

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 3 月 10 日(10.03.2011)

(10) 国際公開番号
WO 2011/027888 A1

PCT

(51) 国際特許分類:

C07C 235/24 (2006.01) C07C 237/06 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) C07C 317/44 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01) C07D 207/28 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) C07D 207/34 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01) C07D 211/60 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) C07D 211/62 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) C07D 213/81 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) C07D 233/60 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) C07D 237/24 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) C07D 239/28 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07D 241/28 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01) C07D 249/10 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) C07D 261/18 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01) C07D 271/08 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01) C07D 271/10 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01) C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) C07D 277/32 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) C07D 285/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 295/14 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) C07D 307/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 307/34 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 307/78 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07D 309/02 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) C07D 311/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 319/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2009-205721 2009 年 9 月 7 日(07.09.2009) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田中 大輔 (TANAKA, Daisuke) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 五十部 穰, 外(ISOBE, Yutaka et al.); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本住友製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

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

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

[続葉有]

(21) 国際出願番号:

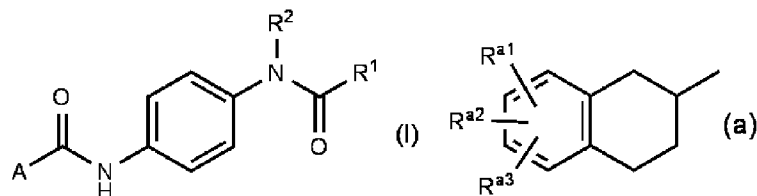
PCT/JP2010/065259

(22) 国際出願日:

2010 年 9 月 6 日(06.09.2010)

(54) Title: DIAMIDE-PHENYL DERIVATIVE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) 発明の名称: ジアミドフェニル誘導体、またはその薬学的に許容される塩



(57) Abstract: Disclosed are a diamide-phenyl derivative which inhibits soluble epoxy hydrolase (sEH), and a pharmaceutically acceptable salt of the diamide-phenyl derivative. Specifically disclosed are a compound represented by formula (I), and a pharmaceutically acceptable salt of the compound. (In the formula, A represents a group represented by formula (a) (wherein R^{a1}, R^{a2} and R^{a3} each independently represents a hydrogen atom or the like) or the like; R¹ represents a C₁₋₆ alkyl group (which is substituted by a C₁₋₄ alkoxy group (which may be substituted by a C₁₋₄ alkoxy group), a C₁₋₄ alkylsulfonyl group or the like) or the like; and R² represents an optionally substituted C₁₋₆ alkyl group or an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl group.)

(57) 要約: 可溶性エポキシヒドロラーゼ (sEH) を阻害するジアミドフェニル誘導体、またはその薬学的に許容される塩の提供。式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。[式中、A は、下記 (a) で表される基 (R^{a1}、R^{a2} および R^{a3} は、各々独立して、水素原子等である。) 等であり; R¹ は、C₁₋₆ アルキル基 (該基は、C₁₋₄ アルコキシ (該基は、C₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよい。)、C₁₋₄ アルキルスルホニル等で置換されている。) 等であり; R² は、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、または置換されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル基である。]

WO 2011/027888 A1



MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

ジアミドフェニル誘導体、またはその薬学的に許容される塩

技術分野

[0001] 本発明は、可溶性エポキシドヒドロラーゼ (soluble epoxide hydrolase : sEH) を阻害するジアミドフェニル誘導体、またはその薬学的に許容される塩に関する。より詳しくは、sEH阻害剤として有効なジアミドフェニル誘導体を有効成分とする高血圧を含む循環器系、末梢血管系、内分泌代謝系、呼吸器系ならびに自己免疫疾患系治療剤に関する。

背景技術

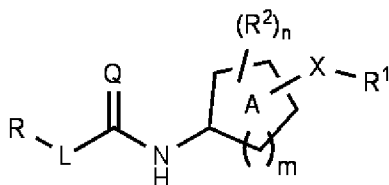
[0002] エポキシドヒドロラーゼ (EH) は、sEHやミクロソームエポキシドヒドロラーゼ (mEH) を含むいくつかのタイプが報告されている (非特許文献 1)。sEHは、全ての臓器 (非特許文献 2) 及び血液中 (リンパ球、単球、赤血球、血小板、血漿等) にも発現しており、血液中では、そのほとんどがリンパ球に存在している (非特許文献 3)。エポキシドヒドロラーゼ (EH) は、生理的に細胞内でアラキドン酸から P450 代謝経路により産生された *cis*-エポキシエイコサトリエン酸 (EETs) を、不活性物質であるジヒドロエイコサトリエン酸 (DHETs) へと変換する反応を担っている (非特許文献 4)。

[0003] sEH阻害によって増加する EETs は、血管に存在する Ca^{2+} -activated K^{+} -channel を活性化し、血管内皮由来過分極因子 (Endothelium-derived hyperpolarization factor, EDHF) として働くことから、強力な血管拡張物質として知られている (非特許文献 5)。実験的にも、sEH の欠損した動物は、血管の過剰収縮が原因でおこる高血圧の発症を、著明かつ持続的に軽減することが証明されている (非特許文献 6)。また、ヒトの血管を用いた *in vitro* 試験において EETs は、血管拡張作用を示すことが知られている (非特許文献 7)。これらの結果は、sEH が高血圧発症ならびに維持に関与していることを示唆するものであり、sEH 阻害薬は高血圧治療薬として期待される。また 1-adamantyl -3-dodec

yl urea (ADU) 及び 1-adamantan-3-(5-(2-ethylethoxy)ethoxy)pentyl urea (AEPU) 等の sEH 阻害剤は、deoxycorticosterone acetate (DOCA) 及び生理食塩水負荷血管内皮障害モデルの血管内皮機能を改善すること（非特許文献 8）、ならびに腎臓の臓器障害や大動脈弓狭窄による心肥大を著明に改善すること（非特許文献 9、10）が報告されている。従って、EETs は、心肥大、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病、慢性腎症、糖尿病性腎症、閉塞性動脈硬化症、肥満、脂質代謝異常、脂肪肝など循環器系、末梢血管性疾患及び内分泌代謝性疾患に有効性を示すことが期待される。sEH によって産生される DHETs の一部は、成人呼吸促迫症候群の原因物質であることから、sEH 阻害剤は、その死亡率を改善すること（非特許文献 11）が報告されている。これらのことから、sEH 阻害剤は呼吸器疾患の予防または改善効果も期待される。

[0004] 一方、sEH 阻害薬としては、例えば、下記

[0005] [化1]



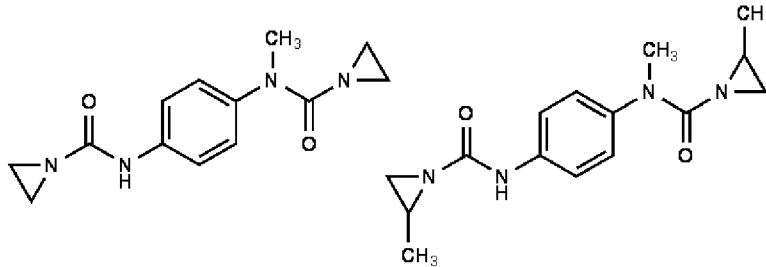
[0006] [式中、A は、シクロアルキル環であり、m は、0、1、2、または 3 であり、X は、 $-NR^3-CO-$ などから選択される基であり、 R^1 および R^3 は、各々独立して、水素原子、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールからなる基から選択されるか、または R^1 および R^3 が、窒素原子と共に一緒になって 3～5 員の炭素原子とヘテロシクロ環を形成してもよく、Q は、O または S であり、L は、単結合、 $-NH-$ 等であり、n は、0、1、2、または 3 であり、R は、置換されていてもよい C_{6-10} シクロアルキル基などから選択される基である。] 構造で表される化合物が報告されている（特許文献 1）。

[0007] 該化合物はシクロアルキル環を構造上の特徴としている点において、本発

明と構造が異なる。この他にも各種の s E H 阻害薬が報告されているものの、本発明の如きジアミドフェニル骨格を有する s E H 阻害薬は、具体的に知られていない。

[0008] また、ジアミドフェニル骨格を有する化合物として、下記

[0009] [化2]



で表される化合物が知られている（特許文献 2）。該化合物は、繊維製品、紙および皮製品において有用であることが知られているに過ぎず、該化合物が s E H 阻害薬として有用であり、抗高血圧薬として有用であるとの記載はない。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開公報第 2009/035928 号 パンフレット

特許文献2：独国特許発明第 850613 号明細書

非特許文献

[0011] 非特許文献1：Chemico-Biological Interactions, 129, 41-59 (2000)

非特許文献2：Eur J. Biochemistry, 126, 425-431 (1982)

非特許文献3：Cancer Research 44, 3654-3660 (1984)

非特許文献4：Cardiovascular Drug Reviews, 24, 169-188 (2006)

非特許文献5：Circulation Res. 78, 415-423 (1996)

非特許文献6：Am. J. Physiol. Renal Physiol. 24, Epub ahead of print (2009)

非特許文献7：Am. J. Physiol. 290, H491-H499 (2006)

非特許文献8：Cell Biochem. Biophys. 47, 87-98 (2007)

非特許文献9 : Am. J. Physiol. Renal Physiol. 24, Epub ahead of print (2009)

非特許文献10 : PNAS 103, 18733-18738 (2006)

非特許文献11 : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25, 434-438 (2001)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

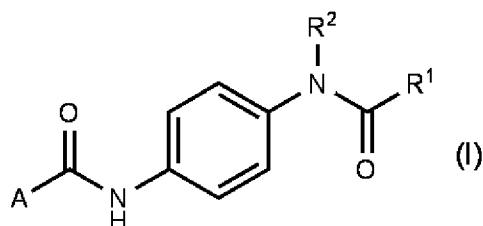
[0012] 本発明者は、ジアミドフェニル誘導体について鋭意研究を行った結果、ジアミドフェニル骨格を構造上の特徴とする化合物群に強いsEH阻害性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、強いsEH阻害性を有する新規なジアミドフェニル誘導体を提供することが課題である。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明を以下に説明する。

項1 : 式(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

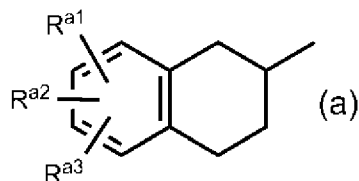
[0014] [化3]



[0015] [式中、Aは、

1 : 下記(a)

[0016] [化4]

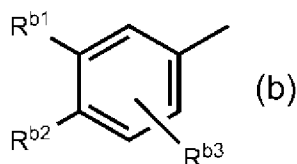


で表される基 (R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6}

アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、置換されていてもよい C_{7-14} アララルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシスルホニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルコキシスルホニル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシスルホニル基、置換されていてもよい C_{7-14} アララルキルオキシスルホニル基、置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい飽和ヘテロ環オキシ基、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基、または置換されていてもよいアミノスルホニル基である。）、

2：下記（b）

[0017] [化5]



で表される基（ここにおいて、

（i） R^{b1} は、

（a）水素原子、

（b）ハロゲン原子、

（c）シアノ、

(d) C_{1-4} アルキル（該基は、4員～7員の環状アミノで置換されているもよい。） 、

(e) C_{1-4} アルコキシ、

(f) アミノ、

(g) モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノ、

(h) 4員～7員の環状アミノ、

(i) アミノスルホニル、

(j) モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノスルホニル、

(k) 4員～7員の環状アミノスルホニル、

(l) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール基、または

(m) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルであり、

R^{b2} および R^{b3} は、各々独立して、

(a) 水素原子、

(b) シアノ、

(c) C_{1-4} アルキル、

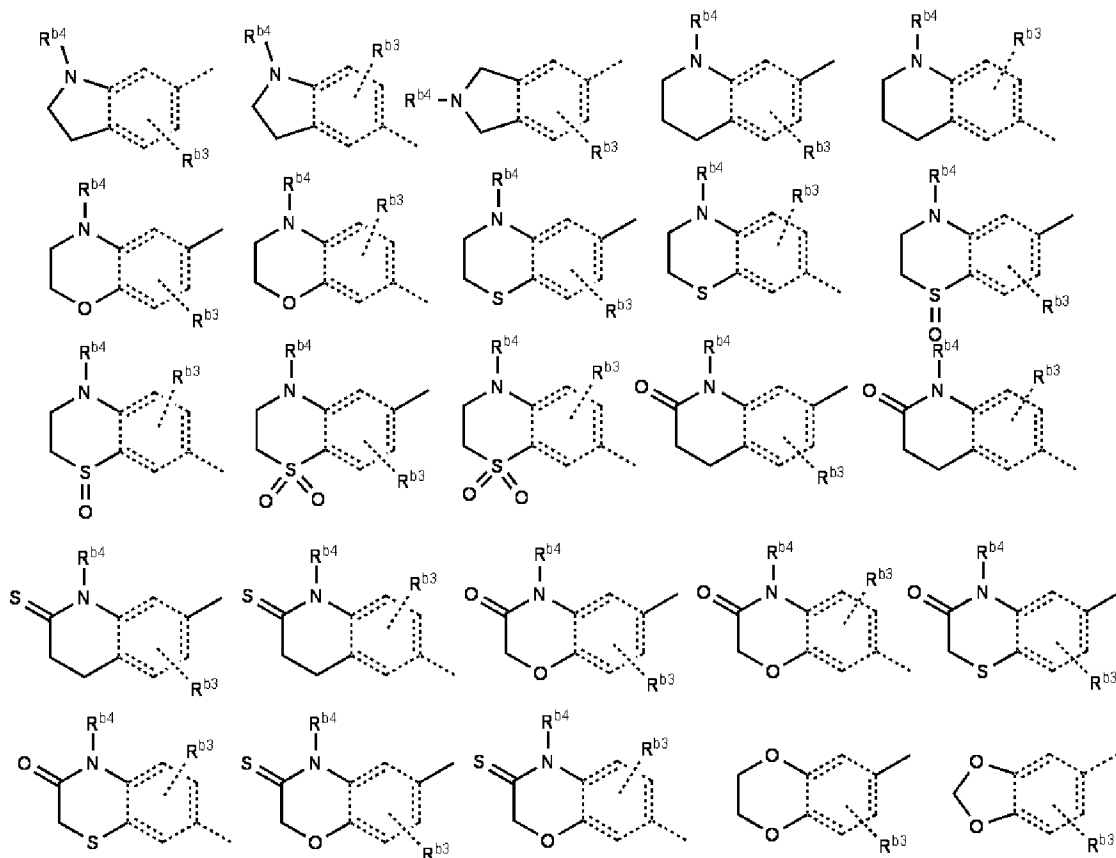
(d) モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノ、または

(e) 4～7員の環状アミノであるか、または

(i i) R^{b1} および R^{b2} が、一緒になって下記

[0018]

[化6]



で表される群から選択される一つの縮合環を形成し（ R^{b4} は、水素原子、または C_{1-4} アルキルである。）、

R^{b3} は、水素原子、または C_{1-4} アルキルである。）、

3：置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

4：置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、または

5：置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

R^1 は、

1： C_{1-6} アルキル基（該基は、

(a) C_{1-4} アルコキシ（該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

(b) C_{1-4} アルキルスルホニル、

(c) モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノ、

(d) 4員～7員の環状アミノ、または

(e) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリアルオキシで置換されている。
。)、

2: 置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル基、

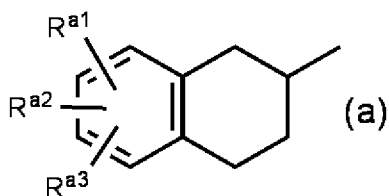
3: 置換されていてもよい5員もしくは6員のヘテロ環基、または

4: 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアルC₁₋₄アルキル基であり;

R²は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基である。]

[0019] 項2: Aが、下記(a)

[0020] [化7]

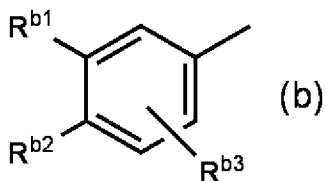


で表される基である、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0021] 項3: R^{a1}、R^{a2}およびR^{a3}が、共に水素原子である、項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0022] 項4: Aが、下記(b)

[0023] [化8]



で表される基である、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0024] 項5: R^{b1}が、

- (a) 水素原子、
- (b) シアノ、
- (c) C_{1-4} アルキル（該基は、4員～7員の環状アミノで置換されていてもよい。）、
- (d) モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノ、
- (e) 4員～7員の環状アミノ、
- (f) 4員～7員の環状アミノスルホニル、
- (g) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、または
- (h) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルであり、

R^{b2} および R^{b3} が、共に水素原子である、項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0025] 項6：Aが、

1： C_{3-6} シクロアルキル基（該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

2：飽和ヘテロ環基（該環は、

- (a) C_{1-4} アルキル、
- (b) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、または
- (c) C_{1-4} アルキルカルボニルで置換されていてもよい。）、または

3：5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該環は、4～7員の環状アミノで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）である、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0026] 項7： R^1 が、5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。）、
- (c) ヒドロキシ、

(d) C_{1-4} アルコキシ (該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。)、

(e) C_{3-6} シクロアルキルオキシ、

(f) C_{6-10} アリールオキシ、

(g) C_{6-10} アリール、

(h) C_{1-4} アルコキシスルホニル、

(i) C_{3-6} シクロアルコキシスルホニル、

(j) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシ、

(k) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ、

(l) アミノ (該アミノは、

(l 1) C_{1-6} アルキル、

(l 2) C_{3-6} シクロアルキル、

(l 3) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル、

(l 4) C_{7-14} アラルキル、

(l 5) C_{1-4} アルキルカルボニル、

(l 6) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、

(l 7) 飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル、

(l 8) 飽和ヘテロ環カルボニル、および

(l 9) C_{1-6} アルキルスルホニルから選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。)、

(m) 4員～7員環状アミノ、

(n) アミノカルボニル、および

(o) アミノカルボニルオキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよい。)である、項1～項6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

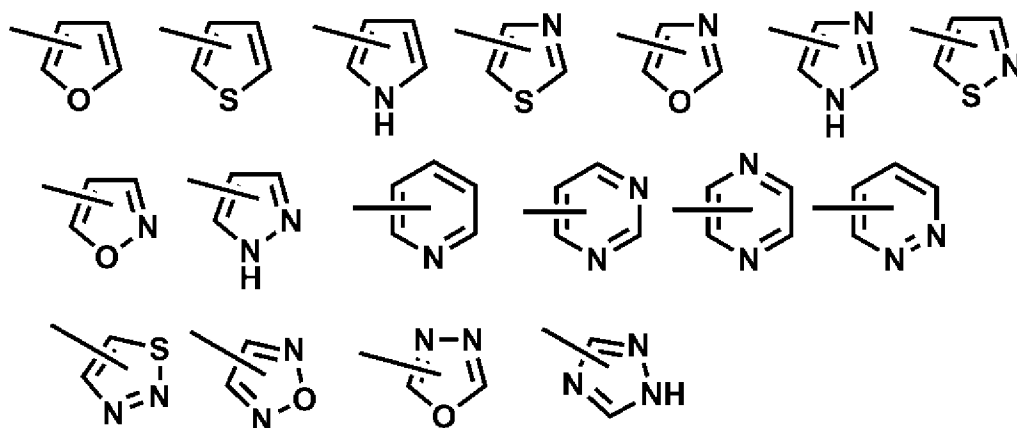
[0027] 項8: R^1 が、5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基 (該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。)である、項7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

。

[0028] 項 9 : R^1 における 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基が、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール基である、項 1～項 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[0029] 項 10 : R^1 における 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール基が、下記

[0030] [化9]



[0031] からなる群から選択される基である、項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0032] 項 11 : R^1 が、フリル基である、項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0033] 項 12 : R^1 が、5 員もしくは 6 員の飽和ヘテロ環基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

(c) シアノ、

(d) C_{1-4} アルキル（該アルキルは、1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。） 、

(e) C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは、1～3 個のフッ素原子で置換されてもよい。） 、

(f) C_{1-4} アルコキシカルボニル、

(g) アミノ基（該アミノは、 C_{1-6} アルキルスルホニル、または C_{6-10} アリールスルホニルで置換されてもよい。） 、

(h) アミノカルボニル基（該アミノは、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてよい。） 、

(i) アミノカルボニルオキシ基（該アミノは、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてよい。） 、

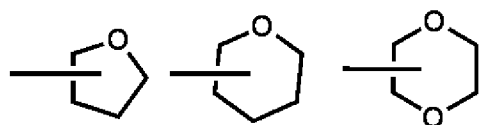
(j) アミノカルボニルアミノ基（該アミノカルボニルにおけるアミノは、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてよい。） 、または

(k) オキシ基で置換されていてよい。）である、項1～項6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0034] 項13： R^1 が、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基（該基は、 C_{1-4} アルキルまたはオキシで置換されていてよい。）である、項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0035] 項14： R^1 における5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基が、下記

[0036] [化10]



[0037] からなる群から選択される基である、項12または項13に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0038] 項15： R^2 が、 C_{1-6} アルキル基である、項1～項14のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0039] 項16： R^2 が、メチル基、またはエチル基である、項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

項17： R^2 が、 C_{3-6} シクロアルキル基である、項1～項14のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0040] 項18：項1～項17に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- [0041] 項 19 : 項 1 ~ 項 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する sEH 阻害剤。
- [0042] 項 20 : 高血圧症、急性および慢性うっ血性心不全、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患、心肥大、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害、閉塞性動脈硬化症、糖尿病、肥満、脂質代謝異常、脂肪肝、血管障害、およびアテローム性動脈硬化からなる群から選択される疾患の治療及び／又は予防に有用である、項 19 に記載の sEH 阻害剤。
- [0043] 項 21 : 高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療及び／又は予防に有用である、項 19 または項 20 に記載の sEH 阻害剤。
- [0044] 項 22 : 項 1 ~ 項 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療剤。
- [0045] 項 23 : sEH 阻害剤の製造のための、項 1 ~ 項 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [0046] 項 24 : 治療を必要とする患者に、項 1 ~ 項 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する、高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療方法。

発明の効果

- [0047] 式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩（以下、本発明化合物と称する場合もある。）は、高血圧症の予防及び／又は治療薬として有用である。本発明化合物は、急性および慢性うっ血性心不全の管理にも有益である。また、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患（例えば、糸球体腎炎、IgA 腎症、糖尿病性腎症、高血圧性腎症（腎硬化症）、ネフローゼ症候群、腎不全など）、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左

心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害（例えば、アルツハイマー病、脳血管性認知症の治療など）、および血管障害（例えば、片頭痛、レイノー病など）の予防及び／又は治療、並びにアテローム性動脈硬化プロセスを最小に抑制するためにも有用である。また、高眼圧に関連した疾患（例えば、緑内障など）の治療に有用である。

発明を実施するための形態

- [0048] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「 C_{1-6} 」などと表記する場合もある。具体的には、「 C_{1-6} アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキル基と同義である。また、本明細書において、「置換されてもよい」または「置換された」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「 C_{1-6} アルキル」とは、「非置換」であることを意味する。
- [0049] 本明細書において「基」なる用語は、1価基を意味する。例えば、「アルキル基」は、1価の飽和炭化水素基を意味する。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。尚、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。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。
- [0050] 「ハロゲン原子」は、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。
- [0051] 「 C_{1-6} アルキル基」は、炭素数1～6個を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「 C_{1-4} アルキル基」等が挙げられる。
- 「 C_{1-6} アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、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

、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

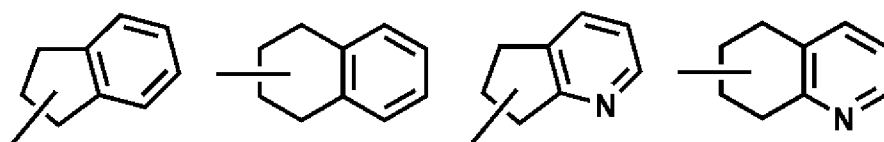
[0052] 「 C_{2-6} アルケニル基」は、炭素数2～6個を有し、二重結合を1個含む直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

[0053] 「 C_{2-6} アルキニル基」は、炭素数2～6個を有し、三重結合を1個含む直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。例えば、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。

[0054] 「 C_{3-6} シクロアルキル基」は、炭素数3～6個を有し、環状の飽和炭化水素基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

[0055] 前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」には、「 C_{3-6} シクロアルキル」とフェニルまたは5員もしくは6員の窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって1個以上（例えば1～4個）含有する環と縮環した基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

[0056] [化11]



[0057] 「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基」とは、「 C_{3-6} シクロアルキル」が「 C_{1-4} アルキル」に結合した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。

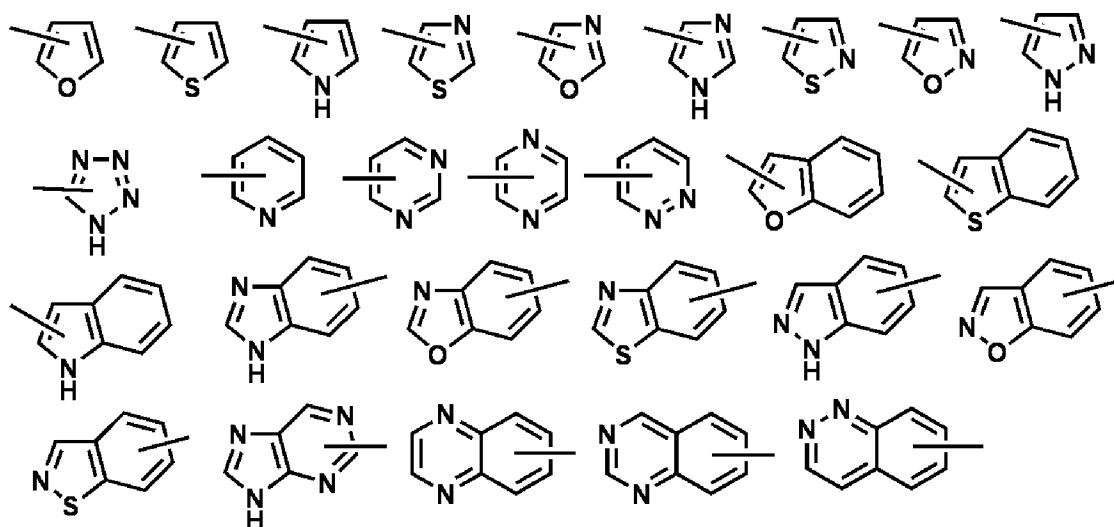
[0058] 「 C_{6-10} アリール基」は、炭素数6～10個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましくは「 C_6 アリール基」（フェニル）等が挙げられる。「 C

「 C_{6-10} アリール基」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。

[0059] 「 C_{7-14} アラルキル基」とは、「 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル基」を意味し、前記「アルキル基」に前記「アリール基」が置換した基を意味する。好ましくは、「 C_{7-10} アラルキル基」(C_6 アリール C_{1-4} アルキル基)が挙げられる。「 C_{7-14} アラルキル基」の具体例としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる。

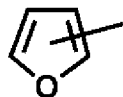
[0060] 「ヘテロアリール基」としては、例えば、5員～10員の単環式もしくは多環式の芳香族基等が挙げられ、該基は、窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって1個以上(例えば1～4個)含有する。「多環式のヘテロアリール基」としては、2もしくは3環式の基が好ましく、2環式の基がより好ましい。多環式のヘテロアリール基は、前記単環式のヘテロアリール基と芳香族環(ベンゼン、ピリジンなど)または非芳香族環(シクロヘキシルなど)とが縮環したものを含む。「ヘテロアリール基」の具体例としては、例えば、下記式で表される基が挙げられる。

[0061] [化12]



[0062] 前記式において環を横切る結合手は、「基」が該環における置換可能な位置で結合することを意味する。例えば、下記式

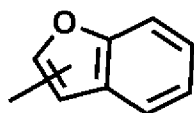
[0063] [化13]



のヘテロアリール基の場合には、2-フリル基、または3-フリル基であることを意味する。

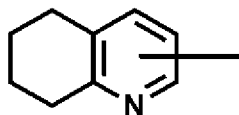
[0064] 更に、「ヘテロアリール基」が多環式の基である場合において、例えば、下記式

[0065] [化14]



で表される場合には、2-ベンゾフリル、または3-ベンゾフリルの他に、4-、5-、6-または7-ベンゾフリルであってもよい。但し、芳香環と非芳香族環（ピペリジンなど）とが縮環する多環式ヘテロアリール基の場合には、芳香環のみが「基」の結合手を有する。例えば、下記式

[0066] [化15]



で表される「多環式のヘテロアリール基」の場合には、「基」が2-、3-、または4-位で結合することを意味する。

[0067] 「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」とは、前記「アルキル基」に前記「ヘテロアリール基」が置換した基を意味する。該ヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示した具体例と同じものが挙げられる。例えば、「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル」が挙げられる。具体的には、例えば、2-ピリジルメチルなどが挙げられる。

[0068] 「 C_{1-6} アルコキシ基」の「 C_{1-6} アルキル」部分は、前記「 C_{1-6} アルキル」と同義である。好ましくは、「 C_{1-4} アルコキシ基」等が挙げられる。「 C_{1-6} アルコキシ基」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。

[0069] 「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルスルホニル基」等が挙げられる。「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0070] 「C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基」の「C₃₋₆シクロアルキル」部分は、前記「C₃₋₆シクロアルキル」と同義である。具体例としては、例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0071] 「C₃₋₆シクロアルコキシ基」の「C₃₋₆シクロアルキル」部分は、前記「C₃₋₆シクロアルキル」と同義である。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。

[0072] 「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の「C₆₋₁₀アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀アリール」と同義である。「C₆アリールオキシ」（フェニルオキシ）が好ましい。「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の具体的としては、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

[0073] 「C₇₋₁₄アラルキルオキシ基」（C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキルオキシ基）の「C₇₋₁₄アラルキル」部分は、前記「C₇₋₁₄アラルキル」と同義である。好ましくは、「C₇₋₁₀アラルキルオキシ基」（「フェニルC₁₋₄アルキル基」）などが挙げられる。「C₇₋₁₄アラルキルオキシ基」の具体例としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

[0074] 「ヘテロアリールオキシ基」としては、前記「アラルキルオキシ基」の「アラルキル」部分が「ヘテロアリール」に置き換わった基を意味する。例え

ば、「5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基」等が挙げられる。好ましくは、「5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシ基」である。

[0075] 「C₁₋₄アルコキシスルホニル基」の「C₁₋₄アルコキシ」部分は、前記「C₁₋₄アルコキシ基」と同義である。例えば、メトキシスルホニルなどが挙げられる。

[0076] 「C₃₋₆シクロアルコキシスルホニル基」の「C₃₋₆シクロアルコキシ」部分は、前記「C₃₋₆シクロアルコキシ基」と同義である。具体例としては、例えば、シクロプロピルオキシスルホニルなどが挙げられる。

[0077] 「C₆₋₁₀アリールオキシスルホニル基」の「C₆₋₁₀アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀アリール基」と同義である。具体例としては、例えば、フェノキシスルホニルなどが挙げられる。

[0078] 「C₇₋₁₄アラルキルオキシスルホニル基」の「C₇₋₁₄アラルキルオキシ」部分は、前記「C₇₋₁₄アラルキルオキシ基」と同義である。具体例としては、例えば、フェノキシスルホニルなどが挙げられる。

[0079] 「C₁₋₄アルコキシカルボニル基」は、前記「C₁₋₄アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

[0080] 「C₃₋₆シクロアルコキシカルボニル基」は、前記「C₃₋₆シクロアルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、C₃₋₆シクロアルコキシ部分としては、前記のC₃₋₆シクロアルコキシ基として例示したものが挙げられる。

[0081] 「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基」は、前記「C₆₋₁₀アリールオキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、C₆₋₁₀アリールオキシ部分として、前記のC₆₋₁₀アリールオキシ基として例示したものが挙げられる。

[0082] 「C₁₋₄アルキルカルボニル基」は、前記「C₁₋₄アルキル基」がカルボニ

ル基に結合した基を意味する。具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。

[0083] 「C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基」は、前記「C₃₋₆シクロアルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体例としては、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

[0084] 「C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルキルカルボニル基」は、前記「C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₄アルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体例としては、シクロプロピルメチルカルボニル等が挙げられる。

[0085] 「C₆₋₁₀アリールカルボニル基」とは、前記「C₆₋₁₀アリール基」がカルボニル基に結合した基を意味する。「C₆₋₁₀アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀アリール基」と同義である。好ましくは、「C₆アリールカルボニル基」（フェニルカルボニル基）が挙げられる。「C₆₋₁₀アリールカルボニル基」の具体例としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

[0086] 「C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基」の「C₁₋₄アルキル」部分は、前記「C₁₋₄アルキル基」と同義である。具体例としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシなどが挙げられる。

[0087] 「C₃₋₆シクロアルキルカルボニルオキシ基」の「C₃₋₆シクロアルキル」部分は、前記「C₃₋₆シクロアルキル基」と同義である。具体例としては、例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロブチルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシなどが挙げられる。

[0088] 「C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルコキシ基」は、前記「C₃₋₆シクロアルキル基」が「C₁₋₄アルコキシ基」に置換した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルメトキシなどが挙げられる。

[0089] 「C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルコキシカルボニル基」の「C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルコキシ」部分は、前記と同義である。具体例としては、例

例えば、シクロプロピルメトキシカルボニルなどが挙げられる。

[0090] 「 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基」とは、前記「 C_{1-4} アルキルカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、メチルカルボニルアミノなどが挙げられる。尚、「 C_{1-4} アルキル」は、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。

[0091] 「 $N-(C_{1-4}$ アルキルカルボニル)- $N-(C_{1-6}$ アルキル)-アミノ基」とは、前記「 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基」のアミノに前記「 C_{1-6} アルキル基」が置換した基を意味する。具体例としては、例えば、 N -メチル- N -エチルカルボニルアミノなどが挙げられる。

[0092] 「 C_{3-6} シクロアルキルカルボニルアミノ基」とは、前記「 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルカルボニルアミノなどが挙げられる。

[0093] 「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基」とは、前記「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、シクロプロピルメチルカルボニルアミノなどが挙げられる。

[0094] 「 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記「 C_{1-4} アルコキシカルボニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなどが挙げられる。尚、「 C_{1-4} アルキル」は、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。

[0095] 「 $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-4}$ アルコキシカルボニル)-アミノ基」とは、前記「 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基」のアミノ基に「 C_{1-6} アルキル基」が置換した基を意味する。具体例としては、例えば、 N -メチル-メトキシカルボニルアミノなどが挙げられる。

[0096] 「 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記「 C_{1-4} アルキルスルホニル基」がアミノ基に1個置換した基を意味する。具体例としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが挙げられる。

[0097] 「ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される同種または異種の原子を1～3個有する5員もしくは6員のヘテロ環基等が挙げられる。前記窒素原子、酸素原子および硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。具体的には、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、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またはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。該基は、部分不飽和であってもよい。該基は、「飽和ヘテロ環基」が好ましい。該基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合手となることはない。すなわち、該基には、例えば、ピロリジノ基などの概念は包含されない。

[0098] 前記「飽和ヘテロ環基」は、6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環と縮合環を形成してもよい。例えば、前掲の5員もしくは6員の「飽和ヘテロ環基」と6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環が縮合した二環式の11もしくは12員の「飽和ヘテロ環」が挙げられる。6員の芳香族炭化水素としては、ベンゼンなどが挙げられる。6員の不飽和ヘテロ環としては、ピリジン、ピリミジンまたはピリダジン等が挙げられる。具体的には、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またはテトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。

[0099] 「飽和ヘテロ環オキシ基」の「飽和ヘテロ環」部分は、前記「飽和ヘテロ環基」と同義である。具体例としては、4-ピラニルオキシなどが挙げられる。

- [0100] 「飽和ヘテロ環カルボニル基」は、前記「飽和ヘテロ環基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体例としては、4-ピラニルカルボニルなどが挙げられる。
- [0101] 「飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキル基」は、前記「飽和ヘテロ環基」が「C₁₋₄アルキル基」に結合した基を意味する。具体例としては、4-ピラニルメチルなどが挙げられる。
- [0102] 「飽和ヘテロ環オキシカルボニル基」の「飽和ヘテロ環オキシ」部分は、前記と同義である。具体例としては、4-ピラニルオキシカルボニルなどが挙げられる。
- [0103] 「飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキルカルボニル基」の「飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキル」部分は、と同義である。具体例としては、4-ピラニルメチルカルボニルなどが挙げられる。
- [0104] 「置換されていてもよいアミノ基」とは、アミノ基、モノーもしくはジー置換されたアミノ基、および5員～7員の環状アミノ基を意味する。
- [0105] 「モノーもしくはジー置換されたアミノ基」は、「C₁₋₆アルキル」、「C₃₋₆シクロアルキル」、「C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルキル」、「C₆₋₁₀アリール」、「C₇₋₁₄アラルキル」、「C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルコキシカルボニル」、「C₁₋₄アルキルカルボニル」、「C₃₋₆シクロアルキルカルボニル」、「飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキル」、「飽和ヘテロ環カルボニル」、「飽和ヘテロ環オキシカルボニル」、「飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキルカルボニル」、「C₁₋₆アルキルスルホニル」、および「C₆₋₁₀アリールスルホニル」からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されたアミノ基を意味する。
- [0106] 「モノーもしくはジー置換されたアミノ基」の具体例としては、例えば、
「モノーもしくはジー（C₁₋₆アルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、
「モノーもしくはジー（C₃₋₆シクロアルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ

、ジシクロプロピルアミノ、ジシクロブチルアミノ、シクロジペンチルアミノなど）、

「モノー（ C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノなど）、

「（ C_{1-4} アルキル）（ C_{7-14} アラルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、*N*-メチル-*N*-ベンジルアミノ、*N*-エチル-*N*-ベンジルアミノなど）、

「（ C_{3-6} シクロアルキル）（ C_{7-14} アラルキル）で置換されたアミノ基」（例えば、*N*-シクロプロピル-*N*-ベンジルアミノ、*N*-シクロペンチル-*N*-ベンジルアミノ、*N*-シクロヘキシル-*N*-ベンジルアミノなど）、

「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ」（例えば、シクロプロピルメトキシカルボニルアミノなど）、

「 C_{6-10} アリールアミノ」（例えば、フェニルアミノなど）、

「 C_{7-14} アラルキルアミノ」（例えば、ベンジルアミノなど）、

「5員もしくは6員の飽和ヘテロ環アミノ基」（例えば、3-ピロリジニルアミノなど）、

「飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基」（例えば、（4-ピラニルメチルカルボニル）アミノなど）、

「 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基」（例えば、メチルスルホニルアミノなど）、

「 C_{6-10} アリールスルホニルアミノ基」（例えば、フェニルスルホニルアミノなど）、

「*N*-（ C_{1-6} アルキル）-*N*-（飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル）アミノ基」（例えば、*N*-メチル-*N*-（4-ピラニルメチルカルボニル）アミノなど）、

「飽和ヘテロ環カルボニルアミノ基」（例えば、4-ピラニルカルボニルアミノなど）、

「N－(C₁₋₆アルキル)－N－(飽和ヘテロ環カルボニル)－アミノ基」(例えば、N－メチル－N－(4－ピラニルカルボニル)アミノなど)、

「N－(C₁₋₄アルキルカルボニル)－N－(C₁₋₆アルキル)－アミノ基」(例えば、N－メチル－N－メチルカルボニルアミノなど)、

「(飽和ヘテロ環オキシカルボニル)アミノ基」(例えば、3－テトラヒドロフリルオキシカルボニルアミノなど)、

「N－(飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキル)－N－(C₁₋₆アルキル)－アミノ基」(例えば、N－メチル－N－(4－ピラニルメチル)アミノなど)、

「N－(飽和ヘテロ環カルボニル)－N－(C₁₋₆アルキル)－アミノ基」(例えば、N－メチル－N－(4－ピラニルカルボニル)アミノなど)、

「N－(飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキルカルボニル)－N－(C₁₋₆アルキル)－アミノ基」(例えば、N－メチル－N－(4－ピラニルメチルカルボニル)アミノなど)、

「N－(飽和ヘテロ環オキシカルボニル)－N－(C₃₋₆シクロアルキル)－アミノ基」(例えば、N－シクロプロピル－N－(4－ピラニルオキシカルボニル)アミノなど)、

「N－(飽和ヘテロ環C₁₋₄アルキルカルボニル)－N－(C₃₋₆シクロアルキル)－アミノ基」(例えば、N－シクロプロピル－N－(4－ピラニルメチルカルボニル)アミノなど)等が挙げられる。

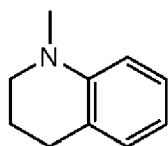
[0107] 尚、「モノーもしくはジ－(C₁₋₆アルキル)で置換されたアミノ基」における「C₁₋₆アルキル」部分は、C₁₋₆アルコキシ、モノーC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ(該C₁₋₆アルキルは、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。)、またはモノーC₁₋₆アルコキシカルボニルアミノで置換されてもよい。

[0108] 「4員～7員の環状アミノ基」は、4員～7員からなる環状のアミノ基を意味する。該環の窒素原子が直接「基」の結合手となる基を意味する。好ましくは、5員～7員であり、更に好ましくは5員もしくは6員である。具体例としては、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリ

ノ、チオモルホリノオキシド、チオモルホリノジオキシド、ピペラジノ、2-ピロリドン-1-イル等が挙げられる。該環は、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_6 アリールなどで置換されてもよい。

[0109] 「4員～7員の環状アミノ基」は、6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環と縮合環を形成してもよい。具体例としては、下記で表される「基」等が挙げられる。

[0110] [化16]



[0111] 「置換されてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、「置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基」、「置換されてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基」、「置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」、「置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基」、および「置換されてもよい C_{1-6} アルコキシスルホニル基」における置換基としては、例えば、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) シアノ基、
- (c) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (d) 水酸基、
- (e) C_{1-4} アルコキシ基（該基は、
 - (e 1) 1～3個のフッ素原子、
 - (e 2) C_{1-4} アルコキシ、または
 - (e 3) C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい。）、
- (f) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (g) C_{6-10} アリールオキシ基、
- (h) C_{7-14} アラルキルオキシ基、

- (i) ホルミル基、
- (j) C_{1-4} アルキルカルボニル基、
- (k) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、
- (l) C_{6-10} アリールカルボニル基、
- (m) C_{7-14} アラルキルカルボニル基、
- (n) ホルミルカルボニルオキシ基、
- (o) C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、
- (p) C_{3-6} シクロアルキルカルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシル基、
- (r) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
- (s) C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル基、
- (t) アミノ基、
- (u) モノ置換されたアミノ基（該基は、
 - (u 1) C_{1-6} アルキル基、
 - (u 2) C_{3-6} シクロアルキル、
 - (u 3) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル、
 - (u 4) C_{6-10} アリール、
 - (u 5) C_{7-14} アラルキル、
 - (u 6) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 - (u 7) C_{1-4} アルキルカルボニル、
 - (u 8) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、
 - (u 9) 飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル、
 - (u 10) 飽和ヘテロ環カルボニル、
 - (u 11) 飽和ヘテロ環オキシカルボニル、
 - (u 12) 飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキルカルボニル、
 - (u 13) C_{1-6} アルキルスルホニル、または
 - (u 14) C_{6-10} アリールスルホニルで置換される。）、
- (v) ジ置換されたアミノ基（該基は、前記（u 1）～（u 14）から選

択される同種または異種の2個の基で置換される。）、

(w) 4員～7員の環状アミノ基、

(x) 置換されてもよいアミノカルボニル基、

(y) 置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基、または

(z) 飽和ヘテロ環基（該環は、例えば、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルキルカルボニルアミノなどで置換されてもよい。）などが挙げられる。尚、これらの置換基リストに限定されることはない。

[0112] 前記「置換されてもよいアミノカルボニル基」とは、「置換されてもよいアミノ」がカルボニルに結合した記を意味する。ここにおいて、「置換されたアミノ」は、モノー置換されたアミノ基、ジー置換されたアミノ基または5員～7員の環状アミノを意味する。

[0113] 「モノーもしくはジー置換されたアミノカルボニル基」の具体例としては、「モノーもしくはジーアミノカルボニル」部分が、前記「モノーもしくはジー置換されたアミノ」の具体例と同じものが挙げられる。

[0114] 前記「置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基」の「置換されてもよいアミノカルボニル」部分は、前記「置換されてもよいアミノカルボニル基」と同義である。具体例としては、例えば、アミノカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0115] 「4員～7員の環状アミノカルボニルオキシ」の「4員～7員の環状アミノカルボニル」部分は、前記と同義である。具体例としては、ピロリジノカルボニルオキシなどが挙げられる。

[0116] 「置換されてもよいアミノスルホニル基」の「置換されてもよいアミノ」部分は、前記「置換されてもよいアミノ基」と同義である。具体例としては、例えば、アミノスルホニル等が挙げられる。

[0117] 「置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」、「置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルオキシ基」、「置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基」、およ

び「置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルオキシスルホニル基」における置換基としては、例えば、前記(a)～(z)、または C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい。

[0118] 「置換されてもよい C_{6-10} アリール基」、「置換されてもよい C_{6-10} アリールオキシ基」、「置換されてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよい C_{6-10} アリールオキシスルホニル基」、「置換されてもよい C_{7-14} アラルキル基」、「置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基」、「置換されてもよい C_{7-14} アラルキルオキシスルホニル基」、「置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」、および「置換されてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基」における置換基としては、例えば、

(a 2) ハロゲン原子、

(b 2) ニトロ基、

(c 2) シアノ基、

(d 2) C_{1-4} アルキル基（該基は、

(d 2 1) 1～3個のフッ素原子、

(d 2 2) ヒドロキシ、または

(d 2 3) アミノなどで置換されてもよい。）、

(e 2) 水酸基、および

(f 2) C_{1-4} アルコキシ基（該基は、

(f 2 1) 1～3個のフッ素原子、

(f 2 2) C_{1-4} アルコキシ、または

(f 2 3) C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい。）、

(g 2) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、

(h 2) C_{6-10} アリールオキシ基（該アリールは、

(h 2 1) ハロゲン原子、

(h 2 2) 1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、および

(h 2 3) 1～3個のフッ素原子で置換されてもよいC₁₋₄アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。)、

(i 2) C₆₋₁₀アリール基 (該アリールは、

(i 2 1) ハロゲン原子、

(i 2 2) 1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、および

(i 2 3) 1～3個のフッ素原子で置換されてもよいC₁₋₄アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。)、

(j 2) スルホニル基、

(k 2) C₁₋₄アルコキシスルホニル基、

(l 2) C₃₋₆シクロアルコキシスルホニル基、

(m 2) C₆₋₁₀アリールオキシスルホニル基 (該アリールは、

(m 2 1) ハロゲン原子、

(m 2 2) 1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、および

(m 2 3) 1～3個のフッ素原子で置換されてもよいC₁₋₄アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。)、

(n 2) C₇₋₁₄アリールオキシスルホニル基、

(o 2) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシ基、

(p 2) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ基、

(q 2) アミノ基 (該アミノは、前記 (u 1) ～ (u 1 4) から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。)、

(r 2) 4員～7員環状アミノ基、

(s 2) 置換されてもよいアミノカルボニル基、および

(t 2) 置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基からなる群から選択さ

れる基等が挙げられる。

[0119] 「置換されていてもよい飽和ヘテロ環基」、「置換されていてもよい5員もしくは6員のヘテロ環基」および「置換されていてもよい飽和ヘテロ環オキシ基」の置換基としては、例えば、

(a 3) ハロゲン原子、

(b 3) 水酸基、

(c 3) ニトロ基、

(d 3) シアノ基、

(e 3) C_{1-4} アルキル基（1～3個のハロゲン原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい。）、

(f 3) C_{1-4} アルコキシ基（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）、

(g 3) カルボキシル基、

(h 3) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、

(i 3) C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル基、

(j 3) アミノ基（該アミノは、前記（u 1）～（u 1 4）から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）、

(k 3) C_{6-10} アリール基（該アリールは、

(k 3 1) ハロゲン原子、

(k 3 2) 1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、および

(k 3 3) 1～3個のフッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されてもよい。）、

(l 3) アミノカルボニル基（該アミノは、前記（u 1）～（u 1 4）から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）、

(m 3) アミノカルボニルオキシ基（該アミノは、前記（u 1）～（u 1 4）から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）、

(n 3) アミノカルボニルアミノ基（該アミノカルボニルにおけるアミノは、前記（u 1）～（u 1 4）から選択される同種または異種の 1～2 個の基で置換されてもよい。） 、

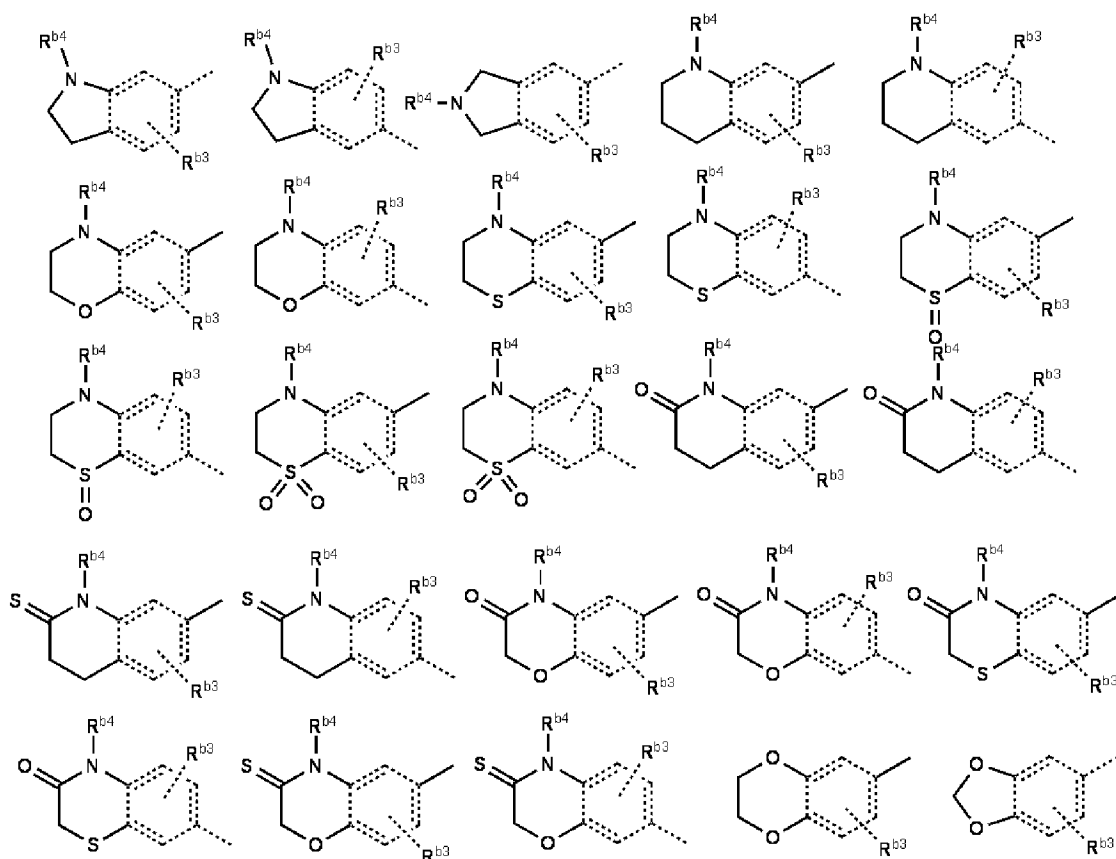
(o 3) C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、

(p 3) オキシ基、または

(q 3) チオキシ基などが挙げられる。

[0120] 式（I）で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩における定義について更に説明する。「R^{b1}およびR^{b2}が、一緒になって下記

[0121] [化17]



で表される群から選択される一つの縮合環を形成する」定義における、点線部分は「R^{b1}」および「R^{b2}」が置換するフェニルを意味する。

[0122] また、本発明には、式（I）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理学的に許容される塩が含まれる。また、この水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、あらゆる態様の結晶

形のものも包含している。

[0123] 本明細書における「式（I）の化合物のプロドラッグ」なる用語は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式（I）の化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式（I）の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解を起こして化合物（I）の化合物に変化する化合物のことを意味する。

[0124] 式（I）の化合物は、互変異性体として存在する場合もあり得る。従って、本発明は、式（I）の化合物の互変異性体も包含する。

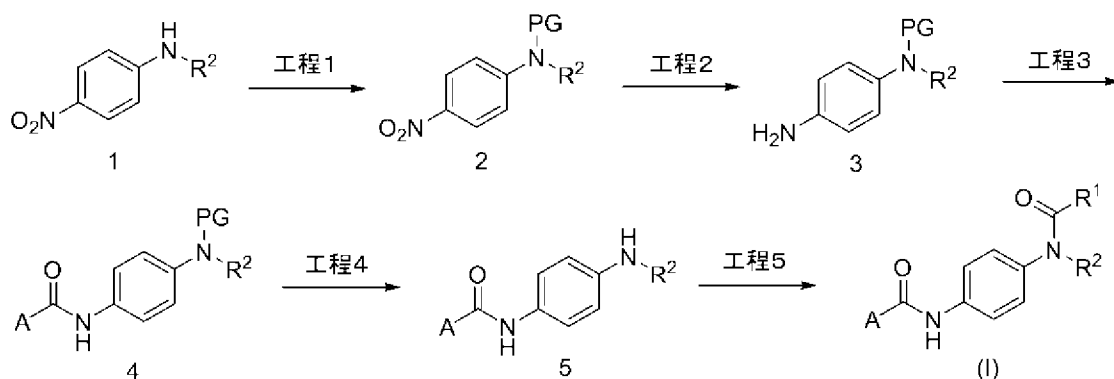
[0125] 本発明化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本発明は、本発明化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。本発明の化合物が、2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本発明は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物も包含する。

[0126] 式（I）で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。尚、式（I）で表される化合物は、出発原料の種類に応じて、下記に示す方法を適宜選択して、組み合わせることにより合成することができる。

[0127] 式（I）で表される化合物またはその塩は、例えば、下記に示す2種類の方法によって製造される。

[0128] 製造法1：

[0129] [化18]



[式中、 R^1 、 R^2 およびAは、前掲と同じであり、PGは、保護基を意味す

る。]

[0130] 工程 1 :

市販の、または文献既知の手法 (Synthesis 1993 (1) 121) で得られる化合物 1 のアミノ基に保護基 (PG) を導入することによって化合物 2 を得ることができる。アミノ基の保護基としては一般的に知られているものであればよく、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) などが挙げられる。反応溶媒としては、それぞれの保護基導入法で一般的に用いられる溶媒を用いることができる。反応温度は、 -20°C ~ 120°C であり、好ましくは室温である。

[0131] 工程 2 :

化合物 2 のニトロ基を還元し化合物 3 を得ることができる。その還元法としては、一般に知られているニトロ基の還元法が使用できる。例えば、亜鉛末や鉄粉などと塩化アンモニウムや酢酸などによる酸性条件下反応させる方法、パラジウム炭素やラネーニッケルなど金属触媒と水素ガスやギ酸アンモニウムなどの水素源を用いる方法、二塩化すずや三塩化チタンなど遷移金属塩を用いる方法などが挙げられる。反応溶媒としては、それぞれの方法で一般的に用いられる溶媒を用いることができる。反応温度は、 -20°C ~ 120°C であり、好ましくは室温である。亜鉛末または鉄粉は、化合物 2 に対して 1 当量~10 当量、好ましくは 3 当量~5 当量を用いる。塩化アンモニウムは、化合物 2 に対して 1 当量~20 当量、好ましくは 5 当量~10 当量を用いる。パラジウム炭素やラネーニッケルは、化合物 2 に対して触媒量~過剰量、好ましくは 0.05 当量~1 当量を用いる。水素ガスは、1 気圧から 3 気圧、好ましくは 1 気圧で用いる。二塩化すずや三塩化チタンは、化合物 2 に対して 1 当量~10 当量、好ましくは 3 当量~5 当量を用いる。

[0132] 工程 3 :

化合物 3 に対してカルボン酸 $\text{A-CO}_2\text{H}$ (脱水縮合剤を使用) または酸塩化物 A-COCl (塩基を使用) を反応させ、化合物 4 を得ることができる (A は前掲と

同じである。)。この反応に使用する脱水縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、その塩酸塩、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウム、ヘキサフルオロホスファートなどが挙げられる。この反応に使用する塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類や水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基の水溶液などが挙げられる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、ジオキサン、アセトニトリル、トルエンなどが挙げられる。反応温度は、 -20°C ~ 120°C であり、好ましくは室温である。カルボン酸 $\text{A-CO}_2\text{H}$ は、化合物3に対して1当量~5当量、好ましくは1当量~2当量を用いる。脱水縮合剤は、化合物3に対して1当量~5当量、好ましくは1当量~2当量を用いる。酸塩化物 A-COCl は、化合物3に対して1当量~5当量、好ましくは1当量~2当量を用いる。塩基は、酸塩化物に対して1当量以上、好ましくは1当量~2当量を用いる。

[0133] 工程4：

化合物4のアミノ基を脱保護することによって化合物5を得ることができる。用いた保護基に対応する一般的に知られている脱保護法を用いることができる。例えば、Boc基の脱保護法は、塩酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などを適当な溶媒存在下または非存在下作用させることにより行うことができる。Cbz基の脱保護法は、適当な溶媒中でパラジウム炭素やラネーニッケルなど金属触媒と水素ガスやギ酸アンモニウムなどの水素源を用いて加水素分解 (hydrogenolysis) によって行うことができる。Fmoc基の脱保護法は、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類を適当な溶媒中で作用させることにより行うことができる。

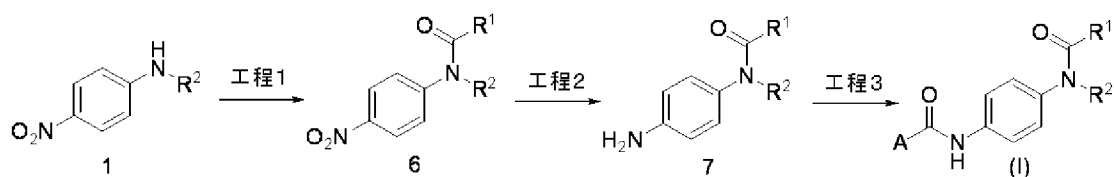
[0134] 工程5：

化合物5に対してカルボン酸 $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ (脱水縮合剤を使用) または酸塩化物 $\text{R}^1\text{-COCl}$ (塩基を使用) を反応させ、式 (I) で表される化合物を得ることがで

きる (R^1 は前掲と同じである。)。この反応に使用する脱水縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、その塩酸塩、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファートなどが挙げられる。この反応に使用する塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類や水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基の水溶液などが挙げられる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、 N,N -ジメチルホルムアミド、ピリジン、ジオキサン、アセトニトリル、トルエンなどが挙げられる。反応温度は、 -20°C ~ 120°C であり、好ましくは室温である。カルボン酸 $A\text{-CO}_2\text{H}$ は、化合物3に対して1当量~5当量、好ましくは1当量~2当量を用いる。脱水縮合剤は、化合物3に対して1当量~5当量、好ましくは1当量~2当量を用いる。酸塩化物 $A\text{-COCl}$ は、化合物3に対して1当量~5当量、好ましくは1当量~2当量を用いる。塩基は、酸塩化物に対して1当量以上、好ましくは1当量~2当量を用いる。

[0135] 製造法2：

[0136] [化19]



[式中、 R^1 、 R^2 およびAは、前掲と同じである。]

[0137] 工程1：

市販の、または文献既知の手法 (Synthesis 1993 (1) 121) で得られる化合物1に対してカルボン酸 $R^1\text{-CO}_2\text{H}$ (脱水縮合剤を使用) または酸塩化物 $R^1\text{-COCl}$ (塩基を使用) を反応させ、化合物6を得ることができる (R^1 は前掲と同じである。)。この反応に使用する脱水縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、その塩酸塩、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール

ー１ーイルオキシトリスピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファートなどが挙げられる。この反応に使用する塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類や水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基の水溶液などが挙げられる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、ジオキサン、アセトニトリル、トルエンなどが挙げられる。反応温度は、 -20°C ～ 120°C であり、好ましくは室温である。カルボン酸 $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ は、化合物1に対して1当量～5当量、好ましくは1当量～2当量を用いる。脱水縮合剤は、化合物1に対して1当量～5当量、好ましくは1当量～2当量を用いる。酸塩化物 $\text{R}^1\text{-COCl}$ は、化合物1に対して1当量～5当量、好ましくは1当量～2当量を用いる。塩基は、酸塩化物 $\text{R}^1\text{-COCl}$ に対して1当量以上、好ましくは1当量～2当量を用いる。

[0138] 工程 2 :

化合物6のニトロ基を還元し化合物7を得ることができる。その還元法としては、一般に知られているニトロ基の還元法が使用できる。例えば、亜鉛末や鉄粉などと塩化アンモニウムや酢酸などによる酸性条件下反応させる方法、パラジウム炭素やラネーニッケルなど金属触媒と水素ガスやギ酸アンモニウムなどの水素源を用いる方法、二塩化スズや三塩化チタンなど遷移金属塩を用いる方法などが挙げられる。反応溶媒としては、それぞれの方法で一般的に用いられる溶媒を用いることができる。反応温度は、 -20°C ～ 120°C であり、好ましくは室温である。亜鉛末または鉄粉は、化合物6に対して1当量～10当量、好ましくは3当量～5当量を用いる。塩化アンモニウムは、化合物6に対して1当量～20当量、好ましくは5当量～10当量を用いる。パラジウム炭素やラネーニッケルは、化合物6に対して触媒量～過剰量、好ましくは0.05当量～1当量を用いる。水素ガスは、1気圧から3気圧、好ましくは1気圧で用いる。二塩化スズや三塩化チタンは、化合物6に対して1当量～10当量、好ましくは3当量～5当量を用いる。

[0139] 工程 3 :

化合物7に対してカルボン酸A-CO₂H（脱水縮合剤を使用）または酸塩化物A-COCl（塩基を使用）を反応させ、化合物（I）を得ることができる（Aは前掲と同じである。）。この反応に使用する脱水縮合剤としては、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、その塩酸塩、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファートなどが挙げられる。この反応に使用する塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類や水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基の水溶液などが挙げられる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、ジオキサン、アセトニトリル、トルエンなどが挙げられる。反応温度は、-20℃～120℃であり、好ましくは室温である。カルボン酸A-CO₂Hは、化合物7に対して1当量～5当量、好ましくは1当量～2当量を用いる。脱水縮合剤は、化合物7に対して1当量～5当量、好ましくは1当量～2当量を用いる。酸塩化物A-COClは、化合物7に対して1当量～5当量、好ましくは1当量～2当量を用いる。塩基は、酸塩化物に対して1当量以上、好ましくは1当量～2当量を用いる。

[0140] 式（I）で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

[0141] 本発明化合物は、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸、硝酸等の無機酸、あるいは酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リ

ンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

[0142] 本発明化合物は、そのsEHに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が期待される。本明細書に記載の化合物は、高血圧症の治療薬として有用である。これらの化合物は、急性および慢性うっ血性心不全の管理にも有益である。これらの化合物は、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患（例えば、糸球体腎炎、IgA腎症、糖尿病性腎症、高血圧性腎症（腎硬化症）、ネフローゼ症候群、腎不全、慢性腎症など）、心肥大、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中（脳梗塞、脳出血など）、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害（例えば、アルツハイマー病、脳血管性認知症など）、閉塞性動脈硬化症、糖尿病、肥満、脂質代謝異常、脂肪肝の治療、および血管障害（例えば、片頭痛、レイノー病など）、並びにアテローム性動脈硬化プロセスを最小に抑制するためにも有用である。また、高眼圧に関連した疾患（例えば、緑内障など）、呼吸器疾患および自己免疫疾患の治療に有用である。

[0143] 本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

[0144] 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人（体重50kg）に対して、本

発明化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を、0.1～1000mg／日、好ましくは1～300mg／日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

[0145] 本発明化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

[0146] なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、DSP-8658等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン等）、インスリン分泌促進剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等のスルホニルウレア剤；レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等）、GLP-1、GLP-1アナログ（エキセナタイド、リラグルタイド、SUN-7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等）、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、 β 3アゴニスト（例、GW-427353B、N-5984等）、DPP-IV阻害剤（例、

シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン等）が挙げられる。

[0147] 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポレスタット、ミナレスタット、フィダレスタット、SK-860、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）が挙げられる。抗高脂血剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらのナトリウム塩もしくはカルシウム塩等）、スクアレン合成酵素阻害剤、ACAT阻害剤等が挙げられる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、オルメサルタン、メドキシミル、カンデサルタン、シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、アジルサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等）、ACE/NEP阻害剤（例、オマパトリラート、ファシドトリル等）、 β 遮断薬（例、アテノロール、ビソプロロール、ベタキソロール、メトプロロール等）、 α 遮断薬（例、ウラピジル、テラゾシン、ドキサゾシン、ブナゾシン等）、 $\alpha\beta$ 遮断薬（例、アモスラロール、アロチノロール、ラベタロール、カルベジロール等）、レニン阻害薬（例、アリスキレン、SPP 635、SPP 1148、SPP 676等）が挙げられる。

[0148] 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、フェンテルミン、シブト

ラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、SR-141716A等）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0149] 上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

[0150] 本発明化合物が、併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、これらの薬剤の使用量は、薬剤の副作用を考えて安全な範囲内で低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。

実施例

[0151] 以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例で使用した試薬、溶媒などは市販のものをそのまま用い、特別な精製などは行っていない。反応は、特記がないかぎり、不活性雰囲気下で行った。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、山善製中圧分取液体クロマトグラフシステム(YFLC)にシリカゲルSiOHを充填剤とするHi-Flashカラムを用い、溶出溶媒としてヘキサンと酢酸エチルを適切な混合比で使用した。Gilso

n HPLC Systemでの精製は、カラムYMC CombiPrep ODS-A (S-5 μm , 12 nm, 20 mm $\times$ 50 mm)を用い、流速25または35 mL/min、UV検出 (220および254 nm)を採用した。溶出溶媒としては、0.35%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルと0.05%トリフルオロ酢酸/水を適切な混合比で、または0.35%トリフルオロ酢酸/メタノールと0.05%トリフルオロ酢酸/水を適切な混合比で使用した。

[0152] 化合物の構造の同定には、LC-MSスペクトルまたは ^1H NMRスペクトルにより行った。

LC-MSスペクトル測定には、以下の2条件のいずれかに従って行った。

(i) Perkin-Elmer製Sciex API150EX Mass Spectrometerに島津製LC 10ATVPを組み合わせた装置を用いて、カラムは資生堂製 CAPCELL PAK C18 ACR (S-5 μm , 4.6 mm $\times$ 50 mm)、流速は3.5 mL/minの条件下で測定を行った。移動層として0.35%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルと0.05%トリフルオロ酢酸/水、または0.35%トリフルオロ酢酸/メタノールと0.05%トリフルオロ酢酸/水を下記表1に示したグラジエント条件で送液した。

(ii) Waters製ACQUITY SQD-MSにACQUITY UPLCを組み合わせた装置を用いて、カラムはWaters製ACQUITY UPLC column BEH C18 (1.7 μm , 2.1 mm $\times$ 30 mm)、カラム温度は40 $^{\circ}\text{C}$ 、流速は0.8 mL/minで測定を行った。移動層としてアセトニトリルと0.05%ギ酸/水を下記表1に示したグラジエント条件で送液した。

^1H NMRスペクトルには、日本電子製JNM-LA300 FT NMR システムを用い23 $^{\circ}\text{C}$ の室温で測定した。テトラメチルシランを内部標準として用いた。

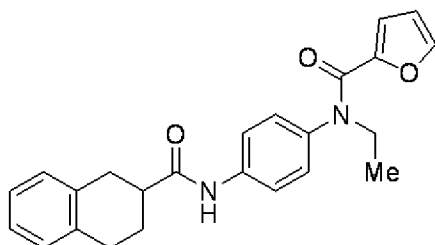
[0153]

[表1]

送液条件	溶媒 (A, B)	グラジエント条件 (溶媒A)
1	(i)の条件下で測定 A : 0.35%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル B : 0.05%トリフルオロ酢酸/水	0.0-0.5 min: 10% 0.5-4.8 min: 10→99% 4.8-5.0 min: 99%
2	(i)の条件下で測定 A : 0.35%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル B : 0.05%トリフルオロ酢酸/水	0.0-0.5 min: 25% 0.5-4.8 min: 25→99% 4.8-5.0 min: 99%
3	(i)の条件下で測定 A : 0.35%トリフルオロ酢酸/メタノール B : 0.05%トリフルオロ酢酸/水	0.0-0.5 min: 10% 0.5-4.8 min: 10→99% 4.8-5.0 min: 99%
4	(i)の条件下で測定 A : 0.35%トリフルオロ酢酸/メタノール B : 0.05%トリフルオロ酢酸/水	0.0-0.5 min: 40% 0.5-4.8 min: 40→99% 4.8-5.0 min: 99%
5	(i i)の条件下で測定 A : アセトニトリル B : 0.05%ギ酸/水	0.0-1.3 min: 10→95% 1.3-1.5 min: 95%

[0154] 実施例 1 : 1 - (エチルフラン-2-カルボニルアミノ) - 4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニルアミノ) ベンゼン

[0155] [化20]



[0156] 中間体 (1-4) の化合物 (0.050 g) をピリジン (1.5 mL) に溶解させた後、フラン-2-カルボン酸 (0.025 g) および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 (0.044 g) を加え、室温にて一夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (約15 mL) で希釈した後、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧下濃縮し固体 (0.058 g) を得た。これをGilson HPLC Systemで精製し、白色固体 (0.048 g) を得た。

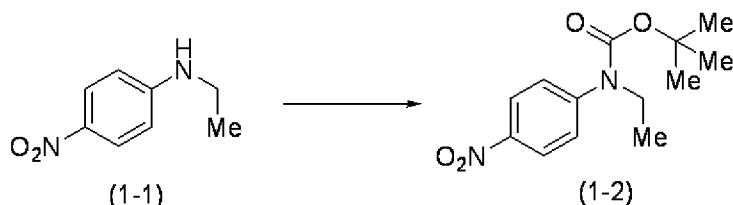
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.46 (br s, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 6H), 6.17 (dd, 1H, J = 1.5, 3.6 Hz), 5.85-5.78 (m, 1H), 3.85 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.27-2.80 (m, 4H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.17 (t, 3H, J

= 7.2 Hz)

LC-MS : 389.6 (M+1)、保持時間(4.91分)、送液条件(4)

[0157] 中間体 (1-1) の製造 :

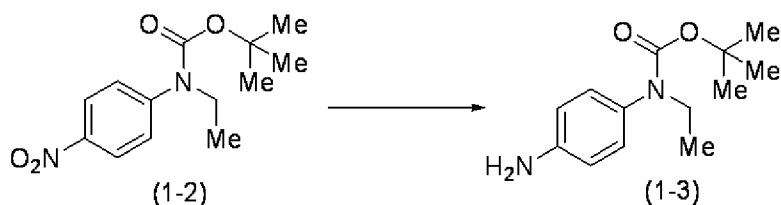
[0158] [化21]



[0159] N-エチル-4-ニトロアニリン (2.50 g) をアセトニトリル (15 mL) に溶解させた後、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.85 g)、トリエチルアミン (2.07 mL) および4-ジメチルアミノピリジン (0.018 g) を加えた。この反応液を室温で一晩攪拌した後、原料の残存が確認されたためジ-tert-ブチルジカーボネート (1.03 g) を追加し、50度で5時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、これを酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧濃縮することによって橙色油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、中間体 (1-1) の化合物 (3.13 g) を得た。

[0160] 中間体 (1-2) の製造 :

[0161] [化22]

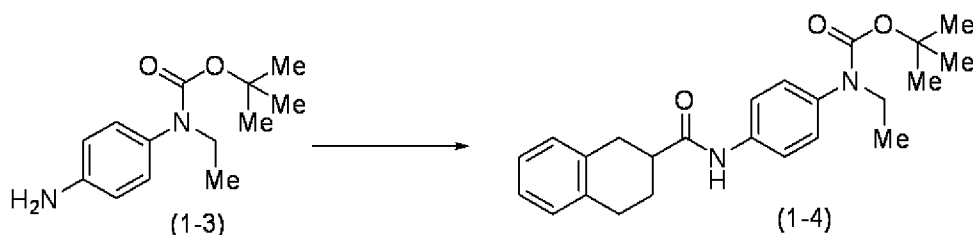


[0162] 中間体 (1-1) の化合物 (1.50 g) をアセトンと水の混合溶媒 (5/1, v/v ; 36 mL) に溶解させた後、塩化アンモニウム (2.99 g) および亜鉛粉 (1.83 g) を加え室温で3日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧濃縮することによって中間体 (1-2) の化合物を黄色油状物 (1.33 g) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.04 (d, 0.8H, $J = 8.7$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.62 (d, 1.2H, $J = 8.7$ Hz), 3.60 (q, 0.8H, $J = 7.2$ Hz), 3.56 (q, 1.2H, $J = 7.2$ Hz), 1.39 (br s, 9H), 1.09 (t, 0.8H, $J = 7.2$ Hz), 1.08 (t, 1.2H, $J = 7.2$ Hz). 尚、このスペクトルは回転異性体の混合物であることを示す。

[0163] 中間体 (1-3) の製造:

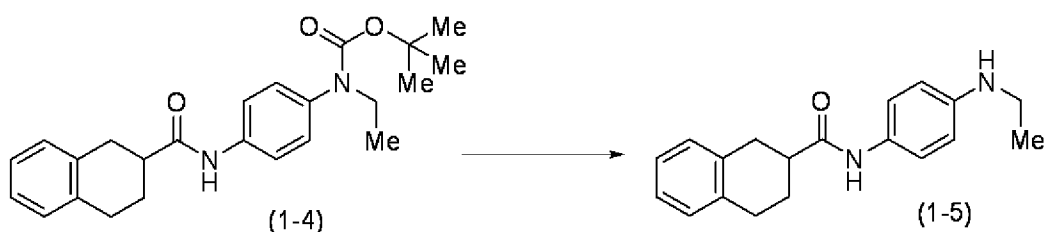
[0164] [化23]



[0165] 中間体 (1-2) の化合物 (1.30 g) をテトラヒドロフラン (7 mL) と N,N -ジメチルホルムアミド (3 mL) の混合溶媒に溶解させた後、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (0.116 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.892 g) および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 (1.27 g) を加え、室温にて一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧濃縮することによって橙色油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、中間体 (1-3) の化合物 (1.72 g) を得た。

[0166] 中間体 (1-4) の製造:

[0167] [化24]



[0168] 中間体 (1-3) の化合物 (1.70 g) を1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解させた後、4 M塩化水素ジオキサン溶液 (10 mL) を加えた。この反応液を室温

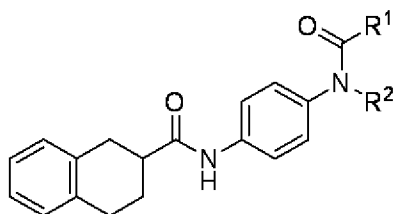
で1時間攪拌した後、濃縮し、残留した塩化水素はトルエンを加え、再度濃縮することにより共沸的に取り除き、中間体（1－4）の化合物（1.35 g）を塩酸塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ : 10.81 (br, 1H), 10.30 (br s, 1H), 7.75 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.11–7.06 (m, 4H), 3.93 (br, 1H), 3.26 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.94–2.87 (m, 2H), 2.85–2.70 (m, 3H), 2.12–2.01 (m, 1H), 1.82–1.68 (m, 1H), 1.21 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz).

[0169] 実施例 2 ～ 5 1 :

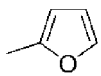
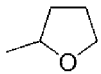
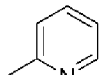
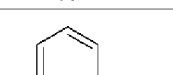
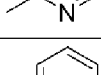
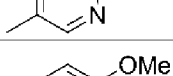
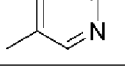
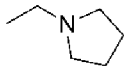
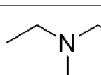
実施例 1 と同様の手法により、実施例 2 ～ 5 1 の化合物を製造した。

[0170] [化25]



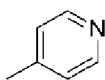
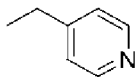
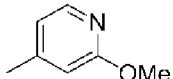
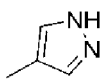
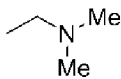
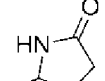
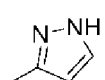
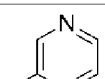
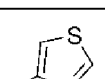
[0171]

[表2]

実施例	R ¹	R ²	LC-MS		
			M+1	保持時間 (分)	送液条件
2		Me	375.5	3.96	1
3		Me	379.6	3.75	1
4		Et	400.5	2.98	2
5		Et	430.4	3.73	2
6		Et	400.4	2.64	2
7		Et	430.4	3.59	2
8		Et	406.4	2.31	2
9		Et	420.5	2.52	2
10		Et	389.3	3.64	2

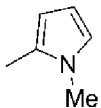
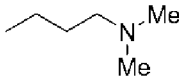
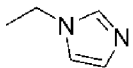
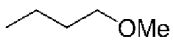
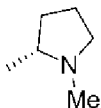
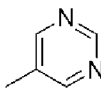
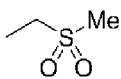
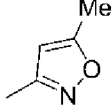
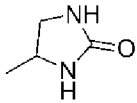
[0172]

[表3]

1 1		E t	400.5	2.43	2
1 2		E t	414.6	2.41	2
1 3		E t	430.4	3.54	2
1 4		E t	389.3	3.00	2
1 5		E t	380.4	2.18	2
1 6		E t	406.4	2.80	2
1 7		E t	389.5	3.10	2
1 8		E t	401.6	3.08	2
1 9		E t	406.4	3.21	2
2 0		E t	388.5	3.60	2

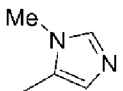
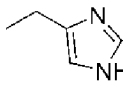
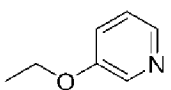
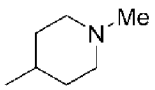
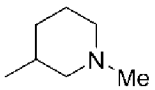
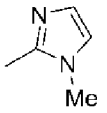
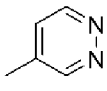
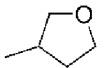
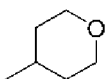
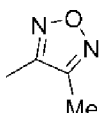
[0173]

[表4]

2 1		E t	402.7	3.73	2
2 2		E t	408.5	2.39	2
2 3		E t	403.5	2.39	2
2 4		E t	395.4	3.97	1
2 5		Et	406.6	2.54	2
2 6		E t	401.5	3.08	2
2 7		E t	415.3	3.18	2
2 8		E t	390.3	3.52	2
2 9		E t	404.5	4.09	1
3 0		E t	407.4	2.72	2

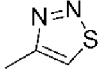
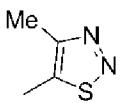
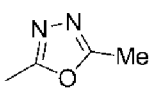
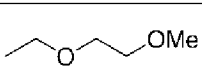
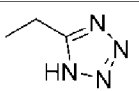
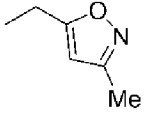
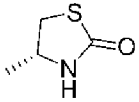
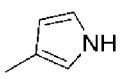
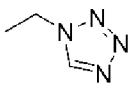
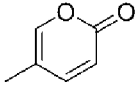
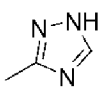
[0174]

[表5]

3 1		E t	403.5	2.36	2
3 2		E t	403.5	2.23	2
3 3		E t	430.4	2.45	2
3 4		E t	420.4	2.37	2
3 5		E t	420.6	2.50	2
3 6		E t	403.5	3.19	1
3 7		E t	401.5	3.65	1
3 8		E t	393.5	3.87	1
3 9		E t	407.4	3.91	1
4 0		E t	405.4	3.88	2

[0175]

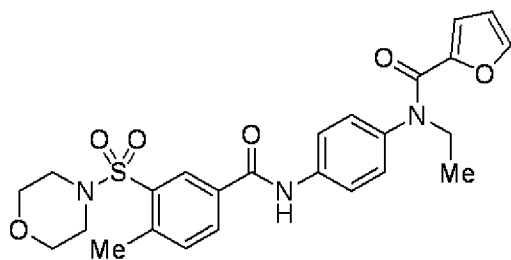
[表6]

4 1		E t	407. 4	3. 96	1
4 2		E t	421. 4	4. 20	1
4 3		E t	405. 4	3. 91	1
4 4		E t	411. 4	3. 78	1
4 5		E t	405. 5	3. 62	1
4 6		E t	418. 5	4. 02	1
4 7		E t	424. 30	3. 1	2
4 8		E t	388. 5	3. 24	2
4 9		E t	405. 6	3. 89	1
5 0		E t	417. 4	3. 96	1
5 1		E t	390. 4	2. 71	2

[0176] 実施例 5 2 : 1 - (エチルフラン-2-カルボニルアミノ) - 4 - (4-メ
チル-3-(モルホリン-4-スルホニル)ベンゾイルアミノ)ベンゼン

[0177]

[化26]



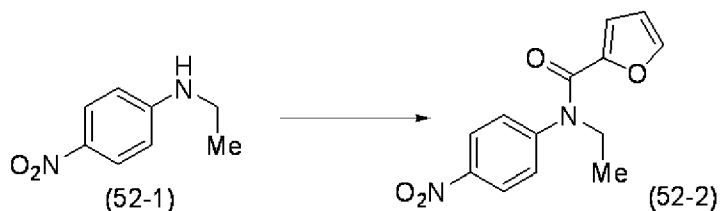
中間体（５２－２）の化合物（０.０８８ ｇ）をピリジン（３ ｍＬ）に溶解させた後、４－メチル－３－（モルホリン－４－スルホニル）安息香酸（０.１０９ ｇ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（０.０７３ ｇ）を加え、室温にて一夜撹拌した。反応液を酢酸エチル（約１５ ｍＬ）で希釈した後、希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧下濃縮し黄色の固体を得た。これをヘキサン/酢酸エチルから再結晶し黄色の固体（０.１１７ ｇ）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz), 8.07–8.04 (m, 2H), 7.74–7.68 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.23–7.17 (m, 2H), 6.19 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.6$ Hz), 5.88 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 3.88 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.74–3.69 (m, 4H), 3.22–3.16 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz).

LC-MS: 498.4 ($M+1$)、保持時間(4.22分)、送液条件(4)

[0178] 中間体（５２－１）の製造：

[0179] [化27]

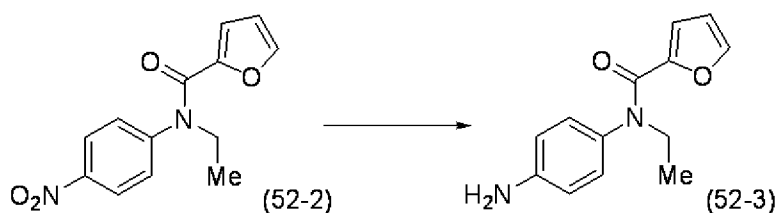


N-エチル－４－ニトロアニリン（０.９６４ ｇ）をピリジン（５ ｍＬ）に溶解させた後、これを氷冷し、塩化２－フロイル（０.６３ ｍＬ）を加えた。この反応液を同温で４時間撹拌した後、反応液を水（約３０ ｍＬ）で希釈することによって生じた固体をろ取、水ですすぎ、乾燥し、中間体（５２－１）を白色の固体（１.４６

g) として得た。

[0180] 中間体 (52-2) の製造 :

[0181] [化28]



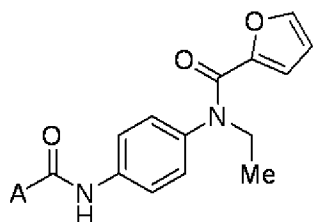
中間体 (52-1) の化合物 (1.46 g) をアセトンと水の混合溶媒 (5/1, v/v ; 24 mL) に溶解させた後、塩化アンモニウム (3.00 g) および亜鉛粉 (1.83 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (約60 mL) で希釈後、セライトろ過し、ろ取された固体は酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗浄液を併せ、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧濃縮することによって黄色固体を得た。これをヘキサン/酢酸エチルから再結晶し中間体 (52-2) の化合物を黄色の固体 (0.768 g) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.34 (m, 1H), 6.98–6.93 (m, 2H), 6.78–6.74 (m, 2H), 6.16 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.6$ Hz), 5.64 (br d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 3.82 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.17 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

[0182] 実施例 53～93 :

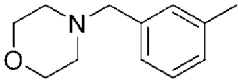
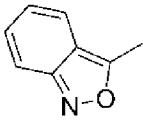
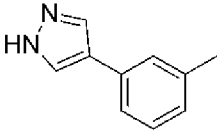
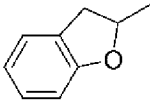
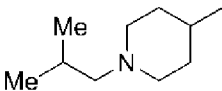
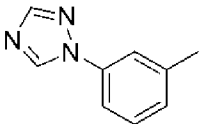
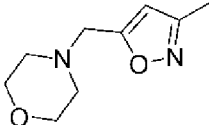
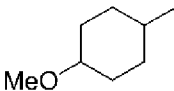
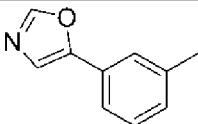
実施例 52 と同様の手法により、実施例 53～93 の化合物を製造した。

[0183] [化29]



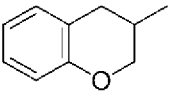
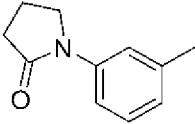
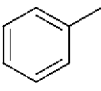
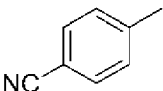
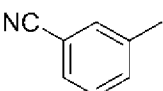
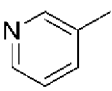
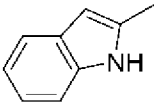
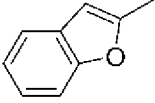
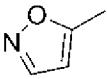
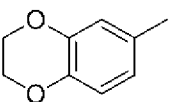
[0184]

[表7]

実施例	A	LC-MS		
		M+1	保持時間 (分)	送液条件
5 3		434.4	2.77	1
5 4		376.4	3.90	3
5 5		401.4	3.37	3
5 6		377.1	3.87	3
5 7		398.3	2.74	3
5 8		402.4	3.33	3
5 9		425.4	2.73	3
6 0		371.4	3.55	3
6 1		402.4	3.58	3

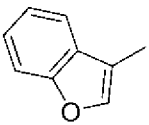
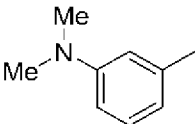
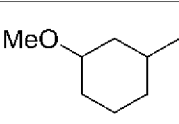
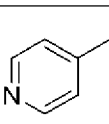
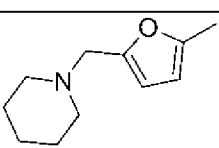
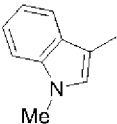
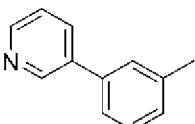
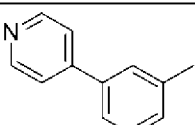
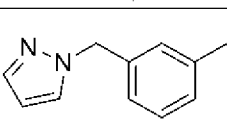
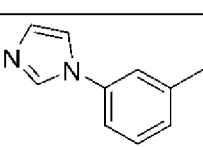
[0185]

[表8]

6 2		391.3	3.99	3
6 3		418.3	3.40	3
6 4		334.7	0.829	5
6 5		359.7	0.815	5
6 6		359.7	0.819	5
6 7		335.7	0.598	5
6 8		374.0	0.899	5
6 9		374.6	0.931	5
7 0		325.7	0.675	5
7 1		393.4	0.831	5

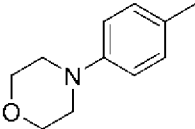
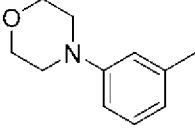
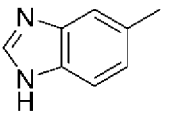
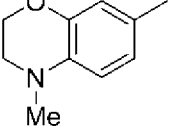
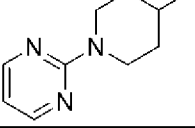
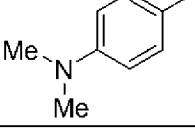
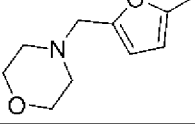
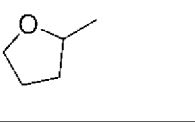
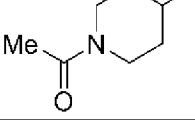
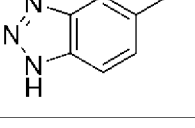
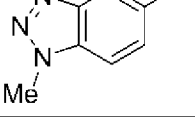
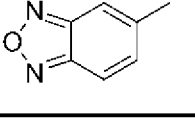
[0186]

[表9]

7 2		374.7	0.951	5
7 3		377.6	0.858	5
7 4		371.1	0.808	5
7 5		337.0	0.583	5
7 6		422.1	0.509	5
7 7		387.8	0.889	5
7 8		411.6	0.680	5
7 9		411.8	0.601	5
8 0		416.0	0.800	5
8 1		400.6	0.514	5

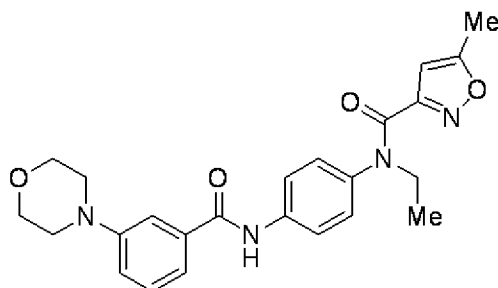
[0187]

[表10]

8 2		421.1	0.808	5
8 3		421.4	0.820	5
8 4		375.3	0.492	5
8 5		405.6	0.855	5
8 6		419.8	0.743	5
8 7		377.7	0.878	5
8 8		424.1	0.470	5
8 9		329.3	0.683	5
9 0		384.1	0.578	5
9 1		376.1	0.636	5
9 2		390.1	0.704	5
9 3		376.8	0.879	5

[0188] 実施例 9 4 : 1 - (エチル (5 - メチルイソキサゾール - 3 - カルボニル) アミノ) - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル) ベンゾイルアミノ) ベンゼン

[0189] [化30]



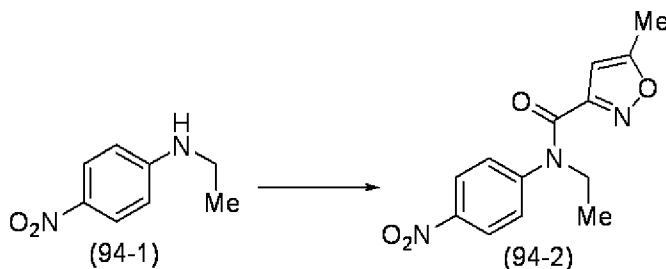
中間体 (9 4 - 2) の化合物 (0.053 g) をピリジン (1 mL) に溶解させた後、3 - (モルホリン - 4 - イル) 安息香酸 (0.067 g) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.062 g) を加え、室温にて 6 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (約 15 mL) で希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧下濃縮し褐色の油状物を得た。これを Gilson HPLC System で精製し、固体 (0.043 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (br s, 1H), 7.59 (br d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (br, 1H), 7.35 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (br d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.14–7.04 (m, 3H), 5.93 (br s, 1H), 3.90 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.89–3.83 (m, 4H), 3.24–3.18 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

LC-MS : 435.4 ($M+1$)、保持時間 (3.77 分)、送液条件 (4)

[0190] 中間体 (9 4 - 1) の製造 :

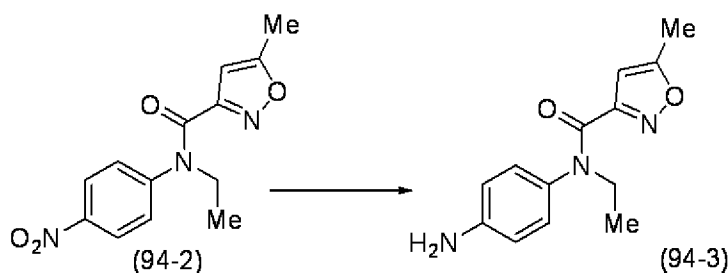
[0191] [化31]



N-エチル-4-ニトロアニリン (0.200 g) をピリジン (3 mL) に溶解させた後、5-メチルイソキサゾール-3-カルボニルクロリド (0.218 g) を加えた。この反応液を室温で一夜攪拌した後、反応液を水 (約20 mL) で希釈することによって生じた固体をろ取、水ですすぎ、乾燥し、白色の固体 (0.305 g) を得た。

[0192] 中間体 (94-2) の製造：

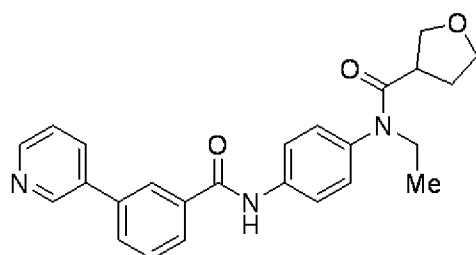
[0193] [化32]



中間体 (94-1) の化合物 (0.305 g) をアセトンと水の混合溶媒 (5/1, v/v; 24 mL) に溶解させた後、塩化アンモニウム (0.594 g) および亜鉛粉 (0.363 g) を加え、室温で3日攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧濃縮することによって褐色の油状物 (0.275 g) を得た。

[0194] 実施例 9 5：1- (エチル (テトラヒドロフラン-3-カルボニル) アミノ) -4- (ピリジン-3-イル) ベンゾイルアミノ) ベンゼン

[0195] [化33]



中間体 (95-2) の粗生成物の半量をピリジン (1 mL) に溶解させた後、テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (0.031 g) および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 (0.050 g) を加え、室温にて一

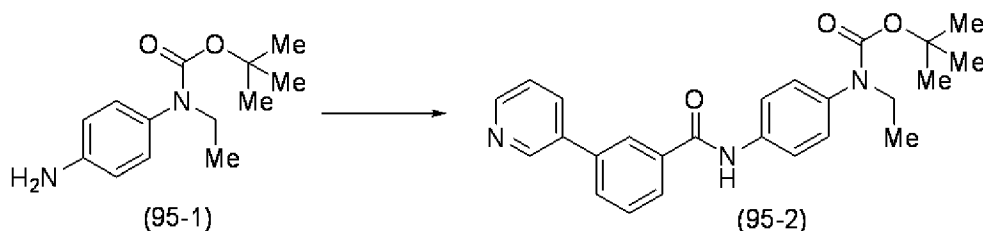
夜撹拌した。反応液を酢酸エチル（約15 mL）で希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧下濃縮し褐色の油状物を得た。これをGilson HPLC Systemで精製し、黄色固体（0.040 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.62 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.8$ Hz), 8.38 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.99 (ddd, 1H, $J = 1.8, 2.1, 7.8$ Hz), 7.95–7.89 (m, 1H), 7.82–7.75 (m, 3H), 7.62 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.49–7.43 (m, 1H), 7.16–7.10 (m, 2H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.79–3.63 (m, 5H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.24–2.11 (m, 1H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.09 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz).

LC-MS: 416.6 ($M+1$)、保持時間(4.53分)、送液条件(4)

[0196] 中間体（95-1）の製造：

[0197] [化34]

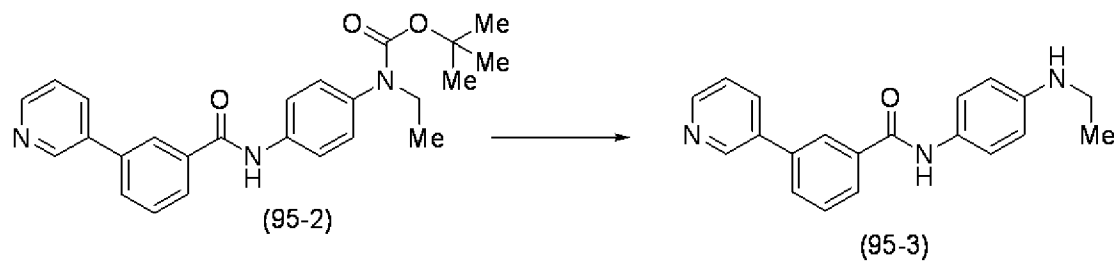


実施例1における中間体（1-2）の化合物（0.150 g）をピリジン（3 mL）に溶解させた後、3-（ピリジン-3-イル）安息香酸（0.150 g）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.062 g）を加え、室温にて一夜撹拌した。反応液を酢酸エチル（約20 mL）で希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、このろ液を減圧下濃縮し褐色の油状物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、油状物（0.146 g）を得た。

[0198] 中間体（95-3）の製造：

[0199]

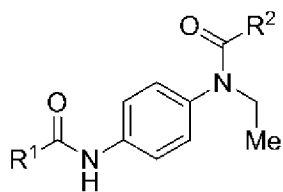
[化35]



中間体（９５－１）の化合物（０．１４６ ｇ）をトリフルオロ酢酸（３ ｍＬ）に溶解し、これを室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮後、残留したトリフルオロ酢酸はトルエンを加え、再度減圧濃縮することにより共沸的に取り除き粗生成物を得た。

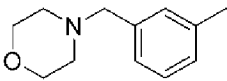
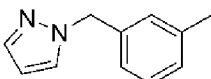
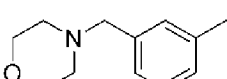
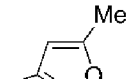
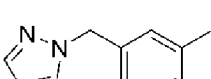
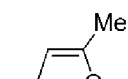
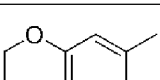
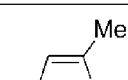
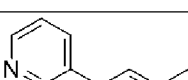
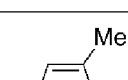
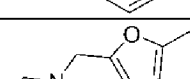
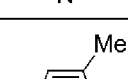
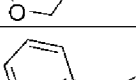
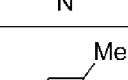
[0200] 実施例 9 4 および実施例 9 5 と同様の手法により、実施例 9 6 ～実施例 1 0 3 を合成した。

[0201] [化36]



[0202]

[表11]

実施例	A	R ¹	LC-MS		
			M+1	保持時間 (分)	送液条件
9 6			438.5	4.16	3
9 7			419.3	3.60	4
9 8			449.3	4.25	3
9 9			430.4	3.67	4
1 0 0			408.5	3.80	4
1 0 1			427.5	2.44	3
1 0 2			439.6	4.27	3
1 0 3			390.3	4.75	4

[0203] 薬理試験例：in vitro sEH阻害活性測定試験

組み換えヒトsEHは、ヒトsEHとマルトース結合蛋白を融合させた蛋白を大腸菌で発現させたものを精製し実験に使用した。96-well blackプレート上で、60 ngの組換えヒトsEHを 0.1 mg/mL BSAを含む25 mM Bis-Tris buffer pH 7.0中で 基質、被験化合物とともに 25 °Cで1時間反応させた。基質としてはEpoxy Fluor 7 (Cayman Chemical) を最終濃度25μMとなるように添加した。励起波長330 nm、蛍光波長465 nmにおける蛍光強度の上昇を蛍光プレート

リーダを用いて検出し、複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度をIC₅₀値として算出した。

[0204] [表12]

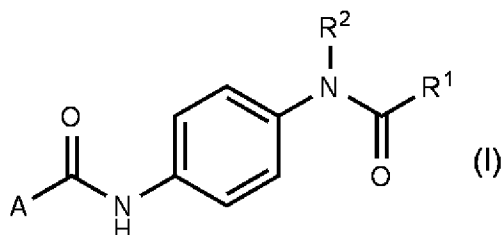
実施例	阻害活性 (IC ₅₀ ; nM)	実施例	阻害活性 (IC ₅₀ ; nM)
1	1.4	52	0.61
2	5.1	71	0.78
11	2.2	79	0.41
13	7.3	83	0.83
14	2.6	86	0.82
24	4.8	88	2.3
29	5.2	94	14
38	3.0	95	1.1
44	18	100	10
46	4.1	101	2.6

産業上の利用可能性

[0205] 本発明化合物は、その可溶性エポキシドヒドロラーゼ (soluble epoxide hydrolase: sEH) に対する阻害作用より様々な疾病 (例えば、高血圧症など) の予防及び／又は治療に有用である。

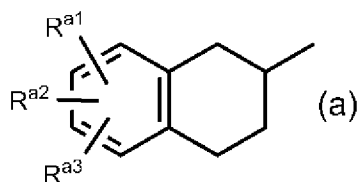
請求の範囲

[請求項1] 式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。



[式中、Aは、

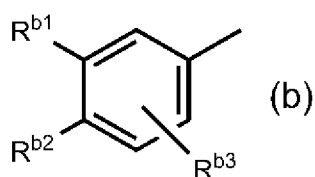
1 : 下記 (a)



で表される基 (R^a1 、 R^a2 および R^a3 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、置換されていてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシスルホニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルコキシスルホニル基、置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシスルホニル基、置換されていてもよい C_{7-14} アラルキルオキシスルホニル基、置

換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアルオキシ基、置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル基、置換されていてもよい飽和ヘテロ環オキシ基、置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されてもよいアミノカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニルオキシ基、または置換されていてもよいアミノスルホニル基である。）、

2：下記（b）



で表される基（ここにおいて、

（i） R^{b1} は、

（a）水素原子、

（b）ハロゲン原子、

（c）シアノ、

（d） C_{1-4} アルキル（該基は、4員～7員の環状アミノで置換されていてもよい。）、

（e） C_{1-4} アルコキシ、

（f）アミノ、

（g）モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノ、

（h）4員～7員の環状アミノ、

（i）アミノスルホニル、

（j）モノーもしくはジー（ C_{1-6} アルキル）アミノスルホニル、

（k）4員～7員の環状アミノスルホニル、

（l）5員もしくは6員の単環式ヘテロアリアル基、または

（m）5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル C_{1-4} アルキルであり、

R^{b2} および R^{b3} は、各々独立して、

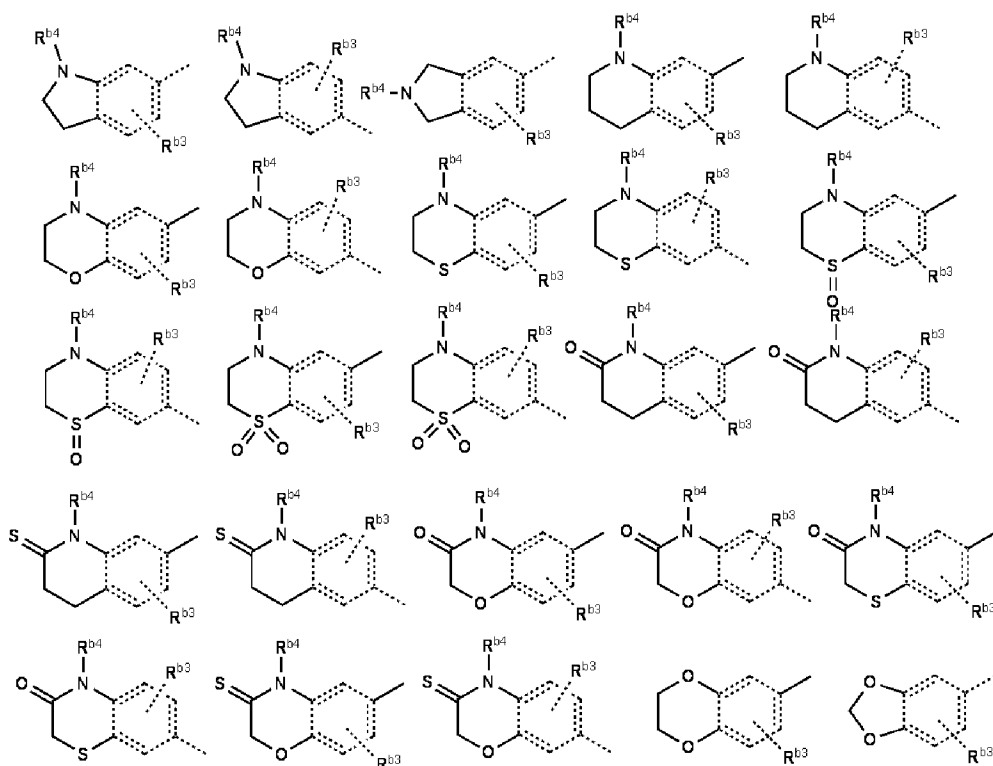
(a) 水素原子、

(b) シアノ、

(c) C_{1-4} アルキル、または

(d) 4～7員の環状アミノであるか、または

(ii) R^{b1} および R^{b2} が、一緒になって下記



で表される群から選択される一つの縮合環を形成し (R^{b4} は、水素原子、または C_{1-4} アルキルである。)、

R^{b3} は、水素原子、または C_{1-4} アルキルである。)、

3: 置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

4: 置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、または

5: 置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり;

R^1 は、

1: C_{1-6} アルキル基 (該基は、

(a) C_{1-4} アルコキシ (該基は、 C_{1-4} アルコキシで置換されて

いてもよい。）、

(b) C_{1-4} アルキルスルホニル、

(c) モノーもしくはジー (C_{1-6} アルキル) アミノ、

(d) 4員～7員の環状アミノ、または

(e) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシで置換されている。）、

2：置換されているもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、

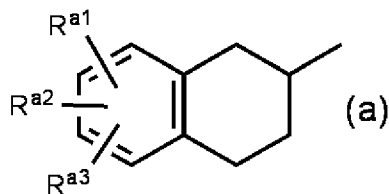
3：置換されているもよい5員もしくは6員のヘテロ環基、または

4：5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基であり；

R^2 は、置換されているもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されているもよい C_{3-6} シクロアルキル基である。]

[請求項2]

Aが、下記 (a)



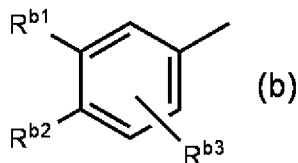
で表される基である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} が、共に水素原子である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4]

Aが、下記 (b)



で表される基である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項5]

R^{b1}が、

- (a) 水素原子、
- (b) シアノ、
- (c) C₁₋₄アルキル（該基は、4員～7員の環状アミノで置換されていてもよい。）、
- (d) モノーもしくはジ（C₁₋₆アルキル）アミノ、
- (e) 4員～7員の環状アミノ、
- (f) 4員～7員の環状アミノスルホニル、
- (g) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、または
- (h) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC₁₋₄アルキルであり、

R^{b2}およびR^{b3}が、共に水素原子である、項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項6]

Aが、

1：C₃₋₆シクロアルキル基（該基は、C₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。）、

2：飽和ヘテロ環基（該環は、

- (a) C₁₋₄アルキル、
- (b) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、または
- (c) C₁₋₄アルキルカルボニルで置換されていてもよい。）、または

3：5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該環は、4～7員の環状アミノで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項7]

R¹が、5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、

- (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。）、

(c) ヒドロキシ、

(d) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。）、

(e) C_{3-6} シクロアルキルオキシ、

(f) C_{6-10} アリールオキシ、

(g) C_{6-10} アリール、

(h) C_{1-4} アルコキシスルホニル、

(i) C_{3-6} シクロアルコキシスルホニル、

(j) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシ、

(k) 5員もしくは6員の飽和ヘテロ環オキシ、

(l) アミノ（該アミノは、

(l 1) C_{1-6} アルキル、

(l 2) C_{3-6} シクロアルキル、

(l 3) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル、

(l 4) C_{7-14} アラルキル、

(l 5) C_{1-4} アルキルカルボニル、

(l 6) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、

(l 7) 飽和ヘテロ環 C_{1-4} アルキル、

(l 8) 飽和ヘテロ環カルボニル、および

(l 9) C_{1-6} アルキルスルホニルから選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてもよい。）、

(m) 4員～7員環状アミノ、

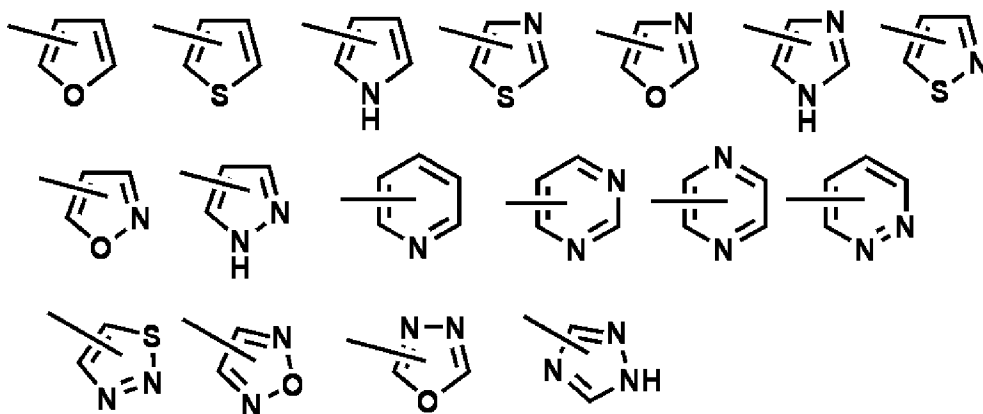
(n) アミノカルボニル、および

(o) アミノカルボニルオキシから選択される1～3個の基で置換されていてもよい。）である、請求項1～請求項6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] R^1 が、5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）である、請求項7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項9] R^1 における5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基が、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール基である、請求項1～請求項8のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項10] R^1 における5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール基が、下記



からなる群から選択される基である、請求項9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項11] R^1 が、フリル基である、請求項10に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項12] R^1 が、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基（該基は、
 (a) ハロゲン原子、
 (b) ヒドロキシ、
 (c) シアノ、
 (d) C_{1-4} アルキル（該アルキルは、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）、
 (e) C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは、1～3個のフッ素原子で置換されてもよい。）、

(f) C_{1-4} アルコキシカルボニル、

(g) アミノ基（該アミノは、 C_{1-6} アルキルスルホニル、または C_{6-10} アリールスルホニルで置換されてもよい。） 、

(h) アミノカルボニル基（該アミノは、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。） 、

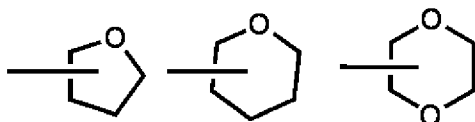
(i) アミノカルボニルオキシ基（該アミノは、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。） 、

(j) アミノカルボニルアミノ基（該アミノカルボニルにおけるアミノは、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。） 、 または

(k) オキシ基で置換されていてもよい。） である、請求項1～請求項6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項13] R^1 が、5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基（該基は、 C_{1-4} アルキルまたはオキシで置換されていてもよい。） である、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項14] R^1 における5員もしくは6員の飽和ヘテロ環基が、下記



からなる群から選択される基である、請求項12または請求項13に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項15] R^2 が、 C_{1-6} アルキル基である、請求項1～請求項14のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項16] R^2 が、メチル基、またはエチル基である、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項17] R^2 が、 C_{3-6} シクロアルキル基である、請求項1～請求項14のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項18] 請求項1～請求項17に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項19] 請求項1～請求項17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するsEH阻害剤。
- [請求項20] 高血圧症、急性および慢性うっ血性心不全、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患、心肥大、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害、閉塞性動脈硬化症、糖尿病、肥満、脂質代謝異常、脂肪肝、血管障害、およびアテローム性動脈硬化からなる群から選択される疾患の治療及び／又は予防に有用である、請求項19に記載のsEH阻害剤。
- [請求項21] 高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療及び／又は予防に有用である、請求項19または請求項20に記載のsEH阻害剤。
- [請求項22] 請求項1～請求項17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療剤。
- [請求項23] sEH阻害剤の製造のための、請求項1～請求項17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項24] 治療を必要とする患者に、請求項1～請求項17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する、高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C235/24, C07C237/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), JSTPLUS (JDreamII), JMEDPLUS (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2000-505471 A (Merck & Co., Inc.), 09 May 2000 (09.05.2000), claims; pages 96 to 101; examples 5E to 5G & EP 885205 A1 & WO 1997/031910 A1 & AU 712082 B2 & AU 2133297 A & CA 2246756 A1	1, 4, 7-10, 18 2, 3, 5, 6, 11-17, 19-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 November, 2010 (08.11.10)

Date of mailing of the international search report
16 November, 2010 (16.11.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065259

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2007-513988 A (Merck Patent GmbH), 31 May 2007 (31.05.2007), claims; paragraphs [0115] to [0118], [0123] to [0133]; examples 1, 3, 4 & US 2007/0185189 A1 & EP 1697318 A1 & WO 2005/058817 A1 & DE 10358814 A1 & DE 502004007959 D & CA 2549589 A1 & KR 10-2006-0113729 A & CN 1894210 A & AR 46765 A1 & AT 406350 T & ES 2310772 T3 & ZA 200605841 A & AU 2004299197 B2	1, 15, 16, 18 2-14, 17, 19-23
X A	WO 2003/048081 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 12 June 2003 (12.06.2003), claims; pages 247 to 252; examples 40 to 44 & EP 1465892 A1 & WO 2003/048158 A1 & AR 37748 A1	1, 15, 16, 18 2-14, 17, 19-23
X A	D. DOYLE, et al., Synthesis of novel glycophanes derived from glucuronic acid by ring closing alkene and alkyne metathesis, Carbohydrate Research, Vol.343, No.15, p.2535- 2544 (2008).	1, 15, 16 2-14, 17-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065259

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07C235/24(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61K31/335(2006.01)i,
A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4015(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,
A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/4406(2006.01)i,
A61K31/445(2006.01)i, A61K31/4453(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,
A61K31/50(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07C237/06(2006.01)i, C07C317/44(2006.01)i, C07D207/28(2006.01)i,
C07D207/34(2006.01)i, C07D211/60(2006.01)i, C07D211/62(2006.01)i,
C07D213/81(2006.01)i, C07D213/82(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i,
C07D233/60(2006.01)i, C07D237/24(2006.01)i, C07D239/28(2006.01)i,
C07D241/28(2006.01)i, C07D249/10(2006.01)i, C07D257/04(2006.01)i,
C07D261/18(2006.01)i, C07D271/08(2006.01)i, C07D271/10(2006.01)i,
C07D277/20(2006.01)i, C07D277/32(2006.01)i, C07D285/06(2006.01)i,
C07D295/14(2006.01)i, C07D307/04(2006.01)i, C07D307/34(2006.01)i,
C07D307/78(2006.01)i, C07D309/02(2006.01)i, C07D311/02(2006.01)i,
C07D319/14(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065259

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 24 pertains to "a method for treatment of the human body by therapy" and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1 (iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C235/24, C07C237/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X --- A	JP 2000-505471 A (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド) 2000.05.09, 特許請求の範囲, 第 96-101 頁 実施例 5E-5G & EP 885205 A1 & WO 1997/031910 A1 & AU 712082 B2 & AU 2133297 A & CA 2246756 A1	1, 4, 7-10, 18 --- 2, 3, 5, 6, 11-17, 19-23

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 8 . 1 1 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

1 6 . 1 1 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小久保 敦規

4 H

4 5 1 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X --- A	JP 2007-513988 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフ トング) 2007.05.31, [特許請求の範囲], [0115]-[0118], [0123]-[0133] 例 1, 3, 4 & US 2007/0185189 A1 & EP 1697318 A1 & WO 2005/058817 A1 & DE 10358814 A1 & DE 502004007959 D & CA 2549589 A1 & KR 10-2006-0113729 A & CN 1894210 A & AR 46765 A1 & AT 406350 T & ES 2310772 T3 & ZA 200605841 A & AU 2004299197 B2	1, 15, 16, 18 --- 2-14, 17, 19-23
X --- A	WO 2003/048081 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2003.06.12, CLAIMS, 第 247-252 頁 Examples 40-44 & EP 1465892 A1 & WO 2003/048158 A1 & AR 37748 A1	1, 15, 16, 18 --- 2-14, 17, 19-23
X --- A	D. DOYLE, et al., Synthesis of novel glycophanes derived from glucuronic acid by ring closing alkene and alkyne metathesis, Carbohydrate Research, Vol.343, No.15, p.2535-2544 (2008).	1, 15, 16 --- 2-14, 17-23

発明の属する分野の分類

C07C235/24(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61K31/335(2006.01)i,
A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4015(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,
A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/4406(2006.01)i,
A61K31/445(2006.01)i, A61K31/4453(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,
A61K31/50(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07C237/06(2006.01)i, C07C317/44(2006.01)i, C07D207/28(2006.01)i,
C07D207/34(2006.01)i, C07D211/60(2006.01)i, C07D211/62(2006.01)i,
C07D213/81(2006.01)i, C07D213/82(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i,
C07D233/60(2006.01)i, C07D237/24(2006.01)i, C07D239/28(2006.01)i,
C07D241/28(2006.01)i, C07D249/10(2006.01)i, C07D257/04(2006.01)i,
C07D261/18(2006.01)i, C07D271/08(2006.01)i, C07D271/10(2006.01)i,
C07D277/20(2006.01)i, C07D277/32(2006.01)i, C07D285/06(2006.01)i,
C07D295/14(2006.01)i, C07D307/04(2006.01)i, C07D307/34(2006.01)i,
C07D307/78(2006.01)i, C07D309/02(2006.01)i, C07D311/02(2006.01)i,
C07D319/14(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項24は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。