04–3.17 (2H, m), 3.66–3.80 (2H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.90 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
153		参考例125 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

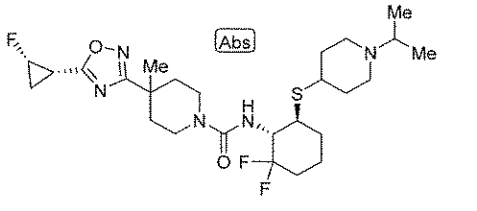
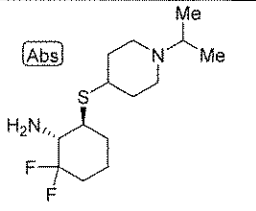
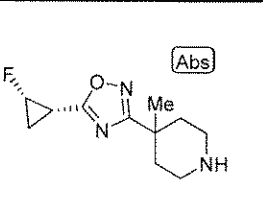
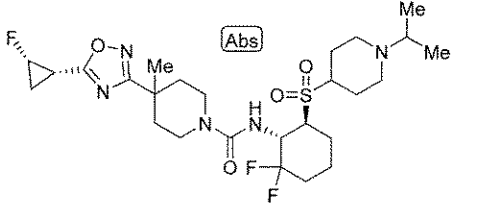
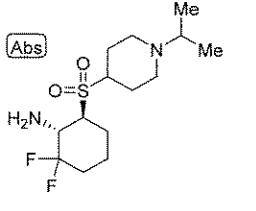
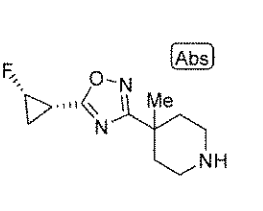
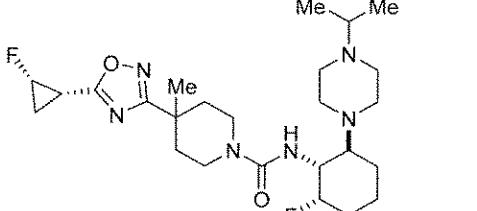
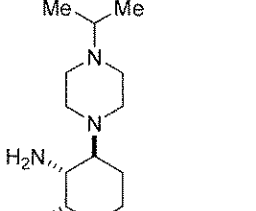
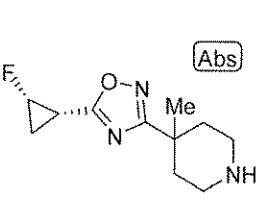
10

20

30

40

50

154		参考例88 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.03–1.21 (6H, m), 1.35 (3H, s), 1.41–1.90 (8H, m), 1.91–2.61 (11H, m), 2.61–2.71 (1H, m), 2.71–3.04 (4H, m), 3.05–3.21 (2H, m), 3.64–3.79 (2H, m), 4.11–4.27 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.93 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz).			
155		参考例126 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.93–1.14 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.43–1.54 (1H, m), 1.54–1.81 (5H, m), 1.82–2.32 (11H, m), 2.32–2.45 (2H, m), 2.71–2.85 (1H, m), 2.96–3.24 (6H, m), 3.66–3.82 (2H, m), 4.67–4.80 (1H, m), 4.92 (1H, dddd, $J = 63.6, 6.0, 6.0, 3.6$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).			
156		参考例124 	参考例115 
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 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).			

10

20

30

## 【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

40

50



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

- 実施例 97 : 4 - ( 5 - シクロブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 98 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 8 - ( プロパン - 2 - イル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 99 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { ( 3 S ) - 3 - [ メチル ( プロパン - 2 - イル ) アミノ ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 10
- 実施例 100 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 1 R , 5 S , 8 r ) - 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 101 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { 4 - [ ( プロパン - 2 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 20
- 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 - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 103 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - エチル - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 104 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 1 R , 5 S , 8 s ) - 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 30
- 実施例 105 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 1 R , 3 r , 5 S ) - 8 - ( プロパン - 2 - イル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 106 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 1 R , 5 S , 6 s ) - 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 40
- 実施例 107 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( 2 - メチルプロピル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 108 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 R , 4 R ) - 4 - メトキシ - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキ 50

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

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

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

10

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

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

実施例 113 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { メチル [ ( 3 R ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] アミノ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

20

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

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

30

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

実施例 117 : N - [ ( 1 R , 6 R ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

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

40

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

50

- 実施例 1 2 1 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - ( { ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メチル ] ピロリジン - 3 - イル } オキシ ) シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 1 2 2 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( シクロプロピルメチル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 1 2 3 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 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 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 10
- 実施例 1 2 4 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 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 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 1 2 5 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 5 - ( プロパン - 2 - イル ) ヘキサヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 2 ( 1 H ) - イル ] シクロヘキシル } - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 20
- 実施例 1 2 6 : 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - ( { ( 3 S ) - 1 - [ ( 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 1 2 7 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 2 - ( プロパン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 1 2 8 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { ( 3 S ) - 3 - [ メチル ( 2 - メチルプロピル ) アミノ ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 30
- 実施例 1 2 9 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 6 - [ 4 - ( ジエチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル } - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 1 3 0 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - ( { ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メチル ] ピロリジン - 3 - イル } オキシ ) シクロヘキシル ] - 4 - メチル - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 1 3 1 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { 4 - メチル - 4 - [ メチル ( プロパン - 2 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド 40
- 実施例 1 3 2 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ] シクロヘキシル } - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 1 3 3 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - ( { ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 - フルオロシクロプロピル ) メチル ] ピロリジン - 3 - イル } オキシ ) シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキ 50

- サジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 134 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - ( 4 - { メチル [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メチル ] アミノ } ピペリジン - 1 - イル ) シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 135 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - { [ 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロピル ] メチル } ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 136 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - ( 4 - { [ ( 1 - フルオロシクロプロピル ) メチル ] ( メチル ) アミノ } ピペリジン - 1 - イル ) シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 137 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 3 S ) - 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 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 138 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 3 S ) - 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 - { ( 1 R , 2 R , 6 S ) - 2 - フルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキシル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 140 : N - { ( 1 R , 6 S ) - 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 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 141 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 1 R , 3 R , 5 S ) - 3 - [ ( シクロプロピルメチル ) ( メチル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル } - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 142 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - [ ( シクロプロピルメチル ) ( メチル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル } - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 143 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S ) - 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 144 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 4 S ) - 4 - [ ( シクロプロピルメチル ) ( メチル ) アミノ ] アゼパン - 1 - イル } - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド
- 実施例 145 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 6 - { ( 4 R ) - 4 - [ ( シクロプロピルメチル ) ( メチル ) アミノ ] アゼパン - 1 - イル } - 2 , 2 - ジフルオロシクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

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

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

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

実施例 148 : N - [ ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { 3 - [ メチル ( プロパン - 2 - イル ) アミノ ] アゼチジン - 1 - イル } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

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

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

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

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

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

実施例 154 : N - [ ( 1 S , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] スルファニル } シクロヘキシル ] - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

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

#### 【 0 2 4 2 】

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。

#### 【 0 2 4 3 】

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

10

20

30

40

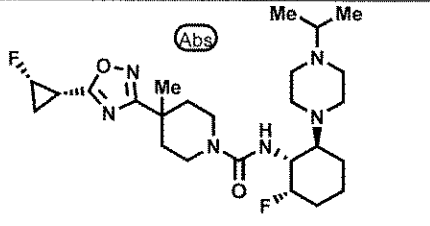
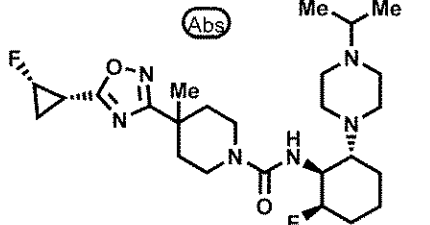
50

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

10

20

【0245】

実施例 157 ~ 160:

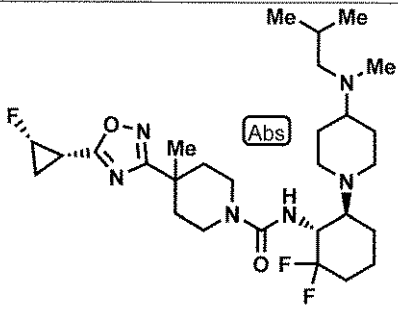
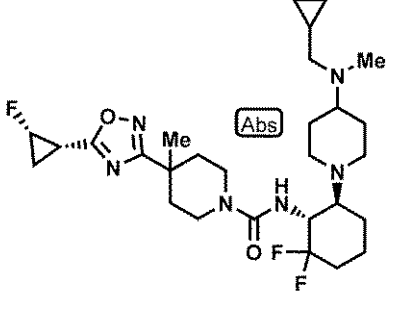
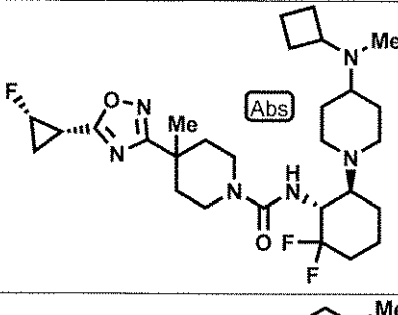
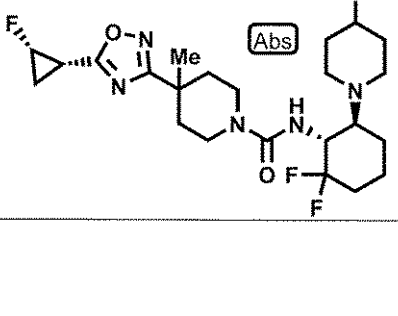
参考例 80 の化合物と対応する市販のアルデヒドまたはケトンを用いて、実施例 17 と同様の方法で、下記表に示す実施例 157 ~ 160 の化合物を製造した。

30

40

50

【表 7】

実施例	化学構造式	スペクトルデータ
157		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 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 (CDCl <sub>3</sub> ) 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 (CDCl <sub>3</sub> ) 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 (CDCl <sub>3</sub> ) 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).

10

20

30

## 【0246】

以下に実施例157～実施例160の化合物名を記載する。

40

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,2

50



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

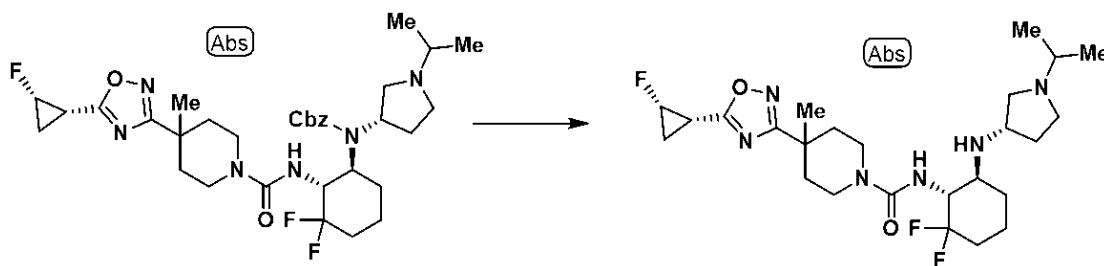
実施例 160: N - [(1R, 6S) - 6 - {4 - [エチル(メチル)アミノ]ピペリジン - 1 - イル} - 2, 2 - ジフルオロシクロヘキシル] - 4 - {5 - [(1S, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

【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 (175 mg) とエタノール (1.3 mL) の混合物に室温下、パラジウム炭素 (6.4 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌をした。反応終結を 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 (44.1 mg) を得た。

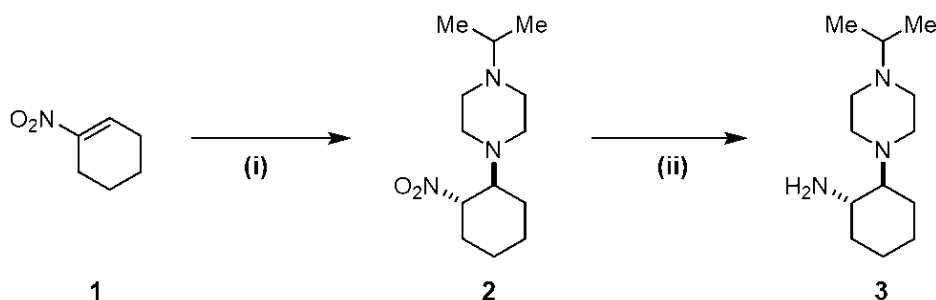
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.03-1.31 (2H, m), 1.13 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.34 (3H, s), 1.38-1.88 (13H, m), 1.91-2.23 (3H, m), 2.27 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.42-2.54 (1H, m), 2.95-3.21 (2H, m), 3.32-3.54 (1H, brs), 3.58-3.80 (2H, m), 3.91-4.08 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 9.2 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】



【0249】

工程 (i):

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

酢酸エチル)で精製し、表題化合物 2 ( 1 . 8 2 g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 256/0.48

【 0 2 5 0 】

工程 ( i i ) :

化合物 2 ( 1 . 1 4 g )、酢酸 ( 2 . 0 4 m L )、およびエタノール ( 1 5 m L ) の混合物に室温下、パラジウム炭素 ( 0 . 9 5 g ) を加え、水素雰囲気下 1 8 時間攪拌をした。反応終結を LC - MS にて確認後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮した後、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 . 3 7 0 g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 226/0.31

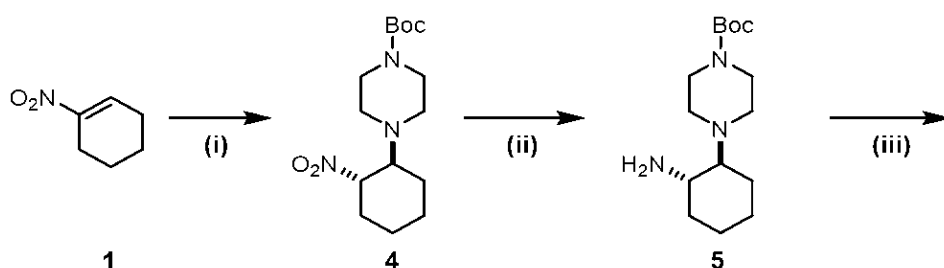
10

【 0 2 5 1 】

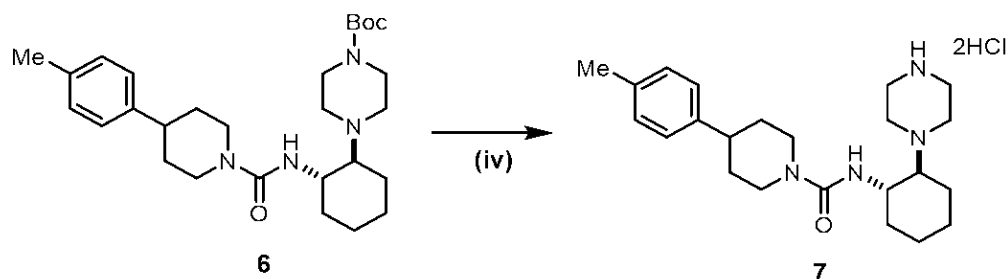
参考例 2 :

rac - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) - N - [ ( 1 S , 2 S ) - 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 1 3 6 】



20



30

【 0 2 5 2 】

工程 ( i ) :

化合物 1 ( 1 . 1 7 g ) と 1 - B o c - ピペラジン ( 1 . 7 2 g ) を用いて、参考例 1 の工程 ( i ) と同様の方法に従い、表題化合物 4 ( 1 . 2 8 g ) を得た。

【 0 2 5 3 】

工程 ( i i ) :

化合物 4 ( 5 9 3 m g ) のエタノール溶液 ( 9 m L ) に室温下、水酸化パラジウム ( 2 6 6 m g ) を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応終結を LC - MS にて確認後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 5 ( 5 6 0 m g ) を得た。

40

【 0 2 5 4 】

工程 ( i i i ) :

化合物 5 ( 3 7 0 m g )、トリエチルアミン ( 0 . 9 1 m L )、およびジクロロメタン ( 5 m L ) の混合溶液に 0 °C 下、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル ( 3 1 6 m g ) を加えて 2 時間攪拌した。その後、0 °C にて 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン ( 2 9 7 m g ) を加え室温にて攪拌を行った。反応中間体の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 6 ( 4 3 5 m g ) を得た。

50

【 0 2 5 5 】

工程 (iv) :

化合物 6 ( 4 3 0 m g ) とクロロホルム ( 3 m L ) の混合溶液に 0 下、塩化水素 / ジオキサン溶液 ( 4 M、2 . 2 2 m L ) を加え 1 6 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 ( 3 1 0 m g ) を得た。

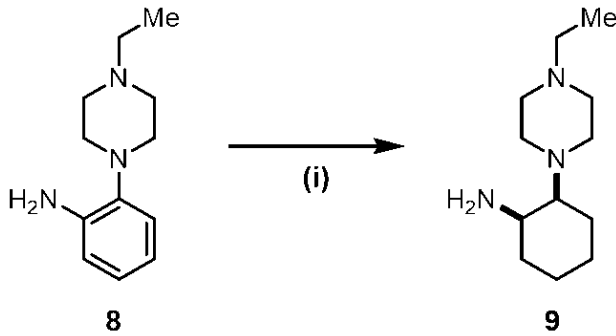
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 385/0.71

【 0 2 5 6 】

参考例 3 :

rac - ( 1 R , 2 S ) - 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 1 3 7 】



工程 (i) :

化合物 8 ( 3 1 2 m g ) と酢酸 ( 5 m L ) の混合物に、酸化白金 ( IV ) ( 8 6 m g ) を加え水素雰囲気下 7 0 にて 6 時間攪拌した。その後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 9 ( 9 m g ) を得た。

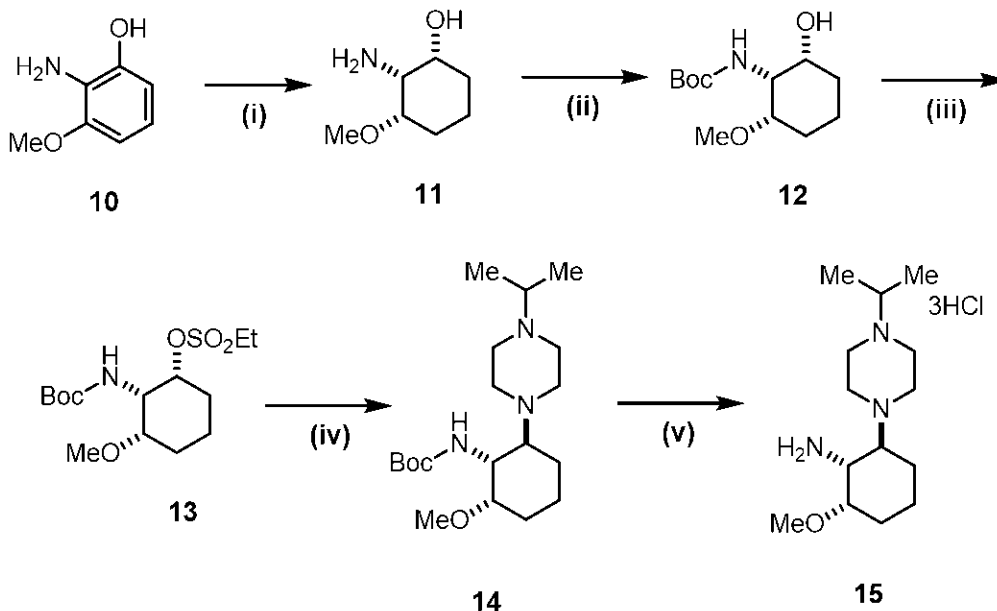
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 212/0.15

【 0 2 5 7 】

参考例 4 :

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

【 化 1 3 8 】



10

20

30

40

50

## 【0258】

工程 (i) :

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

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

## 【0259】

工程 (ii) :

化合物 11 (424 mg)、トリエチルアミン (1.22 mL)、およびアセトニトリル (10 mL) の混合液に室温下、 $Boc_2O$  (765 mg) を加え、室温下撹拌した。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 (310 mg) を得た。

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

## 【0260】

工程 (iii) :

化合物 12 (141 mg)、トリエチルアミン (0.160 mL)、および THF (3 mL) の混合液に氷冷下、エタンスルホニルクロリド (0.160 mL) を加え、室温に昇温して撹拌した。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 (180 mg) を得た。

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

## 【0261】

工程 (iv) :

化合物 13 (155 mg)、1-イソプロピルピペラジン (236 mg)、および 1,4-ジオキサン (4 mL) の混合溶液に室温下、炭酸カリウム (76 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下 150 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 (17 mg) を得た。

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

## 【0262】

工程 (v) :

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

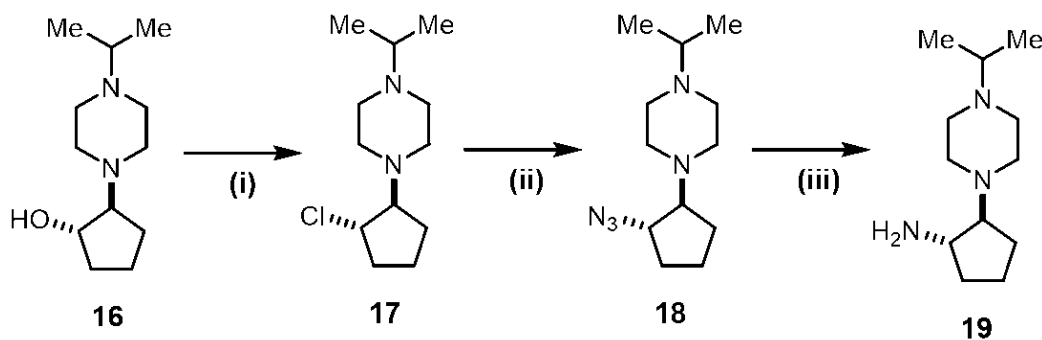
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 256/0.32

## 【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】



10

20

30

40

50

## 【0264】

工程 (i) :

化合物 16 (315 mg)、トリエチルアミン (0.289 mL)、および THF (5 mL) の混合液にエタンスルホニルクロリド (0.15 mL) を加え、室温にて 15 時間攪拌をした。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、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 17 (140 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 231/0.44

## 【0265】

工程 (ii) :

化合物 17 (136 mg) と DMF (4 mL) の混合液にアジ化ナトリウム (77 mg) を加え、80 °C にて 3.5 時間攪拌をした。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、減圧濃縮して表題化合物 18 (137 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 238/0.42

## 【0266】

工程 (iii) :

化合物 18 (42.4 mg)、塩酸/酢酸エチル溶液 (4.0 M、0.711 mL)、およびエタノール (2.8 mL) の混合液にパラジウム炭素 (202 mg) を加え、水素雰囲気下 8 時間攪拌をした。反応終結を LC-MS にて確認後、反応混合液にメタノールと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えセライトにてろ過し、クロロホルム/メタノール (6/1) 溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 19 (98.7 mg) を得た。

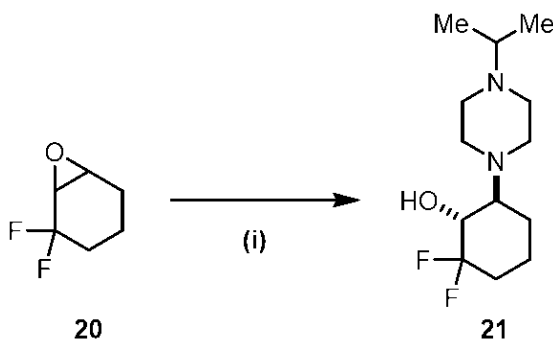
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 212/0.15

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

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/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

10

20

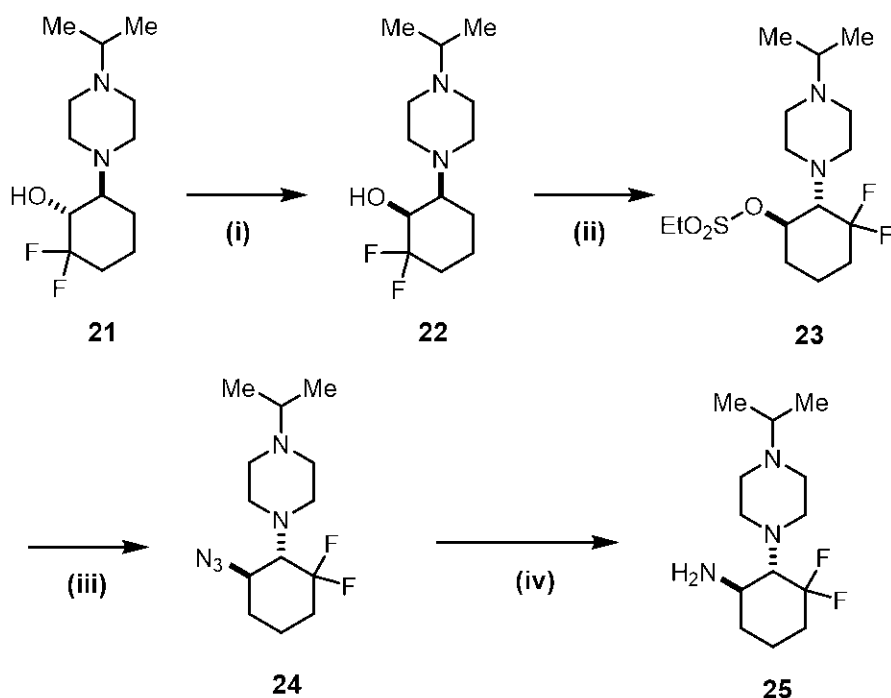
30

40

50

## ジーン - 1 - イル ] シクロヘキサン - 1 - アミン

## 【化 1 4 1】



10

20

## 【 0 2 6 9 】

## 工程 ( i ) :

DMSO ( 0 . 0 8 1 m L ) とジクロロメタン ( 2 m L ) の混合液にオキサリルクロリド ( 0 . 0 7 5 m L ) を - 7 8 にて加え、20分攪拌をした。その後化合物 2 1 ( 1 5 0 m L ) のジクロロメタン ( 2 m L ) 溶液を加え、さらに - 7 8 にて30分攪拌した。トリエチルアミン ( 0 . 3 9 8 m L ) を加え0 まで昇温後、30分攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウムを加えて30分攪拌した。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 2 2 ( 2 7 m g ) を得た。

30

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 263/0.38

## 【 0 2 7 0 】

## 工程 ( ii ) :

化合物 2 2 ( 2 7 m g ) 、トリエチルアミン ( 0 . 0 2 9 m L ) 、および THF ( 2 m L ) の混合液にエタンルホニルクロリド ( 0 . 0 1 5 m L ) 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 2 3 ( 2 3 m g ) を得た。

40

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 354/0.65

## 【 0 2 7 1 】

## 工程 ( iii ) :

化合物 2 3 ( 2 3 . 4 m g ) 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 2 4 ( 1 6 . 0 m g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 288/0.60

## 【 0 2 7 2 】

## 工程 ( iv ) :

化合物 2 4 ( 1 4 m g ) 、THF ( 1 m L ) 、および水 ( 1 m L ) の混合液にトリフェニルホスフィン ( 2 5 . 6 m g ) を室温下加え、50 に加熱して4 . 5 時間加熱攪拌し

50

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。

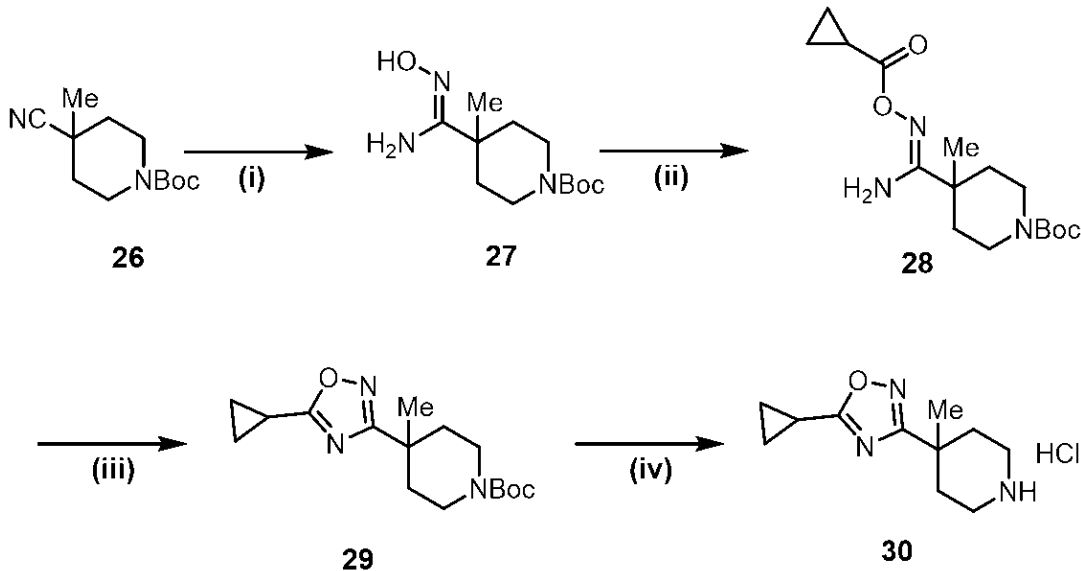
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 262/0.31

【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-メチルピペリジン塩酸塩

【化142】



10

20

【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時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水(892mL)を加え、室温で30分攪拌した。得られた白色結晶をろ取した後、室温にて再度、水(344mL)で30分懸濁攪拌した。得られた白色固体をろ取・乾燥することで、表題化合物27(52.3g)を得た。

30

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時間攪拌した。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。

40

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時間攪拌した。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】

50

工程 (iv) :

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

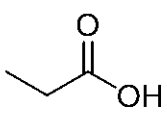
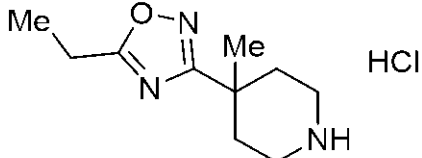
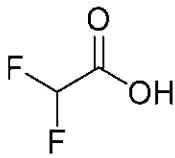
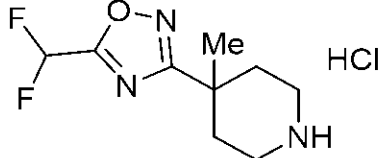
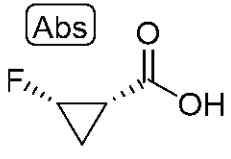
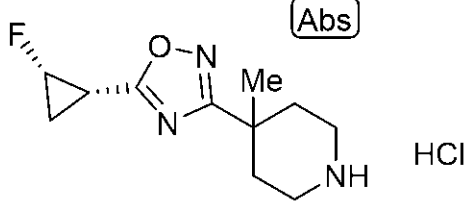
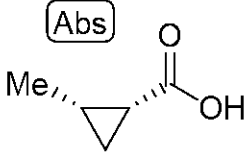
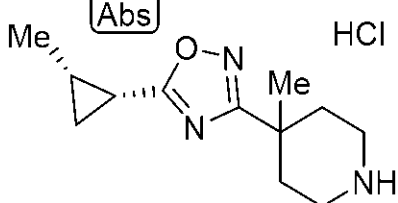
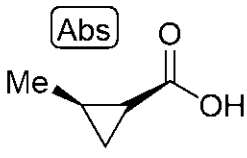
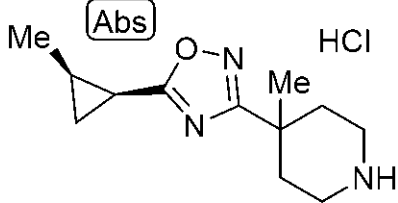
LCMS:  $[M+H]^+ / R_t$  (min): 208/0.30 (Method C)

【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: $[M+H]^+ / R_t$ (min): 196 / 0.32 (Method C)
10			LCMS: $[M+H]^+ / R_t$ (min): 218 / 0.44
11			LCMS: $[M+H]^+ / R_t$ (min): 226 / 0.29 (Method C)
12			LCMS: $[M+H]^+ / R_t$ (min): 222 / 0.46 (Method C)
12'			LCMS: $[M+H]^+ / R_t$ (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 - 塩酸塩

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

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

参考例 12 : 4 - メチル - 4 - { 5 - [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - メチルシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 塩酸塩

10

20

30

40

50



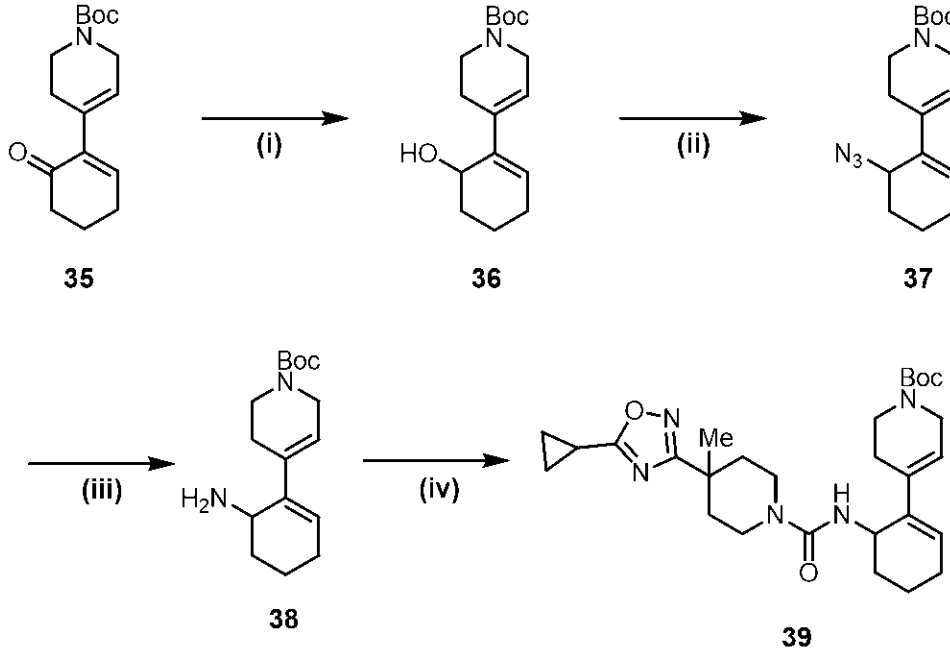
参考例 1 2' : 4 - メチル - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - メチルシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン - 塩酸塩

【 0 2 8 0 】

参考例 1 3 :

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

【 化 1 4 3 】



10

20

【 0 2 8 1 】

工程 ( i ) :

化合物 3 5 ( 1 9 2 m g ) 、 塩化セリウム ( III ) 7 水和物 ( 3 0 9 m g ) 、 およびメタノール ( 3 m L ) の混合物に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム ( 5 1 . 4 m g ) 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 3 6 ( 1 2 0 m g ) を得た。

30

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 280/0.97

【 0 2 8 2 】

工程 ( ii ) :

化合物 3 6 ( 1 1 5 m g ) 、 トリエチルアミン ( 0 . 1 4 3 m L ) 、 および T H F ( 2 m L ) の混合物にエタンスルホニルクロリド ( 0 . 0 5 8 m L ) を氷冷下に加え 3 0 分攪拌した。その後、反応液にアジ化ナトリウム ( 1 0 7 m g ) 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 3 7 ( 8 0 m g ) を得た。

40

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 305/1.25

【 0 2 8 3 】

工程 ( iii )

化合物 3 7 ( 7 3 m g ) 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 3 8 ( 3 5 m g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 279/0.74

50

【 0 2 8 4 】

工程 (iv)

化合物 38 (14.4 mg) 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 (14.0 mg) を得た。

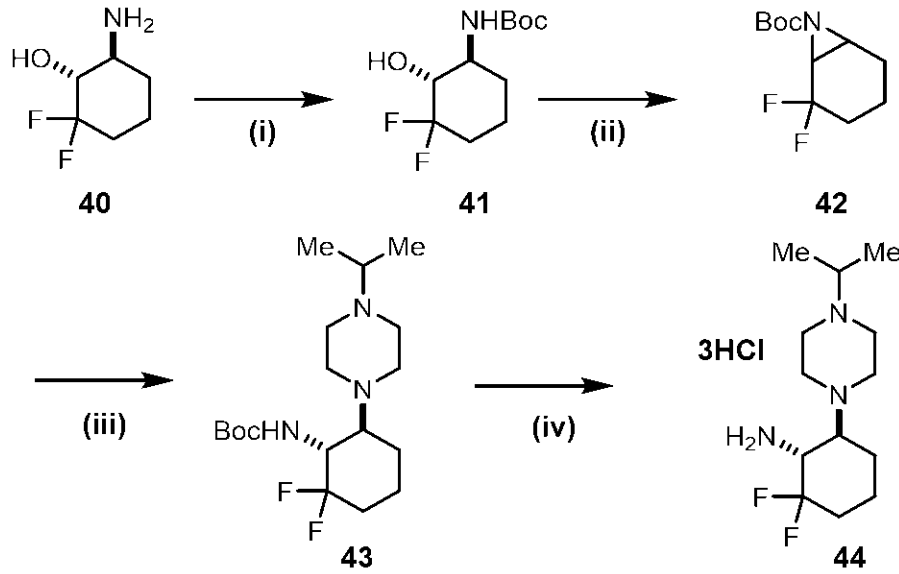
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 512/1.14

【 0 2 8 5 】

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 1 4 4 】



【 0 2 8 6 】

工程 (i) :

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

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

【 0 2 8 7 】

工程 (ii) :

化合物 41 (1.5 g) と THF (30 mL) の混合液にカリウム tert - ブトキッド (1.01 g) を氷冷下に加えそのままで 20 分攪拌した。その後、トシルクロリド (1.37 g) を氷冷下に加えさらに 2.5 時間攪拌した。その後、反応混合液に氷冷下水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣を 1, 4 - ジオキサン (30 mL) に溶かし、トシルクロリド (1.37 g) を氷冷下に加え 100 に加熱し 30 分攪拌行った。反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルム / エタノール (3 / 1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 42 (1.09 g) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 234/1.01

【 0 2 8 8 】

工程 (iii) :

化合物 42 (1.09 g)、1 - イソプロピルピペラジン (0.899 g)、およびエタノール (10 mL) の混合液をマイクロウェーブ照射下 120 にて 8 時間加熱攪拌した。その後、反応液を減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、表題化合物 43 (1.32 g) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 362/0.74

10

20

30

40

50

## 【 0 2 8 9 】

工程 ( iv ) :

化合物 4 3 ( 1 . 3 1 g ) を用いて、参考例 2 の工程 ( iv ) と同様の方法に従い、表題化合物 4 4 ( 1 . 4 0 g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 262/0.19

## 【 0 2 9 0 】

参考例 1 5 ~ 1 7

参考例 1 4 における工程 ( i ) における化合物 4 0 の代わりに化合物 4 0 の光学活性体 ( 原料 A ) を用いて、及び工程 ( iii ) の 1 - イソプロピルピペラジンの代わりにそれぞれ対応する原料化合物 ( 原料 B ) を用いて、上記参考例 1 4 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 1 5 ~ 1 7 の化合物を合成した。

10

20

30

40

50

【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] <sup>+</sup> /Rt (min): 262/0.19
15'				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 262/0.19 (Method C)
16				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 274/0.242
17				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 288/0.239

10

20

30

40

50

## 【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 - ジアザピシクロ [ 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 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ] シクロヘキサン - 1 - ア

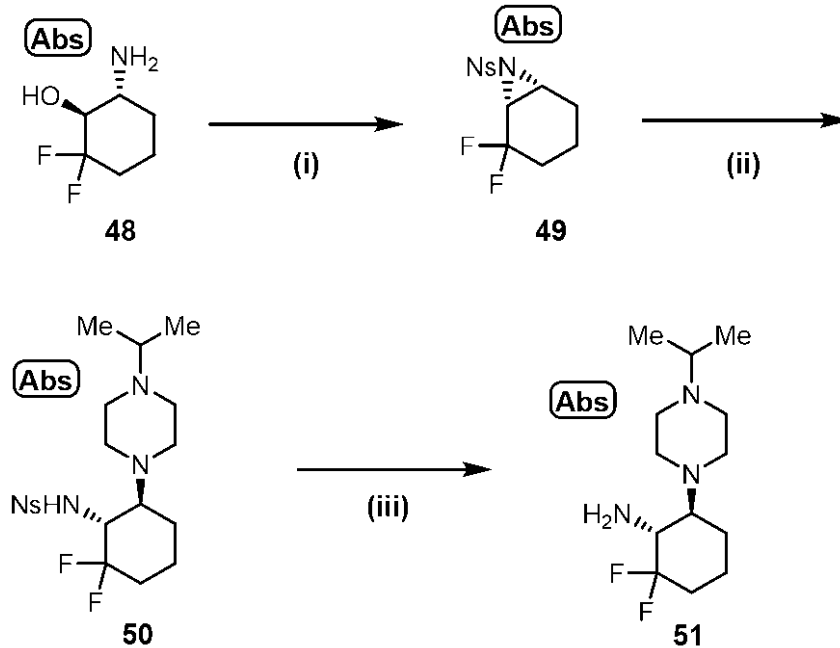
ミン

【 0 2 9 2 】

参考例 1 8 :

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

【 化 1 4 5 】



【 0 2 9 3 】

工程 ( i ) :

化合物 4 8 ( 5 . 9 4 g )、炭酸水素ナトリウム ( 1 3 . 2 g )、および T H F ( 1 3 1 m L ) 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 ( 1 0 . 5 g ) を加えそのままの温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物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 T H F ( 1 3 1 m L ) に溶解し、トリエチルアミン ( 1 1 m L ) とメタンスルホニルクロリド ( 3 . 6 7 m L ) を氷冷下加えて攪拌した。原料消失を確認後、反応混合物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 ( 3 9 3 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 1 6 . 3 m g ) を加えて、8 0 °C にて 1 時間加熱攪拌した。その後、反応混合物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 4 9 ( 9 . 2 5 g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 319/0.94

【 0 2 9 4 】

工程 ( ii ) :

化合物 4 9 ( 7 . 1 g )、1 - イソプロピルピペラジン ( 3 . 5 6 m L ) およびトルエン ( 2 2 . 3 m L ) の混合物を 1 1 0 °C で 1 時間加熱攪拌した。原料消失を確認後、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 5 0 ( 9 . 7 9 g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 447/0.68

【 0 2 9 5 】

工程 ( iii ) :

ベンゼンチオール ( 0 . 5 3 0 m L ) とトルエン ( 1 1 . 2 m L ) の混合物に水素化ナトリウム ( 5 5 %、0 . 2 1 5 g ) を氷冷下加え、室温に昇温しながら 1 0 分攪拌した。

10

20

30

40

50

その後、化合物 50 (1 g) のトルエン溶液 (9 mL) を加え 60 で加熱攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を 0 に冷却し 40 % 水酸化ナトリウム水溶液を加えてトルエンで抽出を行った。有機層に氷冷下 5 M 塩酸を加え、水層で抽出を行い、さらに得られた水層に 40 % 水酸化ナトリウム水溶液を加えて再びトルエンで抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 51 (0.47 g) を得た。

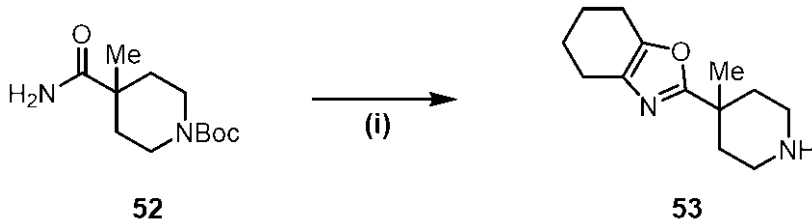
LCMS:  $[M+H]^+ / R_t$  (min): 262 / 0.17

【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】



工程 (i):

化合物 52 (120 mg)、2 - クロロシクロヘキサノン (68.9 mg) および DMF (1.5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下 130 にて 11 時間加熱攪拌した。その後、反応液に塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.25 mL) を加え、マイクロウェーブ照射下 130 にて 6 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、エタノールに溶解し、15 % 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えマイクロウェーブ照射下 150 にて 3 時間加熱攪拌した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 53 (14 mg) を得た。

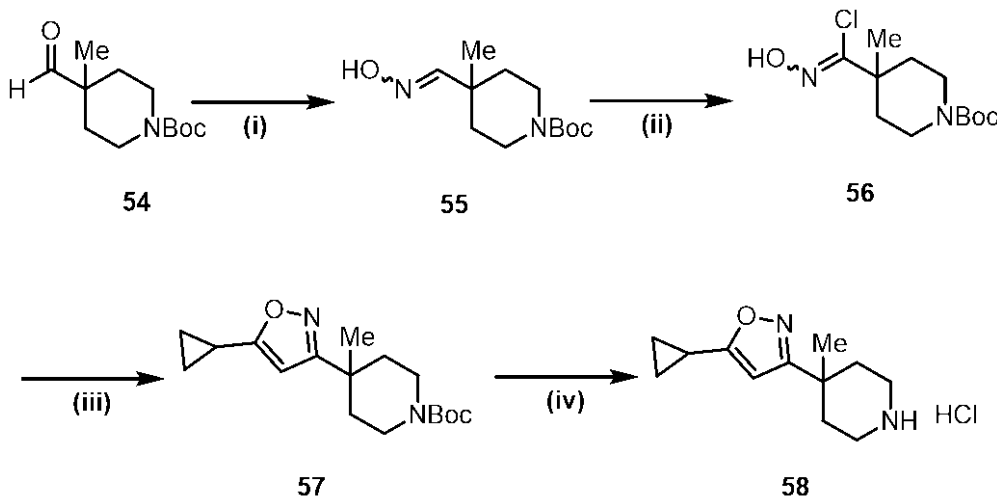
LCMS:  $[M+H]^+ / R_t$  (min): 221 / 0.57

【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 - 塩酸塩

【化147】



【0298】

10

20

30

40

50

工程 ( i ) :

化合物 5 4 ( 9 0 0 m g )、酢酸ナトリウム ( 6 5 0 m g )、およびメタノール ( 5 m L ) の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 5 5 0 m g ) を加え、室温下 2 4 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 5 5 ( 1 . 2 3 g ) を得た。

【 0 2 9 9 】

工程 ( ii ) :

化合物 5 5 ( 4 1 6 m g ) と D M F ( 4 m L ) の混合物に N - クロロスクシイミド ( 2 5 2 m g ) を加え 3 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、水 ( 6 m L ) を加え、析出した個体をろ過・乾燥し、表題化合物 5 6 ( 3 2 6 m g ) を得た。

10

【 0 3 0 0 】

工程 ( iii ) :

エチルシクロプロパン ( 1 1 7 m g ) とトルエン ( 5 m L ) の混合物に化合物 5 6 ( 3 2 6 m g ) と炭酸水素ナトリウム ( 1 9 8 m g ) を加え、室温にて攪拌した。原料消失を確認後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 5 7 ( 3 4 8 m g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 307/1.13

【 0 3 0 1 】

工程 ( iv ) :

化合物 5 7 ( 3 3 7 m g ) を用いて、参考例 2 の工程 ( iv ) と同様の方法に従い、表題化合物 5 8 ( 3 0 7 m g ) を得た。

20

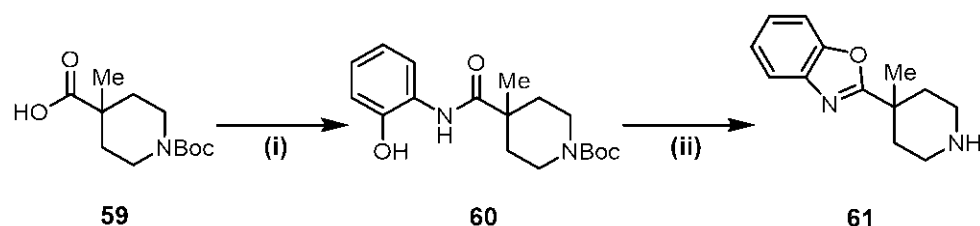
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 207/0.49

【 0 3 0 2 】

参考例 2 1

2 - ( 4 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール

【 化 1 4 8 】



30

【 0 3 0 3 】

工程 ( i ) :

化合物 5 9 ( 1 . 4 6 g ) の T H F 溶液 ( 3 0 m L ) にクロロギ酸イソブチル ( 8 1 9 m g ) とジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 8 8 g ) を氷冷下加え 1 時間攪拌した。その後、2 - アミノフェノール ( 6 5 5 m g ) を氷冷下加え、7 0 にて 6 時間加熱攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製し、表題化合物 6 0 ( 7 1 0 m g ) を得た。

40

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 335/2.28 ( Method B )

【 0 3 0 4 】

工程 ( ii ) :

化合物 6 0 ( 2 0 4 m g ) と酢酸 ( 1 . 1 0 m L ) の混合物を 9 0 で 2 時間加熱攪拌し、減圧濃縮を行った。得られた残渣をクロロホルム ( 2 m L ) に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 ( 2 . 1 m L ) を加え、1 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製し、表題化合物 6 1 ( 9 9 m g ) を得た。

50

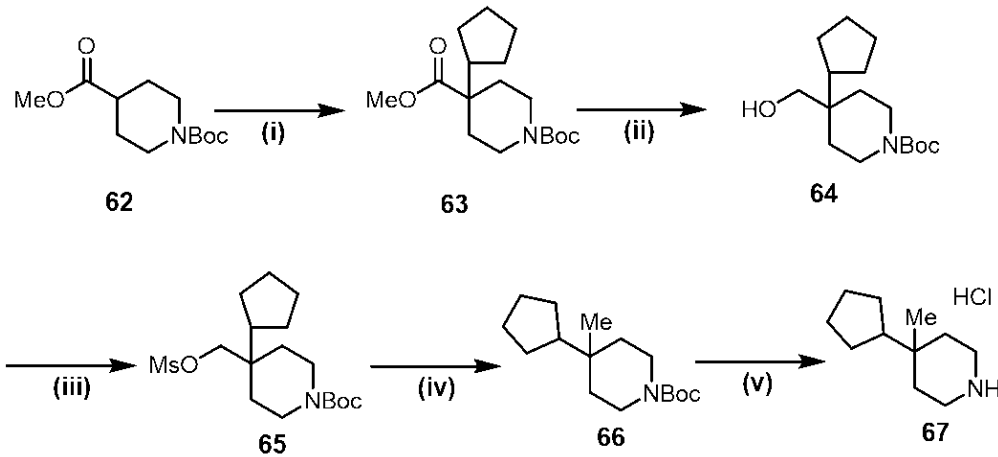
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 217/1.36 (Method B)

【0305】

参考例 2.2

4-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-塩酸塩

【化149】



10

【0306】

工程 (i):

化合物 62 (700 mg) と THF (14 mL) の混合液にリチウムジイソプロピルアミド (2 M、5.18 mL) を -78 にて加え、そのままの温度で 2 時間攪拌をした。その後、反応混合液にプロモシクロペンタン (1.23 mL) とヨウ化カリウム (478 mg) を加え室温まで昇温し終夜攪拌を行った後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 63 (468 mg) を得た。

20

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 (104 mg) と THF (3 mL) の混合物に、氷冷下化合物 63 (371 mg) と THF (6 mL) の混合物を加え 4 時間攪拌を行った。原料の消失を確認後、反応混合液に水 (0.104 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.104 mL)、および水 (0.312 mL) を順次 0 にて加え攪拌した。反応液を濾過し濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 64 (320 mg) を得た。

30

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 284/1.06

【0308】

工程 (iii):

化合物 64 (314 mg)、トリエチルアミン (0.309 mL)、および THF (5 mL) の混合液にメタンルホニルクロリド (0.104 mL) を加え、室温にて攪拌をした。原料の消失を確認後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 65 (290 mg) を得た。

40

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 362/1.15

【0309】

工程 (iv):

化合物 65 (278 mg) と THF (3 mL) の混合物に水素化トリエチルホウ素リチウム (0.99 M、1.55 mL) を加え、室温下攪拌した。その後反応液を 70 に加熱し、原料消失を確認後 0 に冷却して塩化アンモニウム水溶液を加えた。クロロホルム

50



で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、表題化合物 66（100 mg）を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 268/1.42

【0310】

工程 (v) :

化合物 66（90 mg）を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 67（58.5 mg）を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 168/0.62

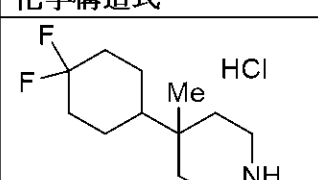
【0311】

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】

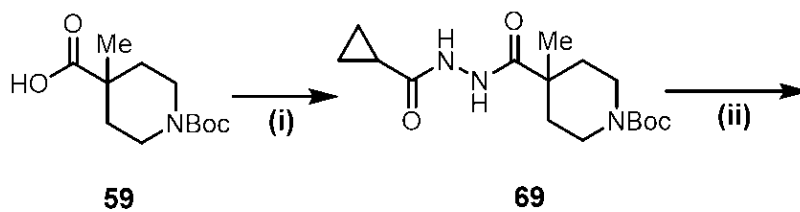
参考例	化学構造式	機器分析データ
23		LCMS: $[M+H]^+/Rt$ (min): 218/0.57

【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 - メチルピペリジン塩酸塩

【化 150】



【0313】

工程 (i) :

化合物 59（399 mg）、シクロプロパンカルボヒドラジド塩酸塩（269 mg）、および DMF（5 mL）の混合物に HATU（686 mg）とジイソプロピルエチルアミン（1.15 mL）を加え、3 時間室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、表題化

10

20

30

40

50

合物 69 (520 mg) を得た。

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

【0314】

工程 (ii) :

化合物 69 (255 mg) とトルエン (6 mL) の混合物にローソン試薬 (349 mg) を加え、還流条件下 1 時間加熱攪拌した。反応液を 0 に冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル)、その後アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 70 (102 mg) を得た。

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

【0315】

工程 (iii) :

化合物 70 (92 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 71 (78 mg) を得た。

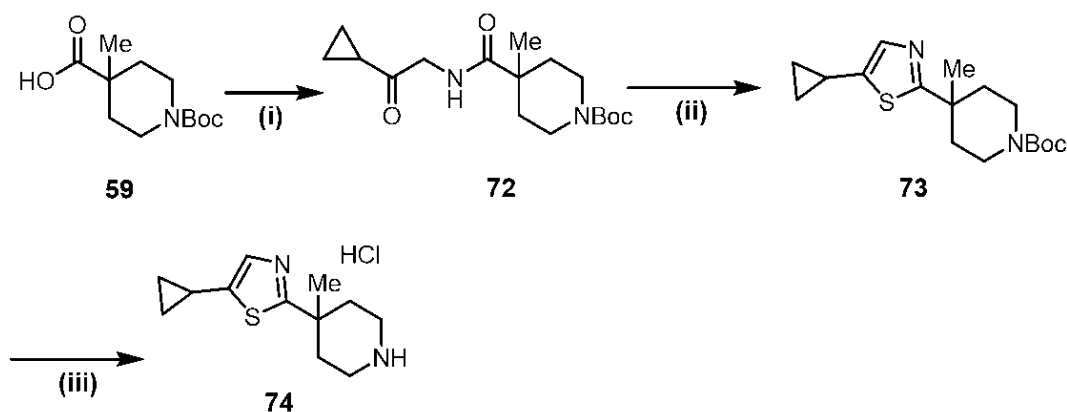
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 224/0.45

【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 - メチルピペリジン塩酸塩

【化151】



【0317】

工程 (i) :

化合物 59 (718 mg) と 2 - アミノ - 1 - シクロプロピルエタン - 1 - オン塩酸塩 (400 mg) を用いて、参考例 24 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 72 (796 mg) を得た。

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

【0318】

工程 (ii) :

化合物 72 (127 mg)、ピリジン (0.063 mL)、およびトルエン (3 mL) の混合物にローソン試薬 (205 mg) を加え、還流条件下 14 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮してアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 73 (76.3 mg) を得た。

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

【0319】

工程 (iii) :

10

20

30

40

50

化合物 73 (77 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 74 (66.5 mg) を得た。

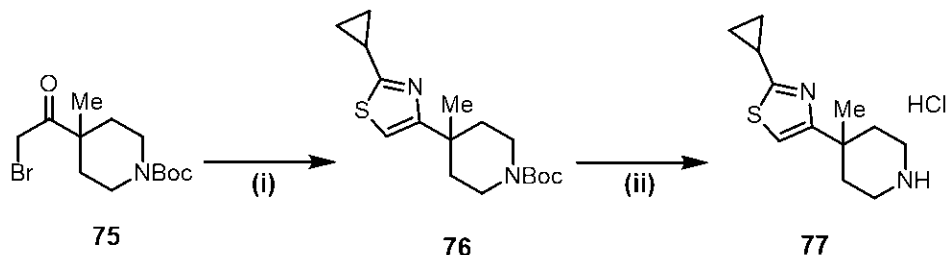
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 223/0.67

【0320】

参考例 26:

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

【化152】



10

【0321】

工程 (i):

化合物 75 (532 mg) とシクロプロパンカルボチオアミド (168 mg) のメタノール溶液 (6 mL) を加熱還流下で 2 時間半撈拌した。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 (119 mg) を得た。

20

【0322】

工程 (ii):

化合物 76 (119 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 77 (137 mg) を得た。

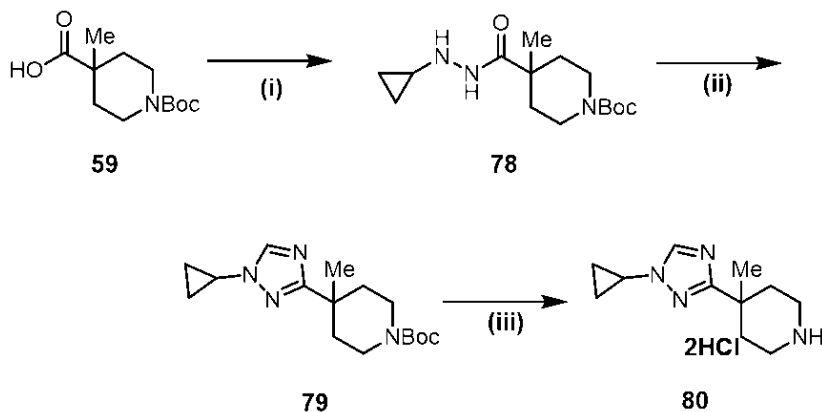
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 223/0.572

【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】



40

【0324】

工程 (i):

化合物 59 (611 mg) とシクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (300 mg) を用いて、参考例 24 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 78 (648 mg) を得た。

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

50

## 【 0 3 2 5 】

工程 (ii) :

化合物 78 ( 374 mg )、ギ酸アンモニウム ( 1.43 g ) およびオルトギ酸トリメチル ( 2.78 mL ) の混合物を 100 に加熱し攪拌を行った。反応終結後、反応液を濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 79 ( 163 mg ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 307/0.89

## 【 0 3 2 6 】

工程 (iii) :

化合物 79 ( 144 mg ) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 80 ( 142 mg ) を得た。

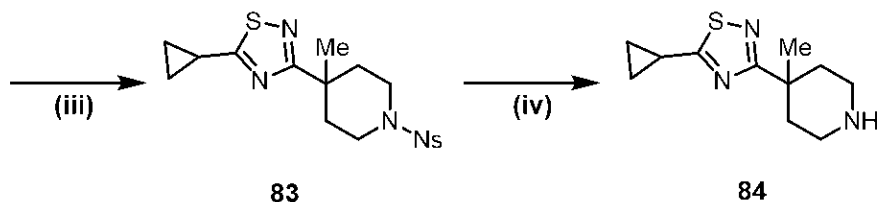
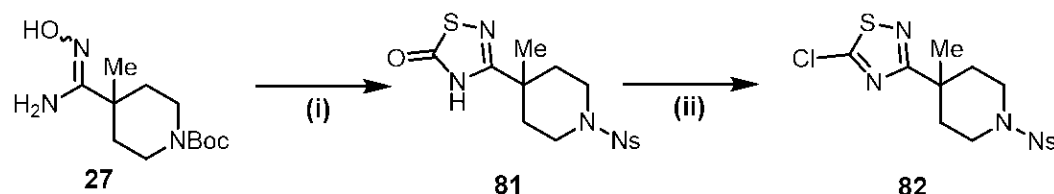
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 207/0.39

## 【 0 3 2 7 】

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 1 5 4 】



## 【 0 3 2 8 】

工程 (i) :

化合物 27 ( 1.04 g ) の THF 溶液 ( 15 mL ) にチオカルボニルイミダゾール ( 0.864 mg ) を氷冷下に加え室温にて攪拌した。原料消失後、反応液を 0 に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

得られた残渣を THF ( 15 mL ) に溶解し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 ( 1.52 mL ) を 0 で加え、攪拌しながら室温に昇温した。反応終結後、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 ( 15 mL ) に塩化水素 / ジオキサン溶液 ( 4 M、5.05 mL ) を 0 にて加え、室温に昇温し攪拌を行った。反応終結後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を THF ( 15 mL ) に溶解させた後、トリエチルアミン ( 3.38 mL ) と 2 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド ( 0.985 g ) を加えて、室温下攪拌を行った。反応終結後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : クロロホルム / メタノール ) で精製し、表題化合物 81 ( 627 mg ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 385/0.93

## 【0329】

工程 (ii) :

化合物 81 (590 mg)、ピリジン (0.248 mL) およびトルエン (7 mL) の混合物に塩化ホスホリル (0.572 mL) を加えて加熱還流を行った。反応終了後、反応液を 0 に冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液の中に加え、ろ過した後酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 82 (432 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 403/1.21

## 【0330】

工程 (iii) :

化合物 82 (210 mg)、臭化シクロプロピル亜鉛 (II) (0.5 M、3.13 mL) および THF (2 mL) の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (30.1 mg) を加えて 60 で 1.5 時間攪拌を行った。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 83 (84 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 409/1.24

## 【0331】

工程 (iv) :

化合物 83 (71.4 mg)、1-ドデカンチオール (0.251 mL) およびアセトニトリル (3 mL) の混合物に炭酸カリウム (145 mg) を加えて 80 で攪拌を行った。反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルム/メタノール (6/1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 84 (38 mg) を得た。

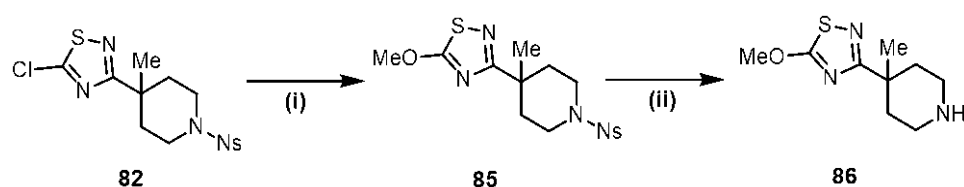
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 224/0.52

## 【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】



## 【0333】

工程 (i) :

化合物 82 (119 mg) のメタノール溶液 (2 mL) にメトキシナトリウム (28%、285 mg) を加えて室温下攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出し、減圧濃縮して表題化合物 85 (97.1 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 399/1.18

## 【0334】

工程 (ii) :

化合物 85 (91.6 mg) を用いて、参考例 28 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 86 (14.9 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 214/0.48

## 【0335】

参考例 30 :

10

20

30

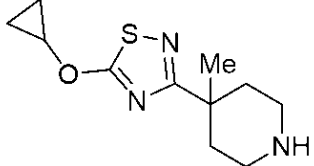
40

50

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] <sup>+</sup> /Rt (min):240/0.56

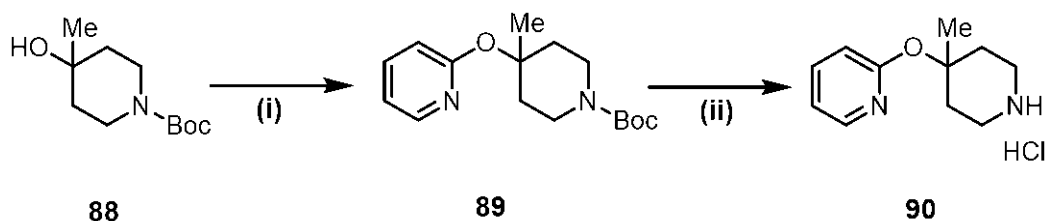
10

【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 - 塩酸塩

【化 156】



20

【0337】

工程 ( i ) :

化合物 88 ( 183 mg ) の DMF 溶液 ( 2 mL ) に水素化ナトリウム ( 55 % 、 48 . 2 mg ) を氷冷下加えて 20 分攪拌した。その後、2 - フルオロピリジン ( 0 . 109 mL ) を加え室温にて攪拌した。反応終了後、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 ( 18 mg ) を得た。

30

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 293/1.29

【0338】

工程 ( ii ) :

化合物 89 ( 14 . 7 mg ) を用いて、参考例 2 の工程 ( iv ) と同様の方法に従い、表題化合物 90 ( 13 . 2 mg ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 193/0.48

【0339】

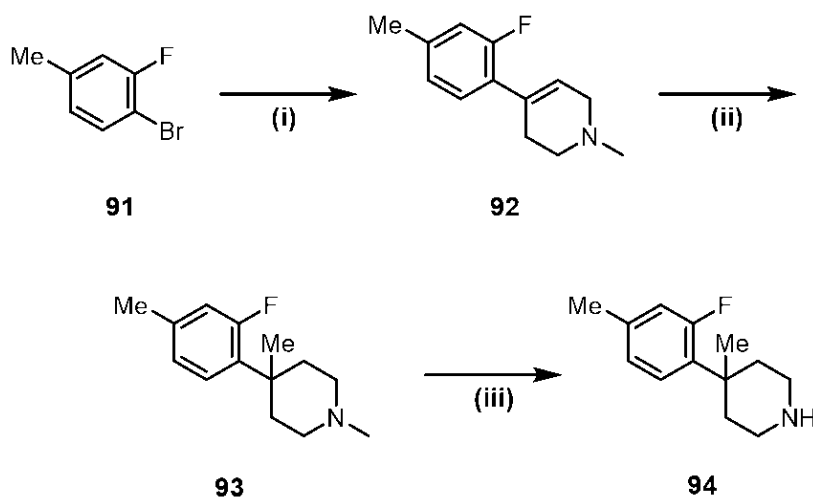
参考例 32:

4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) - 4 - メチルピペリジン

40

50

## 【化 1 5 7】



10

## 【0340】

工程 (i) :

化合物 91 (211 mg)、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 (274 mg)、炭酸カリウム (386 mg)、1,2-ジメトキシメタン (4 mL)、および水 (1 mL) 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 (45.6 mg) を室温下に加え、その後加熱還流を行った。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣を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 (32 mg) を得た。

20

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

## 【0341】

工程 (ii) :

化合物 92 (137 mg) の THF 溶液 (3 mL) に n-ブチルリチウム溶液 (1.57 M, 0.68 mL) 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 時間攪拌した。反応液にアンモニア水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣を得た。

30

得られた残渣をメタノール (3 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (80 mg) を氷冷下加えた。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 93 (32 mg) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 222/0.63

## 【0342】

工程 (iii) :

化合物 93 (30.4 mg) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (3 mL) にクロロギ酸 1-クロロエチル (0.045 mL) を室温下に加え、加熱還流を行った。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムと水酸化ナトリウム水溶液を加え室温にて攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 94 (22 mg) を得た。

40

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 208/0.66

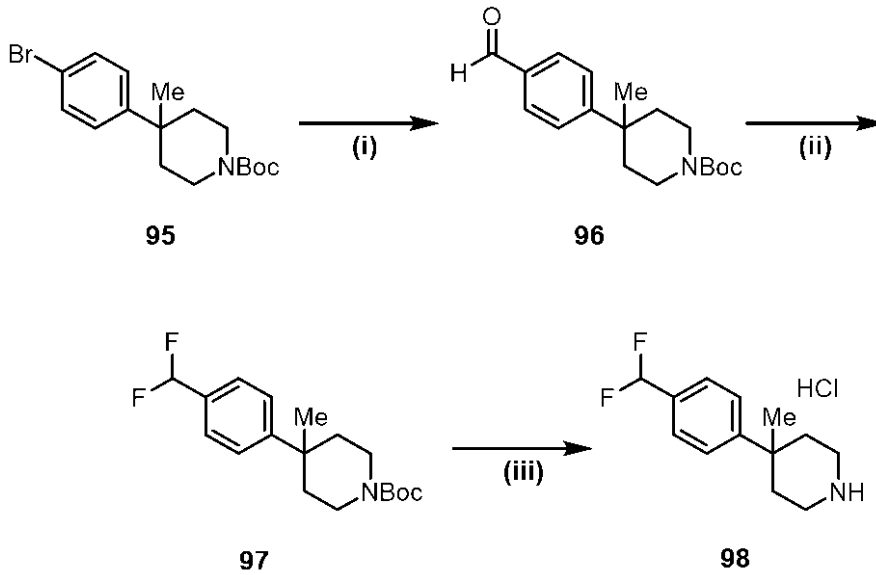
## 【0343】

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-塩酸塩

50

## 【化 1 5 8】



10

## 【0344】

工程 (i) :

化合物 95 (490 mg) の THF 溶液 (6 mL) に n-ブチルリチウム溶液 (1.57 M, 1.15 mL) を -78 °C にて加え、30 分攪拌した。その後、反応液に DMF (0.535 mL) を加え、0 °C まで昇温した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 96 (256 mg) を得た。

20

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 304/1.10

## 【0345】

工程 (ii) :

化合物 96 (157 mg) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に Deoxo-Fluor (R) (0.285 mL) を氷冷下加え、その後室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液に加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 97 (110 mg) を得た。

30

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 326/1.20

## 【0346】

工程 (iii) :

化合物 97 (104.8 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 98 (84.5 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 226/0.60

40

## 【0347】

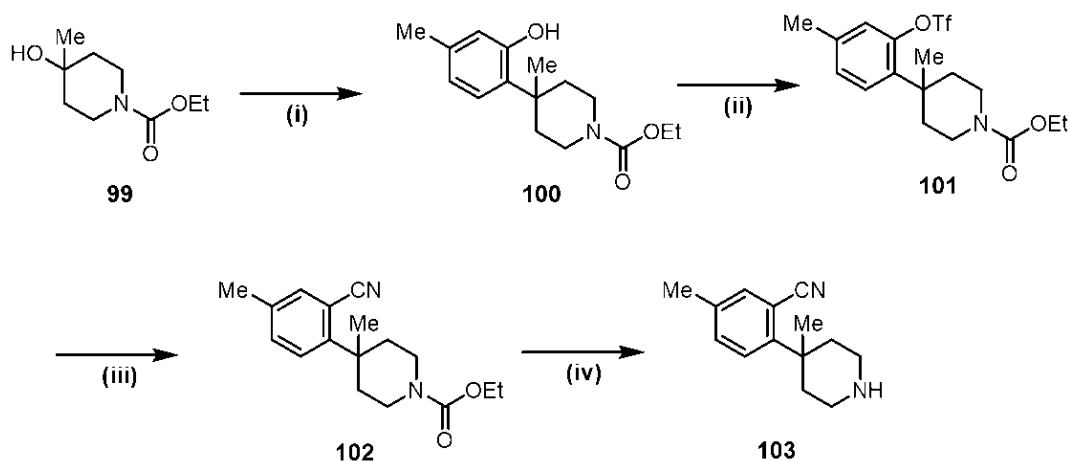
参考例 34 :

5-メチル-2-(4-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル

50



## 【化 1 5 9】



10

## 【0 3 4 8】

工程 (i) :

化合物 99 (267 mg) と m-クレゾール (1.20 mL) の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸 (1.01 mL) を加え室温で攪拌した。反応終了後、反応液を 0 に冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液に加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 100 (388 mg) を得た。

20

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 278/1.01

## 【0 3 4 9】

工程 (ii) :

化合物 100 (113 mg)、炭酸カリウム (169 mg)、および THF (4 mL) の混合物に N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (175 mg) を加えマイクロウェーブ照射下、120 にて加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 101 (138 mg) を得た。

30

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 410/1.26

## 【0 3 5 0】

工程 (iii) :

化合物 101 (130 mg) とシアン化亜鉛 (55.8 mg) を用いて、参考例 28 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 102 (40.8 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 287/1.07

## 【0 3 5 1】

工程 (iv) :

化合物 102 (40 mg) の 2-プロパノール溶液 (3 mL) に水酸化カリウム (78 mg) を室温下加えた後、マイクロウェーブ照射下 110 にて攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルム/エタノール (4/1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 103 (20.6 mg) を得た。

40

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 215/0.57

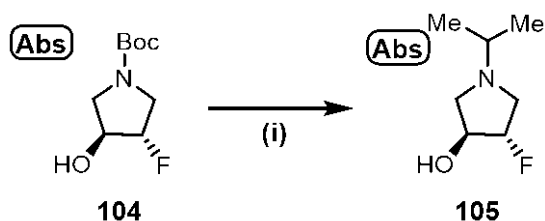
## 【0 3 5 2】

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

50

【化 1 6 0】



工程 ( i ) :

化合物 104 ( 500 mg ) のクロロホルム溶液 ( 2 mL ) に塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン ( 4 M、6 mL ) を 0 にて加え、室温に昇温して攪拌を行った。原料消失を確認後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム ( 2 mL ) に溶解し、アセトン ( 1 . 79 mL )、酢酸ナトリウム ( 200 mg )、およびトリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム ( 1 . 03 g ) を 0 にて加え室温に昇温して攪拌した。反応終結後、反応混合液に 0 下、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルム / メタノール ( 5 / 1 ) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 105 ( 348 mg ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 148/0.17

【 0 3 5 3】

参考例 3 6 :

( 3 R ) - 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 3 5 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 3 5 記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 3 6 の化合物を合成した。

【表 1 2】

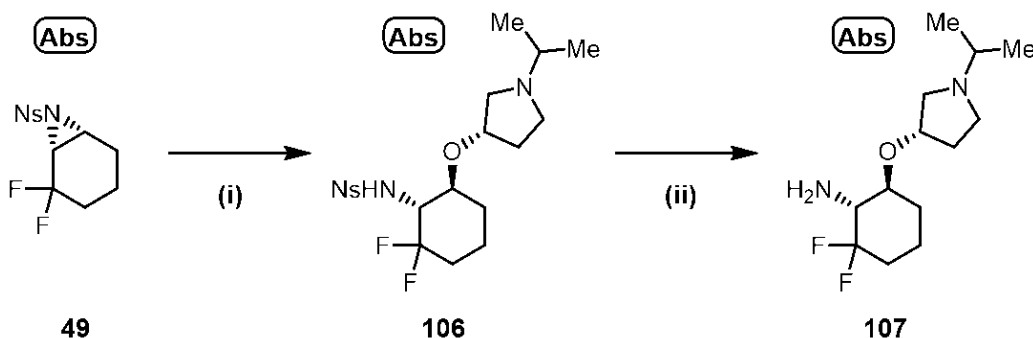
参考例	化学構造式	機器分析データ
36		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):166/0.19

【 0 3 5 4】

参考例 3 7 :

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

【化 1 6 1】



【 0 3 5 5】

工程 ( i ) :

化合物 49 ( 1.5 g )、( S ) - 1 - イソプロピルピロリジン - 3 - オール ( 0.792 mg ) および NMP ( 1 mL ) の混合物を 150 で加熱攪拌した。原料消失を確認後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : クロロホルム / メタノール / トリエチルアミン )、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / 酢酸エチル ) で精製し、表題化合物 106 ( 1.03 g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 448/0.78

【 0356 】

工程 ( ii ) :

化合物 106 ( 100 mg ) を用いて、参考例 18 の工程 ( iii ) と同様の方法に従い、表題化合物 107 ( 43 mg ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/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] <sup>+</sup> /Rt (min):263/0.151
39		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):281/0.18
40		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):299/0.35

【 0358 】

参考例 38 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 R ) - 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 39 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 3 S , 4 S ) - 4 - フル

10

20

30

40

50

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

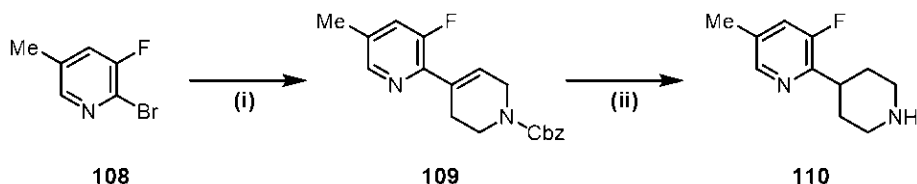
参考例 40 : (1R, 6S) - 6 - {[ (3R) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (プロパン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル]オキシ} - 2, 2 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - アミン

【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】



10

【0360】

工程 (i) :

化合物 108 (72.4 mg) と 1 - カルボベンゾキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジンを用いて、参考例 32 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 109 (90.5 mg) を得た。

20

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 327/1.04 (Method C)

【0361】

工程 (ii) :

化合物 109 (88.0 mg) の酢酸エチル溶液 (1.5 mL) にパラジウム炭素 (88.0 mg) を加え、水素雰囲気下 8 時間攪拌をした。反応液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 110 (22.2 mg) を得た。

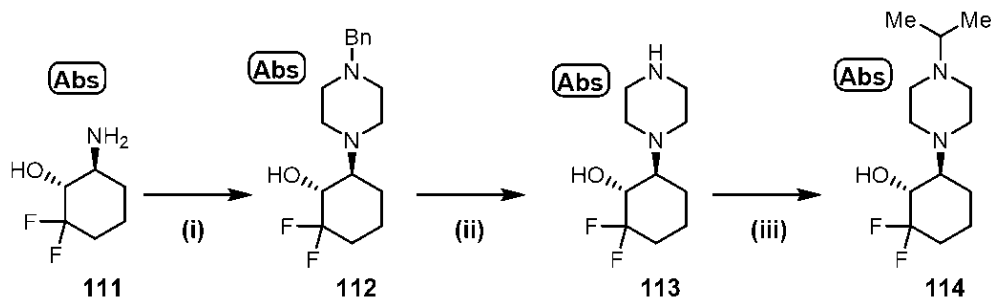
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 195/0.35 (Method C)

【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】



40

【0363】

工程 (i) :

化合物 111 (300 mg) と炭酸水素ナトリウム (634 mg) のエタノール溶液 (10 mL) に N - ベンジル - N, N - ビス(2 - クロロエチル)アミン塩酸塩 (586 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下 120 °C にて加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 112 (398 mg) を得た。

50

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

【0364】

工程 (ii) :

化合物 112 (389 mg) を用いて、参考例 2 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 113 (289 mg) を得た。

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

【0365】

工程 (iii) :

化合物 113 (389 mg)、アセトン (1.73 mL)、およびジクロロメタン (6 mL) の混合物に 0 下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g) を加え室温に昇温して 1.5 時間攪拌した。反応混合液に 0 下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 114 (255 mg) を得た。

10

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

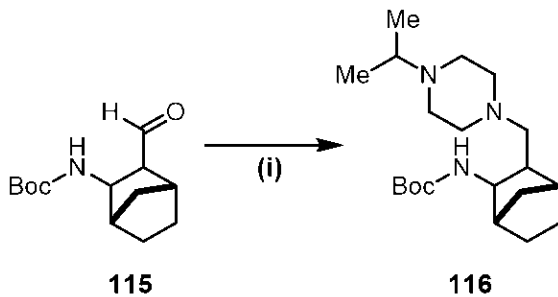
【0366】

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】

20



工程 (i) :

化合物 115 (239 mg)、1-イソプロピルアジリジン (128 mg)、酢酸 (0.086 mL)、および THF (2.5 mL) の混合物に室温下、トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム (635 mg) を加えそのままの温度で 3 時間攪拌した。反応混合液に 0 下、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 116 (310 mg) を得た。

30

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

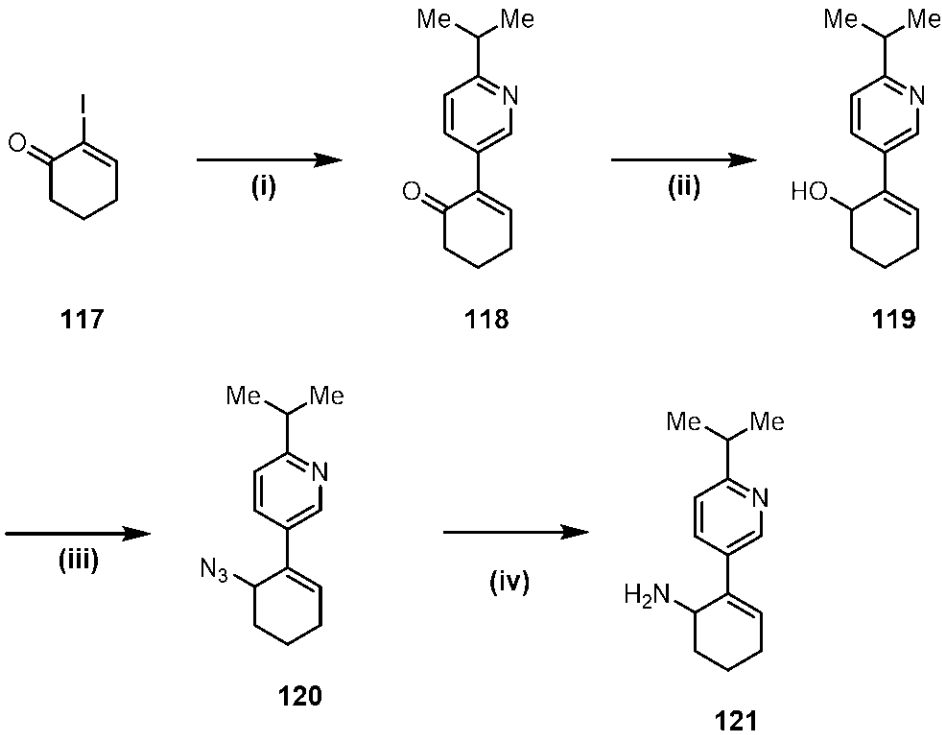
【0367】

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

40

## 【化 1 6 5】



10

20

## 【0368】

工程 (i) :

化合物 117 (350 mg)、6-イソプロピルピリジン-3-イルボロン酸 (273 mg)、炭酸セシウム (1.28 g)、1,4-ジオキサン (5 mL)、および水 (1 mL) の混合物に室温下、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (129 mg) を加え 90 °C で 3 時間攪拌した。反応混合液に 0 °C 下、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 118 (168 mg) を得た。

30

## 【0369】

工程 (ii) ~ 工程 (iv) :

化合物 118 (68.2 mg) を用いて、参考例 13 の工程 (i) ~ (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 121 (29.7 mg) を得た。

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

## 【0370】

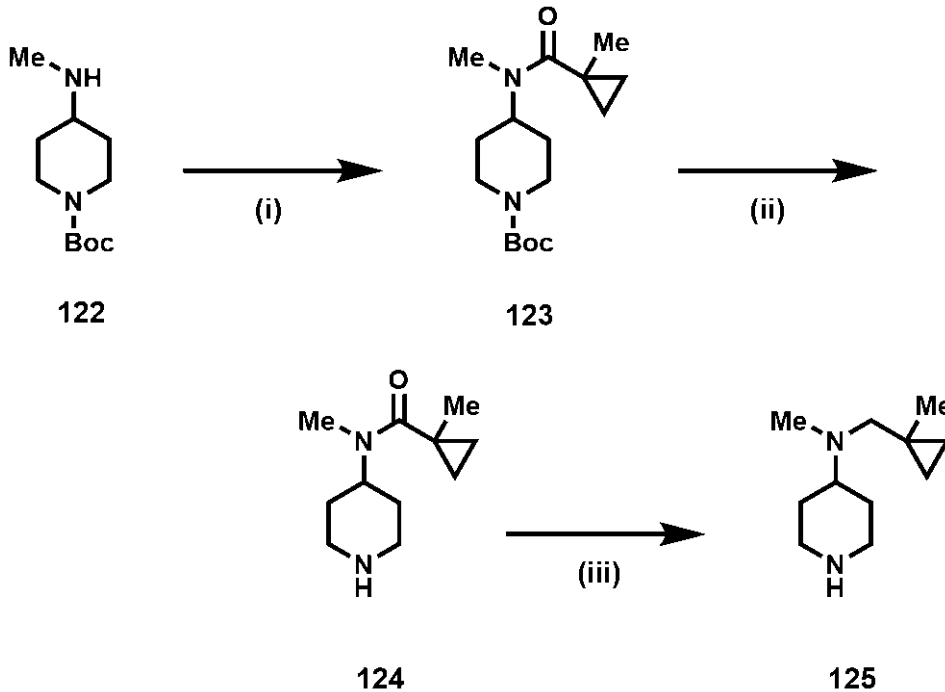
参考例 45 :

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

40

50

## 【化 1 6 6】



10

20

## 【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 (584 mg) と 1-メチルシクロプロパン 1-カルボン酸 (300 mg)、トリエチルアミン (0.76 ml) の DMF 溶液 (4 ml) に HATU (1.24 g) を加え反応液を室温下攪拌した。反応終了後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 123 (926 mg) を得た。

## 【0372】

工程 (ii) :

化合物 123 (806 mg) のクロロホルム溶液 (4.5 ml) に塩酸 (CPME 溶液、5 M、2.7 ml) を 0 で加え反応液を室温まで昇温して攪拌した。反応終了後、反応混合液を減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 124 (477 mg) を得た。

## 【0373】

工程 (iii) :

化合物 124 (413 mg) を用いて、参考例 22 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 125 (203 mg) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/R_t$  (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。

30

40

50

【表 1 4】

参考例	化学構造式	機器分析データ
46		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 187/0.14
47		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 237/0.19

10

【0375】

20

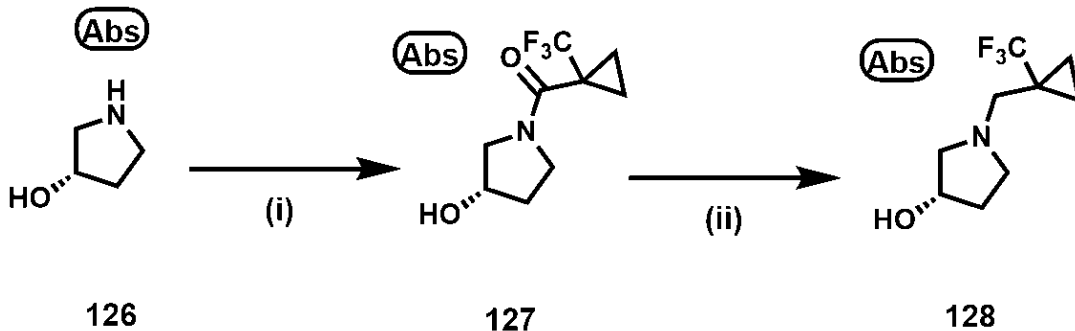
参考例 46 : N - [ ( 1 - フルオロシクロプロピル ) メチル ] - N - メチルピペリジン - 4 - アミン

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 : ( 3 S ) - 1 - { [ 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロピル ] メチル } ピロリジン - 3 - オール

【化 1 6 7】



30

【0377】

工程 ( i ) :

40

( S ) - 3 - ピロリジノール ( 1 0 3 m g ) と 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロパン 1 - カルボン酸 ( 2 0 0 m g ) を用いて、参考例 4 5 の工程 ( i ) と同様の方法に従い、表題化合物 1 2 7 ( 1 9 6 m g ) を得た。

【0378】

工程 ( ii ) :

化合物 1 2 7 ( 1 8 4 m g ) を用いて、参考例 4 5 の工程 ( iii ) と同様の方法に従い、表題化合物 1 2 8 ( 8 7 . 2 m g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min):210/0.30

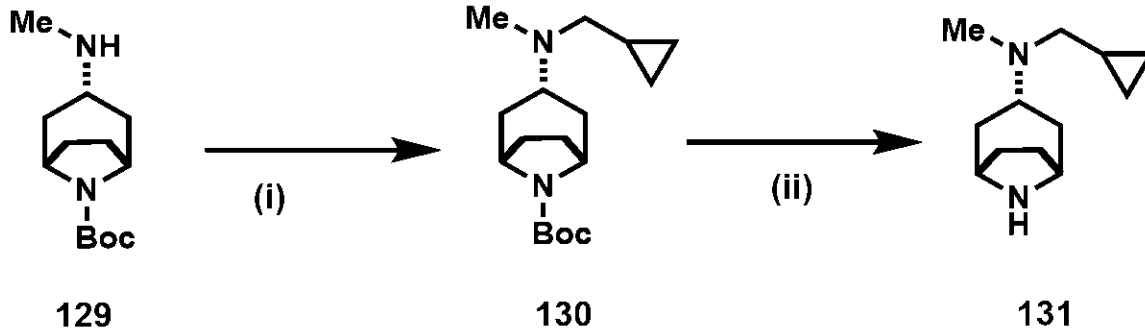
【0379】

参考例 4 9 :

50



(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】



10

【0380】

工程 (i) :

化合物 129 (146 mg) とシクロプロパンカルボアルデヒド (170 mg) を用いて、参考例 42 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 130 (178 mg) を得た。

【0381】

工程 (ii) :

化合物 130 (166 mg) を用いて、参考例 45 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 131 (106 mg) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+ / R_t$  (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。

20

30

40

50

【表 1 5】

参考例	化学構造式	機器分析データ
50		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):1 95/0.14
51	<b>(Abs)</b>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):1 83/0.14
52	<b>(Abs)</b>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):1 83/0.14

10

20

## 【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

30

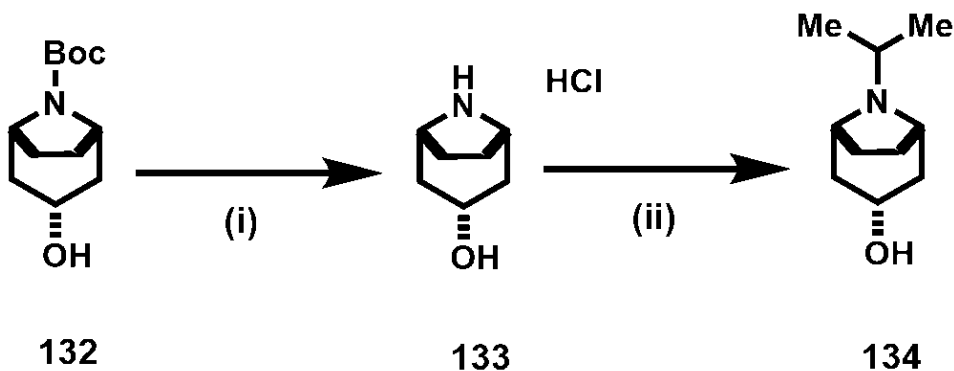
参考例 52 : (4R) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルアゼパン - 4 - アミン

## 【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 1 6 9】



40

## 【0384】

50

工程 (i) :

化合物 132 (3 g) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物を得た。

工程 (ii) :

化合物 133 とアセトン (1.3 g) 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 (1.98 g) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 170/0.15

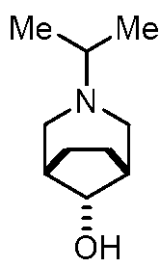
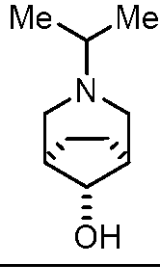
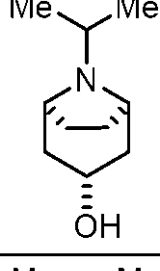
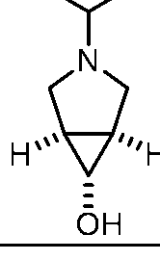
【0385】

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。

10

【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

20

30

40

【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

50

参考例 56 : ( 1 R , 3 r , 5 S ) - 8 - ( プロパン - 2 - イル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - オール

参考例 57 : ( 1 R , 5 S , 6 s ) - 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - オール

【 0 3 8 7 】

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 1 7 】

参考例	化学構造式	機器分析データ
58		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 62/0.17
59		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 76/0.28
60		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 77/0.55
61		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 76/0.20
62		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 76/0.20

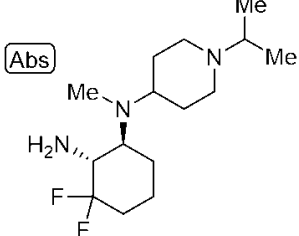
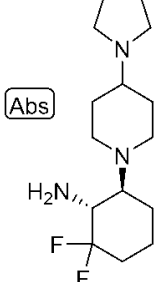
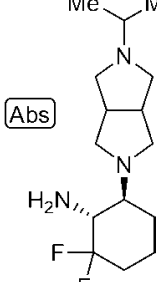
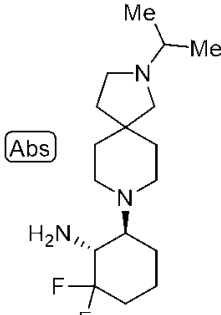
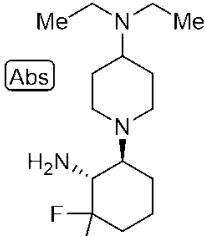
10

20

30

40

50

63	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 90/0.24
64	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 88/0.31
65	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 88/0.32
66	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 16/0.35
67	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 90/0.38

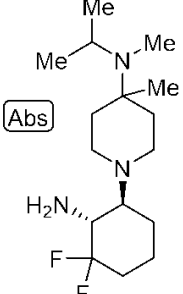
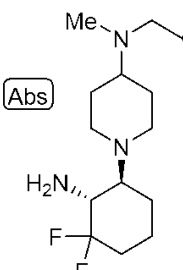
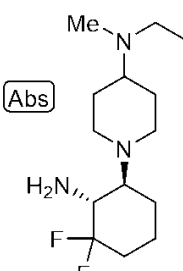
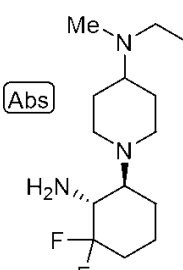
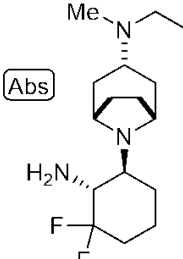
10

20

30

40

50

68		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 04/0.32
69		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 16/0.36
70		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 20/0.36
71		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 70/0.48
72		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 28/0.51

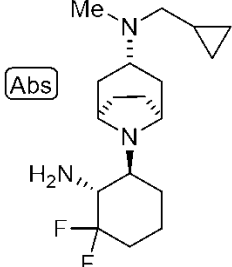
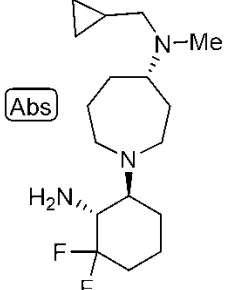
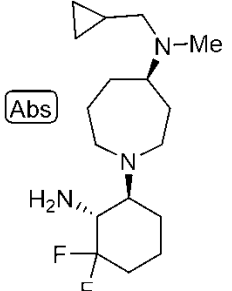
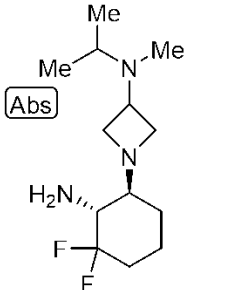
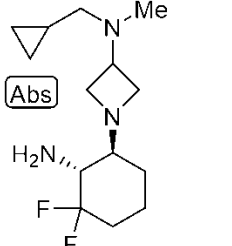
10

20

30

40

50

73	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 28/0.39
74	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 16/0.49
75	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 16/0.46
76	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 62/0.15
77	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 74/0.15

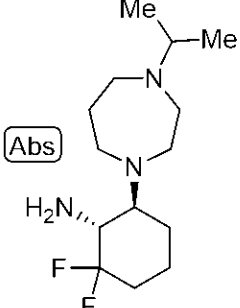
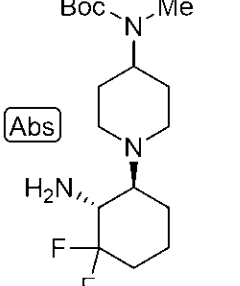
10

20

30

40

50

78		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 76/0.24
79		LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 48/0.66

10

20

## 【 0 3 8 8 】

参考例 58 : ( 1 S , 6 R ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル )  
ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 59 : ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロ  
ヘキシル ] - N - メチル - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - アミン

参考例 60 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { 4 - [ ( プロパン - 2 - イル )  
オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 61 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ ( 2 S ) - 2 - メチル - 4 -  
( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 62 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ ( 2 R ) - 2 - メチル - 4 -  
( プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 63 : ( 1 S , 2 R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - N<sup>1</sup> - メチル - N<sup>1</sup> - [ 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 : ( 1 R , 6 S ) - 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 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 5 - ( プロパン - 2 - イル )  
ヘキサヒドロピロロ [ 3 , 4 - c ] ピロール - 2 ( 1 H ) - イル ] シクロヘキサン - 1 -  
アミン

参考例 66 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 2 - ( プロパン - 2 - イル )  
- 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ] シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 67 : 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 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 - [ ( 1 S , 2 R ) - 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 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ]  
- N - メチル - N - [ ( 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 - [ ( 1 S , 2 R ) - 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 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ]  
- N - メチル - N - { [ 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロピル ] メチル } ピペリジ

30

40

50



ン - 4 - アミン

参考例 72 : ( 1 R , 3 R , 5 S ) - 8 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - ( シクロプロピルメチル ) - N - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - アミン

参考例 73 : ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 8 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - ( シクロプロピルメチル ) - N - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - アミン

参考例 74 : ( 4 S ) - 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - ( シクロプロピルメチル ) - N - メチルアゼパン - 4 - アミン

参考例 75 : ( 4 R ) - 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - ( シクロプロピルメチル ) - N - メチルアゼパン - 4 - アミン

10

参考例 76 : 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - メチル - N - ( プロパン - 2 - イル ) アゼチジン - 3 - アミン

参考例 77 : 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - ( シクロプロピルメチル ) - N - メチルアゼチジン - 3 - アミン

参考例 78 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 79 : tert - ブチル { 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] ピペリジン - 4 - イル } メチルカルバメート

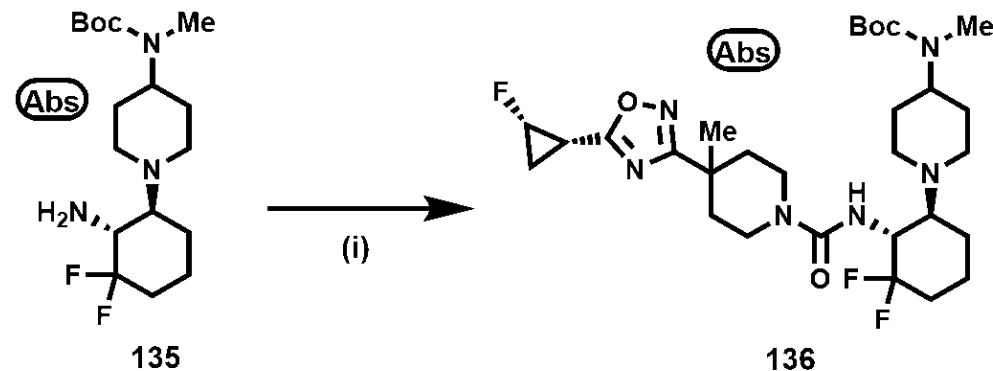
【 0 3 8 9 】

20

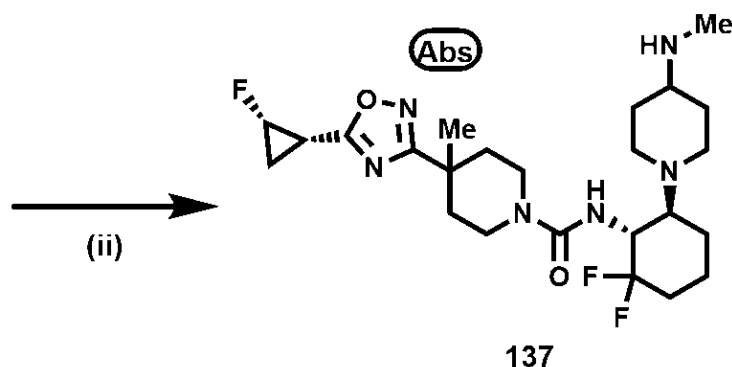
参考例 80 :

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

【 化 1 7 0 】



30



40

【 0 3 9 0 】

工程 ( i ) :

参考例 79 の化合物 ( 2 . 6 1 g ) を用いて、実施例 19 と同様の方法に従い、表題化

50

化合物 136 (2.92 g) を得た。

【0391】

工程 (ii) :

化合物 136 (2.92 g) のトルエン溶液 (24 ml) に TFA (5.56 g) を加え、室温下 3.5 時間攪拌を行った。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出を行い、有機層を濃縮して表題化合物 137 (2.38 g) を得た。

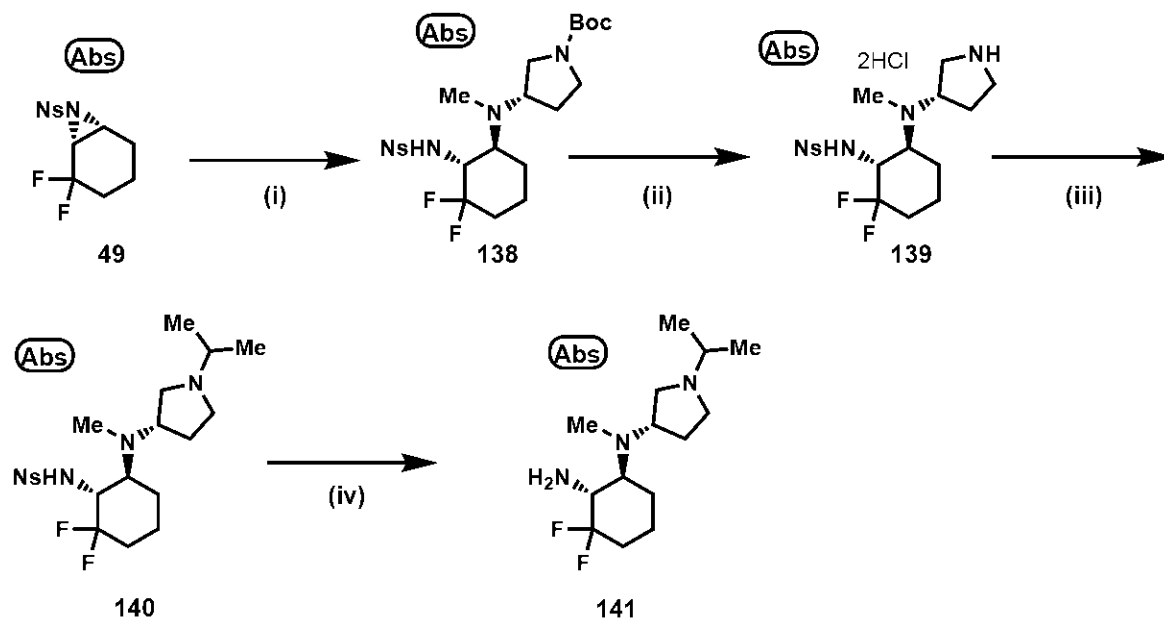
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min):499/0.49 (Method C)

【0392】

参考例 81 :

(1S, 2R) - 3, 3 - ジフルオロ - N<sup>1</sup> - メチル - N<sup>1</sup> - [(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】



10

20

30

【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 (2.61 g) を合成した。

【0394】

工程 (ii) :

化合物 138 (2.61 g) を用いて、参考例 2 の工程 (iv) と同様の方法に従い、表題化合物 139 (2.59 g) を得た。

【0395】

工程 (iii) :

化合物 139 (2.59 g) とアセトン (3.87 ml) を用いて、参考例 42 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 140 (1.97 g) を得た。

【0396】

工程 (iv) :

化合物 140 (1.97 g) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 141 (925 mg) を得た。

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

【0397】

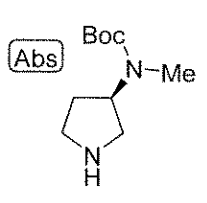
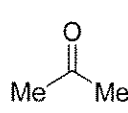
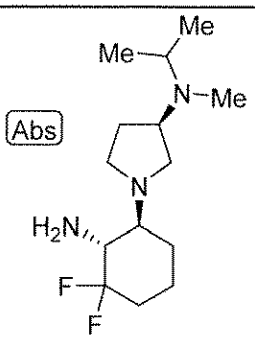
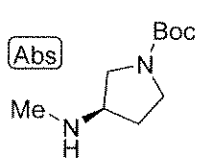
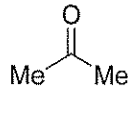
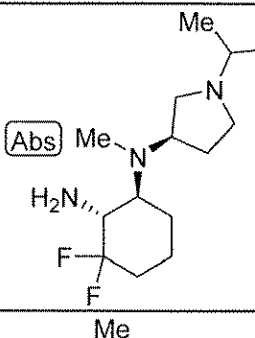
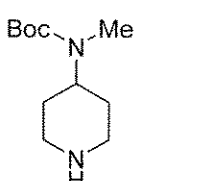
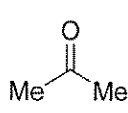
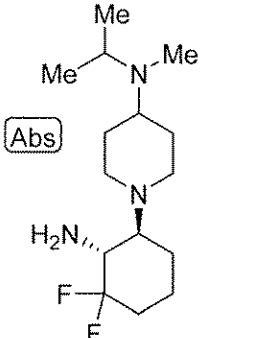
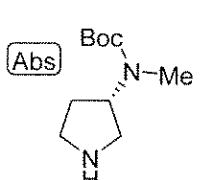
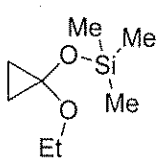
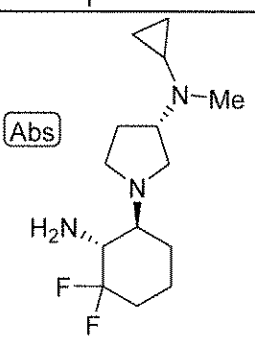
参考例 82 ~ 88

40

50

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	 (Abs)		 (Abs)	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /R t (min): 276/0. 28
83	 (Abs)		 (Abs)	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /R t (min): 276/0. .16
84			 (Abs)	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /R t (min): 290/0. .34
85	 (Abs)		 (Abs)	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /R t (min): 274/0. .30

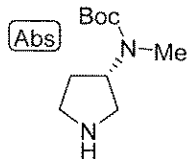
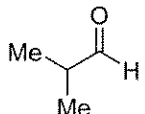
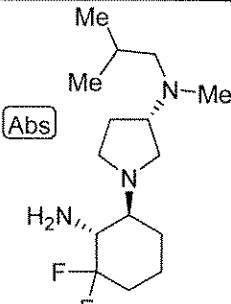
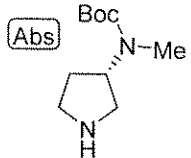
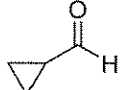
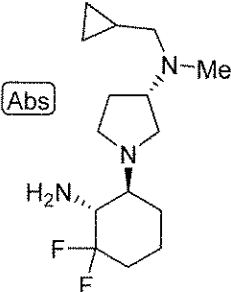
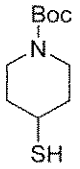
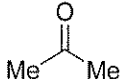
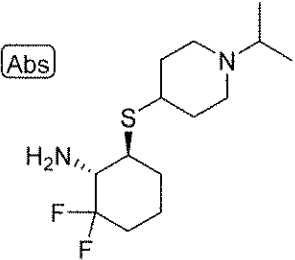
10

20

30

40

50

86				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /R t (min): 290/0. 37
87				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /R t (min): 288/0. 36
88				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /R t (min): 293/0. 33

10

20

## 【 0 3 9 8 】

参考例 8 2 : ( 3 R ) - 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - メチル - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - アミン 30

参考例 8 3 : ( 1 S , 2 R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - N<sup>1</sup> - メチル - N<sup>1</sup> - [ ( 3 R ) - 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 8 4 : 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - メチル - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - アミン

参考例 8 5 : ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - シクロプロピル - N - メチルピロリジン - 3 - アミン

参考例 8 6 : ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - メチル - N - ( 2 - メチルプロピル ) ピロリジン - 3 - アミン

参考例 8 7 : ( 3 S ) - 1 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシル ] - N - ( シクロプロピルメチル ) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン 40

参考例 8 8 : ( 1 S , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] スルファニル } シクロヘキサン - 1 - アミン

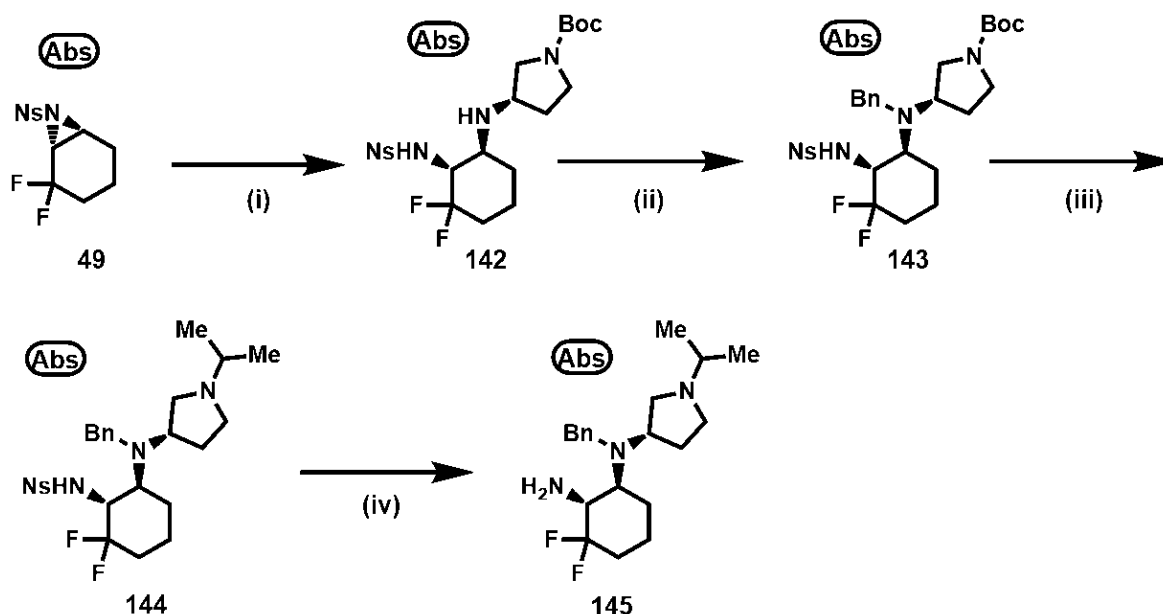
## 【 0 3 9 9 】

参考例 8 9 :

( 1 S , 2 R ) - N<sup>1</sup> - ベンジル - 3 , 3 - ジフルオロ - N<sup>1</sup> - [ ( 3 S ) - 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

50

## 【化 1 7 2】



10

## 【0 4 0 0】

工程 (i) :

参考例 18 における工程 (ii) の 1 - イソプロピルピペラジンの代わりに tert - ブチル (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、参考例 18 の工程 (ii) に記載の方法に従って化合物 142 (2.19 g) を合成した。

20

## 【0 4 0 1】

工程 (ii) :

化合物 142 (990 mg) とベンズアルデヒド (312 mg) を用いて、参考例 42 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 143 (240 mg) を得た。

## 【0 4 0 2】

工程 (iii) :

化合物 143 (235 mg) を用いて、参考例 81 の工程 (ii) および工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 144 (161 mg) を得た。

30

## 【0 4 0 3】

工程 (iv) :

化合物 144 (158 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 145 (87.4 mg) を得た。

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

## 【0 4 0 4】

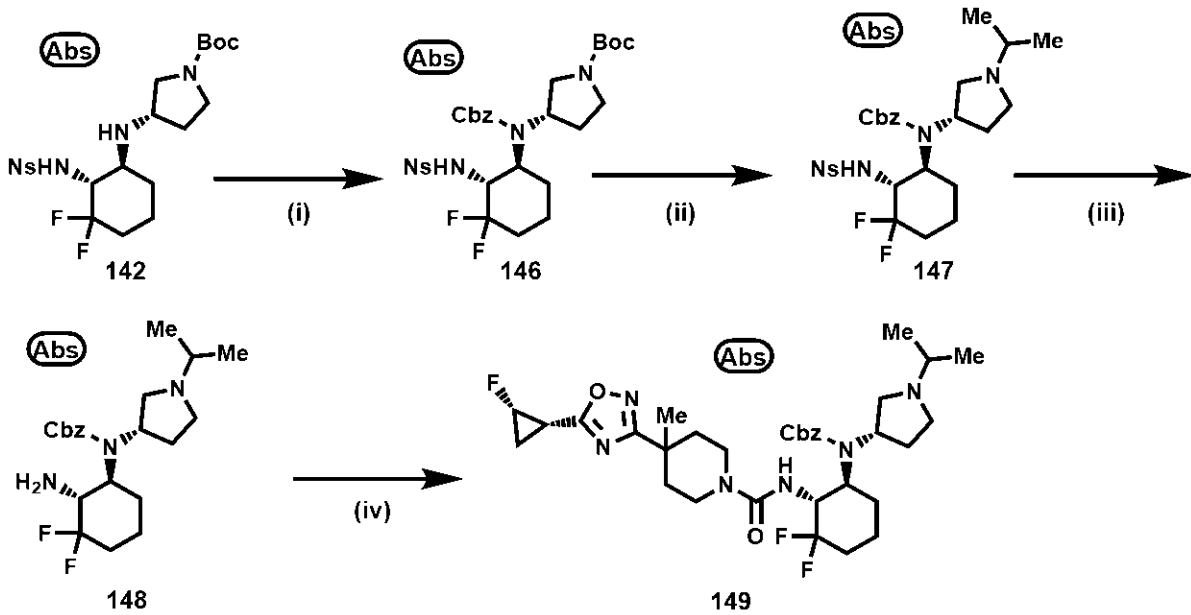
参考例 90 :

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

40

50

## 【化 1 7 3】



10

## 【0 4 0 5】

工程 (i) :

化合物 142 (680 mg) のジオキサン / 水混合溶液 (10 ml / 3.3 ml) にクロロギ酸ベンジル (345 mg) と酢酸ナトリウム (116 mg) を 0 で加えた後、反応液を 2 時間加熱還流した。反応終了後、クロロホルムで抽出を行い、有機層を濃縮して表題化合物 146 (530 mg) を得た。

20

## 【0 4 0 6】

工程 (ii) :

化合物 146 (530 mg) を用いて、参考例 81 の工程 (ii) および工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 147 (256 mg) を得た。

## 【0 4 0 7】

工程 (iii) :

化合物 147 (254 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 148 (137 mg) を得た。

30

## 【0 4 0 8】

工程 (iv) :

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

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

## 【0 4 0 9】

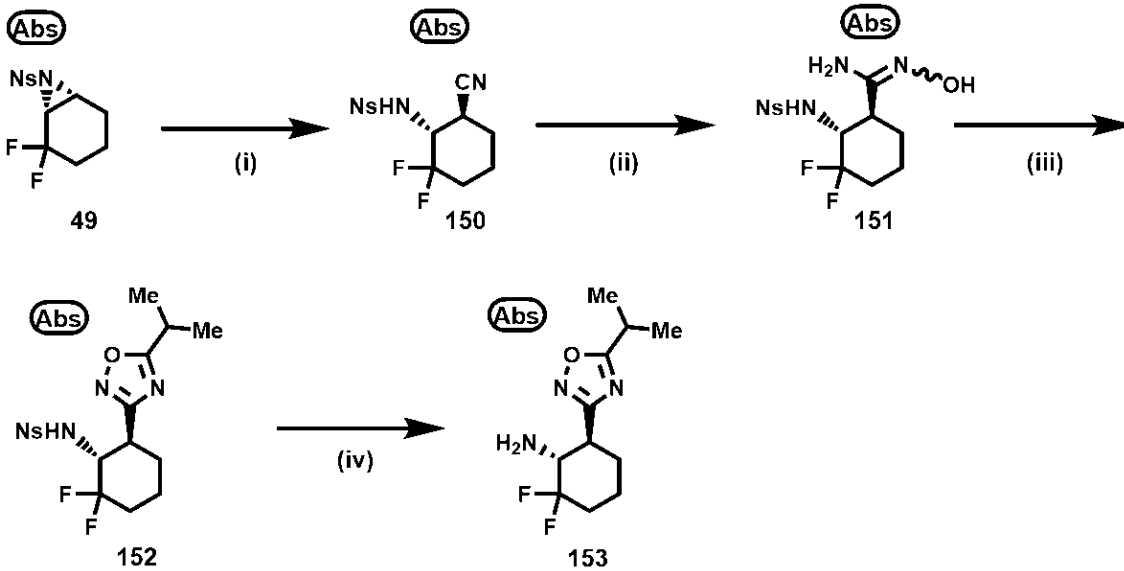
参考例 91 :

(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

40

50

## 【化 1 7 4】



10

## 【0 4 1 0】

工程 (i) :

化合物 49 (2.01 g) のアセトニトリル溶液 (12.6 ml) にシアン化ナトリウム (495 mg) と過塩素酸リチウム (67 mg) を加えた反応液を 3 時間加熱還流した。反応終結後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 150 (2.05 g) を得た。

20

## 【0 4 1 1】

工程 (ii) :

化合物 150 (2.04 g) を用いて、参考例 8 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 151 (1.88 g) を得た。

## 【0 4 1 2】

工程 (iii) :

化合物 151 (200 mg) とイソ酪酸 (53.6 mg) を用いて、参考例 8 の工程 (ii) および工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 152 (89.7 mg) を得た。

30

## 【0 4 1 3】

工程 (iv) :

化合物 152 (87.7 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 153 (41.5 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 246/0.37 (Method C)

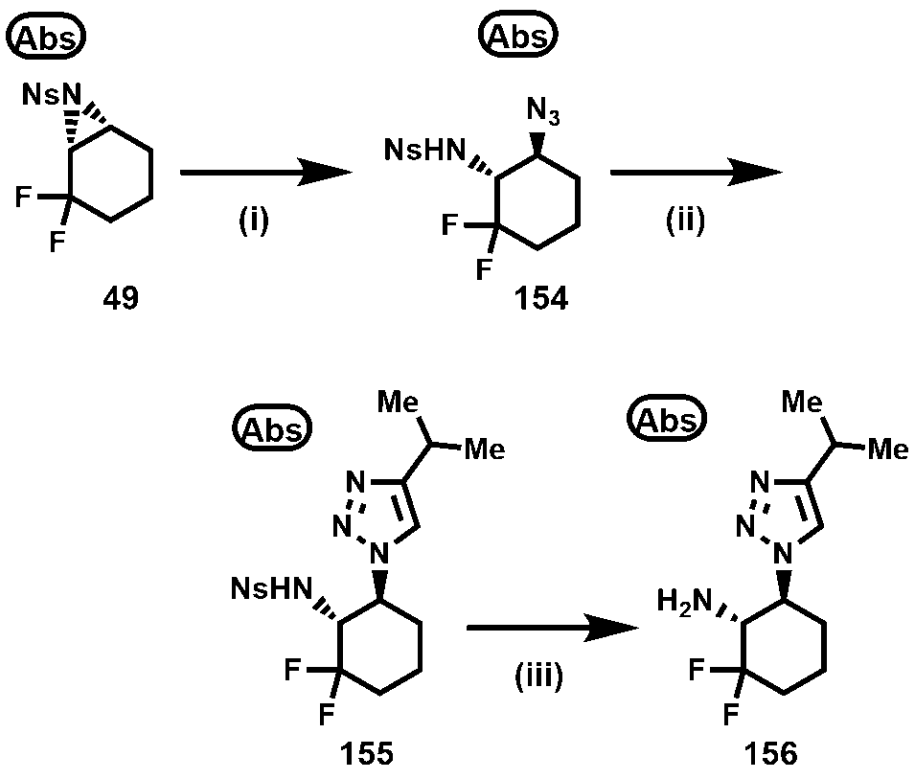
## 【0 4 1 4】

参考例 9 2 :

(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

40

【化 175】



10

20

【0415】

工程 (i) :

化合物 49 (1.6 g) のアセトニトリル / 水混合溶液 (23 ml / 2.5 ml) にアジ化ナトリウム (490 mg) を加えた後、反応液を 1.5 時間 70 °C に加熱した。反応終了後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 154 (1.78 g) を得た。

30

【0416】

工程 (ii) :

化合物 154 (550 mg) のメタノール / THF 混合溶液 (11.4 ml / 2.3 ml / 4 ml) にアスコルビン酸ナトリウム (30.2 mg)、トリス(2-ベンゾイミダゾリルメチル)アミン (46.5 mg) および 3-メチルブタ-1-イン (156 mg) を加えた。その後硫酸銅 (18.2 mg) の水溶液 (3.8 ml) を反応液に加え、反応液を室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液をセライトろ過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 155 (353 mg) を得た。

40

【0417】

工程 (iii) :

化合物 155 (353 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 156 (168 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/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

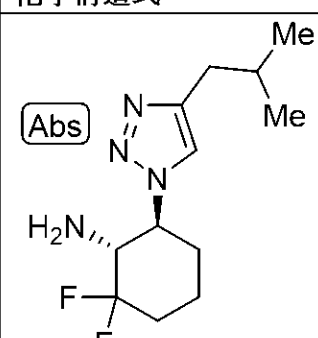
参考例 92 における工程 (ii) の 3-メチルブタ-1-インの代わりに、4-メチルペンタ-1-インを用いて、上記参考例 92 の記載の方法に準じ、下記表に示す参考例 93

50



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] <sup>+</sup> /Rt (min):25 9/0.51

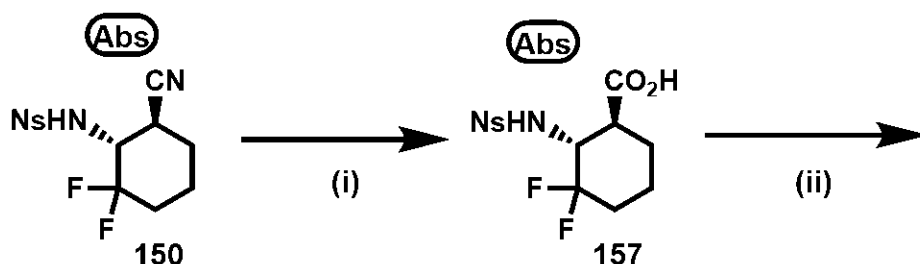
10

【0419】

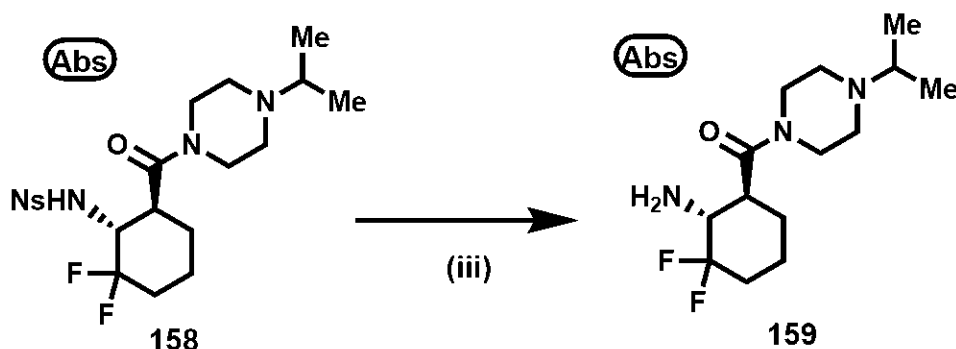
参考例 94:

[(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】



20



30

【0420】

工程 (i):

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

40

【0421】

工程 (ii):

化合物 157 (476 mg) の DMF 溶液 (1.5 ml) に 1 - イソプロピルピペラジン (234 mg) とトリエチルアミン (308 mg)、HATU (753 mg) を加え、反応液を室温にて攪拌した。反応終了後、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

50

10 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 475/0.59

【0422】

工程 (iii) :

化合物 158 (605 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 159 (180 mg) を得た。

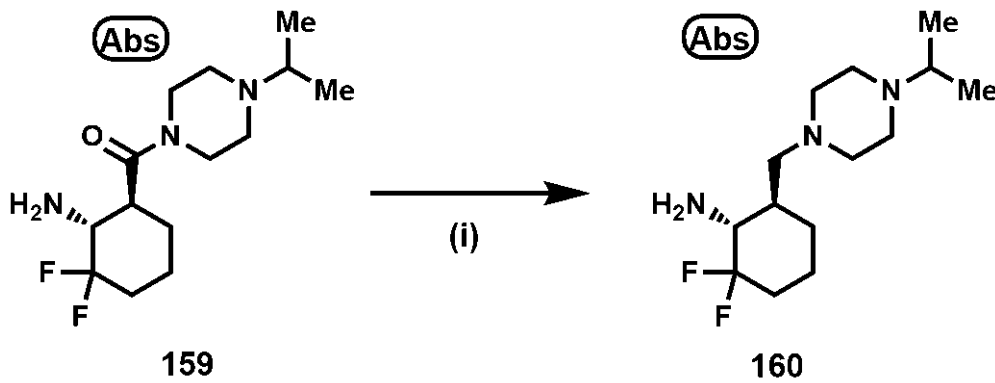
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 290/0.16

【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 10

【化177】



20

【0424】

工程 (i) :

化合物 159 (171 mg) を用いて、参考例 22 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 160 (112 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/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。

30

40

50

【表 2 0】

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

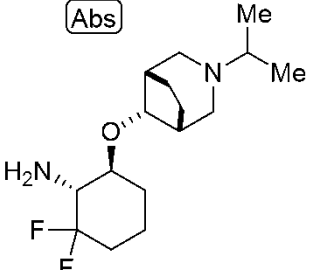
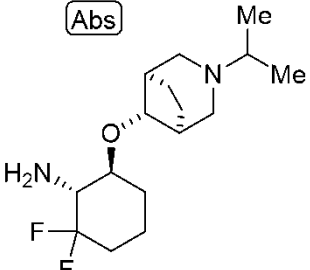
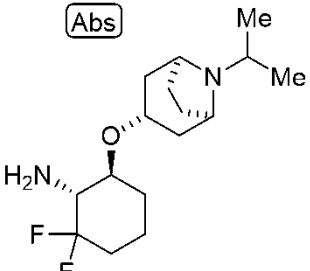
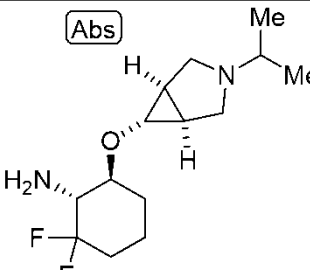
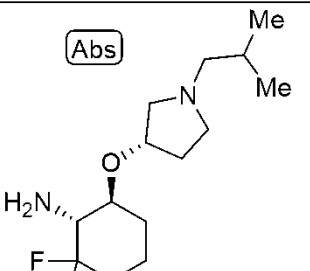
10

20

30

40

50

101	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 03/0.33
102	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 03/0.31
103	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 03/0.32
104	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 75/0.43
105	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 77/0.38

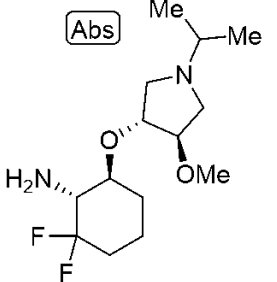
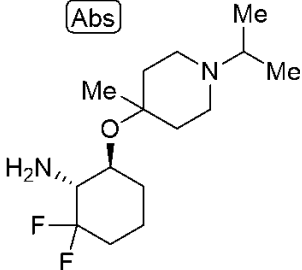
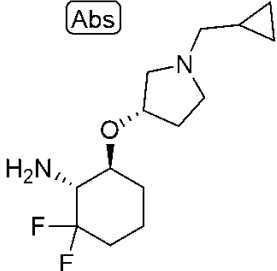
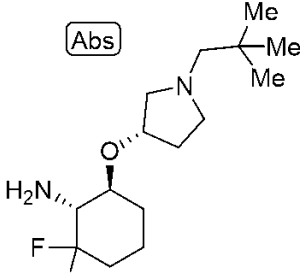
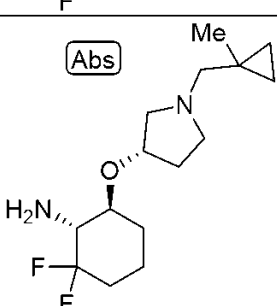
10

20

30

40

50

106	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 93/0.36
107	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 91/0.16 (Method C)
108	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 75/0.49
109	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 91/0.20 (Method C)
110	<p>(Abs)</p> 	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 89/0.32

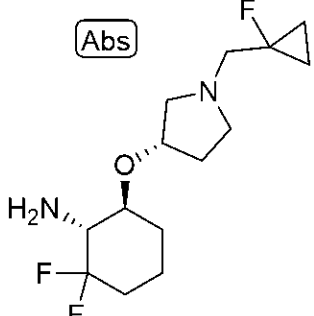
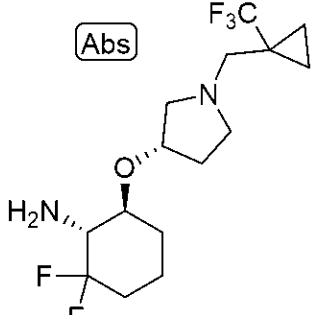
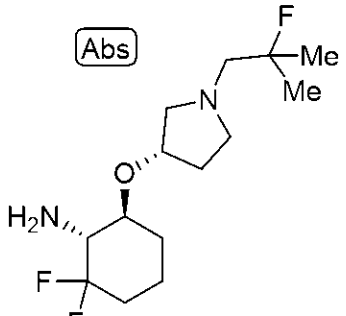
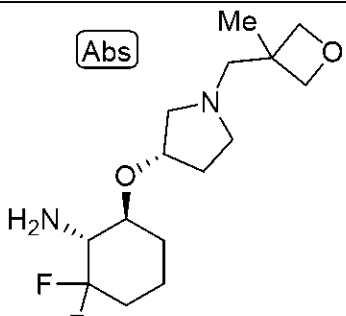
10

20

30

40

50

111	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 93/0.26
112	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 43/0.37
113	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):2 95/0.37
114	 <p>(Abs)</p>	LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min):3 05/0.15

10

20

30

## 【 0 4 2 6 】

参考例 96 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } シクロヘキサン - 1 - アミン

参考例 97 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル ] オキシ } シクロヘキサン - 1 - アミン

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

参考例 99 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 1 - ( プロパン - 2 - イル ) アゼチジン - 3 - イル ] オキシ } シクロヘキサン - 1 - アミン

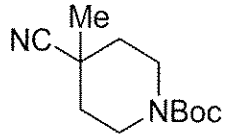
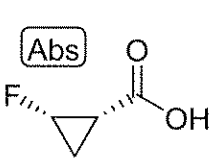
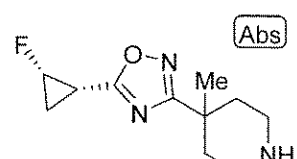
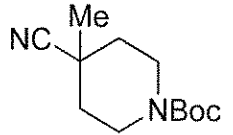
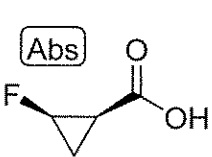
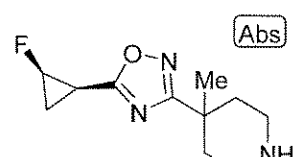
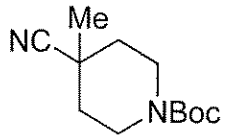
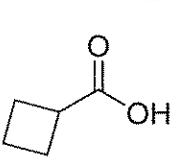
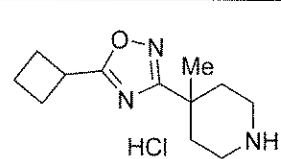
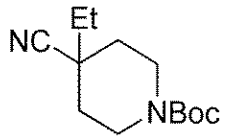
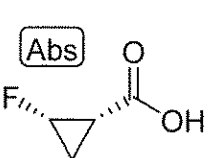
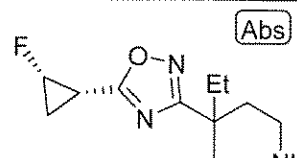
参考例 100 : ( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 8 - ( プロパン - 2 - イル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - イル ] オ

40

50



【表 2 1】

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] <sup>+</sup> /Rt (min): 226/0.29 (Method C)
116				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 226/0.29 (Method C)
117				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 222/0.43 (Method C)
118				LCMS: [M+H] <sup>+</sup> /Rt (min): 240/0.39 (Method C)

## 【0428】

参考例 115: 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン

参考例 116: 4 - { 5 - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } - 4 - メチルピペリジン

参考例 117: 4 - ( 5 - シクロブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

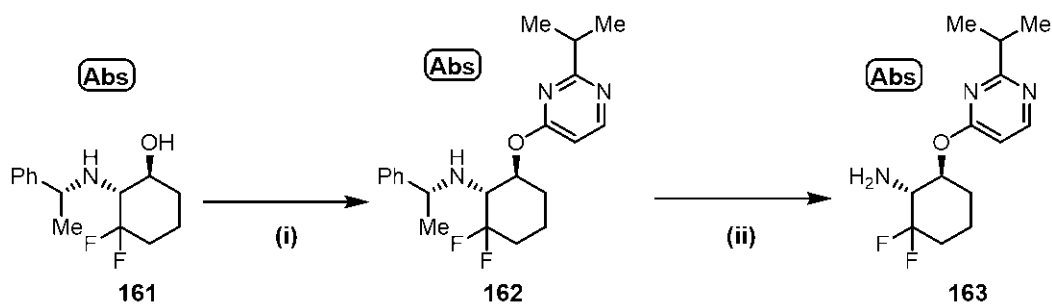
参考例 118: 4 - エチル - 4 - { 5 - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - フルオロシクロプロピル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ピペリジン

## 【0429】

参考例 119:

( 1 R , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - { [ 2 - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ] オキシ } シクロヘキサン - 1 - アミン

## 【化 178】



10

20

30

40

50



【0430】

工程 (i) :

文献既知の化合物 161 (148 mg) の THF 溶液 (3 ml) に水素化ナトリウム (55%, 30 mg) を 0 で加えた後、4-クロロ-2-(プロパン-2-イル)ピリミジンを加え、反応液を室温まで昇温して攪拌した。反応終了後、反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 162 (209 mg) を得た。

【0431】

工程 (ii) :

化合物 162 (113 mg) の酢酸エチル溶液 (2 mL) に室温下、水酸化パラジウム (17 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応終了後 LC-MS にて確認後、反応混合液をセラライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 163 (33.5 mg) を得た。

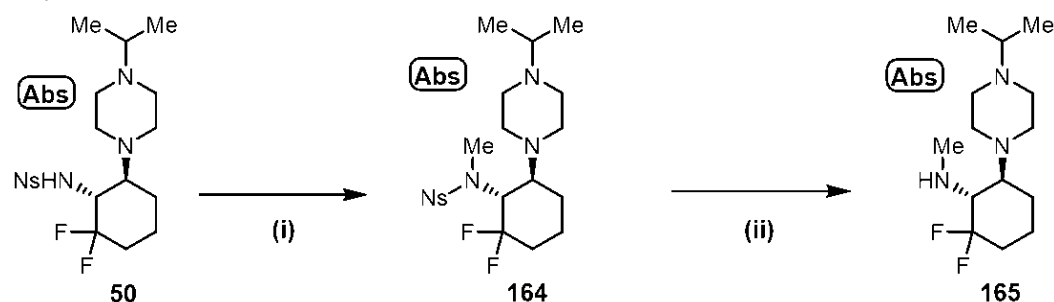
LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 272/0.47

【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 (173 mg) の DMF 溶液 (3 ml) に炭酸セシウム (253 mg) とヨウ化メチル (72 mg) を 0 で加えた後、反応液を室温まで昇温して攪拌した。反応終了後、反応混合液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 164 (159 mg) を得た。

【0434】

工程 (ii) :

化合物 164 (134 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 165 (71 mg) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (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

10

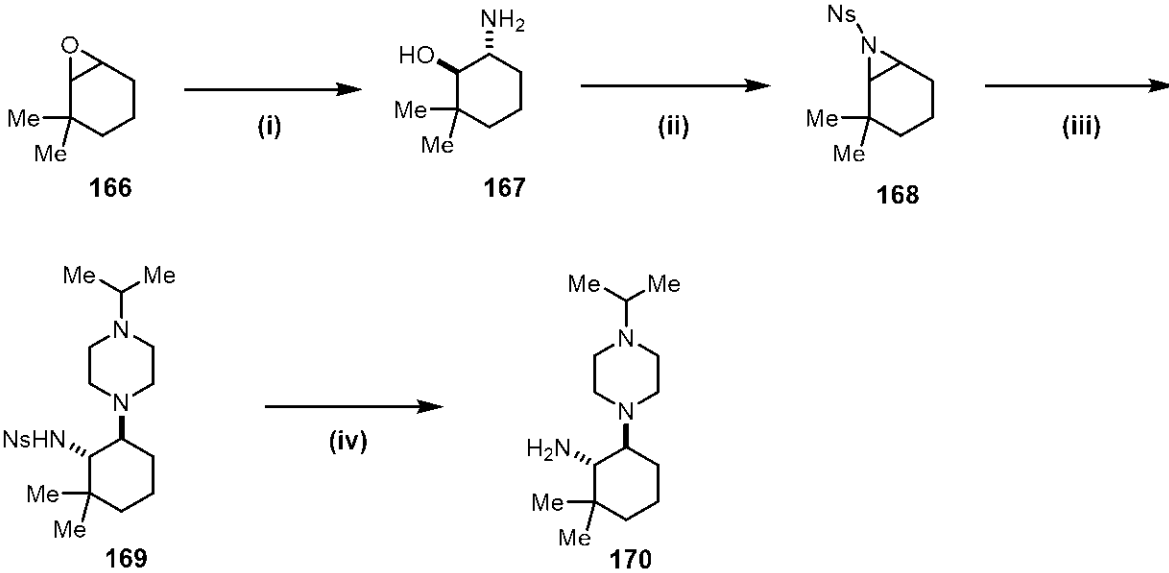
20

30

40

50

## 【化 1 8 0】



10

## 【0 4 3 6】

工程 (i) :

化合物 166 (283 mg) の 2 - プロパノール溶液 (8 ml) にアンモニア水 (6 g) を加え、加熱還流を行った。原料消失後、反応液を濃縮し続く反応に用いた。

20

## 【0 4 3 7】

工程 (ii) :

化合物 167 を用いて、参考例 18 の工程 (i) と同様の方法に従い、表題化合物 168 (64.3 mg) を得た。

## 【0 4 3 8】

工程 (iii) :

化合物 168 (60.8 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 169 (102 mg) を得た。

## 【0 4 3 9】

工程 (iv) :

化合物 169 (102 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 170 (40.2 mg) を得た。

30

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

## 【0 4 4 0】

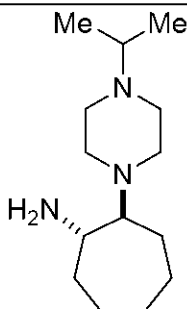
参考例 122:

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。

40

【表 2 2】

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

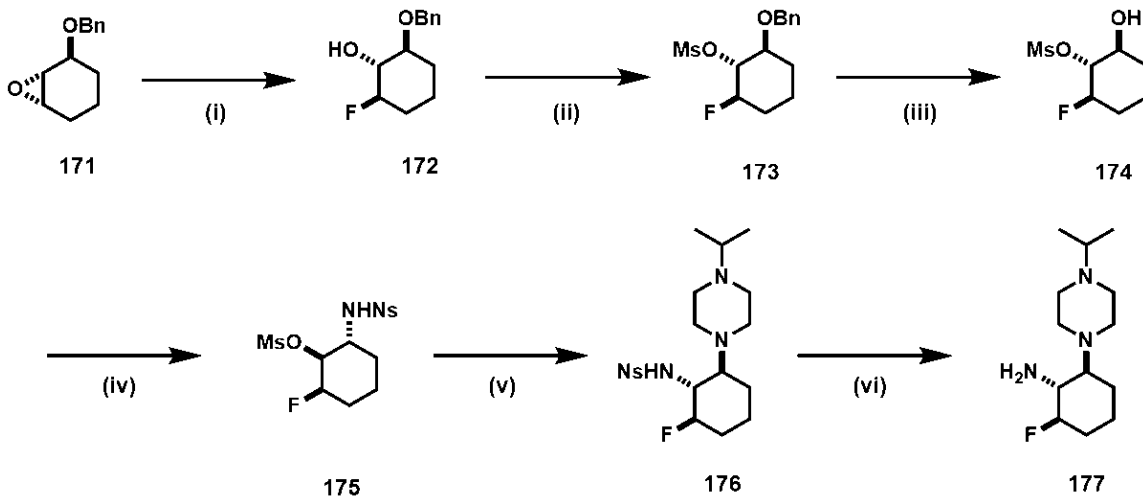
10

【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】



20

30

【0442】

工程 (i):

化合物 171 (403 mg) とテトラブチルアンモニウム三フッ化 2 水素 (1.78 g) のトルエン溶液 (1 ml) をマイクロウェーブ照射下 150 に加熱した。反応終了後、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 (323 mg) を得た。

【0443】

工程 (ii):

化合物 172 (457 mg) を THF (4.1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.13 mL) とメタンスルホニルクロリド (0.318 mL) を氷冷下加えて攪拌した。原料消失を確認後、反応混合液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 173 (578 mg) を得た。

40

【0444】

工程 (iii):

化合物 173 (571 mg) のエタノール溶液 (3.5 mL) に室温下、水酸化パラジウム (20%、133 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応終了後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液:

50

ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物 174 (400 mg)を得た。

【0445】

工程 (iv) :

化合物 174 (176 mg) を 1,4-ジオキサン (3.5 mL) に溶解し、DBU (0.25 mL) を加えて 85 °C にて加熱攪拌した。原料消失を確認後、続いて参考例 121 の工程 (i) および工程 (ii) のメタンスルホニル化までの条件に付した。反応混合液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物 175 (86 mg) を得た。

【0446】

工程 (v) :

化合物 175 (86 mg) を用いて、参考例 121 の工程 (ii) の環化反応の条件と参考例 18 の工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 176 (92.8 mg) を得た。

【0447】

工程 (vi) :

化合物 176 (86.1 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) 条件と同様の方法に従い、表題化合物 177 (35.1 mg) を得た。

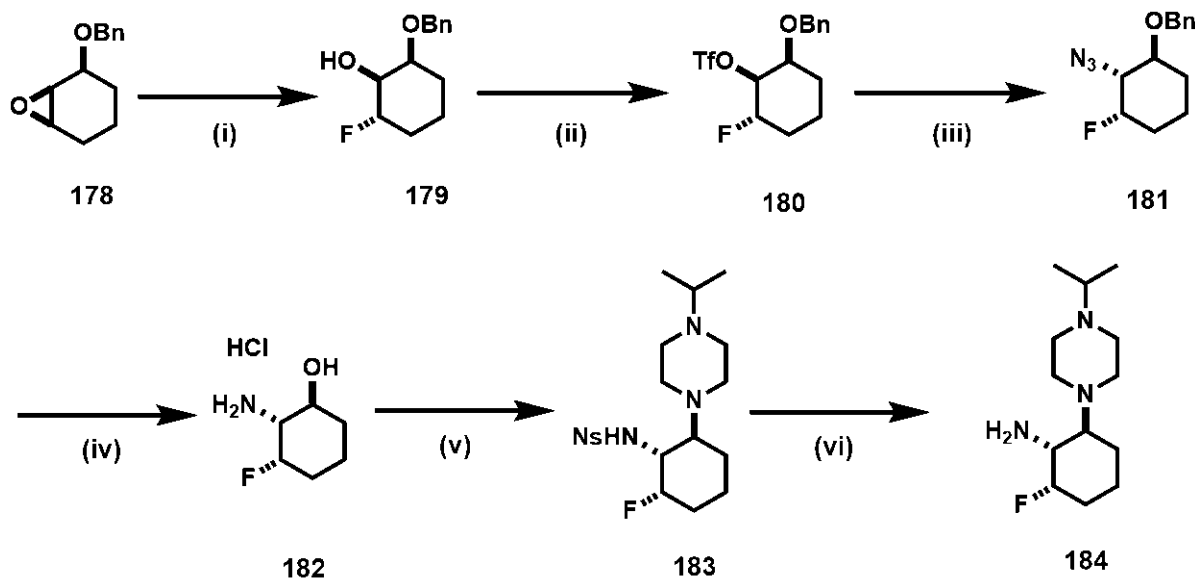
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 244/0.19

【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 (929 mg) 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 (953 mg) を得た。

【0450】

工程 (ii) :

化合物 179 (283 mg) をクロロホルム (6 mL) に溶解し、ピリジン (0.51 mL) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.256 mL) を氷冷下加えて攪拌した。原料消失を確認後、反応混合液に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 (424 mg) を得た。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 5 1 】

工程 (iii) :

化合物 180 (418 mg) の DMF 溶液 (4 ml) にアジ化ナトリウム (229 mg) を加えた後、反応液を室温にて攪拌した。反応終結後、反応混合液に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 181 (102 mg) を得た。

## 【 0 4 5 2 】

工程 (iv) :

化合物 181 (102 mg) のエタノール溶液 (2 mL) に室温下、水酸化パラジウム (20%、58 mg) を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮後再びエタノール (2 mL) に溶かし、塩化水素溶液 (シクロペンチルメチル溶液、5 M、0.327 mL) とパラジウム炭素 (10%、71 mg) を加え水素雰囲気下攪拌した。反応終結後、反応混合液をセライトにてろ過し、減圧濃縮して表題化合物 182 (76.8 mg) を得た。

10

## 【 0 4 5 3 】

工程 (v) :

化合物 182 (103 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (i) および工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 183 (69 mg) を得た。

20

## 【 0 4 5 4 】

工程 (vi) :

化合物 183 (72 mg) を用いて、参考例 18 の工程 (iii) 条件と同様の方法に従い、表題化合物 184 (34.3 mg) を得た。

LCMS:  $[M+H]^+/Rt$  (min): 244/0.14

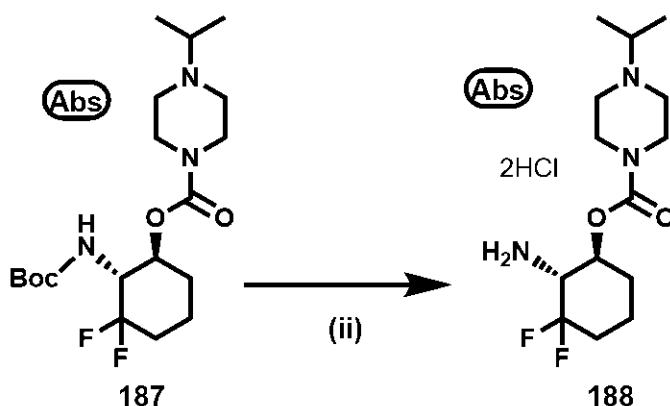
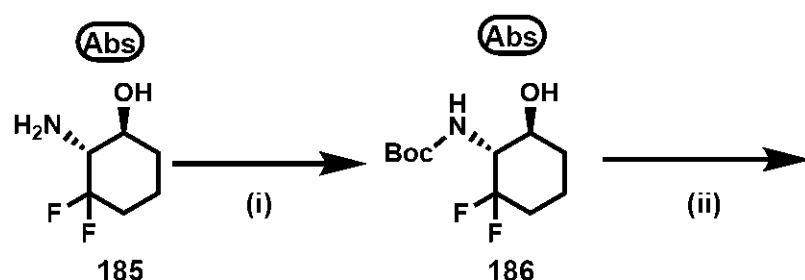
## 【 0 4 5 5 】

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 】

30



40

## 【 0 4 5 6 】

50

工程 ( i ) :

文献既知の化合物 185 のアセトニトリル溶液 ( 3 m l ) に B o c 2 O ( 2 3 8 m g ) を加え、反応液を室温で攪拌した。反応終了後、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 ( 2 1 6 m g ) を得た。

【 0 4 5 7 】

工程 ( ii ) :

化合物 186 ( 9 5 . 7 m g ) 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 ( 1 1 8 m g ) を得た。

【 0 4 5 8 】

工程 ( iii ) :

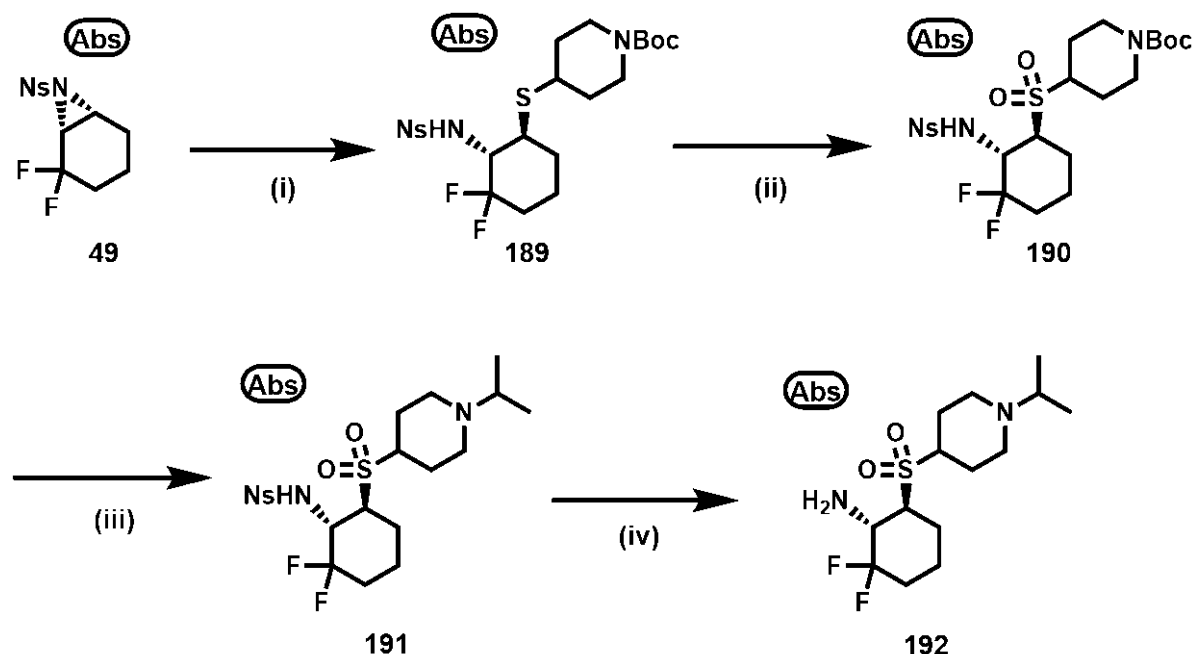
化合物 187 ( 1 1 8 m g ) を用いて、参考例 2 の工程 ( iv ) と同様の方法に従い、表題化合物 188 ( 9 9 . 7 m g ) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/Rt (min): 306/0.25

【 0 4 5 9 】

参考例 1 2 6 :

N - { ( 1 S , 6 S ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 - [ 1 - ( プロパン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - スルホニル ] シクロヘキシル } - 4 - ニトロベンゼン - 1 - スルホンアミド  
【 化 1 8 4 】



【 0 4 6 0 】

工程 ( i ) :

化合物 49 ( 3 9 9 m g ) と t e r t - ブチル 4 - スルファニルピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g ) を用いて、参考例 1 8 の工程 ( ii ) と同様の方法に従い、表題化合物 189 ( 4 0 2 m g ) を得た。

【 0 4 6 1 】

工程 ( ii ) :

化合物 189 ( 2 1 0 m g ) のクロロホルム溶液 ( 2 m l ) に m - C P B A ( 2 4 2 m g ) を加えた後、反応液を室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : クロロホルム / メタノール ) で精製し、表題化合物 190 ( 2 5 0 m g ) を得た。

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

50

工程 (iii) :

化合物 190 (250 mg) を用いて、参考例 53 の工程 (i) および工程 (ii) と同様の方法に従い、表題化合物 191 (223 mg) を得た。

【0463】

工程 (iv) :

化合物 191 (223 mg) を用いて、参考例 18 の (iii) と同様の方法に従い、表題化合物 192 (102 mg) を得た。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>/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

10

C H O 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 2,000 cells/well で播き、16 ~ 22 時間培養した。プレートを室温に戻した後、Coelenterazine hcp (終濃度: 1 μM) 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 FDS S 7000 (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、20 mM 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。

20

【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 10 μM 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。

30

40

50

【表 2 3】

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		

10

20

30

40

50

## 【0 4 6 6】

## 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apoeaquorinを一過的に発現させ、リガンド刺激により細胞内に流入するカルシウム量を指標として作動性を評価した。一過性発現させた細胞は384ウェルプレートに2,000 cells/wellで播き、16~22時間培養した。プレートを室温に戻した後、Coelenterazine hcp(終濃度:1 μM)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10 $\mu$ M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

10

20

30

40

50

【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

ブシー症候群、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。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/46 (2006.01)	A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/26 (2006.01)	A 6 1 P	25/26	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	1 0 5
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	5/06 (2006.01)	A 6 1 P	5/06	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	9/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/08	
		A 6 1 P	11/00	
		A 6 1 P	9/02	

(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

---

F ターム ( 参考 )    4C086    AA01 AA02 BC21 BC50 BC60 BC67 BC70 BC71 BC82 BC85  
BC86 CB02 CB03 CB05 CB15 GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 MA04  
ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33  
ZA34 ZA36 ZA37 ZA38 ZA42 ZA45 ZA59 ZA66 ZA67 ZA70 ZA71  
ZA75 ZA77 ZA81 ZA94 ZA96 ZB11 ZB26 ZB27 ZC04 ZC31 ZC33  
ZC35 ZC39 ZC41