

(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
2012 年 11 月 29 日(29.11.2012)

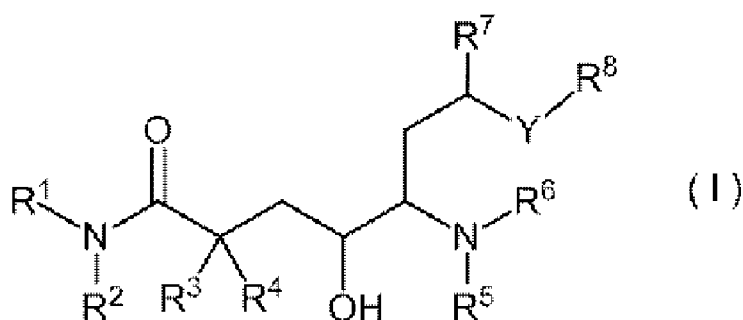


(10) 国際公開番号
WO 2012/161173 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 237/04 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/062996
- (22) 国際出願日: 2012 年 5 月 22 日(22.05.2012)
- (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 2011-115091 2011 年 5 月 23 日(23.05.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 吉田 昌生 (YOSHIDA, Masao). 森 一樹 (MORI, Kazuki). 岩本 充広 (IWAMOTO, Mitsuhiro). 森 裕 (MORI, Yutaka). 小川 泰之 (OGAWA, Yasuyuki). 永山 貴弘 (NAGAYAMA, Takahiro).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (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, RS, 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))

(54) Title: SUBSTITUTED AMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: 置換アミド化合物



(57) Abstract: The present invention provides a substituted amide compound effective as a therapeutic agent for hypertension and such. The present invention provides a compound and such represented by general formula (I). (In the formula, R¹ represents an optionally substituted adamantyl; R² represents a hydrogen, an alkyl, an alkenyl, etc.; R³ and R⁴ represent a hydrogen, an optionally substituted alkyl, an optionally substituted alkenyl, etc.; R⁵ and R⁶ represent a hydrogen, an optionally substituted alkyl, an optionally substituted cycloalkyl, etc.; R⁷ represents a hydrogen, an optionally substituted alkyl, an optionally substituted cycloalkyl, etc.; Y represents a single bond, an optionally substituted alkylene, -(CH₂)_a-X¹-(CH₂)_b- (wherein X¹ represents -NH-, -O-, etc., and a and b represent a number between 0 and 5), etc.; and R⁸ represents an optionally substituted cyclic hydrocarbon, an optionally substituted heterocyclyl, etc.)

(57) 要約: 本発明は、高血圧症等の治療薬として有用な置換アミド化合物を提供する。本発明は、一般式 (I) [式中、R¹: 置換可アダマンチル; R²: H、アルキル、アルケニル等; R³、R⁴: H、置換可アルキル、置換可アルケニル等; R⁵、R⁶: H、置換可アルキル、置換可シクロアルキル等; R⁷: H、置換可アルキル、置換可シクロアルキル等; Y: 単結合、置換可アルキレン、-(CH₂)_a-X¹-(CH₂)_b- (X¹: -NH-, -O-等; a、b: 0-5) 等; R⁸: 置換可環状炭化水素、置換可ヘテロシクリル等] で表される化合物等を提供する。

明 細 書

発明の名称：置換アミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は、優れたレニン阻害活性を有し、医薬〔特に、高血圧症の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬〕として有用な新規な置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩；

置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、好適には、高血圧症の治療または予防のための医薬組成物；

医薬組成物（好適には、上記疾患の治療または予防のための医薬組成物）の製造のための置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩の使用；

疾患（好適には、上記疾患）の治療または予防のための方法における使用のための置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩；

置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩の薬理学的有効量を温血動物（特に、ヒト）に投与することによる疾患（好適には、上記疾患）の治療または予防（好適には、治療）のための方法；および、

置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 高血圧症は、最高血圧が140mmHg以上、あるいは、最低血圧が90mmHg以上である症状とWHO/ISHのガイドラインにおいて定義されており、高血圧症患者は、現在、日本では、約4000万人、世界には約10億人存在すると報告されている（Dicision Resources, Inc.）。高血圧症の状態が続くと、脳出血、脳梗塞、大動脈瘤、腎硬化症、心筋梗塞、または、心不全などを発症し、最終的には死に至る。高血圧症治療薬の投与によりこれらの疾患が抑制されることは、大規模臨床試験により示されており、現在、高血圧症治療薬の投与、運動、食生活の改善などにより、積極的に血圧を下げるための努力が行なわれているが、さらなる十分な血圧のコントロールが望まれている。

[0003] 高血圧の主なメカニズムの一つとして、レニン-アンジオテンシン系（以

下、R-A系ともいう)の活性化が挙げられる。R-A系は、ナトリウム(塩分)を体内に貯留させて循環血液量を増加させること、または、血管平滑筋を収縮させること、により血圧を上昇させる生体の代表的な昇圧系である。R-A系では、レニンにより、アンジオテンシノーゲンがアンジオテンシンIへ変換され、さらに、アンジオテンシン変換酵素(以下、ACEともいう)により、アンジオテンシンIがアンジオテンシンIIへ変換される。アンジオテンシンIIは、アンジオテンシンタイプ1受容体(以下、AT1ともいう)に作用して、血管収縮、細胞増殖、または、コラーゲン産生を引き起こし、高血圧症、それに引き続いて、臓器障害を引き起こすとされる。現在、アンジオテンシンIIの産生を抑制するACE阻害剤(以下、ACEIともいう)、および、AT1への刺激を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗剤(以下、ARBともいう)が、高血圧症治療薬として使用され、これらの薬剤は血圧降下作用および臓器保護作用を有することが知られている。

[0004] レニンは、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンIへ変換するアスパラギン酸プロテアーゼであり、R-A系の律速酵素であるとされる。したがって、レニン阻害剤は、R-A系を効率良く阻害すると考えられ、ACEIおよびARBと同等の血圧降下作用を有すると期待される(Circulation, 2005年, 第111巻, p. 1012-18)。

[0005] レニン阻害活性を有するいくつかの置換アミド化合物が知られている(例えば、特許文献1乃至8または非特許文献1乃至3参照)。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1: 米国特許第5 5 5 9 1 1 1号明細書

特許文献2: 特許第3 2 4 0 3 2 2号公報

特許文献3: 国際公開第2 0 0 5 / 0 5 1 8 9 5号パンフレット

特許文献4: 国際公開第2 0 0 5 / 0 7 0 8 7 0号パンフレット

特許文献5: 国際公開第2 0 0 5 / 0 9 0 3 0 4号パンフレット

特許文献6: 国際公開第2 0 0 7 / 0 7 0 2 0 1号パンフレット

特許文献7：国際公開第2007／148774号パンフレット

特許文献8：国際公開第2007／148775号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2008年, 第18巻, p. 581-602

非特許文献2：Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009年, 第19巻, p. 4863-4867

非特許文献3：Journal of Medicinal Chemistry, 2007年, 第50巻, p. 4832-4844

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者等は、優れた高血圧症治療薬の開発を目指して新規な置換アミド化合物の研究を行い、特定の構造を有する置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩が、レニン阻害活性、溶解性、細胞膜透過性、経口吸収性、血中濃度、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティ（bioavailability；以下BAともいう）、in vitro活性、in vivo活性、ex vivo活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、安全性（例えば、心毒性または肝毒性）等の点で優れた性質を有し、医薬〔特に、高血圧症の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬〕として有用であることを見出した。以上の知見に基づき本発明は完成された。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、優れたレニン阻害活性を有し、医薬〔特に、高血圧症の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬〕として有用な新規な置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩；

置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、好適には、高血圧症（本態性高血圧症および腎性高血圧症を含む）、肺高血圧症、心不全（急性心不全、慢性心不全およびうっ血性心不全を含む）、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認

知障害、腎疾患（糸球体腎炎、IgA腎症、高血圧性腎症および糖尿病性腎症を含む）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、神経障害および網膜症を含む）、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症の治療または予防、糖尿病発症の予防、臓器保護（腎保護および心保護を含む）、あるいは、心血管疾患もしくは冠状動脈性心疾患に基づくイベント発生もしくは死亡率の減少のための医薬組成物、より好適には、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症の治療または予防のための医薬組成物、最も好適には、高血圧症の治療または予防のための医薬組成物；

医薬組成物（好適には、上記疾患の治療または予防のための医薬組成物）の製造のための置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩の使用；

疾患（好適には、上記疾患）の治療または予防のための方法における使用のための置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩；

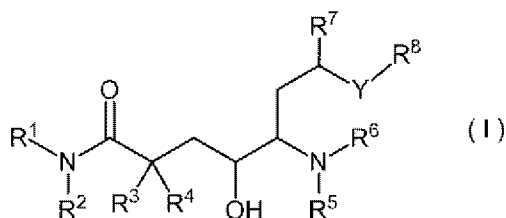
置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩の薬理学的有効量を温血動物（特に、ヒト）に投与することによる疾患（好適には、上記疾患）の治療または予防（好適には、治療）のための方法；および、

置換アミド化合物またはその薬理上許容される塩の製造方法を提供する。

[0010] 本発明は、一つの側面において、以下の（１）乃至（２４）を提供する。

（１） 一般式（I）

[0011] [化1]



[0012] [式中、R¹は、アダマンチル基、または、置換アダマンチル基を示し、当該置換基は、置換基群βから選択される同一または異なる１乃至３個の基を

示し；

R^2 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、または、 C_3-C_8 シクロアルキル基を示し；

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、または、置換 C_1-C_6 アルキルチオ基を示し、 R^3 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^4 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、または、置換 C_1-C_6 アルキルチオ基を示し、 R^4 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、 R^3 および R^4 は、一緒となって、 C_1-C_5 アルキレン基または置換 C_1-C_5 アルキレン基を形成してもよく、当該アルキレン基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^5 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、または、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）を示し、 R^5 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^6 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8

シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、または、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）を示し、 R^6 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

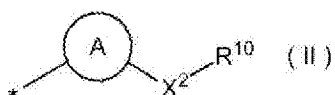
R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミル基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、置換(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、または、置換(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基を示し、 R^7 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

Y は、単結合、 C_1-C_6 アルキレン基、置換 C_1-C_6 アルキレン基、 C_2-C_6 アルケニレン基、置換 C_2-C_6 アルケニレン基、 C_2-C_6 アルキニレン基、置換 C_2-C_6 アルキニレン基、または、式 $-(CH_2)_a-X^1-(CH_2)_b-$ 〔式中、 X^1 は、式 $-NH-$ 、 $-NR^9-$ （式中、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキル基または(C_1-C_6 アルキル)スルホニル基を示す)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ で表される基を示し、 a および b は、独立して0乃至5の整数を示し、 a および b の和は、0乃至5である〕で表される基を示し、 Y における各基の置換基は、置換基群 γ から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^8 は、式 (II)

[0013]

[化2]



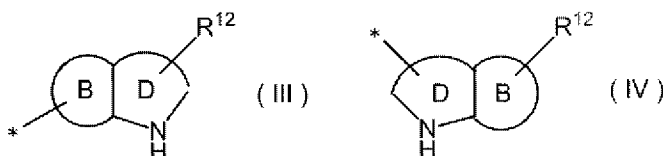
[0014] [式中、Aは、C₃–C₁₀環状炭化水素基、置換C₃–C₁₀環状炭化水素基、3乃至10員ヘテロシクリル基、または、置換3乃至10員ヘテロシクリル基を示し、Aにおける各基の置換基は、置換基群αから選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

X²は、式、–NH–、–NR¹¹–（式中、R¹¹は、C₁–C₆アルキル基を示す）、–O–、–S–、–SO–、–SO₂–、–SO₂NH–、–C(=O)–もしくは–C(=O)NH–で表される基を示し、

R¹⁰は、C₁–C₆アルキル基、置換C₁–C₆アルキル基、C₂–C₆アルケニル基、置換C₂–C₆アルケニル基、C₂–C₆アルキニル基、置換C₂–C₆アルキニル基、C₃–C₈シクロアルキル基、または、置換C₃–C₈シクロアルキル基を示し、R¹⁰における各基の置換基は、置換基群δから選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す]で表される基、または、

式(III)もしくは(IV)

[0015] [化3]



[0016] [式中、BおよびDは、それぞれ5乃至6員の単環性環状基を示し、BおよびDは、縮環して一緒となって、9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基、または、置換9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基を示し、当該含窒素ヘテロシクリル基の置換基は、置換基群αから選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

R¹²は、R¹⁰と同意義を示す]で表される基を示し；

置換基群αは、C₁–C₆アルキル基、ハロゲンC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシC₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシ

基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲン C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、(C_1-C_6 アルキル)スルホニルオキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なる)、ホルミルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、ホルミル基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、カルボキシル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なる)、アミノスルホニル基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)スルホニル基、および、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニル基(当該アルキル基は、同一または異なる)、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、および、オキソ基からなる群を示し；

置換基群 β は、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルオキシ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルオキシ基、アミノカルボニルオキシ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルオキシ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルオキシ基(当該アルキル基は、同一または異なる)、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なる)、ホルミルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルアミノ基(当該アルキル基は、同一または異なる)、カルバモイル基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なる)、および、ハロゲン基からなる群を示し；

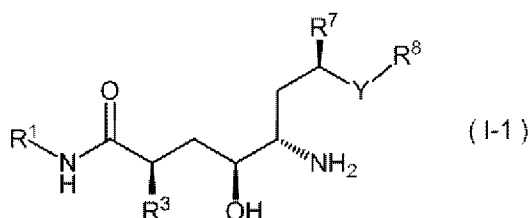
置換基群 γ は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、および、(C_1-C_6 アルコキシ)イミノ基からなる群を示し；

置換基群 δ は、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)スルホニルアミノ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノスルホニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、および、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）からなる群を示す。]

で表される化合物、または、その薬理上許容される塩。

(2) (1) において、一般式 (I-1)

[0017] [化4]



[0018] [式中、 R^1 は、アダマンチル基、または、置換アダマンチル基を示し、当該置換基は、置換基群 β から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基を示し；

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、または、置換 C_1-C_6 アルキルチオ基を示し、 R^3 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基

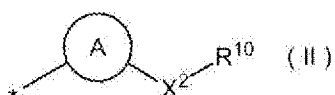
を示し；

R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミル基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、置換(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、または、置換(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基を示し、 R^7 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

Y は、単結合、 C_1-C_6 アルキレン基、置換 C_1-C_6 アルキレン基、 C_2-C_6 アルケニレン基、置換 C_2-C_6 アルケニレン基、 C_2-C_6 アルキニレン基、置換 C_2-C_6 アルキニレン基、または、式 $-(CH_2)_a-X^1-(CH_2)_b-$ 〔式中、 X^1 は、式 $-NH-$ 、 $-NR^9-$ （式中、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキル基または(C_1-C_6 アルキル)スルホニル基を示す)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ で表される基を示し、 a および b は、独立して0乃至5の整数を示し、 a および b の和は、0乃至5である〕で表される基を示し、 Y における各基の置換基は、置換基群 γ から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^8 は、式 (II)

[0019] [化5]



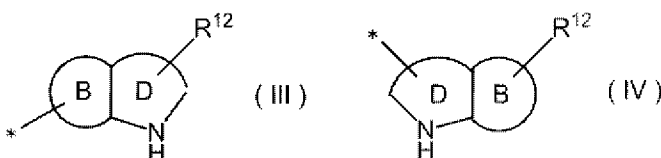
[0020] 〔式中、 A は、 C_3-C_{10} 環状炭化水素基、置換 C_3-C_{10} 環状炭化水素基、3乃至10員ヘテロシクリル基、または、置換3乃至10員ヘテロシクリル基を示し、 A における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

X^2 は、式、 $-NH-$ 、 $-NR^{11}-$ （式中、 R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル基を示す）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)-$ もしくは $-C(=O)NH-$ で表される基を示し、

R^{10} は、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、または、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基を示し、 R^{10} における各基の置換基は、置換基群 δ から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す]で表される基、または、

式 (III) もしくは (IV)

[0021] [化6]



[0022] [式中、BおよびDは、それぞれ5乃至6員の単環性環状基を示し、BおよびDは、縮環して一緒となって、9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基、または、置換9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基を示し、当該含窒素ヘテロシクリル基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

R^{12} は、 R^{10} と同意義を示す]で表される基を示し；

置換基群 α は、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲン C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、(C_1-C_6 アルキル)スルホニルオキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、ホルミル基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、カルボキシ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル

基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノスルホニル基、(C₁–C₆アルキルアミノ)スルホニル基、および、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノスルホニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、シアノ基、ニトロ基、ハロゲノ基、および、オキソ基からなる群を示し；

置換基群βは、C₁–C₆アルキル基、ハロゲノC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、(C₁–C₆アルキル)カルボニルオキシ基、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルオキシ基、アミノカルボニルオキシ基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニルオキシ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノカルボニルオキシ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミルアミノ基、(C₁–C₆アルキル)カルボニルアミノ基、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノカルボニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、カルバモイル基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、および、ハロゲノ基からなる群を示し；

置換基群γは、C₁–C₆アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、および、(C₁–C₆アルコキシ)イミノ基からなる群を示し；

置換基群δは、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₈シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、C₁–C₆アルキルスルフィニル基、C₁–C₆アルキルスルホニル基、アミノ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C₁–C₆アルキル)カルボニルアミノ基、(C₁–C₆アルキル)スルホニルアミノ基、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキ

ル)アミノカルボニルアミノ基(当該アルキル基は、同一または異なる)、アミノスルホニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、および、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニルアミノ基(当該アルキル基は、同一または異なる)からなる群を示す。]

で表される化合物、または、その薬理上許容される塩。

(3) R^1 が、アダマンタン-2-イル基、または、置換アダマンタン-2-イル基(当該置換基は、置換基群 β 1から選択される1個の基を示す)であり、

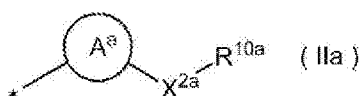
R^3 が、水素原子、または、 C_1-C_6 アルキル基であり；

R^7 が、 C_1-C_6 アルキル基、または、 C_3-C_8 シクロアルキル基であり；

Y が、 C_1-C_2 アルキレン基、または、式 $-(CH_2)_d-X^{1a}-(CH_2)_e-$ [式中、 X^{1a} は、式 $-NH-$ 、 $-NR^{9a}-$ (式中、 R^{9a} は、 C_1-C_2 アルキル基、または、(C_1-C_2 アルキル)スルホニル基を示す)、もしくは、 $-O-$ で表される基を示し、 d および e は、独立して0または1を示す]で表される基であり；

R^8 が、式(IIa)

[0023] [化7]



[0024] [式中、 A^a は、置換 C_6-C_{10} アリール基、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基を示し、 A^a における各基の置換基は、置換基群 α 1から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

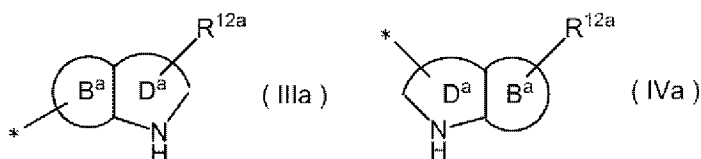
X^{2a} は、式 $-O-$ で表される基を示し、

R^{10a} は、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、または、置換 C_2-C_6 アルキニル基を示し、 R^{10a} における各基の置換基は、置換基群 δ 1から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す]

で表される基、または、

式(IIIa)もしくは(IVa)

[0025] [化8]



[0026] [式中、B^aおよびD^aは、それぞれ5乃至6員の単環性環状基を示し、B^aおよびD^aは、縮環して一緒となって、置換9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基（当該置換基は、置換基群α1から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す）を示し、

R^{12a}は、R^{10a}と同意義を示す]で表される基であり；

置換基群α1は、C₁–C₆アルキル基、ハロゲノC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシC₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、ハロゲノC₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₈シクロアルキルオキシ基、(C₁–C₆アルキル)スルホニルオキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、C₁–C₆アルキルスルフィニル基、C₁–C₆アルキルスルホニル基、アミノ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C₁–C₆アルキル)カルボニル基、カルバモイル基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、シアノ基、ハロゲノ基、および、オキソ基からなる群を示し；

置換基群β1は、ヒドロキシ基、C₁–C₂アルコキシ基、(C₁–C₂アルキル)カルボニルオキシ基、(C₁–C₂アルコキシ)カルボニルオキシ基、カルバモイル基、(C₁–C₂アルキルアミノ)カルボニル基、および、ジ(C₁–C₂アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）からなる群を示し；

置換基群δ1は、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₈シクロアルキルオキシ基、C₁–C₆アルキルチオ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C₁–C₆アルキル)カルボニルアミノ基、および、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルア

ミノ基からなる群を示す

(2) に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

(4) R^1 が、置換アダマンタン-2-イル基（当該置換基は、置換基群 β 2 から選択される 1 個の基を示す）であり；

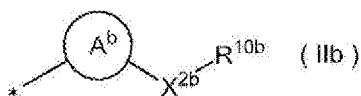
R^3 が、 C_1-C_4 アルキル基であり；

R^7 が、 C_1-C_4 アルキル基であり；

Y が、メチレン基、または、式 $-NH-$ 、 $-NR^{9b}-$ （式中、 R^{9b} は、メチルスルホニル基を示す）、もしくは、 $-O-$ で表される基であり；

R^8 が、式 (IIb)

[0027] [化9]



[0028] [式中、 A^b は、置換フェニル基（当該置換基は、置換基群 α 2 から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基を示す）を示し、

X^{2b} は、式 $-O-$ で表される基を示し、

R^{10b} は、置換 C_1-C_6 アルキル基（当該置換基は、置換基群 δ 2 から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基を示す）を示す] で表される基であり；

置換基群 α 2 は、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、および、ハロゲノ基からなる群を示し；

置換基群 β 2 は、ヒドロキシ基、メトキシ基、および、カルバモイル基からなる群を示し；

置換基群 δ 2 は、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシ基、(C_1-C_4 アルキル)カルボニルアミノ基、および、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基からなる群を示す

(2) に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

(5) 下記群より選択される (2) に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩：

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-7-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチルノナンアミド、

(2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-{[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル](メチルスルフォニル)アミノ}-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-7-[2-フルオロ-4-メトキシ-5-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチル-2-プロピルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-7-[4-アセチル-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド、 および、

(2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-8-メチルノナンアミド。

(6) (1) 乃至 (5) のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(7) 高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心

症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症の治療または予防のための（６）に記載された医薬組成物。

（８） 高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症の治療または予防のための（６）に記載された医薬組成物。

（９） 高血圧症の治療または予防のための（６）に記載された医薬組成物。

（１０） レニンを阻害することにより治療または予防され得る疾患の治療または予防のための（６）に記載された医薬組成物。

（１１） 疾患の治療または予防のための医薬を製造するための（１）乃至（５）のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上許容される塩の使用。

（１２） 疾患が、高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症である、（１１）に記載された使用。

（１３） 疾患が、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症である、（１１）に記載された使用。

（１４） 疾患が、高血圧症である、（１１）に記載された使用。

（１５） 疾患の治療または予防のための方法における使用のための（１）乃至（５）のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

（１６） 疾患が、高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症である、（１５）に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

（１７） 疾患が、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、また

は、糖尿病性腎症である、(15)に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

(18) 疾患が、高血圧症である、(15)に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

(19) (1)乃至(5)のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上許容される塩の薬理学的有効量を温血動物に投与することによる疾患の治療または予防のための方法。

(20) 疾患が、高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症である、(19)に記載された方法。

(21) 疾患が、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症である、(19)に記載された方法。

(22) 疾患が、高血圧症である、(19)に記載された方法。

(23) 疾患が、レニンを阻害することにより治療または予防され得る疾患である(19)に記載された方法。

(24) 温血動物が、ヒトである(19)乃至(23)のいずれかに記載された方法。

本発明における各基は、以下の意味を示す。

[0029] 「C₁–C₆アルキル」は、1乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルであり、例えば、メチル、エチル、1–プロピル、2–プロピル、1–ブチル、2–ブチル、2–メチル–1–プロピル、2–メチル–2–プロピル、1–ペンチル、2–ペンチル、3–ペンチル、2–メチル–2–ブチル、3–メチル–2–ブチル、1–ヘキシル、2–ヘキシル、3–ヘキシル、2–メチル–1–ペンチル、3–メチル–1–ペンチル、2–エチル–1–ブチル、2,2–ジメチル–1–ブチル、または、2,3–ジメチル–1–ブチルであり得る。R³およびR⁴における「C₁–C₆アルキル」は、好適には、C₁–C₄アルキルであり、より好適には、C₂–C₃アルキルである。R²、

R⁵、R⁶、R⁹、R¹¹、置換基群 α 、置換基群 β 、および、置換基群 γ における「C₁–C₆アルキル」は、好適には、C₁–C₄アルキルであり、より好適には、C₁–C₂アルキルである。R⁷における「C₁–C₆アルキル」は、好適には、C₁–C₄アルキルであり、より好適には、C₂–C₃アルキルであり、最も好適には、2–プロピルである。R¹⁰における「C₁–C₆アルキル」は、好適には、C₂–C₄アルキルであり、最も好適には、1–プロピルである。

[0030] 「C₂–C₆アルケニル」は、2乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニルであり、1個または2個以上の炭素–炭素二重結合を有していてもよく、例えば、ビニル、2–プロペニル（アリル）、2–ブテニル、2–ペンテニル、3–メチル–2–ブテニル、2–ヘキセニル、または、3–メチル–2–ペンテニルであり得る。R²、R³およびR⁴における「C₂–C₆アルケニル」は、好適には、C₂–C₄アルケニルであり、より好適には、C₂–C₃アルケニルである。R¹⁰における「C₂–C₆アルケニル」は、好適には、C₂–C₄アルケニルであり、より好適には、C₂–C₃アルケニルである。

[0031] 「C₂–C₆アルキニル」は、2乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニルであり、1個または2個以上の炭素–炭素三重結合を有していてもよく、例えば、エチニル、1–プロピニル、2–プロピニル、1–ブチニル、2–ブチニル、1–ペンチニル、2–ペンチニル、または、1–ヘキシニルであり得る。R²、R³およびR⁴における「C₂–C₆アルキニル」は、好適には、C₂–C₄アルキニルであり、より好適には、C₂–C₃アルキニルである。R¹⁰における「C₂–C₆アルキニル」は、好適には、C₂–C₄アルキニルであり、より好適には、C₂–C₃アルキニルである。

[0032] 「C₃–C₈シクロアルキル」は、3乃至8個の炭素原子を有する環状アルキルであり、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、シクロヘプチル、または、シクロオクチルであり得、好適には、C₃–C₆シクロアルキルであり、より好適には、C₃–C₄シクロアルキルである。

[0033] 「C₁–C₆アルコキシ」は、1個の上記C₁–C₆アルキルで置換されたヒド

ロキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、1-ブトキシ、2-ブトキシ、2-メチル-1-プロポキシ、2-メチル-2-プロポキシ、1-ペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、2-メチル-2-ブトキシ、3-メチル-2-ブトキシ、1-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、2-メチル-1-ペンチルオキシ、3-メチル-1-ペンチルオキシ、2-エチル-1-ブトキシ、2,2-ジメチル-1-ブトキシ、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシであり得る。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および、置換基群 α における「 C_1-C_6 アルコキシ」は、好適には、 C_1-C_4 アルコキシであり、より好適には、 C_1-C_2 アルコキシである。置換基群 β 、および、置換基群 δ における「 C_1-C_6 アルコキシ」は、好適には、 C_1-C_4 アルコキシであり、より好適には、 C_1-C_2 アルコキシであり、最も好適には、メトキシである。

[0034] 「 C_1-C_6 アルキルチオ」は、1個の上記 C_1-C_6 アルキルで置換されたメルカプトであり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、1-プロピルチオ、2-プロピルチオ、1-ブチルチオ、2-ブチルチオ、2-メチル-1-プロピルチオ、2-メチル-2-プロピルチオ、1-ペンチルチオ、2-ペンチルチオ、3-ペンチルチオ、2-メチル-2-ブチルチオ、3-メチル-2-ブチルチオ、1-ヘキシルチオ、2-ヘキシルチオ、3-ヘキシルチオ、2-メチル-1-ペンチルチオ、3-メチル-1-ペンチルチオ、2-エチル-1-ブチルチオ、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ、または、2,3-ジメチル-1-ブチルチオであり得、好適には、 C_1-C_4 アルキルチオであり、より好適には、 C_1-C_2 アルキルチオである。

[0035] 「 C_1-C_5 アルキレン」は、1乃至5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン $[-(CH_2)_2-]$ 、メチルメチレン $[-CH(Me)-]$ 、トリメチレン $[-(CH_2)_3-]$ 、メチルエチレン $[-CH(Me)CH_2-]$ または $[-CH_2CH(Me)-]$ 、テトラメチレン $[-(CH_2)_4-]$ 、メチルトリメチレン $[-CH(Me)CH_2CH_2-]$ 、 $[-CH_2CH(Me)CH_2-]$ または $[-CH_2CH_2CH(Me)-]$ 、または、ペンタメチレン $[-(CH_2)_5-]$ であり得、好適には、 C_2-C_5 アルキ

レンである。

[0036] 「 C_1-C_6 アルキルアミノ」は、1個の上記 C_1-C_6 アルキルで置換されたアミノであり、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、1-プロピルアミノ、2-プロピルアミノ、1-ブチルアミノ、2-ブチルアミノ、2-メチル-1-プロピルアミノ、2-メチル-2-プロピルアミノ、1-ペンチルアミノ、2-ペンチルアミノ、3-ペンチルアミノ、1-ヘキシルアミノ、2-ヘキシルアミノ、または、3-ヘキシルアミノであり得、好適には、 C_1-C_4 アルキルアミノであり、より好適には、 C_1-C_2 アルキルアミノである。

[0037] 「ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ」は、同一または異なる2個の上記 C_1-C_6 アルキルで置換されたアミノであり、例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ [例えば、N-メチル-N-(1-プロピル)アミノ]、メチルブチルアミノ [例えば、N-(1-ブチル)-N-メチルアミノ]、メチルペンチルアミノ、メチルヘキシルアミノ、ジエチルアミノ、エチルプロピルアミノ [例えば、N-エチル-N-(1-プロピル)アミノ]、エチルブチルアミノ、ジプロピルアミノ、プロピルブチルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、または、ジヘキシルアミノであり得、好適には、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノであり、より好適には、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノである。

[0038] 「(C_1-C_6 アルキル)カルボニル」は、1個の上記 C_1-C_6 アルキルで置換されたカルボニルであり、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、1-プロピルカルボニル、2-プロピルカルボニル、1-ブチルカルボニル、2-ブチルカルボニル、2-メチル-1-プロピルカルボニル、2-メチル-2-プロピルカルボニル、1-ペンチルカルボニル、2-ペンチルカルボニル、3-ペンチルカルボニル、2-メチル-2-ブチルカルボニル、3-メチル-2-ブチルカルボニル、1-ヘキシルカルボニル、2-ヘキシルカルボニル、3-ヘキシルカルボニル、2-メチル-1-ペンチルカルボニル、3-メチル-1-ペンチルカルボニル、2-エチル-1-ブチルカルボニル、2,2-ジメチル-1-ブチルカルボニル、または、2,3-ジメチル

ー 1ーブチルカルボニルであり得、好適には、(C₁ーC₄アルキル)カルボニルであり、より好適には、(C₁ーC₂アルキル)カルボニルである。

[0039] 「(C₁ーC₆アルコキシ)カルボニル」は、1個の上記C₁ーC₆アルコキシで置換されたカルボニルであり、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、1ープロポキシカルボニル、2ープロポキシカルボニル、1ーブトキシカルボニル、2ーブトキシカルボニル、2ーメチルー1ープロポキシカルボニル、2ーメチルー2ープロポキシカルボニル、1ーペンチルオキシカルボニル、2ーペンチルオキシカルボニル、3ーペンチルオキシカルボニル、2ーメチルー2ーブトキシカルボニル、3ーメチルー2ーブトキシカルボニル、1ーヘキシルオキシカルボニル、2ーヘキシルオキシカルボニル、3ーヘキシルオキシカルボニル、2ーメチルー1ーペンチルオキシカルボニル、3ーメチルー1ーペンチルオキシカルボニル、2ーエチルー1ーブトキシカルボニル、2,2ージメチルー1ーブトキシカルボニル、または、2,3ージメチルー1ーブトキシカルボニルであり得、好適には、(C₁ーC₄アルコキシ)カルボニルであり、より好適には、(C₁ーC₂アルコキシ)カルボニルである。

[0040] 「C₁ーC₆アルキレン」は、1乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン [ー(CH₂)₂ー]、メチルメチレン [ーCH(Me)ー]、トリメチレン [ー(CH₂)₃ー]、メチルエチレン [ーCH(Me)CH₂ーまたはーCH₂CH(Me)ー]、テトラメチレン [ー(CH₂)₄ー]、メチルトリメチレン [ーCH(Me)CH₂CH₂ー、ーCH₂CH(Me)CH₂ーまたはーCH₂CH₂CH(Me)ー]、ペンタメチレン [ー(CH₂)₅ー]、または、ヘキサメチレン [ー(CH₂)₆ー]であり得、好適には、C₁ーC₄アルキレンであり、より好適には、C₁ーC₂アルキレンである。

[0041] 「C₂ーC₆アルケニレン」は、2乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニレンであり、1個または2個以上の炭素ー炭素二重結合を有していてもよく、例えば、ビニレン [ーCH=CHー]、プロペニレン [アリレン；ーCH=CHー(CH₂)ーまたはー(CH₂)ーCH=CHー]、1ーメチルビニレン、2ー

メチルビニレン、ブテニレン、1-メチル-1-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、3-メチル-1-プロペニレン、ペンテニレン、または、ヘキセニレンであり得、好適には、 C_2-C_4 アルケニレンであり、より好適には、 C_2-C_3 アルケニレンである。

[0042] 「 C_2-C_6 アルキニレン」は、2乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニレンであり、1個または2個以上の炭素-炭素三重結合を有していてもよく、例えば、エチニレン $[-C\equiv C-]$ 、プロピニレン $[-C\equiv C-(CH_2)-$ または $-(CH_2)-C\equiv C-]$ 、ブチニレン、3-メチルプロピニレン、ペンチニレン、または、ヘキシニレンであり得、好適には、 C_2-C_4 アルキニレンであり、より好適には、 C_2-C_3 アルキニレンである。

[0043] 「 C_1-C_6 アルキルスルホニル」は、1個の上記 C_1-C_6 アルキルで置換されたスルホニル ($-SO_2-$) であり、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、1-プロパンスルホニル、2-プロパンスルホニル、1-ブタンスルホニル、2-ブタンスルホニル、2-メチル-1-プロパンスルホニル、2-メチル-2-プロパンスルホニル、1-ペンタンスルホニル、2-ペンタンスルホニル、3-ペンタンスルホニル、2-メチル-2-ブタンスルホニル、3-メチル-2-ブタンスルホニル、1-ヘキサンスルホニル、2-ヘキサンスルホニル、3-ヘキサンスルホニル、2-メチル-1-ペンタンスルホニル、3-メチル-1-ペンタンスルホニル、2-エチル-1-ブタンスルホニル、2,2-ジメチル-1-ブタンスルホニル、または、2,3-ジメチル-1-ブタンスルホニルであり得、好適には、 C_1-C_4 アルキルスルホニルであり、より好適には、 C_1-C_2 アルキルスルホニルである。本発明において、「アルキルスルホニル」は、「アルカンスルホニル」と同意義であり、例えば、メチルスルホニルは、メタンスルホニルと同意義である。

[0044] 「 C_3-C_{10} 環状炭化水素」は、3乃至10個の炭素原子を有する単環性もしくは二環性の環状炭化水素であり、 C_3-C_{10} 飽和環状炭化水素、 C_3-C_{10} 部分不飽和環状炭化水素、および、 C_6-C_{10} 芳香族炭化水素 (C_6-C_{10} アリール) を含む。 C_3-C_{10} 飽和環状炭化水素は、例えば、 C_3-C_{10} シクロアルキル (例

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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、または、シクロデシル)、ビシクロ[2, 2, 1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビシクロ[4, 2, 0]オクチル、ビシクロ[3, 2, 1]オクチル、ビシクロ[4, 3, 0]ノニル、ビシクロ[4, 2, 1]ノニル、ビシクロ[3, 3, 1]ノニル、ビシクロ[5, 3, 0]オクチル、または、ビシクロ[4, 4, 0]オクチル(パーヒドロナフチル)であり得る。 C_3-C_{10} 部分不飽和環状炭化水素は、上記 C_3-C_{10} 飽和環状炭化水素が部分的に酸化された基であり、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタンジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタンジエニル、シクロオクテニル、シクロオクタンジエニル、シクロオクタントリエニル、シクロノネニル、シクロデセニル、インダニル、または、インデニルであり得る。 C_6-C_{10} 芳香族炭化水素(C_6-C_{10} アリール)は、例えば、フェニル、または、ナフチルであり得る。 C_3-C_{10} 環状炭化水素は、好適には、 C_3-C_8 シクロアルキル、インダニル、または、 C_6-C_{10} アリールであり、より好適には、インダニル、または、 C_6-C_{10} アリールであり、さらに好適には、 C_6-C_{10} アリールであり、最も好適には、フェニルである。

[0045] 「3乃至10員ヘテロシクリル」は、窒素原子、酸素原子、および、硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有する単環性もしくは二環性の3乃至10員複素環であり、3乃至10員飽和ヘテロシクリル、3乃至10員部分不飽和ヘテロシクリル、および、5乃至10員芳香族ヘテロシクリルを含む。3乃至10員飽和ヘテロシクリルは、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、パーヒドロアゼピニル、ホモピペラジニル、ホモモルホリニル、または、デカヒドロキノリニルであり得る。3乃至10員部分不飽和ヘテロシクリルは、上記3乃至10員飽和ヘテロシクリルが部分的に酸化された基、または、下記5乃至10員芳

香族ヘテロシクリルが部分的に還元された基であり、例えば、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロキナゾリニル、または、テトラヒドロキナゾリニルであり得る。5乃至10員芳香族ヘテロシクリルは、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、アゼピニル、アゾシニル、アゾニニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、または、キナゾリニルであり得る。3乃至10員ヘテロシクリルは、好適には、5乃至6員飽和ヘテロシクリル、または、5乃至10員芳香族ヘテロシクリルであり、より好適には、5乃至6員芳香族ヘテロシクリルである。

[0046] 「9乃至10員含窒素ヘテロシクリル」は、上記3乃至10員ヘテロシクリルにおいて、少なくとも1個の窒素原子を含有する9乃至10員の基である。9乃至10員含窒素ヘテロシクリルは、好適には、9乃至10員含窒素部分不飽和ヘテロシクリル、および、9乃至10員含窒素芳香族ヘテロシクリルであり、より好適には、2,3-ジヒドロインドリル、1,2-ジヒドロベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロベンゾキサゾリル、インドリル、または、1H-インダゾリルである。

[0047] 「ハロゲンC₁-C₆アルキル」は、1乃至7個の下記ハロゲンで置換された上記C₁-C₆アルキルであり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2-フルオロエチル、2-bromoエチル、2-クロロエチル、2-ヨード

エチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、トリクロロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、5-フルオロペンチル、または、6-フルオロヘキシルであり得、好適には、ハロゲノC₁-C₄アルキルであり、より好適には、ハロゲノC₁-C₂アルキル（当該ハロゲノは、フルオロおよびクロロからなる群より選択される1乃至5個の基である）である。

[0048] 「ヒドロキシC₁-C₆アルキル」は、1個のヒドロキシで置換された上記C₁-C₆アルキルであり、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、または、ヒドロキシヘキシルであり得、好適には、ヒドロキシC₁-C₄アルキルであり、より好適には、ヒドロキシC₁-C₃アルキルである。

[0049] 「C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル」は、1個の上記C₁-C₆アルコキシで置換された上記C₁-C₆アルキルであり、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシブチル、メトキシペンチル、または、メトキシヘキシルであり得、好適には、C₁-C₄アルコキシC₁-C₄アルキルであり、より好適には、C₁-C₂アルコキシC₁-C₂アルキルである。

[0050] 「ハロゲノ(C₁-C₆アルコキシ)」は、1乃至7個の下記ハロゲノで置換された上記C₁-C₆アルコキシであり、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ヨードエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、3-クロロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、5-フルオロペンチルオキシ、または、6-フルオロヘキシルオキシであり得、好適には、ハロゲノ(C₁-C₄アルコキシ)であり、より好適には、ハロゲノ(C₁-C₂アルコキシ)（当該ハロゲノは、フルオロおよびクロロからなる群

より選択される 1 乃至 5 個の基である) である。

[0051] 「 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ」は、1 個の上記 C_3-C_8 シクロアルキルで置換されたヒドロキシであり、例えば、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、シクロヘプチルオキシ、または、シクロオクチルオキシであり得、好適には、 C_3-C_6 シクロアルキルオキシであり、より好適には、 C_3-C_4 シクロアルキルオキシである。

[0052] 「(C_1-C_6 アルキル)スルホニルオキシ」は、1 個の上記 C_1-C_6 アルキルスルホニルで置換されたヒドロキシであり、例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、1-プロパンスルホニルオキシ、2-プロパンスルホニルオキシ、1-ブタンスルホニルオキシ、2-ブタンスルホニルオキシ、2-メチル-1-プロパンスルホニルオキシ、2-メチル-2-プロパンスルホニルオキシ、1-ペンタンスルホニルオキシ、2-ペンタンスルホニルオキシ、3-ペンタンスルホニルオキシ、2-メチル-2-ブタンスルホニルオキシ、3-メチル-2-ブタンスルホニルオキシ、1-ヘキサンスルホニルオキシ、2-ヘキサンスルホニルオキシ、3-ヘキサンスルホニルオキシ、2-メチル-1-ペンタンスルホニルオキシ、3-メチル-1-ペンタンスルホニルオキシ、2-エチル-1-ブタンスルホニルオキシ、2,2-ジメチル-1-ブタンスルホニルオキシ、または、2,3-ジメチル-1-ブタンスルホニルオキシであり得、好適には、 C_1-C_4 アルキルスルホニルオキシであり、より好適には、 C_1-C_2 アルキルスルホニルオキシである。

[0053] 「 C_1-C_6 アルキルスルフィニル」は、1 個の上記 C_1-C_6 アルキルで置換されたスルフィニル ($-SO-$) であり、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、1-プロピルスルフィニル、2-プロピルスルフィニル、1-ブチルスルフィニル、2-ブチルスルフィニル、2-メチル-1-プロピルスルフィニル、2-メチル-2-プロピルスルフィニル、1-ペンチルスルフィニル、2-ペンチルスルフィニル、3-ペンチルスルフィニル、

2-メチル-2-ブチルスルフィニル、3-メチル-2-ブチルスルフィニル、1-ヘキシルスルフィニル、2-ヘキシルスルフィニル、3-ヘキシルスルフィニル、2-メチル-1-ペンチルスルフィニル、3-メチル-1-ペンチルスルフィニル、2-エチル-1-ブチルスルフィニル、2,2-ジメチル-1-ブチルスルフィニル、または、2,3-ジメチル-1-ブチルスルフィニルであり得、好適には、 C_1-C_4 アルキルスルフィニルであり、より好適には、 C_1-C_2 アルキルスルフィニルである。

[0054] 「(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ」は、1個の上記(C_1-C_6 アルキル)カルボニルで置換されたアミノであり、例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、1-プロピルカルボニルアミノ、2-プロピルカルボニルアミノ、1-ブチルカルボニルアミノ、2-ブチルカルボニルアミノ、2-メチル-1-プロピルカルボニルアミノ、2-メチル-2-プロピルカルボニルアミノ、1-ペンチルカルボニルアミノ、2-ペンチルカルボニルアミノ、3-ペンチルカルボニルアミノ、2-メチル-2-ブチルカルボニルアミノ、3-メチル-2-ブチルカルボニルアミノ、1-ヘキシルカルボニルアミノ、2-ヘキシルカルボニルアミノ、3-ヘキシルカルボニルアミノ、2-メチル-1-ペンチルカルボニルアミノ、3-メチル-1-ペンチルカルボニルアミノ、2-エチル-1-ブチルカルボニルアミノ、2,2-ジメチル-1-ブチルカルボニルアミノ、または、2,3-ジメチル-1-ブチルカルボニルアミノであり得、好適には、(C_1-C_4 アルキル)カルボニルアミノであり、より好適には、(C_1-C_2 アルキル)カルボニルアミノである。

[0055] 「(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル」は、1個の上記 C_1-C_6 アルキルアミノで置換されたカルボニルであり、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、1-プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニル、1-ブチルアミノカルボニル、2-ブチルアミノカルボニル、2-メチル-1-プロピルアミノカルボニル、2-メチル-2-プロピルアミノカルボニル、1-ペンチルアミノカルボニル、2-ペンチルアミノカルボニル、3-ペンチルアミノカルボニル、1-ヘキシルアミノカルボニル

ル、2-ヘキシルアミノカルボニル、または、3-ヘキシルアミノカルボニルであり得、好適には、(C₁-C₄アルキルアミノ)カルボニルであり、より好適には、(C₁-C₂アルキルアミノ)カルボニルである。

[0056] 「ジ(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル」は、1個の上記ジ(C₁-C₆アルキル)アミノで置換されたカルボニルであり、例えば、ジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル [例えば、N-メチル-N-(1-プロピル)アミノカルボニル]、メチルブチルアミノカルボニル [例えば、N-(1-ブチル)-N-メチルアミノカルボニル]、メチルペンチルアミノカルボニル、メチルヘキシルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、エチルプロピルアミノカルボニル [例えば、N-エチル-N-(1-プロピル)アミノカルボニル]、エチルブチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、プロピルブチルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、または、ジヘキシルアミノカルボニルであり得、好適には、ジ(C₁-C₄アルキル)アミノカルボニルであり、より好適には、ジ(C₁-C₂アルキル)アミノカルボニルである。

[0057] 「(C₁-C₆アルキルアミノ)スルホニル」は、1個の上記C₁-C₆アルキルアミノで置換されたスルホニル(-SO₂-)であり、例えば、(メチルアミノ)スルホニル、(エチルアミノ)スルホニル、(1-プロピルアミノ)スルホニル、(2-プロピルアミノ)スルホニル、(1-ブチルアミノ)スルホニル、(2-ブチルアミノ)スルホニル、(2-メチル-1-プロピルアミノ)スルホニル、(2-メチル-2-プロピルアミノ)スルホニル、(1-ペンチルアミノ)スルホニル、(2-ペンチルアミノ)スルホニル、(3-ペンチルアミノ)スルホニル、(1-ヘキシルアミノ)スルホニル、(2-ヘキシルアミノ)スルホニル、または、(3-ヘキシルアミノ)スルホニルであり得、好適には、(C₁-C₄アルキルアミノ)スルホニルであり、より好適には、(C₁-C₂アルキルアミノ)スルホニルである。

[0058] 「ジ(C₁-C₆アルキル)アミノスルホニル」は、1個の上記ジ(C₁-C₆アル

キル)アミノで置換されたスルホニル ($-SO_2-$) であり、例えば、(ジメチルアミノ)スルホニル、(メチルエチルアミノ)スルホニル、(メチルプロピルアミノ)スルホニル [例えば、[N-メチル-N-(1-プロピル)アミノ]スルホニル]、(メチルブチルアミノ)スルホニル [例えば、[N-(1-ブチル)-N-メチルアミノ]スルホニル]、(メチルペンチルアミノ)スルホニル、(メチルヘキシルアミノ)スルホニル、(ジエチルアミノ)スルホニル、(エチルプロピルアミノ)スルホニル [例えば、[N-エチル-N-(1-プロピル)アミノ]スルホニル]、(エチルブチルアミノ)スルホニル、(ジプロピルアミノ)スルホニル、(プロピルブチルアミノ)スルホニル、(ジブチルアミノ)スルホニル、(ジペンチルアミノ)スルホニル、または、(ジヘキシルアミノ)スルホニルであり得、好適には、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノスルホニルであり、より好適には、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノスルホニルである。

[0059] 「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、または、ヨードであり得、好適には、フルオロ、クロロ、または、ブロモであり、より好適には、フルオロ、または、クロロであり、最も好適には、フルオロである。

[0060] 「(C_1-C_6 アルキル)カルボニルオキシ」は、1個の上記(C_1-C_6 アルキル)カルボニルで置換されたヒドロキシであり、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、1-プロピルカルボニルオキシ、2-プロピルカルボニルオキシ、1-ブチルカルボニルオキシ、2-ブチルカルボニルオキシ、2-メチル-1-プロピルカルボニルオキシ、2-メチル-2-プロピルカルボニルオキシ、1-ペンチルカルボニルオキシ、2-ペンチルカルボニルオキシ、3-ペンチルカルボニルオキシ、2-メチル-2-ブチルカルボニルオキシ、3-メチル-2-ブチルカルボニルオキシ、1-ヘキシルカルボニルオキシ、2-ヘキシルカルボニルオキシ、3-ヘキシルカルボニルオキシ、2-メチル-1-ペンチルカルボニルオキシ、3-メチル-1-ペンチルカルボニルオキシ、2-エチル-1-ブチルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-1-ブチルカルボニルオキシ、または、2,3-ジメチル-1-ブチルカルボニルオキシであり得、好適には、(C_1-C_4 アルキル)カル

ボニルオキシであり、より好適には、(C₁–C₂アルキル)カルボニルオキシである。

[0061] 「(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルオキシ」は、1個の上記(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルで置換されたヒドロキシであり、例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、1-プロポキシカルボニルオキシ、2-プロポキシカルボニルオキシ、1-ブトキシカルボニルオキシ、2-ブトキシカルボニルオキシ、2-メチル-1-プロポキシカルボニルオキシ、2-メチル-2-プロポキシカルボニルオキシ、1-ペンチルオキシカルボニルオキシ、2-ペンチルオキシカルボニルオキシ、3-ペンチルオキシカルボニルオキシ、2-メチル-2-ブトキシカルボニルオキシ、3-メチル-2-ブトキシカルボニルオキシ、1-ヘキシルオキシカルボニルオキシ、2-ヘキシルオキシカルボニルオキシ、3-ヘキシルオキシカルボニルオキシ、2-メチル-1-ペンチルオキシカルボニルオキシ、3-メチル-1-ペンチルオキシカルボニルオキシ、2-エチル-1-ブトキシカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-1-ブトキシカルボニルオキシ、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシカルボニルオキシであり得、好適には、(C₁–C₄アルコキシ)カルボニルオキシであり、より好適には、(C₁–C₂アルコキシ)カルボニルオキシである。

[0062] 「(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニルオキシ」は、1個の上記(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニルで置換されたヒドロキシであり、例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、1-プロピルアミノカルボニルオキシ、2-プロピルアミノカルボニルオキシ、1-ブチルアミノカルボニルオキシ、2-ブチルアミノカルボニルオキシ、2-メチル-1-プロピルアミノカルボニルオキシ、2-メチル-2-プロピルアミノカルボニルオキシ、1-ペンチルアミノカルボニルオキシ、2-ペンチルアミノカルボニルオキシ、3-ペンチルアミノカルボニルオキシ、1-ヘキシルアミノカルボニルオキシ、2-ヘキシルアミノカルボニルオキシ、または、3-ヘキシルアミノカルボニルオキシであり得、好適には、(C₁–C₄アルキ

ルアミノ)カルボニルオキシであり、より好適には、(C_1 – C_2 アルキルアミノ)カルボニルオキシである。

[0063] 「ジ(C_1 – C_6 アルキル)アミノカルボニルオキシ」は、1個の上記ジ(C_1 – C_6 アルキル)アミノカルボニルで置換されたヒドロキシであり、例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、メチルエチルアミノカルボニルオキシ、メチルプロピルアミノカルボニルオキシ [例えば、N–メチル–N–(1–プロピル)アミノカルボニルオキシ]、メチルブチルアミノカルボニルオキシ [例えば、N–(1–ブチル)–N–メチルアミノカルボニルオキシ]、メチルペンチルアミノカルボニルオキシ、メチルヘキシルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ、エチルプロピルアミノカルボニルオキシ [例えば、N–エチル–N–(1–プロピル)アミノカルボニルオキシ]、エチルブチルアミノカルボニルオキシ、ジプロピルアミノカルボニルオキシ、プロピルブチルアミノカルボニルオキシ、ジブチルアミノカルボニルオキシ、ジペンチルアミノカルボニルオキシ、または、ジヘキシルアミノカルボニルオキシであり得、好適には、ジ(C_1 – C_4 アルキル)アミノカルボニルオキシであり、より好適には、ジ(C_1 – C_2 アルキル)アミノカルボニルオキシである。

[0064] 「(C_1 – C_6 アルコキシ)カルボニルアミノ」は、1個の上記(C_1 – C_6 アルコキシ)カルボニルで置換されたアミノであり、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、1–プロポキシカルボニルアミノ、2–プロポキシカルボニルアミノ、1–ブトキシカルボニルアミノ、2–ブトキシカルボニルアミノ、2–メチル–1–プロポキシカルボニルアミノ、2–メチル–2–プロポキシカルボニルアミノ、1–ペンチルオキシカルボニルアミノ、2–ペンチルオキシカルボニルアミノ、3–ペンチルオキシカルボニルアミノ、2–メチル–2–ブトキシカルボニルアミノ、3–メチル–2–ブトキシカルボニルアミノ、1–ヘキシルオキシカルボニルアミノ、2–ヘキシルオキシカルボニルアミノ、3–ヘキシルオキシカルボニルアミノ、2–メチル–1–ペンチルオキシカルボニルアミノ、3–メチル–1–ペンチルオキシカルボニルアミノ、2–エチル–1–ブトキシカルボニルアミノ

、2,2-ジメチル-1-ブトキシカルボニルアミノ、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシカルボニルアミノであり得、好適には、(C₁-C₄アルコキシ)カルボニルアミノであり、より好適には、(C₁-C₂アルコキシ)カルボニルアミノである。

[0065] 「(C₁-C₆アルキルアミノ)カルボニルアミノ」は、1個の上記(C₁-C₆アルキルアミノ)カルボニルで置換されたアミノであり、例えば、(メチルアミノ)カルボニルアミノ、(エチルアミノ)カルボニルアミノ、(1-プロピルアミノ)カルボニルアミノ、(2-プロピルアミノ)カルボニルアミノ、(1-ブチルアミノ)カルボニルアミノ、(2-ブチルアミノ)カルボニルアミノ、(2-メチル-1-プロピルアミノ)カルボニルアミノ、(2-メチル-2-プロピルアミノ)カルボニルアミノ、(1-ペンチルアミノ)カルボニルアミノ、(2-ペンチルアミノ)カルボニルアミノ、(3-ペンチルアミノ)カルボニルアミノ、(1-ヘキシルアミノ)カルボニルアミノ、(2-ヘキシルアミノ)カルボニルアミノ、または、(3-ヘキシルアミノ)カルボニルアミノであり得、好適には、(C₁-C₄アルキルアミノ)カルボニルアミノであり、より好適には、(C₁-C₂アルキルアミノ)カルボニルアミノである。

[0066] 「ジ(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニルアミノ」は、1個の上記ジ(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニルで置換されたアミノであり、例えば、(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ、(メチルエチルアミノ)カルボニルアミノ、(メチルプロピルアミノ)カルボニルアミノ [例えば、[N-メチル-N-(1-プロピル)アミノ]カルボニルアミノ]、(メチルブチルアミノ)カルボニルアミノ [例えば、[N-(1-ブチル)-N-メチルアミノ]カルボニルアミノ]、(メチルペンチルアミノ)カルボニルアミノ、(メチルヘキシルアミノ)カルボニルアミノ、(ジエチルアミノ)カルボニルアミノ、(エチルプロピルアミノ)カルボニルアミノ [例えば、[N-エチル-N-(1-プロピル)アミノ]カルボニルアミノ]、(エチルブチルアミノ)カルボニルアミノ、(ジプロピルアミノ)カルボニルアミノ、(プロピルブチルアミノ)カルボニルアミノ、(ジブチルアミノ)カルボニルアミノ、(ジペンチルアミノ)カルボニルアミノ、または、(ジ

ヘキシルアミノ)カルボニルアミノであり得、好適には、ジ(C₁–C₄アルキル)アミノカルボニルアミノであり、より好適には、ジ(C₁–C₂アルキル)アミノカルボニルアミノである。

[0067] 「(C₁–C₆アルコキシ)イミノ」は、酸素原子が1個の上記C₁–C₆アルキルで置換されたヒドロキシイミノ(=N–OH)であり、例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ、1–プロポキシイミノ、2–プロポキシイミノ、1–ブトキシイミノ、1–ペンチルオキシイミノ、または、1–ヘキシルオキシイミノであり得、好適には、(C₁–C₄アルコキシ)イミノであり、より好適には、(C₁–C₂アルコキシ)イミノである。

[0068] 「(C₁–C₆アルキル)スルホニルアミノ」は、1個の上記C₁–C₆アルキルスルホニルで置換されたアミノであり、例えば、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ、1–プロパンスルホニルアミノ、2–プロパンスルホニルアミノ、1–ブタンスルホニルアミノ、2–ブタンスルホニルアミノ、2–メチル–1–プロパンスルホニルアミノ、2–メチル–2–プロパンスルホニルアミノ、1–ペンタンスルホニルアミノ、2–ペンタンスルホニルアミノ、3–ペンタンスルホニルアミノ、2–メチル–2–ブタンスルホニルアミノ、3–メチル–2–ブタンスルホニルアミノ、1–ヘキサンスルホニルアミノ、2–ヘキサンスルホニルアミノ、3–ヘキサンスルホニルアミノ、2–メチル–1–ペンタンスルホニルアミノ、3–メチル–1–ペンタンスルホニルアミノ、2–エチル–1–ブタンスルホニルアミノ、2,2–ジメチル–1–ブタンスルホニルアミノ、または、2,3–ジメチル–1–ブタンスルホニルアミノであり得、好適には、(C₁–C₄アルキル)スルホニルアミノであり、より好適には、(C₁–C₂アルキル)スルホニルアミノである。

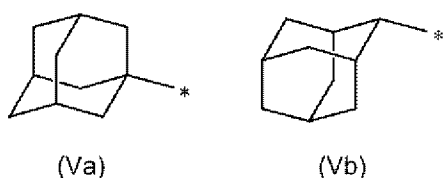
[0069] 「(C₁–C₆アルキルアミノ)スルホニルアミノ」は、1個の上記(C₁–C₆アルキルアミノ)スルホニルで置換されたアミノであり、例えば、(メチルアミノ)スルホニルアミノ、(エチルアミノ)スルホニルアミノ、(1–プロピルアミノ)スルホニルアミノ、(2–プロピルアミノ)スルホニルアミノ、(1–ブチルアミノ)スルホニルアミノ、(2–ブチルアミノ)スルホニルアミノ、(2

ーメチルー１－プロピルアミノ)スルホニルアミノ、(２－メチルー２－プロピルアミノ)スルホニルアミノ、(１－ペンチルアミノ)スルホニルアミノ、(２－ペンチルアミノ)スルホニルアミノ、(３－ペンチルアミノ)スルホニルアミノ、(１－ヘキシルアミノ)スルホニルアミノ、(２－ヘキシルアミノ)スルホニルアミノ、または、(３－ヘキシルアミノ)スルホニルアミノであり得、好適には、(C₁－C₄アルキルアミノ)スルホニルアミノであり、より好適には、(C₁－C₂アルキルアミノ)スルホニルアミノである。

[0070] 「ジ(C₁－C₆アルキル)アミノスルホニルアミノ」は、１個の上記ジ(C₁－C₆アルキル)アミノスルホニルで置換されたアミノであり、例えば、(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ、(メチルエチルアミノ)スルホニルアミノ、(メチルプロピルアミノ)スルホニルアミノ [例えば、[N－メチルーN－(１－プロピル)アミノ]スルホニルアミノ]、(メチルブチルアミノ)スルホニルアミノ [例えば、[N－(１－ブチル)－N－メチルアミノ]スルホニルアミノ]、(メチルペンチルアミノ)スルホニルアミノ、(メチルヘキシルアミノ)スルホニルアミノ、(ジエチルアミノ)スルホニルアミノ、(エチルプロピルアミノ)スルホニルアミノ [例えば、[N－エチルーN－(１－プロピル)アミノ]スルホニルアミノ]、(エチルブチルアミノ)スルホニルアミノ、(ジプロピルアミノ)スルホニルアミノ、(プロピルブチルアミノ)スルホニルアミノ、(ジブチルアミノ)スルホニルアミノ、(ジペンチルアミノ)スルホニルアミノ、または、(ジヘキシルアミノ)スルホニルアミノであり得、好適には、ジ(C₁－C₄アルキル)アミノスルホニルアミノであり、より好適には、ジ(C₁－C₂アルキル)アミノスルホニルアミノである。

[0071] 「アダマンチル」は、アダマンタン－１－イル [下記式 (Va)]、または、アダマンタン－２－イル [下記式 (Vb)]

[0072] [化10]



[0073] であり得、最も好適には、アダマンタン-2-イルである。

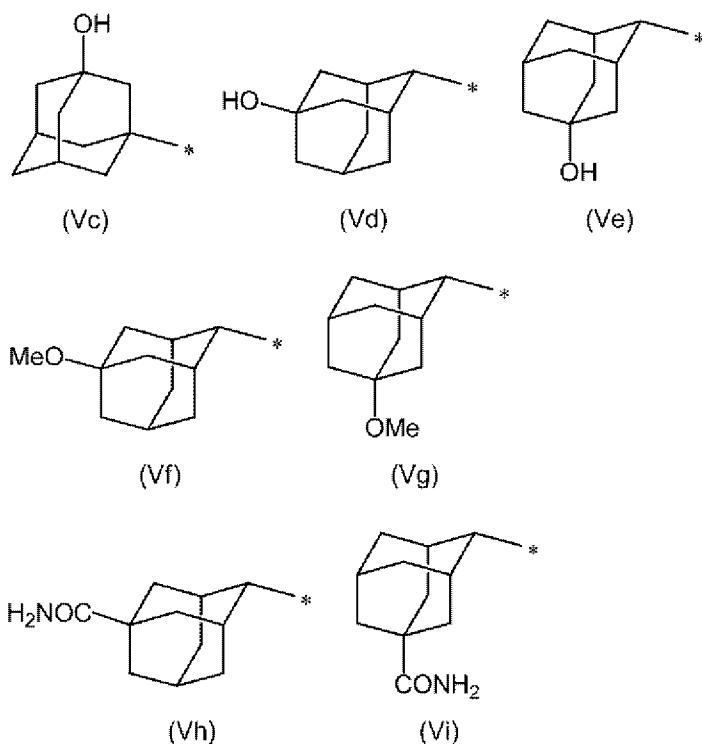
[0074] 「置換アダマンチル」の置換基は、好適には、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルオキシ、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルオキシ、カルバモイル、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル、または、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル(当該アルキルは、同一または異なる)であり、より好適には、ヒドロキシ、 C_1-C_2 アルコキシ、(C_1-C_2 アルキル)カルボニルオキシ、(C_1-C_2 アルコキシ)カルボニルオキシ、カルバモイル、(C_1-C_2 アルキルアミノ)カルボニル、または、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノカルボニル(当該アルキルは、同一または異なる)であり、さらに好適には、ヒドロキシ、メトキシ、または、カルバモイルであり、最も好適には、ヒドロキシである。

[0075] 置換されたアダマンタン-1-イルの置換基は、2から10位のそれぞれに、好適には、3または5位に、最も好適には、3位に置換することができる。置換されたアダマンタン-1-イルの置換基は、transまたはcis配置に置換することができる。置換されたアダマンタン-2-イルの置換基は、1および3から10位のそれぞれに、好適には、1、3、または、5位に、最も好適には、5位に置換することができる。置換されたアダマンタン-2-イルの置換基は、transまたはcis配置に、好適には、trans配置に置換することができる。

[0076] ヒドロキシで置換されたアダマンタン-1-イルは、好適には、3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル[下記式(Vc)]である。ヒドロキシで置換されたアダマンタン-2-イルは、好適には、trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル[下記式(Vd)]またはcis-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル[下記式(Ve)]であり、最も好適には、trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルである。メトキシで置換されたアダマンタン-2-イルは、好適には、trans-5-メトキシアダマンタン-2-イル[下記式(Vf)]またはcis-5-メトキシアダマンタン-2-イル[下記式(Vg)]であり、最も好適には、trans-5-メトキシアダマンタン-2-イルである。

カルバモイルで置換されたアダマンタン-2-イルは、好適には、trans-5-カルバモイルアダマンタン-2-イル〔下記式 (Vh) 〕またはcis-5-カルバモイルアダマンタン-2-イル〔下記式 (Vi) 〕であり、最も好適には、trans-5-カルバモイルアダマンタン-2-イルである。

[0077] [化11]



[0078] アダマンタンの化合物命名規則にしたがった名称は、トリシクロ〔3.3.1.1^{3,7}〕デカンである。

[0079] aおよびbは、独立して、0乃至5の整数であり、aおよびbの和は、0乃至5である。aおよびbは、より好適には、0乃至2の整数であり、さらに好適には、0または1である。dおよびeは、独立して、0または1である。

[0080] 化学構造式中で「*」の付された結合は、結合手を示す。Yは、A、B、D、A^a、A^b、B^a、または、D^aにいずれの位置で結合してもよく、X²、X^{2a}、または、X^{2b}は、A、A^a、または、A^bにいずれの位置で結合してもよく、R¹²またはR^{12a}は、B、D、B^a、または、D^aにいずれの位置で結合してもよい。

[0081] 一般式 (I) で表される化合物〔以下、化合物 (I) ともいう〕においてR¹

のアダマンチルの置換基が C_1-C_6 アルコキシである場合、化合物 (I) が哺乳動物の生体内に投与されたとき、代謝により C_1-C_6 アルコキシから C_1-C_6 アルキルが脱離してヒドロキシを生成することができる。化合物 (I) において R^1 のアダマンチルの置換基が、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルオキシまたは(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルオキシである場合、化合物 (I) が哺乳動物の生体内に投与されたとき、代謝（例えば、加水分解）により(C_1-C_6 アルキル)カルボニルオキシまたは(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルオキシから(C_1-C_6 アルキル)カルボニルまたは(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルがそれぞれ脱離してヒドロキシを生成することができる。

[0082] 本発明の化合物 (I) は、酸付加塩を形成することができ、これらの酸付加塩は、本発明に包含される。これらの酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、L-リンド酸、D-リンド酸、L-酒石酸、D-酒石酸、フタル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2,4-ジメチルベンゼンスルホン酸塩、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸塩、4-エチルベンゼンスルホン酸塩、または、ナフタレンスルホン酸塩であり得、最も好適には、フマル酸塩（特に、一フマル酸塩）である。本発明の一般式 (I) で表される化合物は、任意の割合の酸と酸付加塩を形成することができ、その各々の酸付加塩（例えば、1 酸塩、2 酸塩、1 / 2 酸塩）、または、それらの混合物は、本発明に包含される。

[0083] 本発明の化合物 (I) またはその薬理上許容される塩は、水和物または溶媒和物を形成することができ、その各々またはそれらの混合物は、本発明に包含される。

[0084] 本発明の化合物 (I) またはその薬理上許容される塩が少なくとも 1 個の不斉中心、軸不斉、炭素-炭素二重結合、アミジノ基等を有する場合、光学異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む）、幾何異性体、互変異性体、および、回轉異性体が存在し得、これらの異性体およびそれらの混

合物は、式 (I) のような単一の式で記載される。本発明は、これらの各異性体および任意の割合のそれらの混合物（ラセミ体を含む）を包含する。

[0085] 本発明の化合物 (I) またはその薬理上許容される塩は、それを構成する 1 個以上の原子が非天然の比率で同位体原子に置換された同位体化合物を形成することができる。同位体原子は、放射性または非放射性であり得、例えば、重水素 (^2H ; D)、トリチウム (^3H ; T)、炭素-14 (^{14}C)、ヨウ素-125 (^{125}I) などである。放射性または非放射性の同位体化合物は、疾患の治療または予防のための医薬、研究用試薬（例えば、アッセイ用試薬）、診断薬（例えば、画像診断薬）などとして使用され得る。本発明は、放射性または非放射性の同位体化合物を包含する。

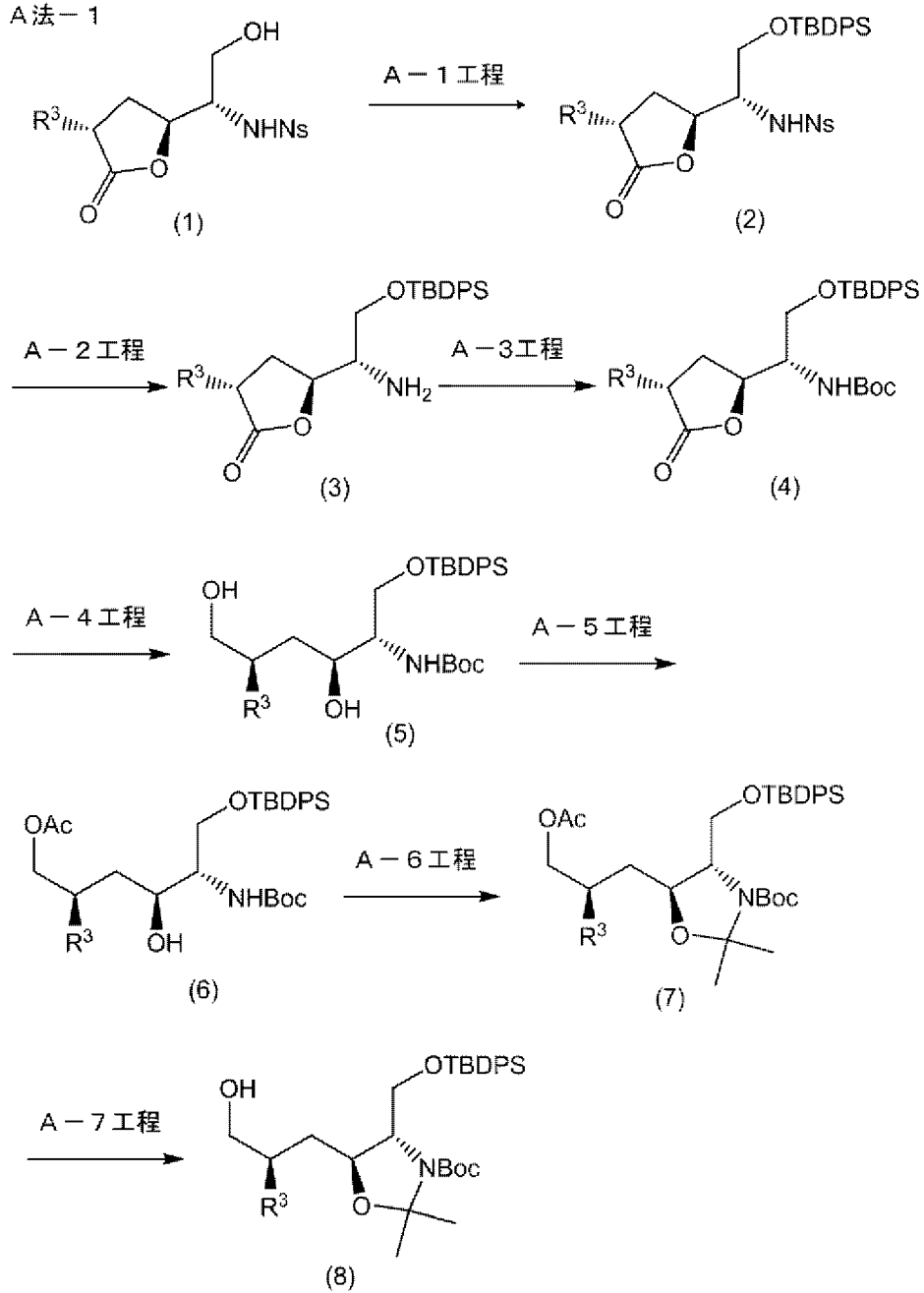
[0086] 本発明において、高血圧症は、通常知られている態様の高血圧症を包含し、例えば、本態性高血圧症；および、腎性高血圧症、内分泌性高血圧症、神経性高血圧症のような二次性高血圧症を含む。

[0087] 本発明の一般式 (I) を有する化合物は、以下の A 法（A 法-1、A 法-2、A 法-3、および、A 法-4）、または、B 法にしたがって製造することができる。

[0088]

[化12]

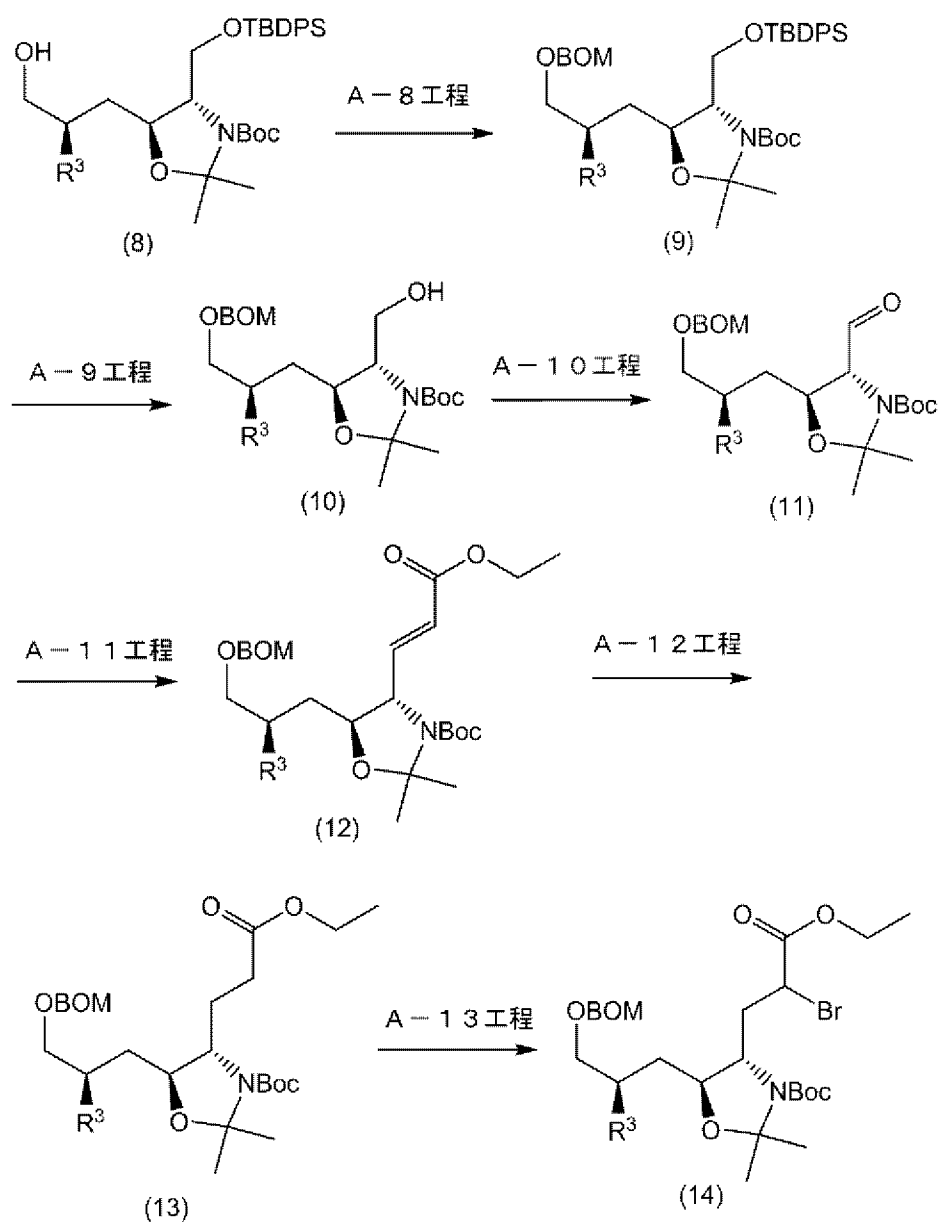
A法-1



[0089]

[化13]

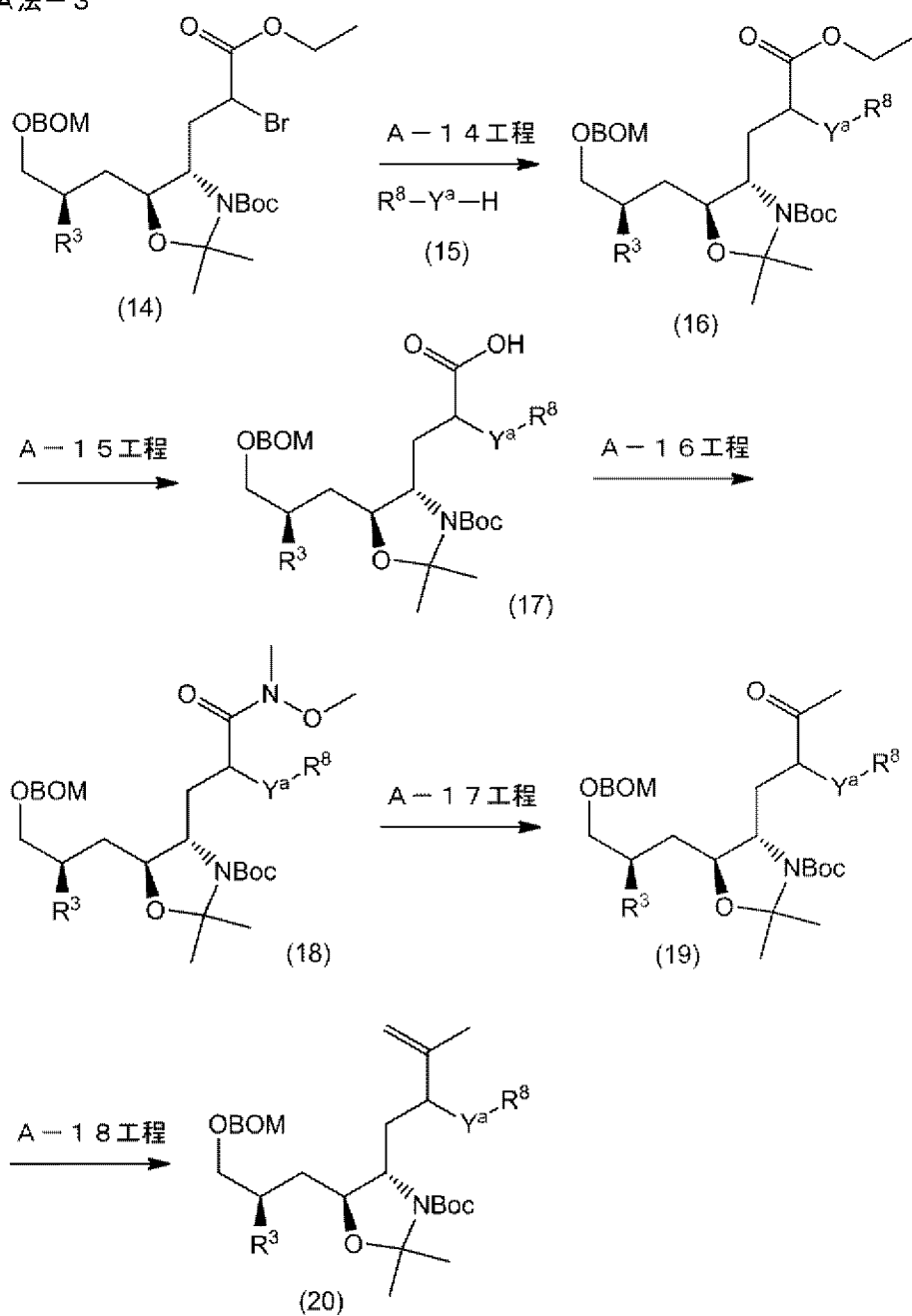
A法-2



[0090]

[化14]

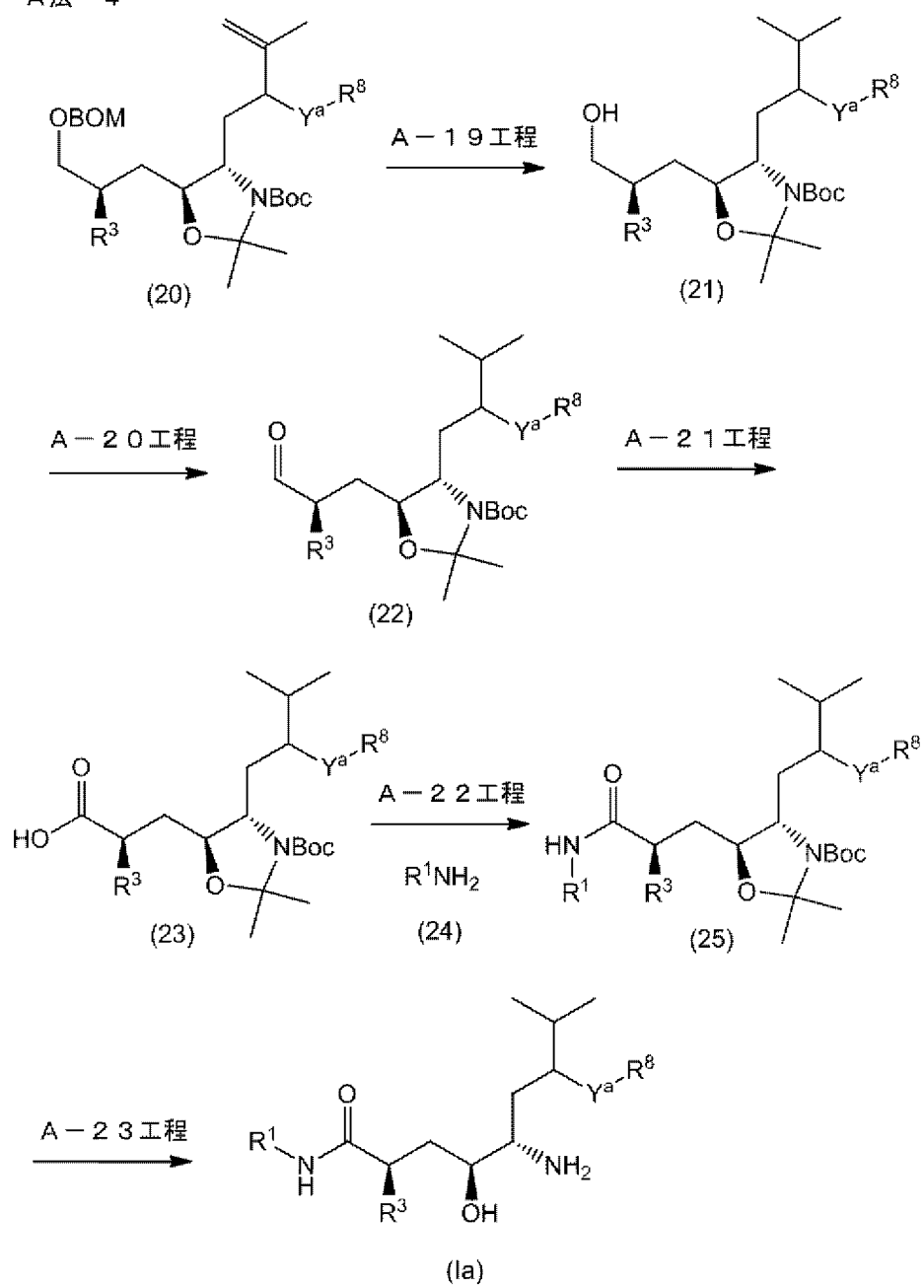
A法-3



[0091]

[化15]

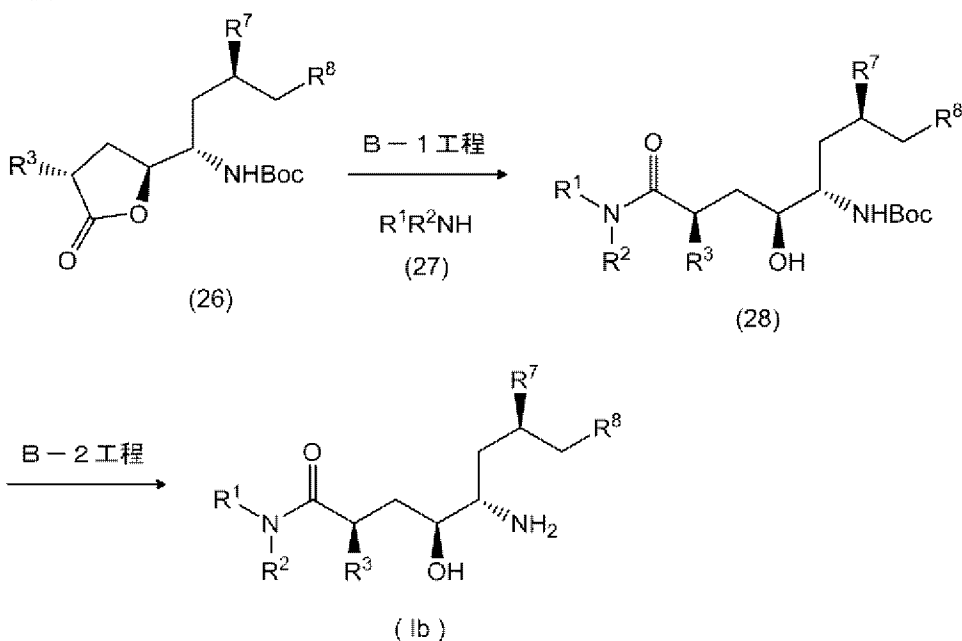
A法-4



[0092]

[化16]

B法



[0093] 上記A法またはB法の化合物の構造式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、および、 R^8 は、式(I)におけるものと同意義を示し、 Y^a は、Yにおける式-NH-、-NR⁹-[式中、 R^9 は、式(I)におけるものと同意義を示す]、-O-、もしくは、-S-で表される基を示し、Acは、アセチル基を示し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示し、BOMは、ベンジルオキシメチル基を示し、Nsは、o-ニトロベンゼンスルホニル基を示し、TBDPSは、tert-ブチルジフェニルシリル基を示す。

[0094] 下記A法またはB法の各工程の反応において、出発原料となる化合物が、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の目的の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて適宜、それらの基への保護基の導入および導入した保護基の除去を行ってもよい。そのような保護基は、通常用いられる保護基であれば特に限定はなく、例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.に記載された保護基であり得る。それらの保護基の導入および除去のための反応は、上記文献に記載された方法またはそれに準じた方法にしたがって行うことができる。

[0095] 下記A法またはB法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料を一部溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ヘキサン、ペンタン、石油エーテル、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルのようなエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸、プロピオン酸のようなカルボン酸類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミド、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H(1H)-ピリミジノン(DMPU)のようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；および、これらの混合物からなる。

[0096] 下記A法またはB法の各工程の反応において使用される酸は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記酸群より選択される。酸群は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸のような無機酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ペンタフルオロプロピオン酸のような有機酸、および、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機スルホン酸からなる。

[0097] 下記A法またはB法の各工程の反応において使用される塩基は、反応を阻

害しないものであれば特に限定はなく、下記塩基群より選択される。塩基群は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミドのようなリチウムアルキルアミド；リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミドのようなシリルアミド；n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；塩化メチルマグネシウム、臭化メチルマグネシウム、ヨウ化メチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウム、臭化イソプロピルマグネシウム、塩化イソブチルマグネシウムのようなハロゲン化アルキルマグネシウム；および、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミンからなる。

[0098] 下記A法またはB法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0099] 下記A法またはB法の各工程の反応において、反応終了後、各工程の目的化合物は、常法にしたがって反応混合物から単離される。目的化合物は、例えば、(i) 必要に応じて触媒等の不溶物を濾去し、(ii) 反応混合物に水および水と混和しない溶媒（例えば、塩化メチレン、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、(iii) 有機層を水洗して、無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤を用いて乾燥させ、(iv) 溶媒を留去することによって得られる。得られた目的化合物は、必要に応じ、常法（例えば、再結晶、再沈澱、または、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等）により、更に精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0100] 下記A法またはB法の各工程において、(R) または (S) -フェネチルアミンのような光学活性アミンを用いた分別再結晶、または、光学活性カラムを用いた分離により、光学異性体を分離、精製することができる。

[0101] 以下にA法またはB法の各工程の反応を説明する。

[0102] (A法)

A法は、化合物(I) に包含される化合物(Ia) を製造する方法である。

(A-1工程)

A-1工程は、化合物(1) をシリル化試薬および塩基で処理する工程である。化合物(1) は公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる（例えば、W02007/148775）。

[0103] 使用されるシリル化試薬は、例えば、クロロトリメチルシラン、クロロトリエチルシラン、*t*-ブチルジメチルクロロシラン、*t*-ブチルジフェニルクロロシランのようなクロロシラン類、または、トリメチルシリルトリフラート、トリエチルシリルトリフラート、*t*-ブチルジメチルシリルトリフラート、*t*-ブチルジフェニルシリルトリフラートのようなシリルトリフラート類であり得、好適には、クロロシラン類であり、より好適には、*t*-ブチルジフェニルクロロシランである。

[0104] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物、リチウムアルキル

アミド、シリルアミド、または、有機アミンであり、より好適には、有機アミンであり、最も好適には、イミダゾールである。

[0105] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、アミド類であり、最も好適には、N,N-ジメチルホルムアミドである。

[0106] 反応温度は、好適には、 -78 乃至 150°C であり、より好適には、 -10 乃至 50°C である。

[0107] 反応時間は、好適には、5分間乃至96時間であり、より好適には10分間乃至24時間である。

[0108] 上記では、ヒドロキシ基の保護基としてt-ブチルジフェニルシリル基が使用された例が示されているが、A-1工程で使用され得る保護基は、t-ブチルジフェニルシリル基に限定されず、ヒドロキシ基の保護基として有機合成化学の分野において周知の保護基を用いることができる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

（A-2工程）

A-2工程は、A-1工程で得られた化合物（2）を塩基の存在下にて、脱保護試薬で処理する工程である。

[0109] 使用される脱保護試薬は、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、n-プロピルアミン、n-ブチルアミン、ピロール、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ヒドラジン、N,N-ジメチルヒドラジンのような一級もしくは二級アミン類；または、メタンチオール、エタンチオール、n-プロパンチオール、n-ブタンチオール、チオフェノール、チオグリコール酸のようなチオール類であり得、好適には、チオール類であり、より好適には、チオフェノールである。

[0110] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルカリ金属アルコキ

シド、リチウムアルキルアミド、シリルアミド、アルキルリチウム、または、有機アミンであり、より好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、最も好適には、炭酸セシウムである。

[0111] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、ニトリル類、アミド類、または、これらの混合物であり、より好適には、ニトリル類またはアミド類であり、最も好適には、N,N-ジメチルホルムアミドである。本工程において、有機アミンを溶媒として用いることもできる。

[0112] 反応温度は、好適には、-78乃至200℃であり、より好適には、0乃至100℃である。

[0113] 反応時間は、好適には、5分間乃至96時間であり、より好適には、15分間乃至24時間である。

(A-3工程)

A-3工程は、A-2工程で得られた化合物(3)を塩基の存在下にて、ジ-tert-ブチルマジカーボネートと反応させる工程である。

[0114] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属水素化物、金属アルコキシド類、または、有機アミンであり、より好適には、アルカリ金属炭酸水素塩または有機アミンであり、最も好適には、炭酸水素ナトリウムである。

[0115] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、ニトリル類、アミド類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、ハロゲン化炭化水素類、または、エステル類と水との混合物であり、最も好適には、酢酸エチルと水との混合物である。本工程において、有機アミンを溶媒として用いることもできる。

[0116] 反応温度は、好適には、-78乃至150℃であり、より好適には、0乃至100℃である。

[0117] 反応時間は、好適には、5分間乃至96時間であり、より好適には、30分間乃至48時間である。

[0118] 上記では保護基としてtert-ブトキシカルボニル基が使用された例が示されているが、A-3工程において使用され得る保護基はtert-ブトキシカルボニル基に限定されず、アミノ基の保護基として有機合成化学の分野において周知の保護基を用いることができる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。好適な保護基は、例えば、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基のようなアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル基；メトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、アリル基、ベンジル基のような置換アルキル基；メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、o-ニトロベンゼンスルホニル基、o, p-ジニトロベンゼンスルホニル基のようなスルホニル基であり得、最も好適には、tert-ブトキシカルボニル基である。

(A-4工程)

A-4工程は、A-3工程で得られた化合物(4)を、還元剤にて処理する工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる（例えば、*Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.1073-1123）。

[0119] 使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリエトキシドアルミニウムリチウムのような水素化アルミニウムアルカリ金属類、または、水素化テルルナトリウムのようなヒドリド試薬であり得、好適には、水素化ホウ素化合物であり、より好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。本工程において、好適には、塩化カルシウムのような金属塩が上記還元剤と組み合わせて用いられる。

[0120] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ニトリル類、アルコール類

、アミド類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり、最も好適には、テトラヒドロフランおよびエタノールの混合物である。

[0121] 反応温度は、好適には、 -78 乃至 150°C であり、より好適には、 0 乃至 100°C である。

[0122] 反応時間は、好適には、 5 分間乃至 96 時間であり、より好適には、 30 分間乃至 48 時間である。

(A-5工程)

A-5工程は、A-4工程で得られた化合物(5)をビス(ジブチルクロロスズ(IV))オキシドの存在下にて、酢酸ビニルモノマーと反応させる工程である。

[0123] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0124] 反応温度は、好適には、 0 乃至 50°C であり、より好適には、 10 乃至 35°C である。

[0125] 反応時間は、好適には、 1 乃至 100 時間であり、より好適には、 24 乃至 48 時間である。

[0126] 上記では保護基としてアセチル基が使用された例が示されているが、A-5工程において使用され得る保護基はアセチル基に限定されず、ヒドロキシ基の保護基として有機合成化学の分野において周知の保護基を用いることができる(例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.)。

(A-6工程)

A-6工程は、A-5工程で得られた化合物(6)を酸の存在下にて、2,2-ジメトキシプロパンと反応させる工程である。

[0127] 使用される酸は、好適には、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、p-トルエンスルホン酸、または、カンファースルホン酸であり、より好適には、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体である。

[0128] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、ジクロロメタンである。

[0129] 反応温度は、好適には、 -30°C 乃至還流温度であり、より好適には、 0 乃至 30°C である。

[0130] 反応時間は、好適には、5分間乃至24時間であり、より好適には、10分間乃至6時間である。

[0131] 上記では保護基としてアセトナイド基が使用された例が示されているが、A-6工程において使用され得る保護基はアセトナイド基に限定されず、N, O-アセタール基として有機合成化学の分野において周知の保護基を用いることができる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

(A-7工程)

A-7工程は、A-6工程で得られた化合物(7)のアセチル基を塩基の存在下にて除去する工程である。

[0132] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、より好適には、炭酸カリウムである。上記塩基と組み合わせて使用される溶媒は、アルコール類であり、好適には、メタノールである。

[0133] 反応温度は、好適には、 10 乃至 50°C である。

[0134] 反応時間は、好適には、10分間乃至3時間である。

(A-8工程)

A-8工程は、A-7工程で得られた化合物(8)を塩基の存在下にて、ベンジルクロロメチルエーテルと反応させる工程である。

[0135] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物、リチウムアルキルアミド、シリルアミド、または、有機アミンであり、より好適には、有機アミンであり、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。

[0136] 本工程において、好適には、テトラブチルアンモニウムヨード、ヨウ化カリウムのようなヨウ素試薬が上記塩基と組み合わせて使用される。

[0137] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、ジクロロメタンである。

[0138] 反応温度は、好適には、 -20 乃至 100°C であり、より好適には、 0 乃至 50°C である。

[0139] 反応時間は、好適には、 5 分間乃至 24 時間であり、より好適には 10 分間乃至 12 時間である。

[0140] 上記では保護基としてベンジルオキシメチル基が使用された例が示されているが、A-8工程において使用され得る保護基はベンジルオキシメチル基に限定されず、ヒドロキシ基の保護基として有機合成化学の分野において周知の保護基を用いることができる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

(A-9工程)

A-9工程は、A-8工程で得られた化合物(9)の t -ブチルジフェニルシリル基を脱シリル化試薬を用いて除去する工程である。

[0141] 使用される脱シリル化試薬は、好適には、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化カリウムのようなフッ素試薬であり、より好適には、テトラブチルアンモニウムフルオリドである。

[0142] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0143] 反応温度は、好適には、 20 乃至 80°C である。

[0144] 反応時間は、好適には、 10 分間乃至 6 時間である。

(A-10工程)

A-10工程は、A-9工程で得られた化合物(10)を酸化剤にて処理する工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる（例えば、*Comprehensive Organic Transformations*

, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.1234-1250)。

[0145] 使用される酸化剤は、例えば、クロム酸類、D e s s - M a r t i n 試薬、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、または、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル系試薬であり得、好適には、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムである。

[0146] 上記酸化剤と組み合わせて使用される試薬は、ヒドロキシ基からホルミル基への酸化反応に用いられる試薬であれば特に限定はないが、例えば、再酸化剤としてのN-メチルモルホリンN-オキシド、または、脱水剤としてのモルキュラーシーブ4Aであり得る。

[0147] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、または、ニトリル類であり、より好適には、ハロゲン化炭化水素類、または、ニトリル類であり、最も好適には、ジクロロメタンである。

[0148] 反応温度は、好適には、-20℃乃至還流温度であり、より好適には、0乃至30℃である。

[0149] 反応時間は、好適には、5分間乃至6時間であり、より好適には、10分間乃至2時間である。

(A-11工程)

A-11工程は、A-10工程で得られた化合物(11)を塩基の存在下にて、W i t t i g 型の反応に付す工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.327-350)。

[0150] 使用される試薬は、例えば、ホスホニウム塩類、または、ジエチルホスホノ酢酸エチルのようなホスホネート類であり得、好適には、ホスホネート類であり、より好適には、ジエチルホスホノ酢酸エチルである。

[0151] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルカリ金属アルコキシド、シリルアミド類、ま

たは、有機アミンであり、より好適には、アルカリ金属水素化物、または、アルカリ金属アルコキシドであり、最も好適には、水素化ナトリウムである。

[0152] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、エーテル類であり、最も好適には、テトラヒドロフランである。

[0153] 反応温度は、好適には、 -78°C 乃至還流温度であり、より好適には、 -10 乃至 40°C である。

[0154] 反応時間は、好適には、5分間乃至24時間、より好適には、10分間乃至6時間である。

(A-12工程)

A-12工程は、A-11工程で得られた化合物(12)を、還元剤にて処理する工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.7-28)。

[0155] 使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類、または、水素化アルミニウムリチウムのような水素化アルミニウムアルカリ金属類であり得、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

[0156] 上記還元剤と組み合わせて使用される試薬は、共役還元で使用され得る試薬であれば特に限定はないが、例えば、塩化ニッケル(II)6水和物であり得る。

[0157] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり得、より好適には、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり、最も好適には、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物である。

[0158] 反応温度は、好適には、 -20 乃至 80°C であり、より好適には、 -10 乃至 40°C である。

[0159] 反応時間は、好適には、5分間乃至6時間であり、より好適には、10分間乃至1時間である。

(A-13工程)

A-13工程は、A-12工程で得られた化合物(13)を塩基の存在下にてシリル化試薬、次いでハロゲン化試薬で処理する工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.709-727)。

[0160] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アミド、または、シリルアミドであり、より好適には、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

[0161] 使用されるシリル化試薬は、例えば、クロロシラン類、または、シリルトリフラート類であり得、好適には、クロロシラン類であり、より好適には、クロロトリメチルシランである。

[0162] 使用されるハロゲン化試薬は、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、または、N-ヨードスクシンイミドであり得、好適には、N-ブロモスクシンイミドである。

[0163] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0164] 反応温度は、好適には、-100乃至30℃であり、より好適には、-78乃至0℃である。

[0165] 反応時間は、好適には、30分間乃至12時間であり、より好適には、1乃至6時間である。

(A-14工程)

A-14工程は、A-13工程で得られた化合物(14)を塩基の存在下にて、化合物(15)と反応させる工程である。化合物(15)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehen

sive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.779-784, p.890-897)。

[0166] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、または、有機アミンであり、より好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、最も好適には、炭酸セシウムである。

[0167] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、アミド類であり、最も好適には、N,N-ジメチルホルムアミドである。

[0168] 反応温度は、好適には、-20乃至100℃であり、より好適には、-10乃至40℃である。

[0169] 反応時間は、好適には、5分間乃至24時間であり、より好適には、10分間乃至12時間である。

(A-15工程)

A-15工程は、A-14工程で得られた化合物(16)を塩基の存在下にて、加水分解する工程である。

[0170] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物であり、より好適には、水酸化リチウムである。

[0171] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール、および、水の混合物である。

[0172] 反応温度は、好適には、20乃至80℃である。

[0173] 反応時間は、好適には、10分間乃至6時間である。

(A-16工程)

A-16工程は、A-15工程で得られた化合物(17)を縮合剤の存在下にて、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させる工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.1941-1949)。

[0174] 使用される縮合剤は、アミド化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、(i) ジエチルホスホリルシアニド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートのような5価有機リン縮合剤と上記塩基群より選択される塩基との組み合わせ；(ii) 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのようなカルボジイミド類；(iii) 上記カルボジイミド類と上記塩基群より選択される塩基との組み合わせ；(iv) 上記カルボジイミド類とN-ヒドロキシスクシンイミドのようなN-ヒドロキシ化合物との組み合わせ；または、(v) N,N'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類であり得、好適には、N,N'-カルボニルジイミダゾールである。

[0175] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、ニトリル類であり、最も好適には、アセトニトリルである。

[0176] 反応温度は、好適には、-20乃至80℃であり、より好適には、-10乃至40℃である。

[0177] 反応時間は、好適には、30分間乃至48時間であり、より好適には、1乃至24時間である。

(A-17工程)

A-17工程は、A-16工程で得られた化合物(18)を、グリニャール試薬と反応させる工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.1412-1418)。

[0178] 使用されるグリニャール試薬は、好適には、アルキルマグネシウムクロリド、または、アルキルマグネシウムブロミドであり、より好適には、アルキルマグネシウムブロミド(特に、メチルマグネシウムブロミド)である。

[0179] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0180] 反応温度は、好適には、 -100 乃至 30°C 、より好適には、 -70 乃至 0°C である。

[0181] 反応時間は、好適には、 30 分間乃至 24 時間であり、好適には、 1 乃至 6 時間である。

[0182] 上記ではアルキルマグネシウムハライドが使用された例が示されているが、 $A-17$ 工程において使用され得るグリニャール試薬はアルキルマグネシウムハライドに限定されず、市販のまたは調製されるその他のグリニャール試薬を使用することができる。

($A-18$ 工程)

$A-18$ 工程は、ホスホニウム塩を塩基で処理した後、 $A-17$ 工程で得られた化合物(19)と反応させる工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p. 327-350)。

[0183] 使用されるホスホニウム塩は、例えば、メチルトリフェニルホスホニウムハライドであり得、好適には、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドである。

[0184] 使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、アルカリ金属アルコキシド、または、シリルアミドであり、より好適には、アルカリ金属アルコキシドであり、最も好適には、カリウムtert-ブトキシドである。

[0185] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、芳香族炭化水素類であり、最も好適には、ベンゼンである。

[0186] 反応温度は、好適には、 -78°C 乃至還流温度であり、より好適には、 0 乃至 30°C である。

[0187] 反応時間は、好適には、15分間乃至24時間であり、より好適には、30分間乃至6時間である。

(A-19工程)

A-19工程は、A-18工程で得られた化合物(20)において、炭素-炭素二重結合の還元およびベンジルオキシメチル基の除去を行う工程である。

[0188] 本工程における還元反応は、好適には、接触還元法により行われる。接触還元法は、触媒の存在下、および、水素雰囲気下にて行われる。使用される触媒は、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-硫酸バリウムのようなパラジウム類；酸化白金、白金黒のような白金類；ロジウム-酸化アルミニウム、塩化ロジウム-トリフェニルホスフィンのようなロジウム類；または、ラネーニッケルのようなニッケル類であり得、好適には、パラジウム類であり、より好適には、水酸化パラジウム-炭素である。接触還元法における水素圧は、好適には、1乃至10気圧であり、より好適には、1気圧である。

[0189] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ニトリル類、アルコール類、アミド類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、エーテル類またはアルコール類であり、最も好適には、メタノールである。

[0190] 反応温度は、好適には、-20乃至200℃であり、より好適には、0乃至100℃である。

[0191] 反応時間は、好適には、5分間乃至96時間であり、より好適には、15分間乃至24時間である。

(A-20工程)

A-20工程は、A-19工程で得られた化合物(21)を酸化剤にて処理する工程である。

[0192] A-20工程は、A-10工程と同様の方法に従って行うことができる。

(A-21工程)

A-21工程は、A-20工程で得られた化合物(22)を酸化剤にて処理する工程である。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.1653-1655)。

[0193] 使用される酸化剤は、ホルミル基のカルボキシル基への酸化反応に用いられるものであれば特に限定はないが、例えば、亜塩素酸ナトリウムのような亜塩素酸金属塩と2-メチルー2-ブテンのような塩素補足剤との組み合わせであり得る。

[0194] 使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、水、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、tert-ブチルアルコール、水、または、これらの混合物である。

[0195] 反応温度は、好適には、0乃至60℃であり、より好適には、0乃至30℃である。

[0196] 反応時間は、好適には、30分間乃至24時間であり、より好適には、30分間乃至6時間である。

(A-22工程)

A-22工程は、A-21工程で得られた化合物(23)を縮合剤の存在下にて、化合物(24)と反応させる工程である。化合物(24)は公知であるかまたは公知の化合物から容易に得られる。本工程は、有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うこともできる(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p.1941-1949)。

[0197] 使用される縮合剤は、アミド化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、(i) ジエチルホスホリルシアニド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートのような5価有機リン縮合剤と上記塩基群より選択される塩基との組み合わせ；(ii) 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプ

ロピル)カルボジイミドのようなカルボジイミド類；(iii) 上記カルボジイミド類と上記塩基群より選択される塩基との組み合わせ；(iv) 上記カルボジイミド類とN-ヒドロキシスクシンイミドのようなN-ヒドロキシ化合物との組み合わせ；または、(v) N, N'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類であり得、好適には、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートとジイソプロピルエチルアミンとの組み合わせである。

[0198] 使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、または、アミド類であり、より好適には、アミド類であり、最も好適には、N, N-ジメチルホルムアミドである。

[0199] 反応温度は、好適には、-20乃至60℃であり、より好適には、-10乃至30℃である。

[0200] 反応時間は、好適には、15分間乃至24時間であり、より好適には、30分間乃至6時間である。

(A-23工程)

A-23工程は、A-22工程で得られた化合物(25)のアセトナイド基、および、tert-ブトキシカルボニル基を、酸の存在下にて除去する工程である。

[0201] 使用される酸は、好適には、塩酸である。

[0202] 使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好適には、メタノールである。

[0203] 反応温度は、好適には、0乃至60℃である。

[0204] 反応時間は、好適には、10分間乃至6時間である。

[0205] (B法)

B法は、化合物(I)に包含される化合物(Ib)を製造する方法である。

(B-1工程)

B-1工程は、化合物(26)を試薬の存在下にて、化合物(27)と反応させる工程である。化合物(26)および化合物(27)は、公知である

かまたは公知の化合物から容易に得られる（例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 2007年, 第50巻, p.4832-4844）。

[0206] 使用される試薬は、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのようなシアノ化合物；トリメチルアルミニウムのような有機アルミニウム化合物；臭化メチルマグネシウム、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウムのようなハロゲン化有機マグネシウム化合物；酢酸のような有機酸；または、2-ヒドロキシピリジンのような有機両性化合物であり得、好適には、有機両性化合物であり、最も好適には、2-ヒドロキシピリジンである。

[0207] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、または、これらの混合物である。本工程で使用される溶媒は、より好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンである。本工程は、過剰量の化合物（27）を用いて、溶媒不存在下にて行うこともできる。

[0208] 反応温度は、好適には、-78乃至200℃であり、より好適には、0乃至150℃である。

[0209] 反応時間は、好適には、5分間乃至96時間であり、より好適には、30分間乃至24時間である。

（B-2工程）

B-2工程は、化合物（28）のtert-ブトキシカルボニル基を酸の存在下にて除去する工程である。

[0210] 使用される酸は、好適には、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、または、p-トルエンスルホン酸であり得、より好適には、塩酸（特に、塩酸-1,4-ジオキサン）またはトリフルオロ酢酸であり、最も好適には、トリフルオロ酢酸である。

[0211] 使用される溶媒は、好適には、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、アルコール類、または、アミド類であり、より好適には、ハ

ロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

[0212] 反応温度は、好適には、 -78 乃至 150°C であり、より好適には、 -30 乃至 80°C であり、さらに好適には、 0 乃至 50°C である。

[0213] 反応時間は、好適には、 5 分間乃至 96 時間であり、より好適には、 5 分間乃至 12 時間である。

[0214] B-1工程において、アミノ基の保護基としてtert-ブトキシカルボニル基以外の保護基を用いた場合、B-2工程におけるそれらの保護基の除去は、一般に有機合成化学の分野において周知の方法にしたがって行うことができる（例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.）。

[0215] A法またはB法において、出発原料として化合物（1）または化合物（26）のラセミ体またはジアステレオマーを用いることにより、各種立体配置を有する化合物（I）を製造することができる。

[0216]

本発明の化合物（I）またはその薬理上許容される塩は、医薬として使用される場合には、それ自体（原末のまま）で投与することができ、あるいは、適宜の薬剤学的に許容される、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、もしくはシロップ剤等の製剤として経口的に、または、注射剤、坐剤、もしくは貼付剤等の製剤として非経口的に（好適には、経口的に）投与され得る。

[0217] これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、注射剤用溶剤、油脂性基剤、水溶性基剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

[0218] 賦形剤は、例えば、有機系賦形剤または無機系賦形剤であり得る。有機系賦形剤は、例えば、白糖、ブドウ糖のような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプンのようなデンプン誘導体；または、結晶セルロースのようなセルロース誘導体であり得る。

[0219] 結合剤は、例えば、上記の賦形剤、または、ゼラチンであり得る。

[0220] 崩壊剤は、例えば、上記の賦形剤、または、カルボキシメチルスターチナ

トリウムのような化学修飾されたデンプン誘導体であり得る。

[0221] 滑沢剤は、例えば、タルク；ビーズワックスのようなワックス類；または、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体であり得る。

[0222] 乳化剤は、例えば、ベントナイトのようなコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウムのような界面活性剤であり得る。

[0223] 安定剤は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類、または、チメロサルであり得る。

[0224] 矯味矯臭剤は、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、または、香料であり得る。

[0225] 希釈剤は、例えば、水、または、エタノールであり得る。

[0226] 注射剤用溶剤は、例えば、水、または、エタノールであり得る。

[0227] 油脂性基剤は、例えば、カカオ脂、ヤシ油、または、ツバキ油であり得る。

[0228] 水溶性基剤は、例えば、水、または、エタノールであり得る。

[0229] 本発明の有効成分である化合物（I）またはその薬理上許容される塩は、経口投与の場合には、1回当たり下限0.02 mg/kg（好適には、0.1 mg/kg）、上限100 mg/kg（好適には、10 mg/kg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.002 mg/kg（好適には、0.01 mg/kg）、上限10 mg/kg（好適には、1 mg/kg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、患者の症状、年齢等に応じて、投与され得る。

発明の効果

[0230] 本発明の一般式（I）を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、レニン阻害活性、溶解性、細胞膜透過性、経口吸収性、血中濃度、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティー、in vitro活性、in vivo活性、ex vivo活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、安全性（例えば、心毒性または肝毒性）等の点で優れた性質を有し、医薬〔特に、高血圧症の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬〕として有用である。

発明を実施するための形態

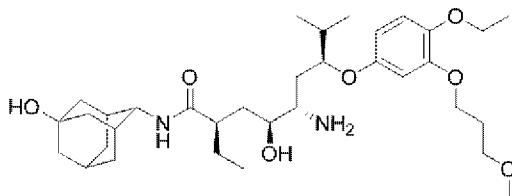
[0231] 以下、実施例、参考例、試験例、および、製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。以下の実施例において、記載された化合物名は、当該実施例で得られた化合物を示し、記載された化学構造式は、対応するフリー体化合物の化学構造を示す。例えば、実施例1において得られた化合物は、(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-7-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド フマル酸塩であり、実施例1に記載された化学構造式は、対応するフリー体化合物である(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-7-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミドの化学構造を示す。特にことわらない限り、実施例の化合物名におけるフマル酸塩は、一フマル酸塩を示す。

実施例

[0232] (実施例1)

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-7-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

[0233] [化17]



[0234] (1a) tert-ブチル {(1S)-2-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1-[(2S, 4R)-4-エチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル]エチル}カルバメート

W02007/148775に記載された方法にしたがって製造されたN-{(1S)-1-[(2S, 4R)-4-エチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル]-2-ヒドロキシメチル}-2-

ニトロベンゼンスルホンアミド (150 g、419 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (420 mL) へと溶解し、イミダゾール (42.7 g、627 mmol) とtert-ブチルジフェニルシリルクロリド (118 mL、460 mmol) を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応混合物へ水を加え、有機物をトルエンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0235] 得られた粗生成物をアセトニトリル (2000 mL) へと溶解し、チオフェノール (56 mL、545 mmol) と炭酸セシウム (157 g、482 mmol) を室温で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後にジクロロメタンを加え、反応混合物を濾過することで不溶物を濾別し、得られた濾液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=100：0-91：9, v/v) で粗く精製し、粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0236] 得られた粗生成物を酢酸エチル (1000 mL) と水 (1000 mL) の混合液へと溶解し、炭酸水素ナトリウム (42.3 g、503 mmol) とジ-tert-ブチルジカルボナート (110 g、504 mmol) を室温で順次反応混合物へ加え、反応混合物を室温で2時間激しく撹拌した。反応終了後、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=99：1-75：25, v/v) で精製し、標記目的化合物を薄黄色油状物質 (217 g、定量的) として得た。

^1H NMRスペクトル (CDCl_3 , 500MHz), δ : 7.64 (d, 4H, $J = 6.8$ Hz), 7.46-7.37 (m, 6H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.49 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 2.54 (tt, 1H, $J = 8.8, 4.2$ Hz), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1

.42 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.00 (t, 3H, J = 7.6 Hz)。

(1 b) 6-O-アセチル-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2,4,5-トリデオキシ-5-エチル-L-アラビノ-ヘキシトール

実施例 (1 a) で得られた tert-ブチル {(1S)-2-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1-[(2S,4R)-4-エチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル]エチル}カルバメート (217 g、419 mmol) をテトラヒドロフラン (750 mL) とエタノール (750 mL) の混合液へと溶解し、塩化カルシウム (93.0 g、838 mmol) と水素化ホウ素ナトリウム (63.4 g、1680 mmol) を 0°C で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、ゆっくりと 40°C まで昇温し、4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を 0°C へと冷却した後、反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルを用いて濾過をおこなうことで簡易的に精製をおこない、粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0237] 得られた粗生成物をテトラヒドロフラン (750 mL) と酢酸ビニルモノマー (750 mL) の混合液へと溶解し、ビス (ジブチルクロロスズ (IV)) オキシド (22.0 g、39.8 mmol) を室温で反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、40°C 以下で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=99：1-67：33, v/v) で精製し、標記目的化合物を黄色油状物質 (235 g、定量的) として得た。

¹H NMR スペクトル (CDCl₃, 400MHz), δ: 7.64 (dd, 4H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.47-7.37 (m, 6H), 5.16 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.11-4.01 (m, 3H), 3.82 (d, 2H, J = 3.9 Hz), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.42-1.33 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

(1c) tert-ブチル (4S, 5S)-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例(1b)で得られた6-O-アセチル-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2,4,5-トリデオキシ-5-エチル-L-アラビノ-ヘキシトール (235 g, 419 mmol) をジクロロメタン (1500 mL) へと溶解し、2,2-ジメトキシプロパン (258 mL, 2100 mmol) と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (5.3 mL, 42 mmol) を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃へと冷却した後、反応混合物へ飽和重曹水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0238] 得られた粗生成物をジクロロメタン (500 mL) とメタノール (1000 mL) の混合液へと溶解し、炭酸カリウム (116 g, 838 mmol) を室温で反応混合物へ加え、反応混合物を40℃で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を半分ほど減圧留去した後、反応混合物をセライトを用いて濾過することで不溶物を除き、濾液へ水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0239] 得られた粗生成物をジクロロメタン (1500 mL) へと溶解し、テトラブチルアンモニウムヨード (7.3 g, 20 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (173 mL, 990 mmol)、ベンジルクロロメチルエーテル (82 mL, 594 mmol) を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を還流下3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却した後、溶媒を半分ほど減圧留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を反応混合物へ加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝99：1-80：20，*v/v*）で精製し、標記目的化合物を淡褐色油状物質（235 g、収率88%）として得た。

¹H NMRスペクトル（CDCl₃，400MHz）， δ ：7.37-7.32（*m*，4H），7.32-7.26（*m*，1H），6.82-6.70（*m*，1H），5.99-5.82（*m*，1H），4.72（*s*，2H），4.57（*s*，2H），4.22-4.10（*m*，2H），4.05-3.85（*m*，2H），3.56-3.49（*m*，2H），1.79-1.32（*m*，23H），0.91（*t*，3H，*J* = 7.8 Hz）。

（1 d）*tert*-ブチル（4*S*,5*S*）-5-[(2*R*)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例（1 c）で得られた*tert*-ブチル（4*S*,5*S*）-5-[(2*R*)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-({[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（230 g、341 mmol）をテトラヒドロフラン（1500 mL）へと溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1mol/Lテトラヒドロフラン溶液、375 mL、375 mmol）を反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、55℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を半分ほど減圧留去し、反応混合物を0℃へと冷却した後、反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝19：1-1.5：1，*v/v*）で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質（126 g、収率84%）として得た。

¹H NMRスペクトル（CDCl₃，400MHz）， δ ：7.36-7.33（*m*，4H），7.33-7.27（*m*，1H），4.75（*s*，2H），4.59（*s*，2H），3.76-3.50（*m*，6H），1.79-1.53（*m*，7H），1.49（*s*，9H），1.46-1.39（*m*，4H），0.92（*t*，3H，*J* = 8.3 Hz）。

（1 e）*tert*-ブチル（4*S*,5*S*）-5-[(2*R*)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-[(1*E*)-3-エトキシ-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例（1 d）で得られたtert-ブチル（4S, 5S）-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（126 g、288 mmol）をジクロロメタン（1000 mL）へと溶解し、モルキュラーシーブ4A（140 g）、N-メチルモルホリン N-オキシド（47.2 g、403 mmol）、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（5.06 g、14.4 mmol）を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で40分間攪拌した。反応終了後、反応混合物をフロリジルを用いて濾過し、酢酸エチルで溶出した。得られた有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0240] ジエチルホスホノ酢酸エチル（77.4 g、345 mmol）をテトラヒドロフラン（1000 mL）に溶解し、水素化ナトリウム（約63%油性、11.1 g、292 mmol）を0℃で反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、30分間攪拌した後、上記で得られた粗生成物のテトラヒドロフラン（500 mL）溶液を反応混合物へと加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=99：1-75：25, v/v）で精製し、標記目的化合物を淡褐色油状物質（126 g、収率87%）として得た。

¹H NMRスペクトル（CDCl₃, 400MHz）, δ: 7.37-7.32 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.82-6.70 (m, 1H), 5.99-5.82 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 1.79-1.32 (m, 23H), 0.91 (t, 3H, J = 7.8 Hz)。

（1 f）tert-ブチル（4S, 5S）-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例 (1 e) で得られたtert-ブチル (4S, 5S)-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソプロポ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (126 g、250 mmol) をテトラヒドロフラン (450 mL) とメタノール (450 mL) の混合液へと溶解し、塩化ニッケル(II)6水和物 (11.9 g、49.9 mmol) と水素化ホウ素ナトリウム (28.3 g、749 mmol) を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で45分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃へと冷却した後、反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=99：1-75：25, v/v) で精製し、標記目的化合物を淡褐色油状物質 (116 g、収率92%) として得た。

¹H NMRスペクトル (CDCl₃, 400MHz), δ: 7.35-7.27 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.65-3.47 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.64-1.33 (m, 19H), 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

(1 g) tert-ブチル (4S, 5S)-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-{3-エトキシ-2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例 (1 f) で得られたtert-ブチル (4S, 5S)-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (96.0 g、189 mmol) をテトラヒドロフラン (960 mL) に溶解し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 mol/Lテトラヒドロフラン溶液、227 mL、227 mmol) を-78℃で30分間かけて反応混合物へ滴下して加え、反応混合物を-78℃で2時間攪拌した

後、トリメチルシリルクロリド (28.7 mL、227 mmol) を加え、反応混合物を -78°C で30分間攪拌し、その後 0°C まで昇温し30分間攪拌した。再び反応混合物を -30°C へと冷却した後、N-ブロモスクシンイミド (47.1 g、265 mmol) を加え、反応混合物を 0°C で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5, v/v) で簡易的に精製し、粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物をすぐに次の反応へと用いた。

- [0241] 得られた粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド (960 mL) へと溶解し、参考例1で製造した4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノール (32.5 g、151 mmol)、および、炭酸セシウム (94.0 g、289 mmol) を水浴中で順次反応混合物へ加え、反応混合物を室温下3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を 0°C に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 99 : 1-65 : 35, v/v) で精製し、標記目的化合物を淡黄色油状物質 (78.2 g、収率78%) として得た。
- ^1H NMRスペクトル (CDCl_3 , 400MHz), δ : 7.35-7.27 (m, 5H), 6.72 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.60-6.50 (m, 1H), 6.36-6.23 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58-4.56 (m, 2H), 4.25-4.13 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.32-2.15 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.54-1.41 (m, 14H), 1.40-1.31 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 3H), 0.87 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz)。

(1 h) tert-ブチル (4S, 5S)-5-[(2R)-2-[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブト-3-エン-1-イル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシ

レート

実施例（1 g）で得られたtert-ブチル（4S, 5S）-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-{3-エトキシ-2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（78.2 g、107 mmol）をテトラヒドロフラン（500 mL）、水（250 mL）、メタノール（125 mL）の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム水和物（8.97 g、214 mmol）を反応混合物へ加え、反応混合物を50℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、反応混合物へ0.5規定塩酸を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0242] 得られた粗生成物をアセトニトリル（500 mL）へと溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール（24.3 g、150 mmol）を0℃で反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、再び1,1'-カルボニルジイミダゾール（6.93 g、42.7 mmol）を室温で加え、反応混合物を3時間攪拌した。その後、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（41.7 g、427 mmol）を室温で反応混合物へ加え、反応混合物を40℃で3.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を半分ほど減圧留去し、1規定塩酸を反応混合物へ加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、シリカゲルを用いて濾過し、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0243] 得られた粗生成物をテトラヒドロフラン（850 mL）へと溶解し、メチルマグネシウムブロミド（1.12 mol/Lテトラヒドロフラン溶液、190 mL、213 mmol）を-78℃で反応混合物へ滴下して加え、反応混合物を2時間かけて0℃まで昇温しながら攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を反応混合物へ加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、シリカゲルを用いて濾過し、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これ以上の

精製を行わずに、粗生成物を次の反応へと用いた。

[0244] メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (191 g、534 mmol) をベンゼン (1250 mL) に溶解し、カリウムtert-ブトキシド (59.9 g、534 mmol) を室温で反応混合物へ加え、窒素雰囲気下、反応混合物を80℃で1.5時間攪拌した後、上記で得られた粗生成物のベンゼン (250 mL) 溶液を0℃で反応混合物へと加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣ヘジエチルエーテルを加え不溶物を濾別することで除き、再度溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=99：1-75：25, v/v) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (69.8 g、収率93%) として得た。¹H NMRスペクトル (CDCl₃, 400MHz), δ : 7.34-7.26 (m, 5H), 6.70 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.54-6.48 (m, 1H), 6.36-6.28 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.34-4.18 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 5H), 3.72-3.51 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.63-1.34 (m, 25H), 0.86 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

(1 i) tert-ブチル (4S, 5S)-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-5-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ブチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例 (1 h) で得られたtert-ブチル (4S, 5S)-5-[(2R)-2-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}ブチル]-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブト-3-エン-1-イル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (69.8 g、99.7 mmol) をメタノール (500 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、20%水酸化パラジウム-炭素 (23.3 g) を反応混合物へ加えた後、水素雰囲気下、反応混合物を45℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、反応混合物ヘジクロロメタンを加え、セライトを用いて濾過、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝95：5-65：35，*v/v*）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（39.6 g、収率68%）として得た。

¹H NMRスペクトル（CDCl₃，400MHz）， δ ：6.77（d，1H，*J*＝8.6 Hz），6.55-6.50（m，1H），6.40-6.31（m，1H），4.37-4.01（m，7H），3.77-3.46（m，5H），3.35（s，3H），2.13-2.04（m，3H），1.65-1.14（m，25H），0.95-0.79（m，9H）。

（1 j）(2R)-2-{[(4*S*, 5*S*)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチル}ブタン酸

実施例（1 i）で得られた*tert*-ブチル（4*S*, 5*S*）-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-5-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ブチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（8.99 g、15.5 mmol）をジクロロメタン（160 mL）へと溶解し、モルキュラーシーブ4A（7.76 g）、*N*-メチルモルホリン*N*-オキシド（2.53 g、21.6 mmol）、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（0.22 g、0.63 mmol）を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で50分間攪拌した。反応終了後、反応混合物をフロリジルを用いて濾過し、酢酸エチルで溶出した。得られた有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに、粗生成物をすぐに次の反応へと用いた。

[0245] 得られた粗生成物を*tert*-ブチルアルコール／テトラヒドロフラン／水（5/2/1，280 mL，*v/v/v*）の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン（16.7 mL，157 mmol）、リン酸二水素ナトリウム二水和物（12.3 g，78.7 mmol）、亜塩素酸ナトリウム（80%含有；8.89 g，78.6 mmol）を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃へ冷却した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、0.5規定塩酸、飽和食塩水で洗

浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=95：5-0：100, v/v）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（8.01 g、収率89%）として得た。

¹H NMRスペクトル（CDCl₃, 400MHz）, δ : 6.77(1H, d, J=9.0Hz), 6.56(1H, d, J=2.7Hz), 6.40-6.31(1H, m), 4.20-3.56(9H, m), 3.42(3H, s), 2.66-2.53(1H, m), 2.15-1.36(24H, m), 1.00-0.86(12H, m)。

(1 k) tert-ブチル (4*S*, 5*S*)-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-5-[(2*R*)-2-[(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)カルバモイル]ブチル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例 (1 j) で得られた(2*R*)-2-[(4*S*, 5*S*)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチル}ブタン酸 (7.60 g、13.0 mmol) を*N,N*-ジメチルホルムアミド (70 mL) へと溶解し、trans-4-アミノアダマンタン-1-オール (2.60 g、15.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (5.75 mL、32.5 mmol)、2-(1*H*-ベンゾリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (5.90 g、15.5 mmol) を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物へ水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、10%食塩水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=90：10-0：100, v/v）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（6.62 g、収率68%）として得た。

¹H NMRスペクトル（CDCl₃, 400MHz）, δ : 6.77(1H, d, J=8.8Hz), 6.56-6.53(1H, m), 6.41-6.33(1H, m), 5.93-5.84(1H, m), 4.14-3.98(8H, m), 3.60-3.56(2H, m), 3.35(3H, s), 2.24-2.18(1H, m), 2.16-1.32(37H, m), 0.94-

0.83(12H, m)。

(1 l) tert-ブチル (4S, 5S)-4-{(2S)-2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-5-{(2R)-2-[(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)カルバモイル]ブチル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例 (1 k) で得られたtert-ブチル (4S, 5S)-4-{2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-5-{(2R)-2-[(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)カルバモイル]ブチル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレートを高速液体クロマトグラフィー [カラム : ダイセル化学工業 (株) 製、CHIRALPAK IA ; サイズ : 内径 2 cm、長さ 25 cm ; 溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル=93/7, v/v] に付して 2 種のジアステレオマーを分離精製し、アモルファス状の高極性化合物 (第 2 ピーク) として標記目的化合物を得た。

^1H NMR スペクトル (CDCl_3 , 400MHz), δ : 6.78(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.57-6.54(1H, m), 6.39-6.32(1H, m), 5.93-5.87(1H, m), 4.14-3.98(8H, m), 3.59(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.36(3H, s), 2.26-1.37(38H, m), 0.94-0.83(12H, m)。マスマスペクトル (FAB⁺), m/z : 745((M+H)⁺)。

(1 m) (2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-7-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

実施例 (1 l) で得られたtert-ブチル (4S, 5S)-4-{(2S)-2-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-3-メチルブチル}-5-{(2R)-2-[(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)カルバモイル]ブチル}-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (890 mg、1.19 mmol) に5-10%塩酸-メタノール溶液 (45 mL) を加え、反応混合物を40℃以下で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃へ冷却した後、飽和重曹水溶液中へ加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル；ジクロロメタン：メタノール＝100：0-80：20，v/v）で精製し無色油状物質を得た後、メタノール（10 mL）に溶解し、無色油状物質に対して原料化合物と等しいモル数のフマル酸を加え反応混合物を10分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加えることで固化させ濾取することで、標記目的化合物を白色固体（673 mg、収率78%）として得た。

^1H NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz), δ : 7.73 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.68 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.51 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.00 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.59 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.08-1.40 (m, 22H), 1.36 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 0.98-0.90 (m, 9H).

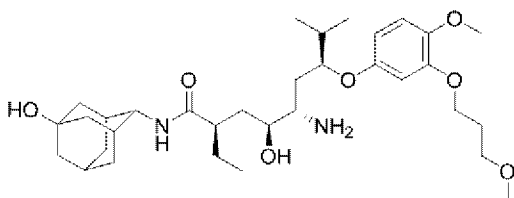
マスペクトル (ESI), m/z : 605((M+H) $^+$).

[0246] 上記実施例1に準じた方法にしたがって、以下の実施例化合物は製造された。

[0247] (実施例2)

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

[0248] [化18]



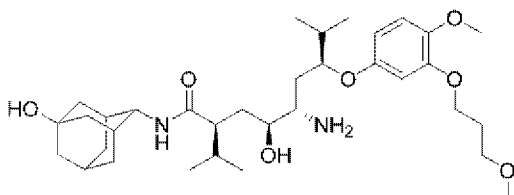
[0249] ^1H NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz), δ : 7.75(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.69(2H, s), 6.63(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.53(1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$), 4.37-4.33(1H, m), 4.09-4.03(2H, m), 3.39-3.88(1H, m), 3.79(3H, s), 3.59-3.53(3H, m), 3.35(3H, s), 3.19-3.14(1H, m), 2.63-2.59(1H, m), 2.11-1.36(23H, m), 0.97-0.91(9H, m)。

マスペクトル (FAB⁺) , m/z : 591((M+H)⁺)。

[0250] (実施例3)

(2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

[0251] [化19]



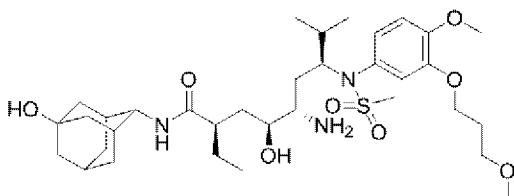
[0252] ¹H NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) , δ : 7.69(1H, d, J=7.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.9Hz), 6.69(2H, s), 6.63(1H, d, J=2.9Hz), 6.54(1H, dd, J=8.9Hz, 2.9Hz), 4.38-4.33(1H, m), 4.09-4.03(2H, m), 3.92-3.89(1H, m), 3.79(3H, s), 3.60-3.50(2H, m), 3.35(3H, s), 3.19-3.15(1H, m), 2.44-2.39(1H, m), 2.11-1.36(22H, m), 0.99-0.91(12H, m)。

マスペクトル (FAB⁺) , m/z : 604((M+H)⁺)。

[0253] (実施例4)

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-[[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル](メチルスルフォニル)アミノ]-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

[0254] [化20]



[0255] ¹H NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) , δ : 7.64 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 4.13-3.93 (m, 5H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.36-3.35 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.16-1.51 (m, 22H), 1.15 (d, 3H, J = 6.6

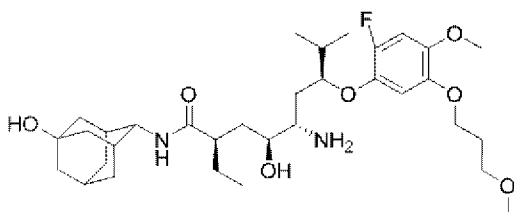
Hz), 0.95 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz)。

マスペクトル (ESI) , m/z : 668((M+H)⁺)。

[0256] (実施例 5)

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-7-[2-フルオロ-4-メトキシ-5-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

[0257] [化21]



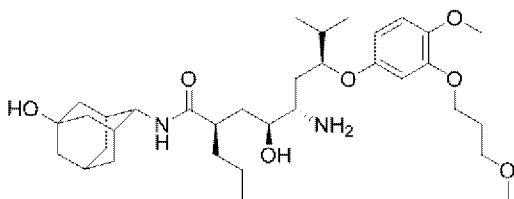
[0258] ¹H NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) , δ : 7.71(1H, d, J=7.4Hz), 6.83(1H, d, J=12.5Hz), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 6.69(2H, s), 4.28-4.24(1H, m), 4.10-4.00(2H, m), 3.89-3.85(1H, m), 3.79(3H, s), 3.65-3.56(2H, m), 3.35(3H, s), 3.29-3.25(1H, m), 2.66-2.56(1H, m), 2.09-1.36(23H, m), 0.99-0.91(9H, m)。

マスペクトル (FAB⁺) , m/z : 608((M+H)⁺)。

[0259] (実施例 6)

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチル-2-プロピルノナンアミド フマル酸塩

[0260] [化22]



[0261] ¹H NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz) , δ : 7.71 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.63 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.53 (dd, 1H, J= 8.6 Hz, 2.8 Hz), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.9

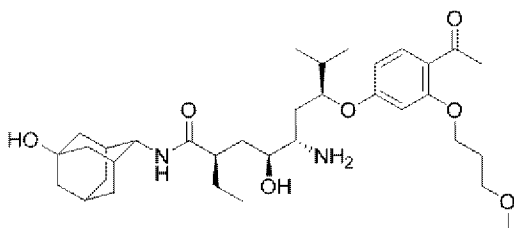
3-3.86 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.12-1.60 (m, 16H), 1.51-1.25 (m, 6H), 0.99-0.86 (m, 9H)。

マスペクトル (FAB⁺) , m/z : 605((M+H)⁺)。

[0262] (実施例 7)

(2R, 4S, 5S, 7S)-7-[4-アセチル-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

[0263] [化23]



[0264] ¹H NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz) , δ : 7.76-7.75 (m, 2H), 6.67-6.63 (m, 4H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.61 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 6H), 1.96-1.35 (m, 16H), 1.00 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.95-0.92 (m, 6H)。

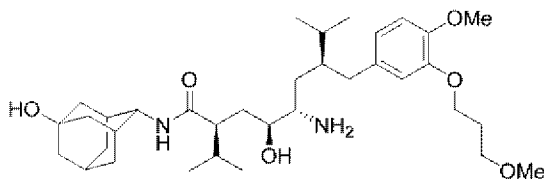
マスペクトル (ESI) , m/z : 603((M+H)⁺)。

[0265] (実施例 8)

(2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-8-メチルノナンアミド フマル酸塩

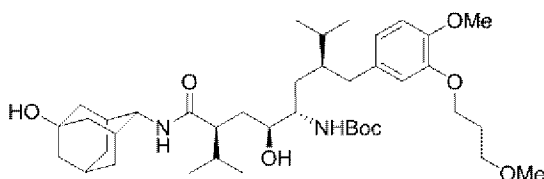
[0266]

[化24]



[0267] (8a) tert-ブチル - (2-ヒドロキシ-4- [(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) カルバモイル-1- {2- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] -3-メチルブチル} -5-メチルヘキシル] カーバメート

[0268] [化25]



[0269] J. Med. Chem., 2007, 50, 4832-4844に記載された方法にしたがって製造された(1S, 3S, 2'S, 4'S)- {1- (4-イソプロピル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)-3- [4-メトキシ-3- (4-メトキシブチル) -ベンジル] -4-メチルペンチル) -カルバミン酸 tert-ブチル エステル600mg (1.12mmol) のトリエチルアミン (1.20ml) 溶液に、trans-4-アミノアダマンタン-1-オール935mg (5.60mmol) および2-ヒドロキシピリジン32mg (0.336mmol) を加え、反応混合物を100℃にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、100℃にてさらに11時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1／10／1)により精製し、標記化合物440mg (収率：56%) を得た。

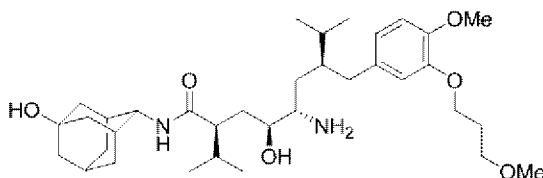
無色固体。

¹H NMRスペクトル (CDCl₃, 400MHz) , δ : 6.80-6.73 (m, 2H), 6.72-6.66 (

m, 1H), 5.89 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 9.00 Hz), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.58 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 5H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.79-1.18 (m, 24H), 0.94 (d, 3H, J = 6.65 Hz), 0.93 (d, 3H, J = 6.65 Hz), 0.83 (d, 6H, J = 7.04 Hz)。

(8b) (2S, 4S, 5S, 7S) - 5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) - 2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル] - 8-メチルノナンアミド フマル酸塩

[0270] [化26]



[0271] 実施例(8a)で得られたtert-ブチル - (2-ヒドロキシ-4-[(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) カルバモイル-1-{2-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-3-メチルブチル}-5-メチルヘキシル] カーバメート 440 mg (0.627 mmol) の塩化メチレン (4.00 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 2.00 ml (26.0 mmol) を加え、反応混合物を同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレン/メタノール (10/1, v/v) で抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=1/0-6/1)により精製した。得られた (2S, 4S, 5S, 7S) - 5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) - 2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル] - 8-メチルノナンアミド 297

mg (0.493 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、フマル酸 57 mg (0.493 mmol) を加え、反応混合物を室温にて5分間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、残渣に塩化メチレン (1 ml) を加え、さらにジエチルエーテル (10 ml) を加え、固体を濾取して、標記化合物 310 mg (収率: 80%) を得た。

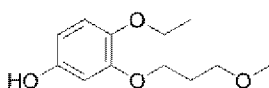
無色固体。

^1H NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz), δ : 7.66 (d, 1H, $J = 7.04$ Hz), 6.90–6.72 (m, 5H), 4.06 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.99–3.92 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.35 (s, 3H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.49–2.40 (m, 1H), 2.35–2.28 (m, 1H), 2.13–2.07 (m, 2H), 2.07–1.98 (m, 4H), 1.97–1.66 (m, 12H), 1.65–1.41 (m, 5H), 1.00–0.87 (m, 12H)。

マスペクトル (APCI⁺), m/z : 603 ((M+H)⁺)。

[0272] (参考例1) 4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノール

[0273] [化27]



[0274] (1a) 4-エトキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド

3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (100 g、724 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (400 mL) へと溶解し、炭酸カリウム (120 g、869 mmol) とヨウ化エチル (69.5 mL、869 mmol) を0℃で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却した後、2規定塩酸へ加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた固体を少量の酢酸エチルで洗浄することにより、標記目的化合物 (64.4 g、収率54%) を得た。

^1H NMRスペクトル (CDCl_3 , 400MHz), δ : 9.85(1H, s), 7.46–7.41(2H, m), 6.96(1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.78(1H, s), 4.23(2H, q, $J=7.1$ Hz), 1.51(3H, t,

J=7.1Hz)。

(1 b) 4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアルデヒド

参考例(1 a)で得られた4-エトキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド(72.5 g、436 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(500 mL)へと溶解し、炭酸カリウム(120 g、869 mmol)、1-クロロ3-メトキシプロパン(59 mL、654 mmol)、ヨウ化カリウム(36.2 g、218 mmol)を室温で順次反応混合物へ加え、反応混合物を窒素雰囲気下、90℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=85：15-50：50, v/v)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(98.8 g、収率95%)として得た。

^1H NMRスペクトル(CDCl_3 , 400MHz), δ : 9.82(1H, s), 7.43-7.40(2H, m), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 4.18-4.12(4H, m), 3.56(2H, t, J=6.0Hz), 3.34(3H, s), 2.12-2.06(2H, m), 1.47(3H, t, J=7.1Hz)。

(1 c) 4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノール

参考例(1 b)で得られた4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアルデヒド(40.0 g、168 mmol)をクロロホルム(600 mL)へと溶解し、m-クロロ過安息香酸(純度75%、57.9 g、252 mmol)を室温で反応混合物へ加え、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却した後、飽和重曹水-飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(1：1)を加え、有機物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水-飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(1：1)、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール(360 mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(180 mL、360 mmol)を反応混合物へ加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却した後、2規定塩酸を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物

を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝85：15-50：50，*v/v*）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（2.6.7 g、収率74%）として得た。

^1H NMRスペクトル（ CDCl_3 ，400MHz）， δ ：6.77(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.48(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.32(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 3.1Hz), 4.49(1H, s), 4.07(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.03-3.97(2H, m), 3.58(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.36(3H, s), 2.11-2.05(2H, m), 1.38(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0275] （試験例1）レニン活性阻害試験

ヒトレニンを293T細胞に一過性に発現させ、その培養上清を酵素源として用いた。調製した培養上清をトリプシン処理することによりヒトレニンを活性化した後、試験化合物を溶媒（例えば、DMSO等）に溶解した溶液、または、溶媒を最終濃度1容量%になるように添加し、さらに、蛍光標識合成レニン基質

(Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(dabcyl)-Arg)

を含む緩衝液（1mM EDTA, 100 mM Tris-HCl, pH7.4）を加え、37℃で90分間インキュベートした。インキュベーション終了後、蛍光（Ex: 340 nm, Em:492 nm）により生成したアンジオテンシンI濃度を測定した。試験化合物のヒトレニン活性阻害は、アンジオテンシンIの生成を50%抑制する各試験化合物の濃度である IC_{50} 値により評価した。

[0276] 結果を表1に示す。

[表1]

実施例化合物番号	IC_{50} (nM)
1	1.0
2	0.9
3	0.3

4	8.8
5	1.1
6	6.9
7	3.0
8	1.5

本発明の化合物は、優れたヒトレニン活性阻害を示し、高血圧症等の治療または予防のための医薬として有用である。

[0277] (試験例2) 血漿レニン活性 (PRA) 阻害試験

プールされたカニクイサル血漿あるいはヒト血漿に、試験化合物を溶媒 (例えば、DMSO等) に溶解した溶液、または、溶媒を最終濃度 1 容量%になるように添加し、添付文書に従い緩衝液を加え、37℃で1時間インキュベートして、試験化合物溶液を添加した反応液を反応液A、溶媒を添加した反応液を反応液Bとした。また、上記と同様に溶媒を添加して調製した反応液を4℃で1時間インキュベートして、反応液Cとした。それぞれの反応液中に存在するアンジオテンシンI濃度をラジオイムノアッセイ [レニン・リアビーズ (登録商標)、ヤマサ醤油] を用いて測定した。血漿レニン活性 (PRA) は、反応液AまたはB中のアンジオテンシンI濃度から反応液C中のアンジオテンシンI濃度を差し引いた値より、単位時間あたりに生成するアンジオテンシンI濃度として算出した。試験化合物の血漿レニン活性阻害は、PRAを50%抑制する各試験化合物の濃度であるIC₅₀値により評価した。

[0278] 本発明の化合物は、優れた血漿レニン活性阻害を示し、高血圧症等の治療または予防のための医薬として有用である。

[0279] (試験例3) カニクイサルにおけるex vivo血漿レニン活性 (PRA) 阻害試験

試験化合物の経口投与2日前より、毎日カニクイサルにフロセミド (5 mg/kg) を筋肉内投与し、レニン-アンジオテンシン系を亢進させた。試験当日は朝から絶食させた後、試験化合物の投与前、投与1、2、4、8、および、24時間後にEDTA・2Naを含有するチューブに血漿サンプルを採取した (投与8時間

後の採血終了後に給餌)。試験化合物は、1%メチルセルロースに懸濁し、強制経口投与した。得られた血漿を4℃または37℃でインキュベーションし、それぞれの反応液中に存在するアンジオテンシンI濃度をラジオイムノアッセイ(試験例2参照)を用いて測定した。

[0280] PRAは、37℃でインキュベーションした反応液中のアンジオテンシンI濃度から、4℃でインキュベーションした反応液中のアンジオテンシンI濃度を差し引いた値より、単位時間あたりに生成するアンジオテンシンI濃度として算出した。試験化合物のex vivo PRA阻害は、試験化合物の投与前のPRAに対する、各投与時間後でのPRAの変化率により評価した。

[0281] 本発明の化合物は、優れたex vivo PRA阻害作用および血漿中アンジオテンシンI濃度の低下作用を示すか、または、ex vivo PRA阻害作用および血漿中アンジオテンシンI濃度の低下作用における優れた持続性を示し、高血圧症等の治療または予防のための医薬として有用である。

[0282] (試験例4) カニクイサルにおける血圧降下試験

カニクイサルにテレメトリー送信機の埋め込み手術を行ない、術後1週間以上経過し、安定した血圧波形が得られるようになった動物を試験に使用した。試験化合物の経口投与3日前より、毎日カニクイサルにフロセミド(5 mg/kg)を筋肉内投与し、レニン-アンジオテンシン系を亢進させた。試験当日は朝から絶食させた後、試験化合物を投与し、投与8時間以降に給餌を行なった。試験化合物の投与1時間前から投与25時間後まで、データ取得・実時間解析システム(HEM 3.5, NOTOCORD SYSTEMS, USA)を用いて、テレメトリー方式による血圧信号を連続して測定した。血圧および心拍数の解析値は、5分おきに30秒間の血圧波形を取得し平均値を求め、更にその値の12個の平均値を算出し、1時間のデータとした。試験化合物は、1%メチルセルロースに懸濁して強制経口投与した。試験化合物の血圧降下は、試験化合物の投与前の平均血圧に対する、各投与時間後での平均血圧との差により評価した。

[0283] 本発明の化合物は、優れた血圧降下作用を示し、高血圧症等の治療または予防のための医薬として有用である。

[0284] (試験例5) ラットにおける心電図への影響評価

ラットにイナクチン(100 mg/kg)を腹腔内投与して麻酔し、右股静脈に試験化合物投与用のカテーテルを留置した。第II誘導により心電図を測定し、一定速度(1 mg/kg/min)で試験化合物を静脈内に持続投与した。試験化合物の投与前、および、投与開始1から30分後まで1分ごとに、心電図を感熱記録紙に記録した〔または、心電図データをSoftron ECG Processor (SBP2000, Softron, Japan)に送信して記録することもできる〕。試験化合物は、生理食塩液あるいは溶媒(例えば、DMSO等)を含む生理食塩液に溶解して静脈内投与した。試験化合物の心電図への影響は、試験化合物の投与前の心電図に対する、各投与時間後での心電図の変化により評価した。心電図の変化は、例えば、波形の高さ、幅、間隔など(特に、S波の下降度)の点から評価することができる。心電図の変化は、変化の程度に応じて、例えば、大きい、中程度である、小さい、または、ないと分類することができる。心電図の変化が小さいまたはない化合物が好適である。

[0285] 本発明の化合物は、心電図の変化の点において、医薬として優れた特性を有する。

[0286] (試験例6) 薬物動態試験

薬物動態試験は、薬物動力学の分野において周知の方法にしたがって行うことができる。

[0287] 試験化合物を1%メチルセルロース水溶液に溶解し、得られた溶液を一般に薬物動態試験に使用される動物(例えば、マウス、ラット、マーモセット、カニクイサル等)に対し、適当な範囲の用量(例えば、3 mg/kgから100 mg/kg)で経口投与した。また、試験化合物を生理的食塩水に溶解し、得られた溶液を一般に薬物動態試験に使用される動物(例えば、マウス、ラット、マーモセット、カニクイサル等)に対し、適当な範囲の用量(例えば、1 mg/kgから10 mg/kg)で静脈(例えば、尾静脈、橈側皮静脈、伏在静脈等)の内に投与した。投与から一定時間(例えば、0.08、0.25、0.5、1、2、4、6、8、または、24時間)の後に、適当な採血部位(例えば、頸静脈、眼窩静脈叢、

橈側皮静脈等）より血液を採取した。得られた血液を遠心分離して血漿試料を調製し、液体クロマトグラフィー質量分析計（LC/MS/MS）を用いた定量分析により、血漿試料中に含まれる試験化合物の濃度を測定した。

[0288] 試験化合物の薬物動態は、最高血漿中試験化合物濃度（ C_{max} ）、血漿中試験化合物濃度－時間曲線下面積（AUC）、全身クリアランス（CL）、および、絶対バイオアベイラビリティにより評価した。 C_{max} は、経口投与後の測定された血漿中試験化合物濃度の最高値を示す。AUCは、試験化合物を投与した時点から最後に血液を採取した時点までについて台形公式により算出した。CLは、薬物動態解析ソフトウェアWinNonLin（登録商標）を用いて算出した。絶対バイオアベイラビリティは、下記式

$$\left[\left(\text{経口投与後の AUC} / \text{投与量} \right) / \left(\text{静脈内投与後の AUC} / \text{投与量} \right) \right]$$

により算出した。

[0289] 本発明の化合物は、優れた薬物動態（ C_{max} 、AUC、CL、または、絶対バイオアベイラビリティ）を示し、医薬（特に、高血圧症の治療もしくは予防のための医薬）として有用である。

[0290] （製剤例1）錠剤

実施例の化合物（10mg）、コロイド性二酸化ケイ素（0.2mg）、ステアリン酸マグネシウム（5mg）、微結晶性セルロース（175mg）、デンプン（10mg）およびラクトース（98.8mg）を用いて、常法にしたがって、錠剤を製造する。得られた錠剤には、必要に応じて、コーティングを施すことができる。

[0291] （製剤例2）ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルに、粉末状の実施例の化合物（10mg）、ラクトース（150mg）、セルロース（50mg）、および、ステアリン酸マグネシウム（6mg）を充填して、ハードカプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

[0292] （製剤例3）ソフトカプセル剤

大豆油、オリーブ油のような消化性油状物、および、実施例の化合物の混合物を、10mgの活性成分を含有するように、ゼラチン中に注入して、ソフト

カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

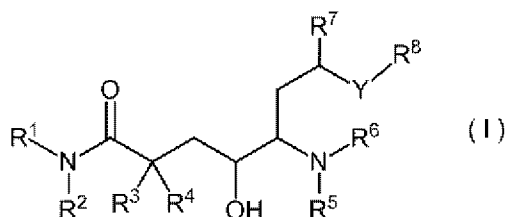
産業上の利用可能性

[0293] 本発明の一般式 (I) を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、レニン阻害活性、溶解性、細胞膜透過性、経口吸収性、血中濃度、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティ、*in vitro*活性、*in vivo*活性、*ex vivo*活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、安全性（例えば、心毒性または肝毒性）等の点で優れた性質を有し、医薬〔特に、高血圧症の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬〕として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、 R^1 は、アダマンチル基、または、置換アダマンチル基を示し、当該置換基は、置換基群 β から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^2 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、または、 C_3-C_8 シクロアルキル基を示し；

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、または、置換 C_1-C_6 アルキルチオ基を示し、 R^3 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^4 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、または、置換 C_1-C_6 アルキルチオ基を示し、 R^4 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、 R^3 および R^4 は、一緒となって、 C_1-C_5 アルキレン基または置換 C_1-C_5

アルキレン基を形成してもよく、当該アルキレン基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^5 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、または、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）を示し、 R^5 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^6 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、または、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）を示し、 R^6 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

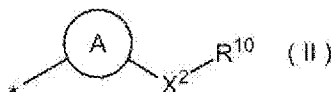
R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミル基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、置換(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、または、置換(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基を示し、 R^7 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至

3個の基を示し；

Yは、単結合、 C_1-C_6 アルキレン基、置換 C_1-C_6 アルキレン基、 C_2-C_6 アルケニレン基、置換 C_2-C_6 アルケニレン基、 C_2-C_6 アルキニレン基、置換 C_2-C_6 アルキニレン基、または、式 $-(CH_2)_a-X^1-(CH_2)_b-$ 〔式中、 X^1 は、式 $-NH-$ 、 $-NR^9-$ （式中、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキル基または（ C_1-C_6 アルキル）スルホニル基を示す）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ で表される基を示し、 a および b は、独立して0乃至5の整数を示し、 a および b の和は、0乃至5である〕で表される基を示し、Yにおける各基の置換基は、置換基群 γ から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^8 は、式（II）

〔化2〕



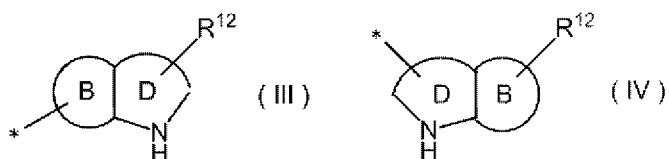
〔式中、Aは、 C_3-C_{10} 環状炭化水素基、置換 C_3-C_{10} 環状炭化水素基、3乃至10員ヘテロシクリル基、または、置換3乃至10員ヘテロシクリル基を示し、Aにおける各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

X^2 は、式、 $-NH-$ 、 $-NR^{11}-$ （式中、 R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル基を示す）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)-$ もしくは $-C(=O)NH-$ で表される基を示し、

R^{10} は、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、または、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基を示し、 R^{10} における各基の置換基は、置換基群 δ から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す〕で表される基、または、

式 (III) もしくは (IV)

[化3]



[式中、BおよびDは、それぞれ5乃至6員の単環性環状基を示し、BおよびDは、縮環して一緒となって、9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基、または、置換9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基を示し、当該含窒素ヘテロシクリル基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

R^{12} は、 R^{10} と同意義を示す]で表される基を示し；

置換基群 α は、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、(C_1-C_6 アルキル)スルホニルオキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基(当該アルキル基は、同一または異なる)、ホルミルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、ホルミル基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、カルボキシル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基(当該アルキル基は、同一または異なる)、アミノスルホニル基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)スルホニル基、および、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニル基(当該アルキル基は、同一または異なる)、シアノ基、ニトロ基、ハロゲノ基、および、オキソ基からなる群を示し；

置換基群 β は、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基

、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルオキシ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルオキシ基、アミノカルボニルオキシ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルオキシ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルオキシ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、カルバモイル基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、および、ハロゲノ基からなる群を示し；

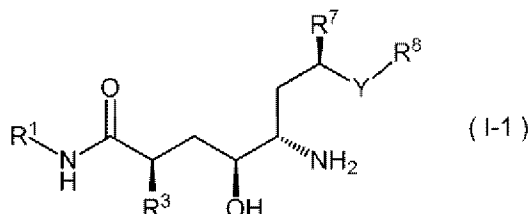
置換基群 γ は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、および、(C_1-C_6 アルコキシ)イミノ基からなる群を示し；

置換基群 δ は、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)スルホニルアミノ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノスルホニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、および、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）からなる群を示す。]

で表される化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項2] 請求項1において、一般式 (I-1)

[化4]



[式中、 R^1 は、アダマンチル基、または、置換アダマンチル基を示し、当該置換基は、置換基群 β から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、または、置換 C_1-C_6 アルキルチオ基を示し、 R^3 における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し；

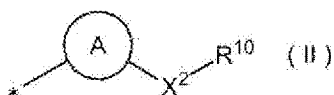
R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、置換 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基 (当該アルキル基は、同一または異なる)、置換ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基 (当該アルキル基は、同一または異なる)、ホルミル基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、置換(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、または、置換(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基を示し、 R^7 における

各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基を示し；

Y は、単結合、 C_1-C_6 アルキレン基、置換 C_1-C_6 アルキレン基、 C_2-C_6 アルケニレン基、置換 C_2-C_6 アルケニレン基、 C_2-C_6 アルキニレン基、置換 C_2-C_6 アルキニレン基、または、式 $-(CH_2)_a-X^1-(CH_2)_b-$ [式中、 X^1 は、式 $-NH-$ 、 $-NR^9-$ (式中、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキル基または $(C_1-C_6$ アルキル)スルホニル基を示す)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ もしくは $-SO_2-$ で表される基を示し、 a および b は、独立して 0 乃至 5 の整数を示し、 a および b の和は、0 乃至 5 である] で表される基を示し、Y における各基の置換基は、置換基群 γ から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基を示し；

R^8 は、式 (II)

[化5]



[式中、A は、 C_3-C_{10} 環状炭化水素基、置換 C_3-C_{10} 環状炭化水素基、3 乃至 10 員ヘテロシクリル基、または、置換 3 乃至 10 員ヘテロシクリル基を示し、A における各基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基を示し、

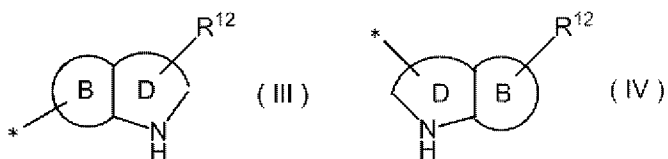
X^2 は、式、 $-NH-$ 、 $-NR^{11}-$ (式中、 R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル基を示す)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=O)-$ もしくは $-C(=O)NH-$ で表される基を示し、

R^{10} は、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、置換 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、または、置換 C_3-C_8 シクロアルキル基を示し、 R^{10} における各基の置換基は、置換基群 δ から選択される同一または異なる 1 乃至 3 個の基を示す] で

表される基、または、

式 (III) もしくは (IV)

[化6]



[式中、BおよびDは、それぞれ5乃至6員の単環性環状基を示し、BおよびDは、縮環して一緒となって、9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基、または、置換9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基を示し、当該含窒素ヘテロシクリル基の置換基は、置換基群 α から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

R¹²は、R¹⁰と同意義を示す]で表される基を示し；

置換基群 α は、C₁–C₆アルキル基、ハロゲンC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシC₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、ハロゲンC₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₈シクロアルキルオキシ基、(C₁–C₆アルキル)スルホニルオキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、C₁–C₆アルキルスルフィニル基、C₁–C₆アルキルスルホニル基、アミノ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミルアミノ基、(C₁–C₆アルキル)カルボニルアミノ基、ホルミル基、(C₁–C₆アルキル)カルボニル基、カルボキシ基、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノスルホニル基、(C₁–C₆アルキルアミノ)スルホニル基、および、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノスルホニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン基、および、オキシ基からなる群を示し；

置換基群 β は、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルオキシ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルオキシ基、アミノカルボニルオキシ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルオキシ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルオキシ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、ホルミルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、カルバモイル基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、および、ハロゲノ基からなる群を示し；

置換基群 γ は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、および、(C_1-C_6 アルコキシ)イミノ基からなる群を示し；

置換基群 δ は、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C_1-C_6 アルキル)カルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)スルホニルアミノ基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルアミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、アミノスルホニルアミノ基、(C_1-C_6 アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、および、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノスルホニルアミノ基（

当該アルキル基は、同一または異なる）からなる群を示す。]

で表される化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項3]

R^1 が、アダマンタン-2-イル基、または、置換アダマンタン-2-イル基（当該置換基は、置換基群 β 1から選択される1個の基を示す）であり、

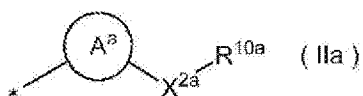
R^3 が、水素原子、または、 C_1-C_6 アルキル基であり；

R^7 が、 C_1-C_6 アルキル基、または、 C_3-C_8 シクロアルキル基であり；

Y が、 C_1-C_2 アルキレン基、または、式 $-(CH_2)_d-X^{1a}-(CH_2)_e-$ [式中、 X^{1a} は、式 $-NH-$ 、 $-NR^{9a}-$ （式中、 R^{9a} は、 C_1-C_2 アルキル基、または、 (C_1-C_2) アルキル）スルホニル基を示す）、もしくは、 $-O-$ で表される基を示し、 d および e は、独立して0または1を示す]で表される基であり；

R^8 が、式 (IIa)

[化7]



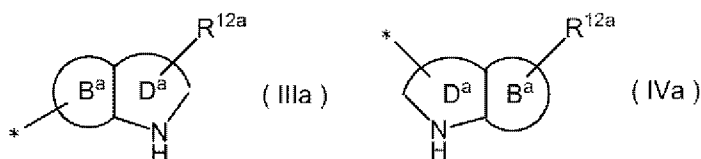
[式中、 A^a は、置換 C_6-C_{10} アリール基、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基を示し、 A^a における各基の置換基は、置換基群 α 1から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示し、

X^{2a} は、式 $-O-$ で表される基を示し、

R^{10a} は、 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_1-C_6 アルキル基、置換 C_2-C_6 アルケニル基、または、置換 C_2-C_6 アルキニル基を示し、 R^{10a} における各基の置換基は、置換基群 δ 1から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す]で表される基、または、

式 (IIIa) もしくは (IVa)

[化8]



[式中、B^aおよびD^aは、それぞれ5乃至6員の単環性環状基を示し、B^aおよびD^aは、縮環して一緒となって、置換9乃至10員含窒素ヘテロシクリル基（当該置換基は、置換基群α1から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す）を示し、

R^{12a}は、R^{10a}と同意義を示す]で表される基であり；

置換基群α1は、C₁–C₆アルキル基、ハロゲノC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシC₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシC₁–C₆アルキル基、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、ハロゲノC₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₈シクロアルキルオキシ基、(C₁–C₆アルキル)スルホニルオキシ基、メルカプト基、C₁–C₆アルキルチオ基、C₁–C₆アルキルスルフィニル基、C₁–C₆アルキルスルホニル基、アミノ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C₁–C₆アルキル)カルボニル基、カルバモイル基、(C₁–C₆アルキルアミノ)カルボニル基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）、シアノ基、ハロゲノ基、および、オキソ基からなる群を示し；

置換基群β1は、ヒドロキシ基、C₁–C₂アルコキシ基、(C₁–C₂アルキル)カルボニルオキシ基、(C₁–C₂アルコキシ)カルボニルオキシ基、カルバモイル基、(C₁–C₂アルキルアミノ)カルボニル基、および、ジ(C₁–C₂アルキル)アミノカルボニル基（当該アルキル基は、同一または異なる）からなる群を示し；

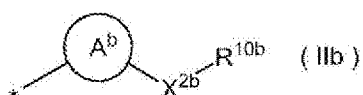
置換基群δ1は、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₈シクロアルキルオキシ基、C₁–C₆アルキルチオ基、C₁–C₆アルキ

ルアミノ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基（当該アルキル基は、同一または異なる）、(C₁–C₆アルキル)カルボニルアミノ基、および、(C₁–C₆アルコキシ)カルボニルアミノ基からなる群を示す
請求項2に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項4] R¹が、置換アダマンタン-2-イル基（当該置換基は、置換基群β₂から選択される1個の基を示す）であり；
R³が、C₁–C₄アルキル基であり；
R⁷が、C₁–C₄アルキル基であり；
Yが、メチレン基、または、式–NH–、–NR^{9b}–（式中、R^{9b}は、メチルスルホニル基を示す）、もしくは、–O–で表される基であり；

R⁸が、式 (IIb)

[化9]



[式中、A^bは、置換フェニル基（当該置換基は、置換基群α₂から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す）を示し、

X^{2b}は、式–O–で表される基を示し、

R^{10b}は、置換C₁–C₆アルキル基（当該置換基は、置換基群δ₂から選択される同一または異なる1乃至3個の基を示す）を示す]で表される基であり；

置換基群α₂は、C₁–C₄アルキル基、ハロゲノC₁–C₄アルキル基、C₁–C₄アルコキシ基、および、ハロゲノ基からなる群を示し；

置換基群β₂は、ヒドロキシ基、メトキシ基、および、カルバモイル基からなる群を示し；

置換基群δ₂は、ヒドロキシ基、C₁–C₄アルコキシ基、C₃–C₆シクロアルキルオキシ基、(C₁–C₄アルキル)カルボニルアミノ基、

および、(C₁–C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基からなる群を示す請求項2に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項5] 下記群より選択される請求項2に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩：

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-7-[4-エトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチルノナンアミド、

(2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-{[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル](メチルスルフォニル)アミノ}-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-2-エチル-7-[2-フルオロ-4-メトキシ-5-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-8-メチル-2-プロピルノナンアミド、

(2R, 4S, 5S, 7S)-7-[4-アセチル-3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]-5-アミノ-2-エチル-4-ヒドロキシ-N-(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-8-メチルノナンアミド、および、

(2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-N-

(trans-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-8-メチルノナンアミド。

[請求項6] 請求項1乃至5のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上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7] 高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症の治療または予防のための請求項6に記載された医薬組成物。

[請求項8] 高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症の治療または予防のための請求項6に記載された医薬組成物。

[請求項9] 高血圧症の治療または予防のための請求項6に記載された医薬組成物。

[請求項10] レニンを阻害することにより治療または予防され得る疾患の治療または予防のための請求項6に記載された医薬組成物。

[請求項11] 疾患の治療または予防のための医薬を製造するための請求項1乃至5のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上許容される塩の使用。

[請求項12] 疾患が、高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症

、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症である、請求項 1 1 に記載された使用。

[請求項13] 疾患が、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症である、請求項 1 1 に記載された使用。

[請求項14] 疾患が、高血圧症である、請求項 1 1 に記載された使用。

[請求項15] 疾患の治療または予防のための方法における使用のための請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項16] 疾患が、高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症である、請求項 1 5 に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項17] 疾患が、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症である、請求項 1 5 に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項18] 疾患が、高血圧症である、請求項 1 5 に記載された化合物、または、その薬理上許容される塩。

[請求項19] 請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載された化合物、または、その薬理上許容される塩の薬理学的有効量を温血動物に投与することによる疾患の治療または予防のための方法。

- [請求項20] 疾患が、高血圧症、肺高血圧症、心不全、心肥大、心筋梗塞、心筋症、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、認知障害、腎疾患、糖尿病性合併症、緑内障、血管形成術後の血管再狭窄、アルドステロン血症、または、アテローム性動脈硬化症である、請求項19に記載された方法。
- [請求項21] 疾患が、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、冠動脈疾患、または、糖尿病性腎症である、請求項19に記載された方法。
- [請求項22] 疾患が、高血圧症である、請求項19に記載された方法。
- [請求項23] 疾患が、レニンを阻害することにより治療または予防され得る疾患である請求項19に記載された方法。
- [請求項24] 温血動物が、ヒトである請求項19乃至23のいずれかに記載された方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062996

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C237/04(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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)

C07C237/04, A61K31/165, A61K31/18, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P25/28, A61P27/06, A61P43/00

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-512283 A (Novartis AG.), 17 May 2007 (17.05.2007), claims; examples & US 2009/0253701 A1 & EP 2266951 A1 & WO 2005/051895 A1	1-18
X	WO 2007/148775 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 27 December 2007 (27.12.2007), claims; examples & TW 200815324 A	1-18

☐ 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
12 June, 2012 (12.06.12)

Date of mailing of the international search report
26 June, 2012 (26.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/062996

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 19-24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 19 to 24 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out a search under the provision of PCT Rule 39.1 (iv) .
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. C07C237/04(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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. C07C237/04, A61K31/165, A61K31/18, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P25/28, A61P27/06, A61P43/00

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

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	JP 2007-512283 A (ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト) 2007.05.17, 特許請求の範囲, 実施例 & US 2009/0253701 A1 & EP 2266951 A1 & WO 2005/051895 A1	1-18
X	WO 2007/148775 A1 (第一三共株式会社) 2007.12.27, 請求の範囲, 実施例 & TW 200815324 A	1-18

☐ 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

1 2 . 0 6 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 6 . 2 0 1 2

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)

松澤 優子

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

4 H

3 0 3 6

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（P C T 17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 19-24 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 1 9 - 2 4 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P C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求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ため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求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ため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求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。