(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2008-545739
(P2008-545739A)
(43)公表日　平成20年12月18日(2008.12.18)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 231/54	(2006.01)	C07D 231/54	CSP	4C050
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12		4C063
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12		4C086
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12		
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 409/12		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 194 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-514222 (P2008-514222)
(86)(22)出願日　平成18年6月1日 (2006.6.1)
(85)翻訳文提出日　平成20年1月28日 (2008.1.28)
(86)国際出願番号　PCT/IB2006/001437
(87)国際公開番号　WO2006/129178
(87)国際公開日　平成18年12月7日 (2006.12.7)
(31)優先権主張番号　659/MUM/2005
(32)優先日　平成17年6月2日 (2005.6.2)
(33)優先権主張国　インド(IN)
(31)優先権主張番号　60/696,433
(32)優先日　平成17年7月1日 (2005.7.1)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　1370/MUM/2005
(32)優先日　平成17年10月31日 (2005.10.31)
(33)優先権主張国　インド(IN)

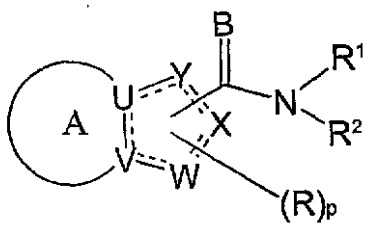
(71)出願人　507119755
グレンマーク・ファーマシューティカルズ・エスエー
スイス・２３００・ラ・ショー－ドゥ－フォン・シュマン・ドゥ・ラ・コンベタ・５
(74)代理人　100064908
弁理士　志賀　正武
(74)代理人　100089037
弁理士　渡邊　隆
(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規なカンナビノイド受容体リガンド、それらを含む薬剤組成物、およびそれらの調製方法

(57)【要約】
本発明は、新規なカンナビノイド受容体モジュレーター、特にカンナビノイド1(CB1)またはカンナビノイド2(CB2)受容体モジュレーター、ならびに(疼痛、神経変性疾患、摂食障害、体重減少または減量、および肥満などの)カンナビノイド受容体によって調節される疾患、状態および/または障害の治療のためのそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式の化合物、
【化１】



(1)

その類似体、薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容されるそのエステル、その互変異性体、その位置異性体、その立体異性体、その鏡像異性体、そのジアステレオマー、その多形体または薬学的に許容されるその溶媒和物：
[前記式中、
式(1)中の破線のそれぞれは、独立に任意選択の二重結合を表し；
UおよびVは、独立にCまたはNであり；
W、XおよびYは、U、V、W、XまたはYの少なくとも2つが、独立にN、O、-C(O)-またはSから選択されるという条件で、独立にC、N、O、Sまたは-C(O)-であり、
R、R^1およびR^2は、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、ハロゲン、$-OR^3$、$-SR^3$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-NR^3R^4$、$-C(=B)-R^3$、$-C(O)O-R^3$、$-C(O)NR^3R^4$、$-S(O)_m-R^3$、$-S(O)_m-NR^3R^4$または保護基であるか、あるいはR^1およびR^2は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；
R^3およびR^4はそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、ハロ、シアノ、$-OR^a$、$-SR^a$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-C(=B)-R^a$、$-C(O)O-R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_m-R^a$、$-S(O)_m-NR^aR^b$、$-NR^aR^b$または保護基であるか、あるいはR^3およびR^4は、共通の原子に結合している場合、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；
R^aおよびR^bはそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、オキソ、チオ、$-C(O)-R^c$、$-C(O)O-R^c$、$-C(O)NR^cR^d$、$-S(O)_m-R^c$、$-S(O)_m-NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-OR^c$、$-SR^c$、保護基、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキルまたは置換または非置換ヘテロアリールア

ルキルであり；

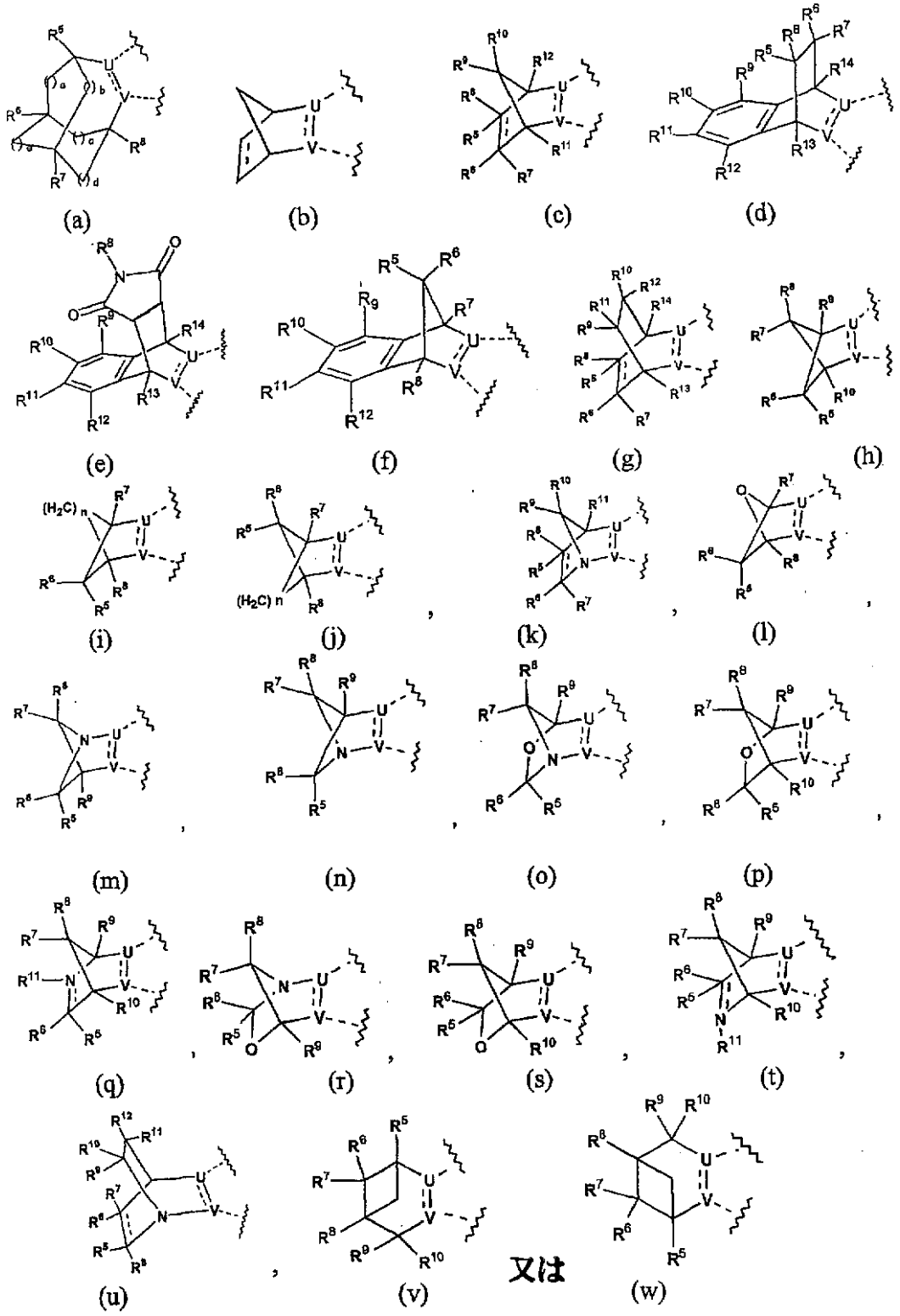
R^cおよびR^dはそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、オキソ、チオ、保護基、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキルまたは置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり；

Bはそれぞれ、独立に、O、SまたはNR^3であり；

pおよびmは、独立に、0、1または2であり；

Aは、

【化２】



であり、

前記式中、

Aにおける破線のそれぞれは、独立に、任意選択の二重結合を表し；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立に、水素、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、ハロゲン、$-OR^{15}$、$-SR^{15}$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換

または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-NR^{15}R^{16}$、$-C(=B)-R^{15}$、$-C(O)O-R^{15}$、$-C(O)NR^{15}R^{16}$、$-S(O)_m-R^{15}$、$-S(O)_m-NR^{15}R^{16}$または保護基であり；

R^5およびR^6は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から11員の飽和または不飽和単環またはビシクロ環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

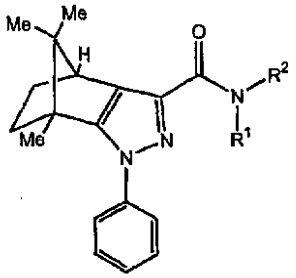
R^9およびR^{10}は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から11員の飽和または不飽和単環またはビシクロ環を形成してよく、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

R^{15}およびR^{16}はそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、ハロ、シアノ、$-OR^3$、$-SR^3$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-C(=B)-R^3$、$-C(O)O-R^3$、$-C(O)NR^3R^4$、$-S(O)_m-R^3$、$-S(O)_m-NR^3R^4$、$-NR^3R^4$であるか、あるいはR^{15}およびR^{16}は、共通の原子に結合している場合、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ、ここで、R^3およびR^4は、上記に定義された通りであり；

nは、1、2、3または4であり；

a、b、c、dおよびeは、前記化合物が次式を有さないという条件で、0から4までから独立に選択される整数であり、

【化３】



前記式中、R^1およびR^2は、上記に定義された通りである。]

【請求項２】

UおよびVがCである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

WがCであり、YおよびXがNである、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

Rが、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、または置換または非置換ヘテロアリールである、請求項１、２または３に記載の化合物。

【請求項５】

Rが、メチル、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、2-(4-クロロフェニル)-フェニル、または5-クロロピリジン-2-イルである、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

R^1が水素である、請求項１から４または５に記載の化合物。

【請求項７】

R^2が、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロアリール基、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、またはNR^3R^4である、請求項１から５または６に記載の化合物。

【請求項８】

R^2が、t-ブチル、n-ペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンタン-1-イル、2-メチルアダマンタン-2-イル、3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル、1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、1-フェニルシクロプロピル、シクロヘキシルメチル、フェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、2-メトキシフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、ベンジル、2-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、2-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、1-フェニルエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-(2-クロロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、1-フェニルプロピル、1-エチル-1-フェニルプロピル、1-(2-クロロフェニル)1-メチルエチル、メチルフェニルエタノエート、2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、または4-ピリジルメチルである、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

R^2がNR^3R^4であり； ここで、R^3が、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、または置換または非置換シクロアルキルであり、R^4が、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、または置換または非置換シクロアルキルである、請求項７に記載の化合物。

【請求項１０】

R^3が、メチル、フェニルまたはシクロヘキシルであり、R^4が、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-クロロピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、またはシクロヘキシルであるか、あるいはR^3およびR^4が一緒に結合してピペリジン-1イルまたはモルホリン-4-イルを形成する、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

R^1およびR^2が一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成し、ここで、この環が、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができる、請求項１から４または５に記載の化合物。

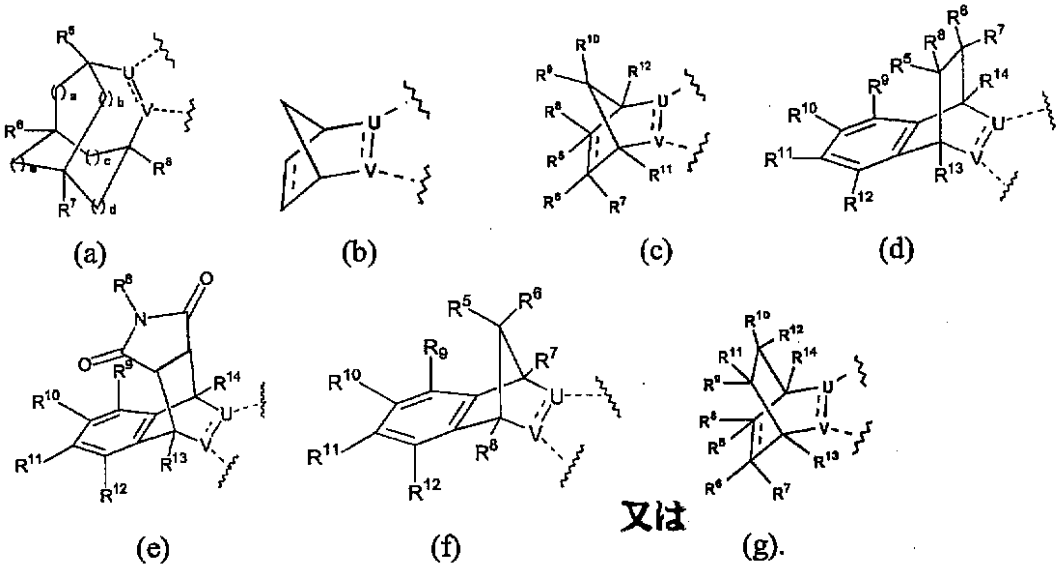
【請求項１２】

R^1およびR^2が一緒に結合してピペリジン-1-イルまたはモルホリン-1-イルを形成する、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１３】

Aが

【化４】



である、請求項１から１１または１２に記載の化合物。

【請求項１４】

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}がそれぞれ、独立に、水素、置換または非置換アルキルまたは置換または非置換アリールであり；a、b、cおよびdが、1であり、Aにおける破線のそれぞれが、任意選択の二重結合を表す、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}のそれぞれが、独立に、水素またはメチルを表す、請求項１４に記載の化合物。

【請求項１６】

R^8が4-クロロフェニルを表す、請求項１４に記載の化合物。

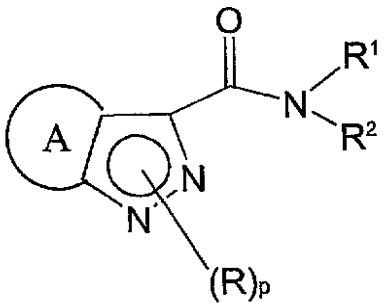
【請求項１７】

Bが酸素である、請求項１から１３または１４に記載の化合物。

【請求項１８】

式1Aの化合物、

【化５】



(1A)

その類似体、薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容されるそのエステル、その互変異性体、その位置異性体、その立体異性体、その鏡像異性体、そのジアステレオマー、その多形体または薬学的に許容されるその溶媒和物：

[前記式中、

R、R^1およびR^2は、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換

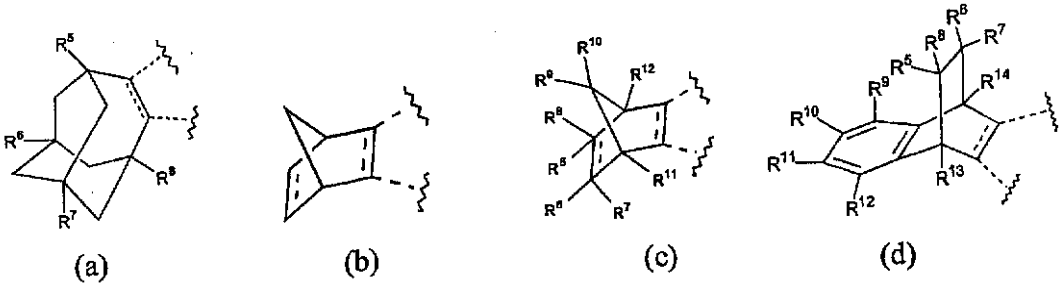
複素環基、置換または非置換ヘテロアリール基または置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり、あるいはR^1およびR^2は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、任意選択で、O、NR^3またはSまたはNR^3R^4から選択される少なくとも2個のヘテロ原子を含むことができ；

R^3およびR^4はそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールまたは置換または非置換複素環基であるか、あるいはR^3およびR^4は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

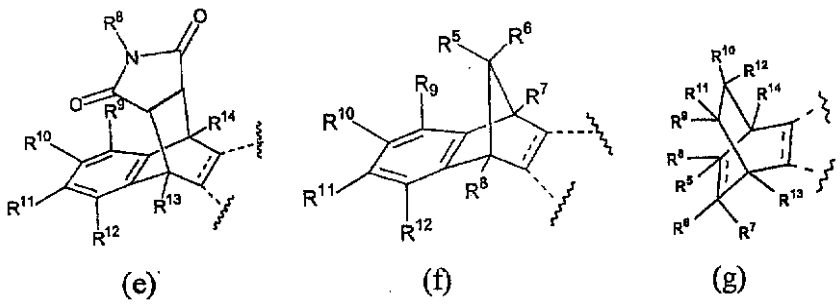
pは1であり；

Aは、

【化６】



【化６Ｂ】



であり、

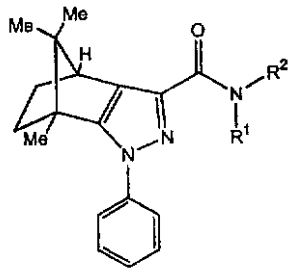
前記式中、

Aにおける破線のそれぞれは、独立に、任意選択の二重結合を表し、

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}はそれぞれ、同じまたは異なり、水素、置換または非置換アルキルまたは置換または非置換アリールから選択され；

ただし、前記化合物が次式：

【化７】



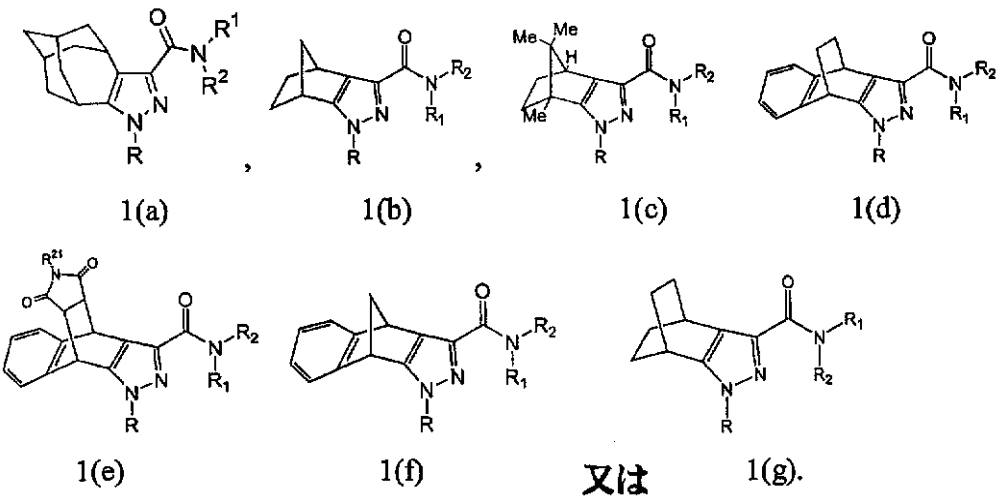
（前記式中、R^1およびR^2は上記に定義された通りである）

を有さないという条件のもとである。］

【請求項１９】

式1(A)の化合物が、

【化８】



である、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】

N(7)-ピペリジノ-5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-ベンジル-5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-モルホリノ-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(3-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(4-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-シクロヘキシル-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-シクロヘキシルメチル-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(4-クロロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(4-フルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[

7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(R-1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(N'-フェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(N'-フェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩、
N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、塩酸塩、
N(7)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル-N'-メチルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル-N'-メチルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩、
N(7)-(2,4-ジクロロフェニル-N'-シクロヘキシルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩、
N(7)-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(3-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(3-クロロ-2-ピリジルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(5-クロロ-2-ピリジルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(N',N'-ジフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N7-[1-(2-クロロフェニル)エチル]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ベンジル-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
7-(4'-クロロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-

ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン、
N(7)-フェニル-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(S-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(R-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-[1-(2-クロロフェニル)エチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-[(S)-1-フェニルプロピル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N7-[1-(2-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
メチル(2R)-2-[7-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),5-ジエン-5-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
メチル(2S)-2-[7-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),5-ジエン-5-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
N7-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N7-(アダマンタン-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N7-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N7-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-[(2-クロロフェニル)フェニル]-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-フェニル-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ベンジル-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
7-フェニル-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン、
N(7)-(4-フルオロベンジル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-フェニルアミノ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-ブロモフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(N',N'-ジフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2-フェニルエチル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ベンジル-5-(2', 4'-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-(2', 4'-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ベンジル-5-(2'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-シクロヘキシル-5-(2'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5-(2'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N7-(2-クロロベンジル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}] テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ベンジル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-ピペリジノ-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン、
N(7)-ピペリジノ-6-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

N(7)-ピペリジノ-5-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
N(7)-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項２１】
N(3)-ピペリジノ-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシル-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ベンジル-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ピペリジノ-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシル-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ベンジル-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ピペリジノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-イルピペリジノメタノン、
N(3)-シクロヘキシル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロペンチル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(3-クロロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-クロロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(3-ブロモフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-メトキシフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

N(3)-ベンジル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-クロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-クロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2,4-ジクロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-ブロモベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-ブロモベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-フルオロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(N',N'-ジフェニルアミノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシルメチル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(N,N-ジシクロヘキシルアミノ)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(アダマンタン-1イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

N(3)-(2-フルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-フルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2,6-ジフルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-クロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-クロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2,4-ジクロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[S-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[R-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-フェニルエチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[N-(2-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルアミノ]-1-(2,4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-ブロモフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(3-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(5)-ピペリジノ-3-(2',4'-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N(5)-ベンジル-3-(2',4'-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、

N(3)-ピペリジノ-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシル-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ベンジル-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ピペリジノ-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシル-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ベンジル-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシル-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ベンジル-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N5-(アダマンタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(1-メチル-1-フェニルエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(アダマンタン-1-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-フェニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-ブロモフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ピペリジノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロヘキシル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(シクロヘキシルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[S-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(R-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

N5-[1-(2-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N5-(2-クロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(4-クロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(1-エチル-1-フェニルプロピル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-[(1S)-1-フェニルプロピル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
メチル(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
N5-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
(4R,7S)-N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
(4S,7R)-N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N5-n-ペンチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(1-フェニルシクロプロピル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(2-アダマンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N5-(2-メチル-2-アダマンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N7-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
4-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]モルホリン、
N(3)-(tert-ペンチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロプロパンメチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(テトラヒドロ-2H-4-ピランメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-シクロプロピル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-メチルピペラジノ)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
メチル(2R)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、

N(3)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
メチル(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-(4-フルオロフェニル)エタノエート、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(2-エトキシ,4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-フリルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-チオフェンメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
メチル-(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-4-メチルペンタノエート、
N(3)-(アダマンタン-1イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(チエニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(イソプロピル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(tert-ブチル)-2-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２２】

N(3)-フェニル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-[(3-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(アダマンタン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
(4R,7S)-N(3)-tert-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
メチル(2R)-2-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
N(3)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
N(3)-ペンチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
(4S,7R)-N(3)-tert-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２３】

N(12)-ベンジル-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N(12)-ピペリジノ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N(12)-ピペリジノ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、塩酸塩、
N(12)-[(N'-シクロヘキシル-N'-メチル)アミノ]-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N(12)-{N'-[(2,4-ジクロロフェニル)-N'-メチル]アミノ}-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N(12)-(アダマンタン-1イル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N12-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2(7),3,5,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4,ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２４】

N(12)-ベンジル-16-(4-クロロフェニル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.0^{2,7}.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-

ペンタエン-12-カルボキサミドまたは
N(12)-ピペリジノ-16-(4-クロロフェニル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項２５】
N12-ベンジル-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
N(12)-tert-ブチル-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項２６】
N5-(tert-ブチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
N(5)-(tert-ペンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項２７】
5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.$1^{3,11}$,$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.$1^{3,11}$,$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.$1^{3,11}$,$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.$1^{3,11}$,$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5-(5-クロロピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.$1^{3,11}$,$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.$1^{3,11}$,$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸、
6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボン酸、
5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボン酸、
1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
(RまたはS)1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
(SまたはR)1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,10,10-トリメチル-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸、
10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸、
10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸、
13endo,14endo-16-(4-クロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸、
10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸、
3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸、
3-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸、
3-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸、
2-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
3-(4-メチルベンジル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸、
2-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
1-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２８】

エチル5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.$0^{4,8}$]テトラデカ-

4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-(5-クロロピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル6-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキシレート、
エチル1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,10,10-トリメチル-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート、
エチル10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート、
エチル10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート、
エチル13endo,14endo-16-(4-クロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.0^{2,7}.0^{9,13}.0^{14,18}]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート、

エチル10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.0^{2,7}.0^{9,13}]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート、
エチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.0^{2,6}]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート、
エチル3-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート、
エチル3-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート、
エチル4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル2-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル2-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
エチル1-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２９】

エチル2-オキソ-(5-オキソトリシクロ[4.3.1.1.^{3,8}]ウンデカ4-イル)アセテート、
エチル2-オキソ-2(3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)アセテート、
エチル2-(3-ヒドロキシ-4,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル-2-オキソアセテート、
エチル2-オキソ-2-(10-オキソトリシクロ[6.2.2.0^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-9-イル)アセテート、
エチル9endo,13endo-2-[11-(4-クロロフェニル)-10,12,15-トリオキソ-11-アザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6-トリエン-14-イル]-2-オキソアセテート、
エチル2-オキソ-2-(10-オキソトリシクロ[6.2.1.0^{2,7}]ウンデカ-2(7),3,5-トリエン-9-イル)アセテート、
エチル2-ヒドロキシ-2-(3-オキサビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イリデン)アセテート、
9-endo,13-endo-11-(4-クロロフェニル)-11-アザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6-トリエン-10,12,14-トリオン、
および薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項３０】

遊離塩基としてまたは薬学的に許容される塩形態のいずれかの請求項１から２９のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む薬剤組成物。

【請求項３１】

前記薬学的に許容される賦形剤が、担体または希釈剤である、請求項３０に記載の薬剤組成物。

【請求項３２】

遊離塩基としてまたは薬学的に許容される塩形態のいずれかの請求項１から２９のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を混合する段階を含む、薬剤組成物の製造方法。

【請求項３３】

それを必要とする対象における、カンナビノイド受容体により媒介される疾患、障害または症候群の予防、改善または治療方法であって、請求項１から２９のいずれかに記載の化合物の有効量をこの対象に投与する段階を含む方法。

【請求項３４】

前記カンナビノイド受容体により媒介される疾患、障害または症候群が、食欲障害、代謝障害、異化障害、糖尿病、肥満、眼疾患、社会関係障害、気分障害、発作、薬物乱用、

学習障害、認知障害、記憶障害、器官収縮、筋けいれん、呼吸器障害、障害および疾患、自発運動障害、運動障害、(自己免疫障害などの)免疫障害、炎症、細胞増殖、疼痛または神経変性に関係した症候群から選択される、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記カンナビノイド受容体により媒介される疾患、障害または症候群が、食欲障害、社会関係障害、自己免疫または炎症、疼痛および神経変性に関係した、症候群、障害および疾患、ならびに薬物乱用から選択される、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記食欲に関係した疾患、障害または症候群が、肥満、太り過ぎ状態、拒食症、過食症、悪液質、無調節な食欲を含み、肥満に関係した症候群、障害、疾患または症状が、遺伝的特徴； 食物； 食糧摂取量の結果としての肥満； メタボリック症候群； 障害または疾患； 視床下部の障害または疾患； 年齢； 異常な脂肪量分布； 異常な脂肪コンパートメント分布； 過食症； 糖； 炭水化物； アルコールもしくは薬物もしくは感情価を有する任意の成分を摂取する欲求を含む意欲障害、活動低下を含む、請求項３５に記載の方法。

【請求項３７】

前記社会関係疾患、障害または症候群が、うつ病であり、双極性うつ病、単極性うつ病、精神病性特徴、緊張病性特徴、メランコリー性の特徴、非定型の特徴または分娩後の発病を有するまたは有さない単発性または再発性大うつ病エピソード、季節性情動障害、早期発症または後期発症を有し非定型の特徴を有するまたは有さない気分変調性障害、神経症性うつ病および対人恐怖、認知症を伴ううつ病、不安、精神病、社会情緒障害、認識力障害を含む、請求項３５に記載の方法。

【請求項３８】

前記自己免疫または炎症に関係した疾患、障害または症候群が、乾癬、紅斑性狼瘡、結合組織の疾患、シェーグレン症候群、強直性脊椎関節炎、関節リウマチ、反応性関節炎、未分化型脊椎関節炎、ベーチェット病、自己免疫溶血性貧血、多発性硬化、筋萎縮性側索硬化、穀粉症、移植片拒絶または形質細胞株を侵す疾患； アレルギー性疾患： 遅延型または即時型過敏症、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎またはアレルギー性結膜炎、(AIDSおよび髄膜炎などの)感染性寄生性、ウイルス性または細菌性疾患、(それだけには限らないが、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風を含めた関節の疾患、脈管炎、クローン病、炎症性大腸炎(IBD)および過敏性腸症候群(IBS)などの)炎症性疾患ならびに骨粗ショウ症を含む、請求項３５に記載の方法。

【請求項３９】

前記疼痛および神経変性に関係した症候群、障害および疾患が、中枢および末梢経路により媒介された疼痛、骨および関節痛、片頭痛に関係した疼痛、癌の疼痛、生理痛、陣痛、炎症タイプの慢性的疼痛、アレルギー、関節リウマチ、皮膚炎、免疫不全を含み、慢性神経障害性疼痛が、糖尿病性神経障害に関係した疼痛、坐骨神経痛； 非特異性腰痛； 線維筋痛； HIVに関係した神経障害； 帯状疱疹後神経痛； 三叉神経痛； 身体外傷、歯痛、切断、癌、毒素または慢性炎症状態に起因する疼痛、ホジキン病、重症筋無力症、ネフローゼ症候群、強皮症ならびに甲状腺炎を含む、請求項３５に記載の方法。

【請求項４０】

前記薬物乱用に関係した症候群、障害または疾患が、乱用または依存症の薬物が、アルコール、アンフェタミン、アンフェタミン類似物質、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚発現薬、吸入薬、オピオイド、ニコチン、ヘロイン乱用、バルビツレート、フェンシクリジンまたはその誘導体、催眠鎮静薬、ベンゾジアゼピン、乱用薬物の組合せを含む薬物乱用および薬物離脱症状を含む、請求項３５に記載の方法。

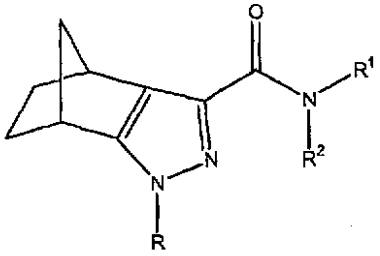
【請求項４１】

前記眼疾患が、緑内障、緑内障に関係した眼圧、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼組織の急性損傷を含む、請求項３５に記載の方法。

【請求項４２】

次式を有する選択的CB2アゴニスト：

【化９】



1(b)

[前記式中、

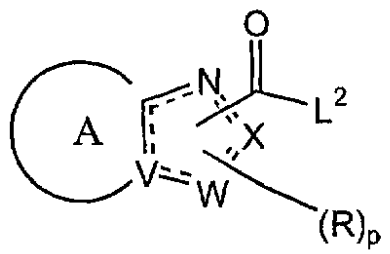
R、R^1およびR^2は、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、ハロゲン、$-OR^3$、$-SR^3$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-NR^3R^4$、$-C(=B)-R^3$、$-C(O)O-R^3$、$-C(O)NR^3R^4$、$-S(O)_m-R^3$、$-S(O)_m-NR^3R^4$または保護基であるか、あるいはR^1およびR^2は一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

R^3およびR^4はそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、ハロ、シアノ、$-OR^a$、$-SR^a$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-C(=B)-R^a$、$-C(O)O-R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_m-R^a$、$-S(O)_m-NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、または保護基であるか、あるいはR^3およびR^4は、共通の原子に結合している場合、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

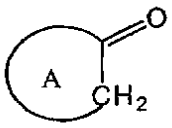
R^aおよびR^bはそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、オキソ、チオ、$-C(O)-R^c$、$-C(O)O-R^c$、$-C(O)NR^cR^d$、$-S(O)_m-R^c$、$-S(O)_m-NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-OR^c$、$-SR^c$、保護基、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり；

R^cおよびR^dはそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、オキソ、チオ、保護基、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロアリールアル

キルであり；
Bはそれぞれ、独立に、O、SまたはNR[3]であり；
mは、0、1または2である]。
【請求項４３】
Rが、置換または非置換アリールである、請求項４２に記載の選択的CB2アゴニスト。
【請求項４４】
Rが、1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基である、請求項４２に記載の選択的CB2アゴニスト。
【請求項４５】
それを必要とする対象における、この対象に請求項４２から４４のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する段階を含む、眼疾患、呼吸器障害、免疫障害、炎症、疼痛または神経変性に関係した症候群の治療方法。
【請求項４６】
それを必要とする対象における、この対象に請求項４２から４４のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する段階を含む、疼痛の治療方法。
【請求項４７】
前記疼痛が、神経障害性疼痛である、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
YがNであり、UがCであり、W、VおよびXのうちの1つがNであり、残りの2つがCであり、BがOである、請求項１の化合物の製法であって、式HNR^1R^2のアミンを、次式の化合物：
【化１０】

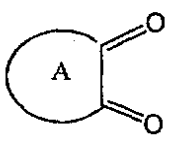


(前記式中、L^2は脱離基である)と結合させて式(1)の化合物を形成する段階を含む製法。
【請求項４９】
WおよびYがNであり、U、VおよびXがCであり、BがOである、請求項１に記載の化合物の調製方法であって、
(a)式Kの化合物：
【化１１】



K

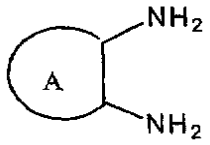
を酸化して、式Bの化合物：
【化１２】



B

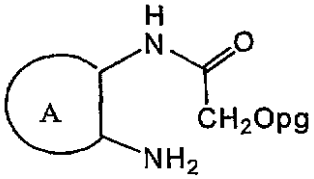
を得る段階；

(b)式Bの化合物を還元的アミノ化して式Cの隣接ジアミン：
【化１３】



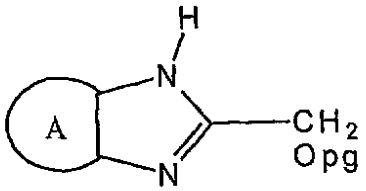
C

を形成させる段階；
(c)式Cの隣接ジアミンをモノアシル化して式Dのモノ N-アシルジアミン：
【化１４】



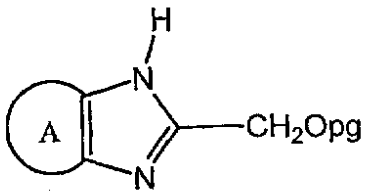
D

(前記式中、pgは保護基である) を形成させる段階；
(d)式Dの化合物を環化させて式Eの化合物：
【化１５】



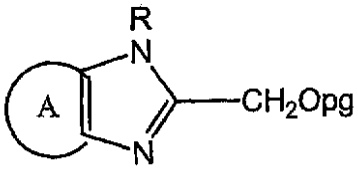
E

を形成させる段階；
(e)式Eの化合物を脱水素して式Fの化合物：
【化１６】

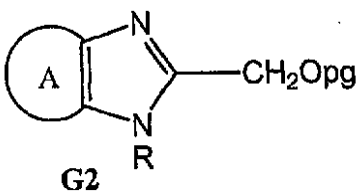


F

を形成させる段階；
(f)式Fの化合物を誘導体化して、化合物G1、化合物G2、またはそれらの混合物：
【化１７】



G1

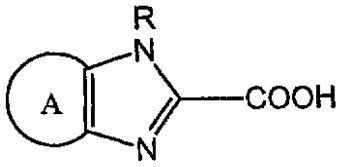


G2

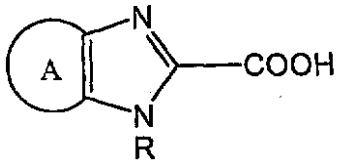
を形成させる段階；

(g)化合物G1、化合物G2、または両方を加水分解して、化合物H1、化合物H2、または両方：

【化１８】



H1



H2

を形成させる段階；ならびに

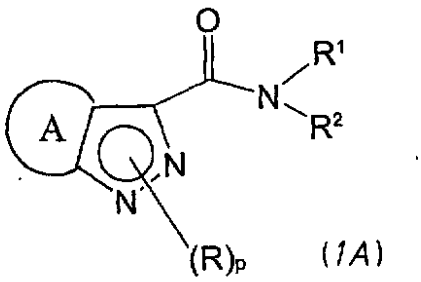
(h)式HNR^1R^2のアミンを、化合物H1、化合物H2、または両方とカップリングして式(1)の化合物を形成させる段階、

を含む方法。

【請求項５０】

式1Aの化合物：

【化１９】



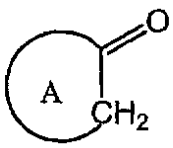
(1A)

(前記式中、A、R、R^1およびR^2は、請求項１で定義された通りである)

の調製方法であって、以下の段階：

(a)式Kの化合物：

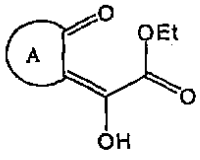
【化２０】



K

を脱プロトン化し、次いでアシル化して式Lの化合物：

【化２１】

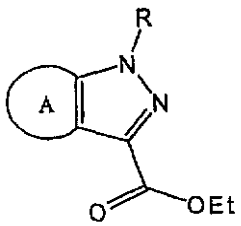


L

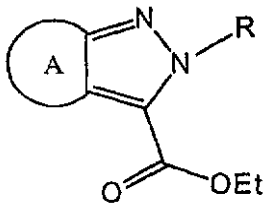
を得る段階；

(b)式Lの化合物を、式$RNHNH_2$を有するヒドラジンと反応させて化合物M、化合物Nまたは両方：

【化２２】



M



N

を形成させる段階；ならびに

(c)化合物M、化合物N、または両方を加水分解し、式HNR^1R^2のアミンとカップリングして式(1)の化合物を形成させる段階、

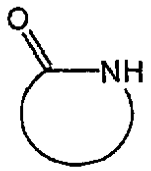
を含む方法。

【請求項５１】

VおよびYがNであり、U、WおよびXがCであり、Bが0であり、pが0または1である式(1)の化合物の調製方法であって、以下の段階：

(a)式Oの化合物：

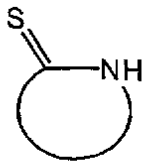
【化２３】



O

を式Pの化合物：

【化２４】

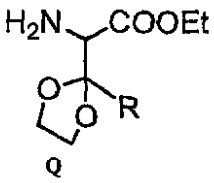


P

に変換する段階；

(b)化合物Pを式Qのアミン：

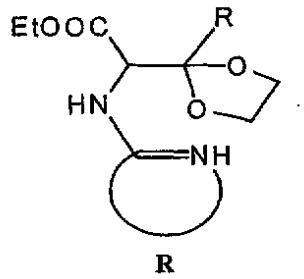
【化２５】



Q

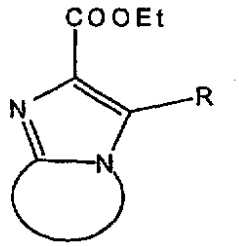
とカップリングして、式Rの化合物：

【化２６】



R

を形成させる段階；
(c)式Rの化合物を脱保護し、次いで縮合して式Sの化合物：
【化２７】



S

を形成させる段階；ならびに
(d)式Sの化合物を加水分解し、式HNR^1R^2のアミンとカップリングして式(1)の化合物を形成させる段階、
を含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、2005年6月2日出願のインド特許出願659/MUM/2005、2005年7月1日出願の米国特許仮出願60/696,433、2005年10月10日出願のインド特許出願1370/MUM/2005、2006年3月9日出願のインド特許出願344/MUM/2006、2006年3月31日出願の米国特許仮出願60/744,071および2006年5月3日出願のインド特許出願689/MUM/2006の利益を主張し、これら特許出願の全ては、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、新規なカンナビノイド受容体モジュレーター、特にカンナビノイド1(CB1)またはカンナビノイド2(CB2)受容体モジュレーター、ならびに(疼痛、神経変性疾患、摂食障害、体重減少または減量、および肥満などの)カンナビノイド受容体によって調節される疾患、状態および/または障害の治療のためのそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
内在性カンナビノイド系は、2種類の主要な受容体、CB1およびCB2、ならびにカンナビノイド受容体に最大の活性を示すアナンダミドおよびビロダミン(virodhamine)を含めた多くのリガンドを含む(Jonathan A W & Louis J A, Obes Man., 5-19, 20f05)。シナプス後に産生されるアナンダミドは、上記系に含まれる主要な脂肪酸である。それは、細胞外空間に近づき、シナプス前の神経末端にあるCB1カンナビノイド受容体を活性化する。この活性化は、同時に小胞放出に干渉し、カリウムチャンネルを活性化しつつ、カルシウムチャンネルを経由したγ-アミノ酪酸またはグルタメートのシナプス前の阻害を引き起こす。
【０００４】
しかしながら、アナンダミドは、急速な酵素加水分解の傾向がある。これは、薬物とし

てのその使用に重大な欠点を提示する。というのは、とりわけ、加水開裂を受けやすい物質は、消化管中で変化しうるためである。

【０００５】

CB1受容体は、主として、脳および他のニューロンにあるが、CB2受容体は、主として免疫細胞にある。これらの受容体の刺激は、脂肪組織中の脂質および糖代謝への中枢および末梢作用に影響を及ぼし、極めて顕著に、食糧摂取量、エネルギーバランスおよびニコチン依存を調節し、さらに恐れおよび不安を調節する助けとなることが知られている。

【０００６】

CB1アゴニストまたはアンタゴニストが、それぞれ、おいしい摂取物に有効である動機を増加させるまたは減少させることを示唆する証拠がある(Gallate J E and McGregor I S, Psychopharmacology, 142, 302-308, 1999 and Gallate J E, Saharov T, Mallet P E and McGregor I S, 1999, Eur. J. Pharmacol., 370, 233-240, 1999)。カンナビノイドは、食欲過程への作用によって摂食を直接的に刺激し、食物の刺激をより顕著にし、満足した動物にさえも急速に摂食を促すようである(Williams C M and Kirkham TC, Physiol. Behav., 76, 241-250, 2002)。

【０００７】

最近のデータは、カンナビノイドが、CB2受容体の刺激を通してインビトロおよびインビボで炎症の抑制を媒介することを明らかにしている(Ehrhart J, et.al. J. Neuroinflammation, 2, 29, 2005)。一酸化窒素、サイトカイン、およびケモカインなどの炎症性メディエータは、小グリア細胞に関係した神経細胞損傷に重要な役割を果す。活性化された小グリア細胞は、アルツハイマー病、多発性硬化症、HIVおよび認知症を含めた多くの神経変性障害にかかわっている。

【０００８】

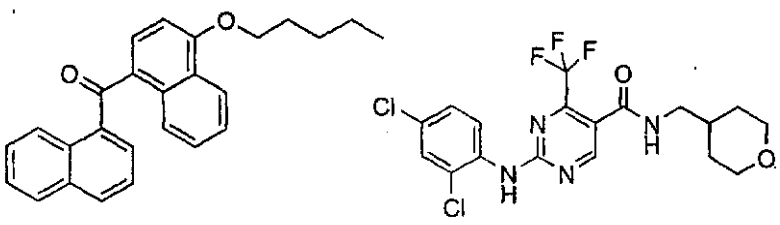
カンナビノイド(CB)受容体活性を調節することができる化合物は、食欲、代謝、糖尿病、肥満、眼圧に関係した緑内障、気分障害、てんかん発作、薬物乱用、学習障害、認知障害、記憶障害、器官収縮、筋けいれん、呼吸器疾患、自発運動障害、運動障害、免疫障害、炎症、細胞増殖障害、眼疾患、アレルギーおよびアレルギー反応、疼痛、不安、精神的苦痛、脳の病理学的状態、胃腸障害、悪心、嘔吐、めまい、尿および不妊問題、循環器疾患、神経炎症性病変、中枢神経系の疾患、神経変性症候群、疾患および障害、睡眠障害、皮膚科的障害、白血球活性化に関係した障害、自己免疫疾患、腎臓病学的病変、遅延型または即時型過敏症、感染性寄生虫、ならびにウイルス性および細菌性疾患を含む、CB受容体の媒介する症候群、疾患または障害の治療に使用することができる。

【０００９】

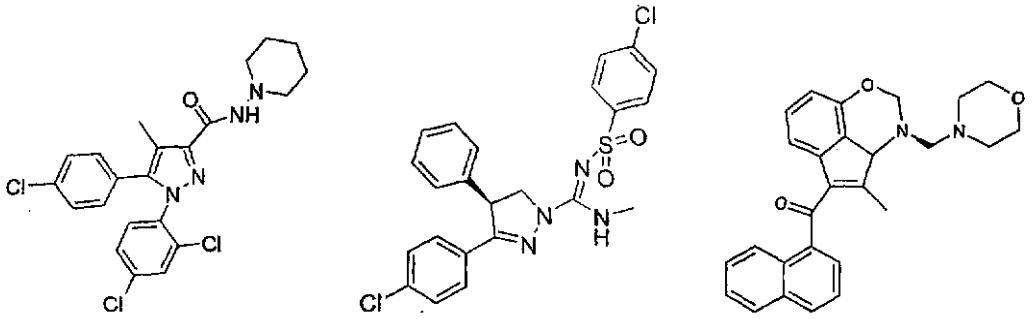
現在、様々なCBモジュレーターが、CB1および/またはCB2受容体へのアゴニスト、インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして特徴づけられている。これらのモジュレーターには、ナフタレン-1イル-(4-ペンチルオキシ-ナフタレン-1-イル)メタノン(SAB-378と思われる)、4-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-N-(テトラヒドロ-ピラン-4イルメチル)-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド(GW-842166X)、N-(1-ピペリジニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチルピラゾール-3-カルボキサミド(SR141716A)、3-(4-クロロフェニル-N'-(4-クロロフェニル)スルホニル-N-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-lH-ピラゾール-1-カルボキサミド(SLV-319)、および(R)-(+)-[2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-[4-モルホリニルメチル]-ピロロ-[1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル](1-ナフチル)メタノン(WIN 55212-2)が含まれる。

【００１０】

【化１】



SAB-378 (CB1 Agonist)　　GW-842166X (CB2 Agonist)



SR-141716A (CB1 inverse agonist)　　SLV-319 (CB1 Antagonist)　　(WIN 55212-2)

【００１１】

これらのモジュレーターは、疼痛、神経変性疾患、精神障害、神経学的症候群、疾患または障害、摂食障害、アルツハイマー疾患、アルコール依存症、糖尿病、肥満および/または禁煙の治療の臨床試験の実用化に近い段階に到達している。

【００１２】

米国特許5,624,941、6,028,084、および6,509,367、PCT特許公開WO98/31227、WO98/41519、WO98/43636およびWO98/43635、および欧州特許公開EP 0 658 546は、カンナビノイド受容体に対する活性を有する特定の置換ピラゾールを開示している。米国特許6,355,631および6,479,479およびPCT特許公開WO01/64632、01/64633、および01/64634は、カンナビノイドアンタゴニストである特定のアゼチジン誘導体を開示している。

【００１３】

他のカンナビノイド受容体調節性化合物は、米国特許4,973,587、5,013,837、5,081,122、5,112,820、5,292,736、および5,532,237、およびPCT特許公開WO97/29079、WO98/37061、WO99/02499、WO00/10967、WO00/10968、WO01/58869、WO01/70700、WO02/076949、WO03/026647、WO03/026648、WO03/027069、WO03/027076、WO03/027114、WO03/077847、WO03/088968、WO04/13120、WO04 /69837、WO04/058145、WO04/26301、WO04/058744、WO04/096763およびWO06/030124に開示されている。

【００１４】

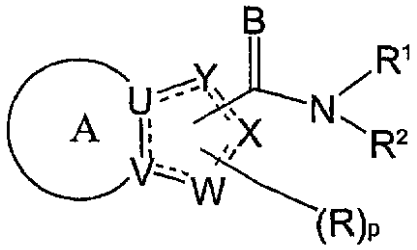
アルコールの乱用の治療についての満たされていないニーズが存在する。習慣性の飲酒に関係した健康上のリスクには、運動制御および意思決定障害、癌、肝疾患、先天性異常、心疾患、薬物/薬物相互作用、膵炎および人間関係の問題が含まれる。研究は、内在性カンナビノイドの状態がエタノール摂取の制御において重要な役割を果すことを示した。内在性CB1受容体アンタゴニストSR-141716Aは、ラットおよびマウスでの自発的なエタノール摂取を阻止することが示された(Arnone, M., et al., "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132,104-106 (1997)を参照されたい)。概説としては、Hungund, B. L and B. S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism, 35(2) 126-133, 2000を参照されたい。

【特許文献１】インド特許出願659/MUM/2005
【特許文献２】米国特許仮出願60/696,433
【特許文献３】インド特許出願1370/MUM/2005
【特許文献４】インド特許出願344/MUM/2006
【特許文献５】米国特許仮出願60/744,071
【特許文献６】インド特許出願689/MUM/2006
【特許文献７】米国特許5,624,941
【特許文献８】米国特許6,028,084
【特許文献９】米国特許6,509,367
【特許文献１０】国際公開WO98/31227
【特許文献１１】国際公開WO98/41519
【特許文献１２】国際公開WO98/43636
【特許文献１３】国際公開WO98/43635
【特許文献１４】欧州特許公開EP 0 658 546
【特許文献１５】米国特許6,355,631
【特許文献１６】米国特許6,479,479
【特許文献１７】国際公開WO01/64632
【特許文献１８】国際公開WO01/64633
【特許文献１９】国際公開WO01/64634
【特許文献２０】米国特許4,973,587
【特許文献２１】米国特許5,013,837
【特許文献２２】米国特許5,081,122
【特許文献２３】米国特許5,112,820
【特許文献２４】米国特許5,292,736
【特許文献２５】米国特許5,532,237
【特許文献２６】国際公開WO97/29079
【特許文献２７】国際公開WO98/37061
【特許文献２８】国際公開WO99/02499
【特許文献２９】国際公開WO00/10967
【特許文献３０】国際公開WO00/10968
【特許文献３１】国際公開WO01/58869
【特許文献３２】国際公開WO01/70700
【特許文献３３】国際公開WO02/076949
【特許文献３４】国際公開WO03/026647
【特許文献３５】国際公開WO03/026648
【特許文献３６】国際公開WO03/027069
【特許文献３７】国際公開WO03/027076
【特許文献３８】国際公開WO03/027114
【特許文献３９】国際公開WO03/077847
【特許文献４０】国際公開WO03/088968
【特許文献４１】国際公開WO04/13120
【特許文献４２】国際公開WO04/69837
【特許文献４３】国際公開WO04/058145
【特許文献４４】国際公開WO04/26301
【特許文献４５】国際公開WO04/058744
【特許文献４６】国際公開WO04/096763
【特許文献４７】国際公開WO06/030124
【特許文献４８】米国特許4,929,629
【特許文献４９】米国特許3,752,814
【特許文献５０】米国特許3,752,888

【特許文献５１】米国特許5,274,143
【特許文献５２】米国特許5,420,305
【特許文献５３】米国特許5,540,917
【特許文献５４】米国特許5,643,874
【特許文献５５】米国特許出願2002/0141985
【特許文献５６】国際公開WO03/027637
【非特許文献１】Jonathan A W & Louis J A, Obes Man., 5-19, 20f05
【非特許文献２】Gallate J E and McGregor I S, Psychopharmacology, 142, 302-308, 1999
【非特許文献３】Gallate J E, Saharov T, Mallet P E and McGregor I S, 1999, Eur. J. Pharmacol., 370, 233-240, 1999
【非特許文献４】Williams C M and Kirkham TC, Physiol. Behav., 76, 241-250, 2002
【非特許文献５】Ehrhart J, et.al. J. Neuroinflammation, 2, 29, 2005
【非特許文献６】Arnone, M., et al., "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132,104-106 (1997)
【非特許文献７】Hungund, B. L and B. S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism, 35(2) 126-133, 2000
【非特許文献８】T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991
【非特許文献９】Remington： The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins)
【非特許文献１０】Thomas et al., 1998 (JPET 285： 285-292)
【非特許文献１１】Ross et al.,1999 (Br. J. Pharmacol. 128, 735-743)
【非特許文献１２】Rinaldi-Carmona et al., 1998 (JPET 284： 644-650)
【非特許文献１３】Seltzer et al., Pain 1990, 43：205-18
【非特許文献１４】Walker KM, Urban LA, Medhurst SJ, Patel S, Panesar M, Fox AJ and Mcintyre P., "The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain", J. Pharmacol. Expt. Ther. 304： 56-62, 2003
【非特許文献１５】Miletic G and Miletic V, "Long-term changes in sciatic-evoked A-fiber dorsal horn field potentials accompany loose ligation of the sciatic nerve in rats," Pain 84：353-359, 2000
【非特許文献１６】Murielle R., Barth F., Congy C., Martinez S., Oustric D., Perio A., Poncelet M., Maruani J., Arnone M., Finance O., Soubrie P., and Le'Fur G., "SR147778 (5-(4-Bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-N-(1-piperidinyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide), a New Potent and Selective Antagonist of the CB1 Cannabinoid Receptor：Biochemical and Pharmacological Characterization," J. Pharmacol. Exp. Ther., 310： 905-914, 2004
【非特許文献１７】Griffin G., Atkinson P.J., Showalter V.M., Martin B.R. and Abood M.E., "Evaluation of cannabinoid receptor agonists and antagonists using the Guanosine-5'-O-(3-(35S)thio)-triphosphate binding assay in rat cerebellar membranes," J Pharmacol Exp Ther 285： 553-560, 1998

【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００１５】
アルコール乱用または依存症の現在の治療は、一般的に、服薬不履行または潜在的な肝毒性に悩まされる。アルコール乱用/依存症のより有効な治療についての満たされていないニーズがある。

【００１６】
CB1またはCB2受容体によって調節されるものを含めた、(疼痛、肥満などの)カンナビノイド受容体によって調節される、疾患、状態および/または障害のより安全でより有効な治療的処置のニーズも依然としてある。
【課題を解決するための手段】
【００１７】
本発明は、次式のカンナビノイド受容体モジュレーター、
【００１８】
【化２】



(1)

【００１９】
およびその類似体、薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容されるそのエステル、その互変異性体、その位置異性体、その立体異性体、その鏡像異性体、そのジアステレオマー、その多形体、および薬学的に許容されるその溶媒和物に関し、
上記式中、
式(1)中の破線のそれぞれは、独立に任意選択の二重結合を表し；
UおよびVは、独立にCまたはNであり；
W、XおよびYは、U、V、W、XまたはYの少なくとも2つが、独立にN、O、-C(O)-またはSから選択されるという条件で、独立にC、N、O、Sまたは-C(O)-であり；
R、R^1およびR^2は、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、ハロゲン、$-OR^3$、$-SR^3$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-NR^3R^4$、$-C(=B)-R^3$、$-C(O)O-R^3$、$-C(O)NR^3R^4$、$-S(O)_m-R^3$、$-S(O)_m-NR^3R^4$または保護基であるか、あるいはR^1およびR^2は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；
R^3およびR^4はそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、ハロ、シアノ、$-OR^a$、$-SR^a$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、$-C(=B)-R^a$、$-C(O)O-R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-S(O)_m-R^a$、$-S(O)_m-NR^aR^b$、$-NR^aR^b$または保護基であり、あるいはR^3およびR^4は、共通の原子に結合している場合、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；
R^aおよびR^bはそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ハロゲン、

ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、オキソ、チオ、-C(O)-R^c、-C(O)O-R^c、-C(O)NR^cR^d、-$S(O)_m$-R^c、-$S(O)_m$-NR^cR^d、-NR^cR^d、-OR^c、-SR^c、保護基、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり；

R^cおよびR^dはそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、オキソ、チオ、保護基、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり；

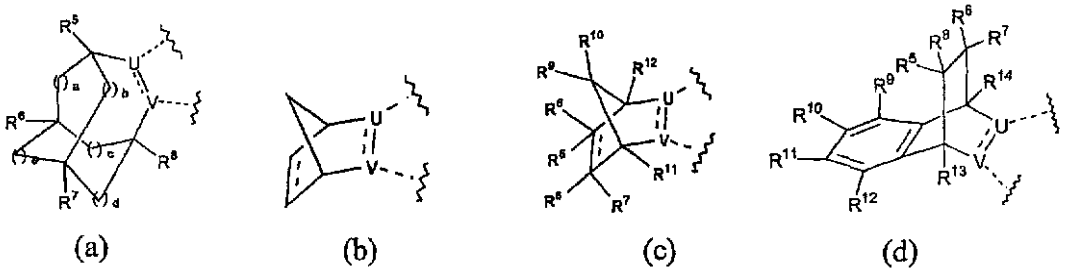
Bはそれぞれ、独立に、O、SまたはNR^3であり；

Pおよびmは、独立に、0、1または2であり；

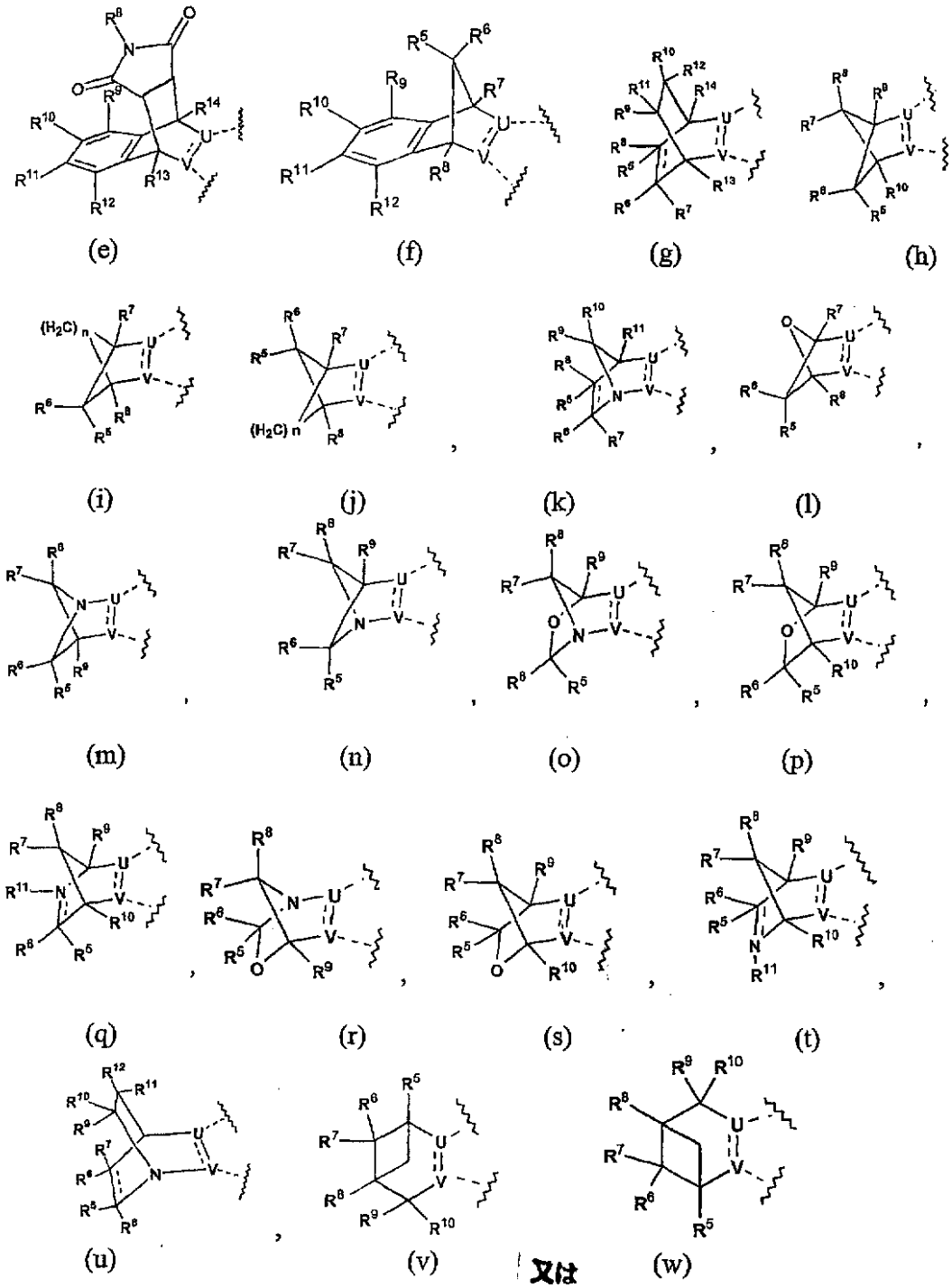
Aは、

【００２０】

【化３】



【化３Ｂ】



【００２１】

であり、

上記式中、

Aにおける破線のそれぞれは、独立に、任意選択の二重結合を表し；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立に、水素、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、ハロゲン、$-OR^{15}$、$-SR^{15}$、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリル

アルキル、-$NR^{15}R^{16}$、-C(=B)-R^{15}、-C(O)O-R^{15}、-C(O)$NR^{15}R^{16}$、-$S(O)_m$-R^{15}、-$S(O)_m$-$NR^{15}R^{16}$または保護基であり；

R^5およびR^6は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から11員の飽和または不飽和単環またはビシクロ環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

R^9およびR^{10}は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から11員の飽和または不飽和単環またはビシクロ環を形成してよく、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

R^5およびR^9は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から11員の飽和または不飽和単環またはビシクロ環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

R^7およびR^{10}は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から11員の飽和または不飽和単環またはビシクロ環を形成してよく、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；

R^{15}およびR^{16}はそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、ニトロ、ハロ、シアノ、-OR^3、-SR^3、オキソ、チオ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、-C(=B)-R^3、-C(O)O-R^3、-C(O)NR^3R^4、-$S(O)_m$-R^3、-$S(O)_m$-NR^3R^4、-NR^3R^4であるか、あるいはR^{15}およびR^{16}は、共通の原子に結合している場合、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ、ここで、R^3およびR^4は、上記に定義された通りであり；

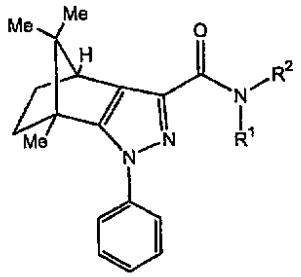
nは、1、2、3または4であり；

a、b、c、dおよびeは、0から4までから独立に選択される整数であり、

ただし、上記モジュレーターが次式を有さないという条件のもとである。

【００２２】

【化４】



（上記式中、R^1およびR^2は、上記に定義された通りである。）

【発明を実施するための最良の形態】

【００２３】

好ましいのは、UおよびVがCである、一般式(1)の化合物である。

【００２４】

さらに好ましいのは、YおよびXがNであり、WがCである場合である。

【００２５】

さらに好ましいのは、-C(B)NR^1R^2基におけるBが、Oである場合である。

【００２６】

さらに好ましいのは、Rが、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリ

ールである場合である。

【００２７】

さらに好ましいのは、Rが、メチル、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、2-(4-クロロフェニル)フェニルまたは5-クロロピリジン-2-イルである場合である。

【００２８】

さらに好ましいのは、R^1が水素である場合である。

【００２９】

さらに好ましいのは、R^2が、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロアリール基、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、またはNR^3R^4である場合である。

【００３０】

さらに好ましいのは、R^2が、t-ブチル、n-ペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンタン-1-イル、2-メチルアダマンタン-2-イル、3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル、1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、1-フェニルシクロプロピル、シクロヘキシルメチル、フェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、2-メトキシフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、ベンジル、2-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、2-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、1-フェニルエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-(2-クロロフェニル)エチル、2(4-フルオロフェニル)エチル、1-フェニルプロピル、1-エチル-1-フェニルプロピル、1-(2-クロロフェニル)1-メチルエチル、メチルフェニルエタノエート、2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチルまたは4-ピリジルメチルである場合である。

【００３１】

さらに好ましいのは、R^1およびR^2が、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成し、ここで、この環が、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができる場合である。

【００３２】

さらに好ましいのは、R^1およびR^2が、それらが結合している窒素原子と一緒にピペリジン-1-イルまたはモルホリニル(例えば、モルホリン-1-イル)を形成する場合である。

【００３３】

さらに好ましいのは、R^2が、NR^3R^4であり；ここで、R^3およびR^4がそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールであり、あるいはR^3およびR^4が、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成し、ここで、この環が、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができる場合である。

【００３４】

さらに好ましいのは、R^3が、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換シクロアルキルである場合である。

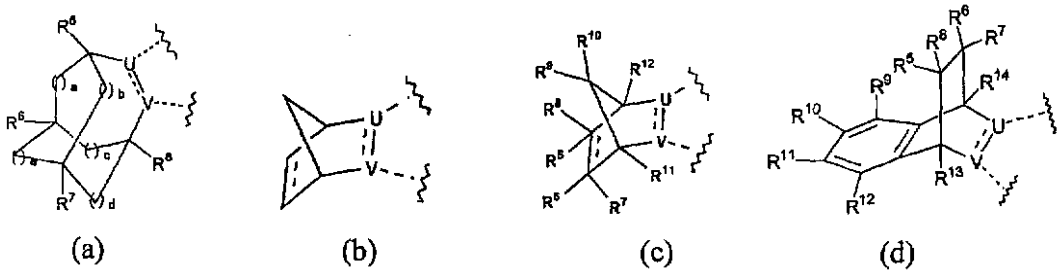
【００３５】

さらに好ましいのは、R^3が、メチル、フェニルまたはシクロヘキシルである場合である。

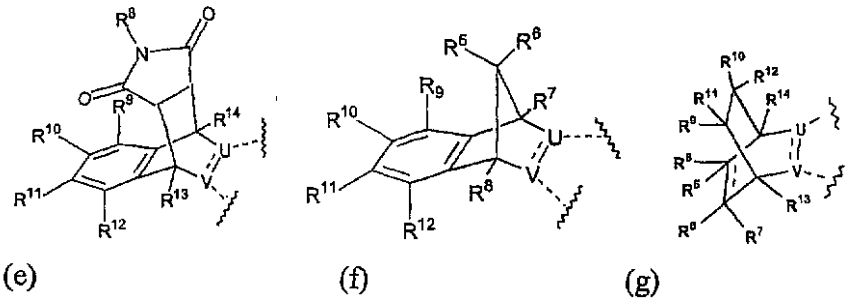
【００３６】

さらに好ましいのは、R^4が、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、あるいは置換または非置換シクロアルキルから選択される場合である。

【００３７】
さらに好ましいのは、R^4が、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-クロロピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イルまたはシクロヘキシルである場合である。
【００３８】
さらに好ましいのは、R^2が、$-NR^3R^4$であり、ここで、R^3およびR^4が、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成し、ここで、この環が、O、NR^3またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができる場合である。
【００３９】
さらに好ましいのは、R^3およびR^4が、一緒に結合してピペリジン-1イルまたはモルホリン-4-イルを形成する場合である。
【００４０】
さらに好ましいのは、Aが、
【００４１】
【化５】

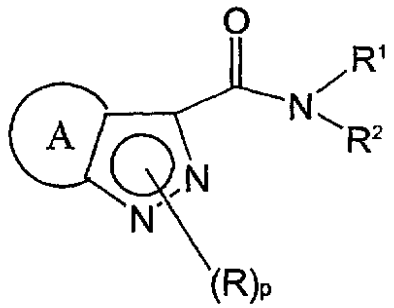


【化５Ｂ】



【００４２】
であり、
上記式中、
R^5からR^{14}までが、独立に、水素またはメチルであり；
R^8が、置換または非置換フェニルである場合である。
【００４３】
さらに好ましいのは、R^8が、4-クロロフェニルである場合である。
【００４４】
さらに好ましいのは、a = b = c = d = e = 1である場合である。
【００４５】
より好ましくは、UおよびVがCであり、XおよびYがNであり、Wが$-C(O)NR^1R^2$である。
【００４６】
さらに好ましいのは、p = 1である。

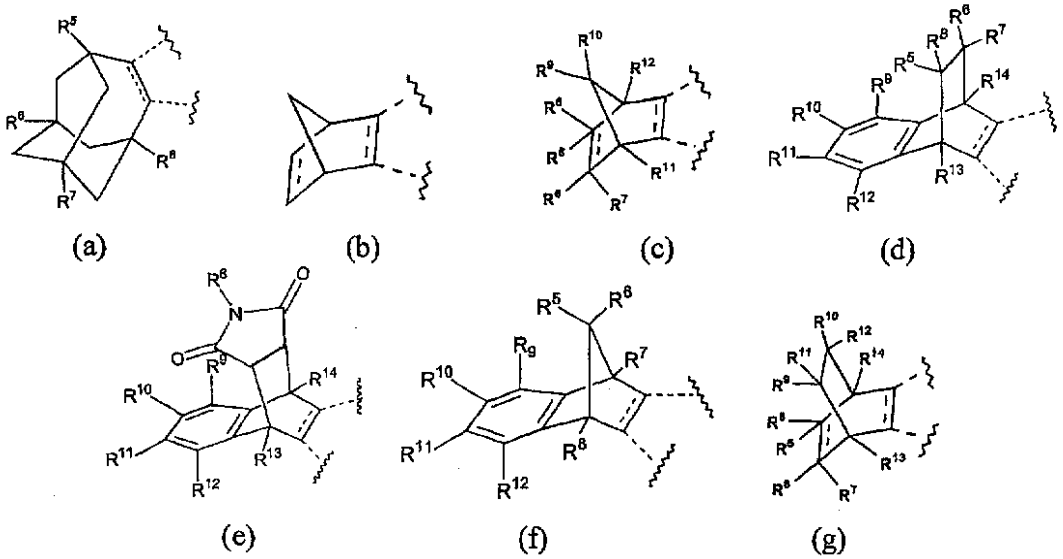
【００４７】
一実施形態によれば、Aが1,7,7トリメチル-ビシクロ [2.2.1] ヘプタンであり、pが1である場合、Rは非置換フェニルを表さない。
【００４８】
一実施形態によれば、YがNであり、UがCであり、W、VおよびXのうちの1つがNであり、残りの2つがCであり、-C(B)NR^{1}R^{2}の基におけるBがOであり、A、R、R^1、およびR^{2}が上記に定義された通りである。
【００４９】
別の実施形態は、式1Aのカンナビノイド受容体モジュレーター：
【００５０】
【化６】



(1A)

【００５１】
またはその類似体、薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容されるそのエステル、その互変異性体、その位置異性体、その立体異性体、その鏡像異性体、そのジアステレオマー、その多形体、および薬学的に許容されるその溶媒和物であり、
上記式中、
R、R^{1}およびR^{2}は、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換複素環基、置換または非置換ヘテロアリール基または置換または非置換ヘテロアリールアルキルであり、あるいはR^{1}およびR^{2}は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、任意選択で、O、NR^{3}またはSまたはNR^{3}R^{4}から選択される少なくとも2個のヘテロ原子を含むことができ；
R^{3}およびR^{4}はそれぞれ、同じであるかまたは異なってよく、独立に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールまたは置換または非置換複素環基であり、あるいはR^{3}およびR^{4}は、一緒に結合して任意選択で置換されてもよい3から7員の飽和または不飽和環を形成することができ、ここで、この環は、O、NR^{3}またはSから選択される少なくとも2個のヘテロ原子を任意選択で含むことができ；
pは1であり；
Aは、
【００５２】

【化７】



【００５３】

であり、

上記式中、

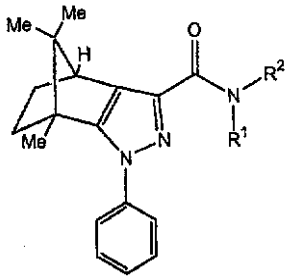
Aにおける破線のそれぞれは、独立に、任意選択の二重結合を表し、

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}はそれぞれ、同じまたは異なり、水素、置換または非置換アルキルまたは置換または非置換アリールから選択され；

ただし、前記モジュレーターが次式を有さないという条件である。

【００５４】

【化８】



（上記式中、R^1およびR^2は上記に定義された通りである。）

【００５５】

一実施形態によれば、Aが、1,7,7トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタンであり、pが1である場合、Rは非置換フェニルを表さない。

【００５６】

好ましい一実施形態によれば、Rが、置換または非置換アリールである。

【００５７】

さらに好ましいのは、Rが、ハロゲンで置換されたアリール、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、あるいは置換または非置換アリールである場合である。

【００５８】

さらに好ましいのは、Rが、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、または2-(4-クロロフェニル)フェニルである場合である。

【００５９】

さらに好ましいのは、Rが、2,4-ジクロロフェニルまたは2,4-ジフルオロフェニルであ

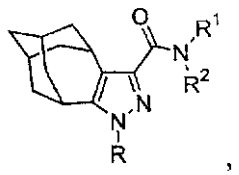
る場合である。

【００６０】

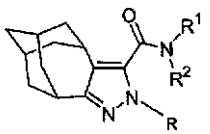
別の好ましい実施形態は、式I(a)からI(g)までのカンナビノイド受容体モジュレーター：

【００６１】

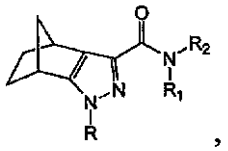
【化９】



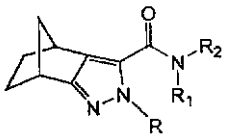
1(a)



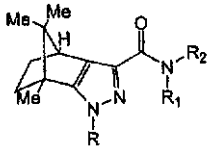
1(aa)



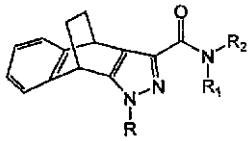
1(b)



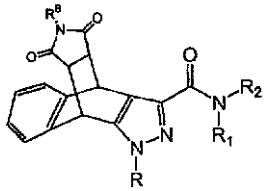
1(bb)



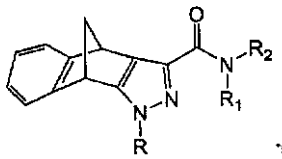
1(c)



1(d)

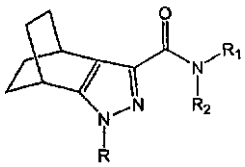


1(e)



1(f)

又は



1(g)

【００６２】

であり、

上記式中、R、R^1、R^2およびR^8は、上記に定義された通りであり、式1(c)におけるRは、非置換フェニルではない。

【００６３】

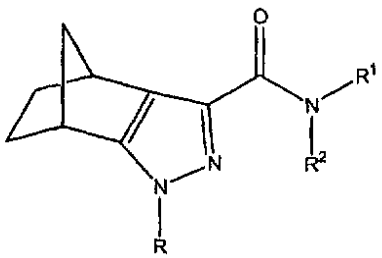
好ましい一実施形態によれば、Rが、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されたフェニル基である。より好ましくは、Rが、1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基(例えば、2,4-ジフルオロフェニルまたは2,4-ジクロロフェニル)である。

【００６４】

さらに別の実施形態は、次式：

【００６５】

【化１０】



1(b)

【００６６】

を有する選択的CB2アゴニスト(すなわち、CB1受容体を実質的に阻害または活性化しないCB2アゴニスト)であり、

上記式中、R、R^1、およびR^2は、上記に定義された通りである。Rは、好ましくは、置換または非置換アリール、より好ましくは置換または非置換フェニル、さらにより好ましくは置換フェニルである。さらにより望ましくは、Rは、1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基(例えば、2,4-ジフルオロフェニルまたは2,4-ジクロロフェニル)である。これらの化合物は、それだけには限らないが、眼疾患、呼吸器障害、(自己免疫障害などの)免疫障害、炎症、(神経障害性疼痛などの)疼痛、および神経変性に関係した症候群を含めた、CB2受容体に作用することによって媒介される障害の治療に特に有用である。したがって、本発明は、1種または複数の式1(b)の化合物の治療有効量を投与することによる、それを必要とする対象における、これらの障害のいずれかの治療方法も含む。

【００６７】

以下に記載された本発明の代表的な化合物は、例示のためだけのものであり、本発明の範囲を制限するものではない。

101. N(7)-ピペリジノ-5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-アルボキサミド、

102. N(7)-ベンジル-5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

103. N(7)-モルホリノ-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

104. N(7)-(3-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

105. N(7)-(4-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

106. N(7)-シクロヘキシル-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$ $0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

107. N(7)-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

108. N(7)-シクロヘキシルメチル-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

109. N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

110. N(7)-(1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

111. N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

112. N(7)-(4-クロロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

113. N(7)-(4-フルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、

114. N(7)-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

115. N(7)-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

116. N(7)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

117. N(7)-(1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

118. N(7)-(R-1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

119. N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシク

ロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
120. N(7)-(2-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
121. N(7)-(N'-フェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
122. N(7)-(N'-フェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩、
123. N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
124. N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、塩酸塩、
125. N(7)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
126. N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
127. N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル-N'-メチルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
128. N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル-N'-メチルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11} .0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩、
129. N(7)-(2,4-ジクロロフェニル-N'-シクロヘキシルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
130. N(7)-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
131. N(7)-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩、
132. N(7)-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
133. N(7)-(3-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
134. N(7)-(3-クロロ-2-ピリジルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
135. N(7)-(5-クロロ-2-ピリジルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
136. N(7)-(2-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
137. N(7)-(N',N'-ジフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
138. N7-[1-(2-クロロフェニル)エチル]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
139. N(7)-ベンジル-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
140. N(7)-ピペリジノ-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
141. 7-(4'-クロロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン、
142. N(7)-フェニル-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
143. N(7)-ピペリジノ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,}

$^{11}.0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
144. N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
145. N(7)-(1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
146. N(7)-(S-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
147. N(7)-(R-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
148. N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
149. N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11} .0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
150. N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}. 0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
151. N(7)-[1-(2-クロロフェニル)エチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
152. N(7)-[(S)-1-フェニルプロピル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
153. N7-[1-(2-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
154. メチル(2R)-2-[7-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),5-ジエン-5-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
155. メチル(2S)-2-[7-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),5-ジエン-5-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
156. N7-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
157. N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
158. N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
158a.N7-(アダマンタン-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
159. N7-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
160. N(7)-ピペリジノ-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
161. N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
162. N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
163. N(7)-ピペリジノ-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
164. N7-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
165. N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
166. N(7)-ピペリジノ-5-[(2-クロロフェニル)フェニル]-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、

167. N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
168. N(7)-フェニル-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
169. N(7)-ピペリジノ-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
170. N(7)-ベンジル-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
171. N(7)-フェニル-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン、
172. N(7)-(4-フルオロベンジル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
173. N(7)-フェニルアミノ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
174. N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
175. N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
176. N(7)-(2-ブロモフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
177. N(7)-(N',N'-ジフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
178. N(7)-(2-フェニルエチル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
179. N(7)-ベンジル-5-(2',4'-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
180. N(7)-ピペリジノ-5-(2',4'-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
181. N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
182. N(7)-ベンジル-5-(2'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
183. N(7)-シクロヘキシル-5-(2'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
184. N(7)-ピペリジノ-5-(2'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
185. N7-(2-クロロベンジル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
186. N(7)-ベンジル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
187. N(7)-ピペリジノ-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
188. 6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン、
189a. N(7)-ピペリジノ-6-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
189b. N(7)-ピペリジノ-5-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
190a. N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボキサミド、

190b. N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド、
191. N(7)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
192. N(7)-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
201. N(3)-ピペリジノ-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
202. N(3)-シクロヘキシル-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
203. N(3)-ベンジル-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
204. N(3)-フェニルアミノ-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
205. N(3)-ピペリジノ-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
206. N(3)-シクロヘキシル-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
207. N(3)-ベンジル-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
208. N(3)-フェニルアミノ-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
209. N(3)-ピペリジノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
210. 1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-イルピペリジノメタノン、
211. N(3)-シクロヘキシル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
212. N(3)-シクロペンチル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
213. N(3)-[(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
214. N(3)-フェニル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
215. N(3)-(3-クロロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
216. N(3)-(4-クロロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
217. N(3)-(3-ブロモフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
218. N(3)-(2-メトキシフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
219. N(3)-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
220. N(3)-ベンジル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
221. N(3)-(2-クロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
222. N(3)-(4-クロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

223. N(3)-(2,4-ジクロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
224. N(3)-(2-ブロモベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
225. N(3)-(4-ブロモベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
226. N(3)-(4-フルオロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
227. N(3)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
228. N(3)-フェニルアミノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
229. N(3)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
230. N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
231. N(3)-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
232. N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
233. N(3)-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
234. N(3)-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
235. N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
236. N(3)-(N',N'-ジフェニルアミノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
237. N(3)-シクロヘキシル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
238. N(3)-シクロヘキシルメチル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
239. N(3)-(N,N-ジシクロヘキシルアミノ)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
240. N(3)-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
241. N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
242. N(3)-(アダマンタン-1イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
243. N(3)-フェニル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
244. N(3)-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
245. N(3)-(2-フルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
246. N(3)-(4-フルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
247. N(3)-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

248. N(3)-(2,6-ジフルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
249. N(3)-(2-クロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
250. N(3)-(4-クロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
251. N(3)-(2,4-ジクロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
252. N(3)-[S-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
253. N(3)-[R-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
254. N(3)-(2-フェニルエチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
255. N(3)-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
256. N(3)-フェニルアミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
257. N(3)-[(2-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
258. N(3)-[N-(2-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
259. N(3)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
260. N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
261. N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルアミノ]-1-(2,4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
262. N(3)-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
263. N(3)-[(2-ブロモフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
264. N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
265. N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
266. N(3)-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
267. N(3)-[(3-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
268. N(5)-ピペリジノ-3-(2',4'-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
269. N(5)-ベンジル-3-(2',4'-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
270. N(3)-ピペリジノ-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
271. N(3)-シクロヘキシル-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
272. N(3)-ベンジル-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

273. N(3)-フェニルアミノ-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
274. N(3)-ピペリジノ-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
275. N(3)-シクロヘキシル-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
276. N(3)-ベンジル-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
277. N(3)-フェニルアミノ-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
278. N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
279. N(3)-シクロヘキシル-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
280. N(3)-ベンジル-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
281. N5-(アダマンタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
282. N5-(1-メチル-1-フェニルエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
283. N5-(アダマンタン-1-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
284. N(3)-フェニルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
285. N(3)-フェニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
286. N(3)-[(2-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
287. N(3)-[(2-ブロモフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
288. N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
289. N(3)-ピペリジノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
290. N(3)-シクロヘキシル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
291. N(3)-(シクロヘキシルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
292. N(3)-[S-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
293. N(3)-(R-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
294. N(3)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
295. N5-[1-(2-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
296. N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
297. N5-(2-クロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、

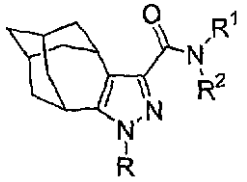
298. N5-(4-クロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
299. N5-(1-エチル-1-フェニルプロピル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
300. N5-[(1S)-1-フェニルプロピル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
301. メチル(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
302. N5-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
303. N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
304. (4R,7S)-または(4S,7R)-N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
305. (4S,7R)または(4R,7S)-N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
306. N5-n-ペンチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
307. N5-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
308. N5-(1-フェニルシクロプロピル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
309. N5-(2-アダマンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
310. N5-(2-メチル-2-アダマンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
311. N7-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド、
312. 4-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]モルホリン、
313. N(3)-(tert-ペンチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
314. N(3)-シクロプロパンメチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
315. N(3)-シクロブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
316. N(3)-(テトラヒドロ-2H-4-ピランメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
317. N(3)-シクロプロピル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
318. N(3)-(4-メチルピペラジノ)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
319. メチル(2R)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
320. N(3)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
321. N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
322. N(3)-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

323. N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
324. N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
325. N(3)-(tert-ブチル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
326. メチル(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-(4-フルオロフェニル)エタノエート、
327. N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
328. N(3)-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
329. N(3)-(tert-ブチル)-1-(2-エトキシ,4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
330. N(3)-(2-フリルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
331. N(3)-(2-チオフェンメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
332. N(3)-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
333. メチル-(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-4-メチルペンタノエート、
334. N(3)-(アダマンタン-1イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
335a. N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
335b. N(3)-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
336a. N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
336b. N(3)-(tert-ブチル)-2-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
337. N(3)-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
338. N(3)-(チエニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
339. N(3)-(イソプロピル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
340. N(3)-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
401. N(3)-フェニル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
402. N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
403. N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
404. N(3)-[(3-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
405. N(3)-(アダマンタン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、

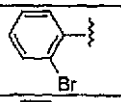
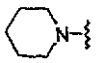
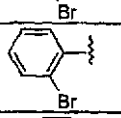
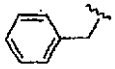
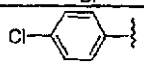
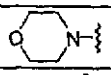
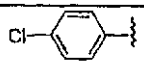
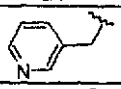
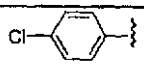
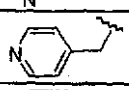
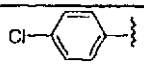
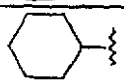
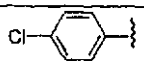
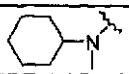
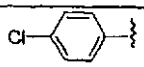
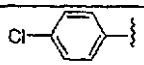
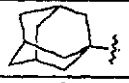
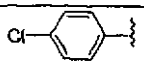
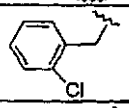
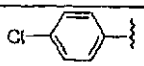
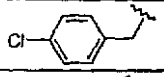
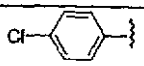
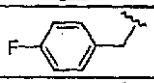
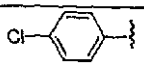
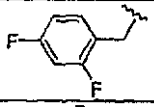
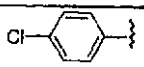
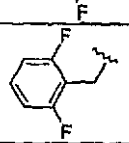
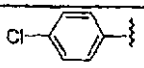
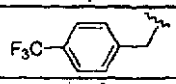
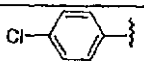
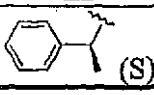
406. N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
407. N(3)-(1-メチル-1-フェニルエチル))-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
408. (4R,7S)-N(3)-tert-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
409. メチル(2R)-2-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド]-2-フェニルエタノエート、
410. N(3)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
411. (4S,7R)-N(3)-tert-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド、
412. N(3)-ペンチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
501. N(12)-ベンジル-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
502. N(12)-ピペリジノ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
503. N(12)-ピペリジノ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、塩酸塩、
504. N(12)-[(N'-シクロヘキシル-N'-メチル)アミノ]-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
505. N(12)-{N'-[(2,4-ジクロロフェニル)-N'-メチル]アミノ}-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
506. N(12)-(アダマンタン-1yl)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
507. N12-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2(7),3,5,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
508. N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4,ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
509. N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
601. N(12)-ベンジル-16-(4-クロロフェニル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
602. N(12)-ピペリジノ-16-(4-クロロフェニル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
701. N12-ベンジル-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
702. N(12)-tert-ブチル-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド、
703. N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミ

ド、
801. N5-(tert-ブチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド、
802. N(5)-(tert-ペンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド。
【００６８】

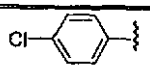
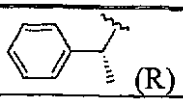
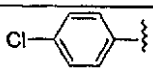
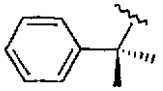
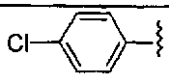
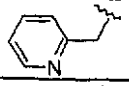
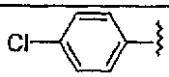
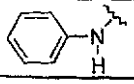
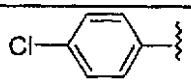
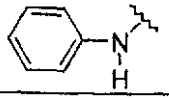
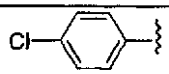
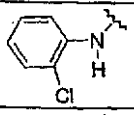
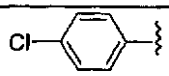
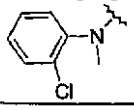
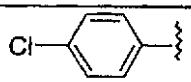
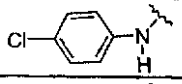
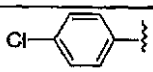
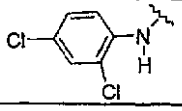
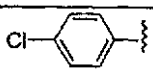
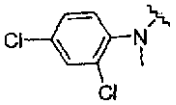
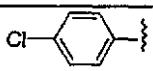
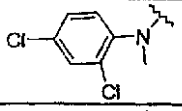
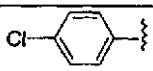
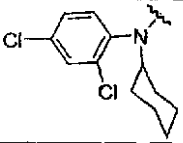
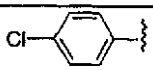
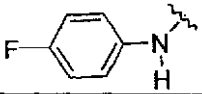
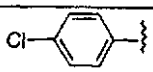
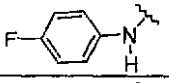
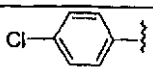
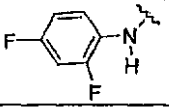
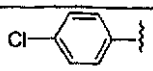
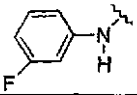
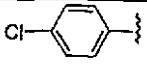
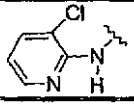
【表１Ａ】



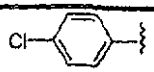
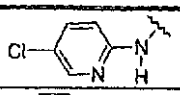
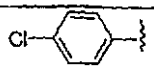
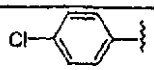
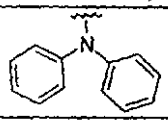
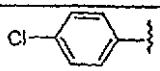
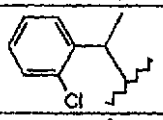
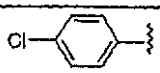
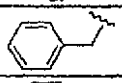
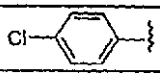
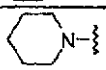
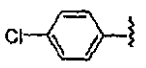
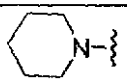
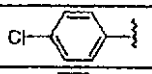
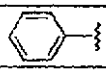
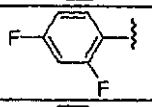
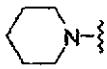
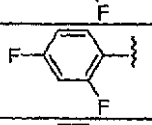
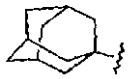
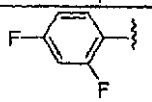
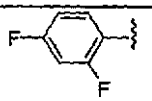
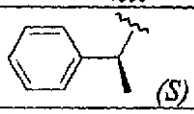
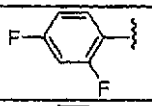
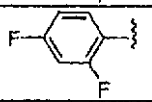
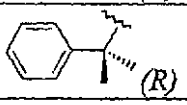
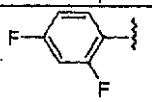
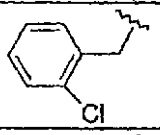
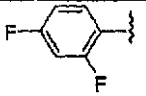
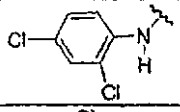
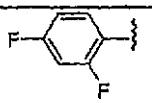
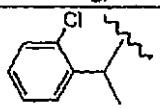
I(a)

実施例 No.	R	R^1	R^2
101		H	
102		H	
103		H	
104		H	
105		H	
106		H	
107		H	
108		H	
109		H	
110		H	
111		H	
112		H	
113		H	
114		H	
115		H	
116		H	
117		H	 (S)

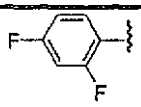
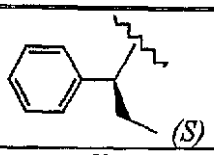
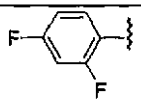
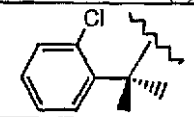
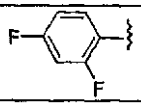
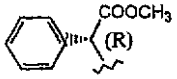
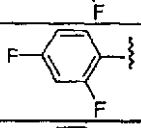
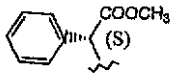
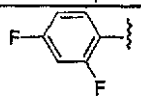
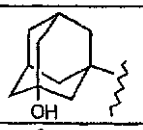
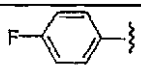
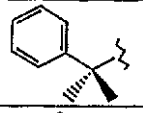
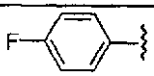
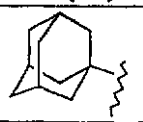
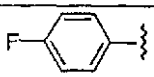
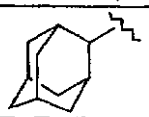
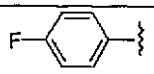
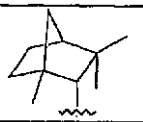
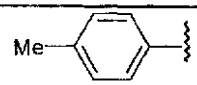
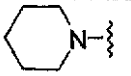
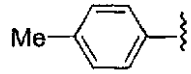
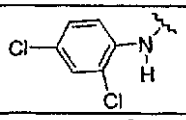
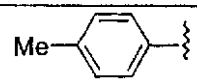
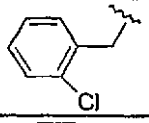
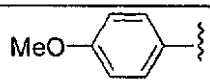
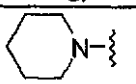
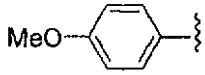
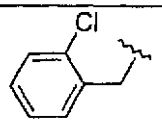
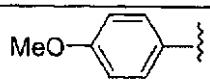
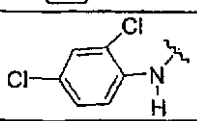
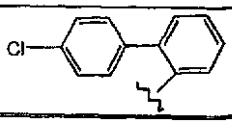
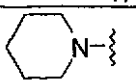
【表１Ｂ】

118		H	
119		H	
120		H	
121		H	
122*		H	
123		H	
124*		H	
125		H	
126		H	
127		H	
128*		H	
129		H	
130		H	
131*		H	
132		H	
133		H	
134		H	

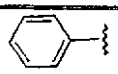
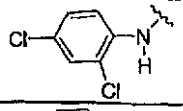
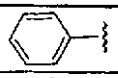
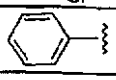
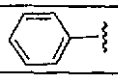
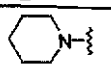
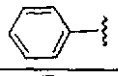
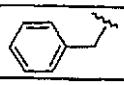
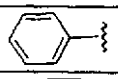
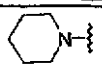
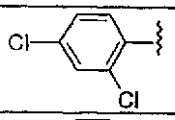
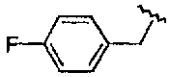
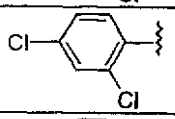
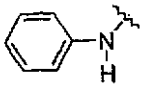
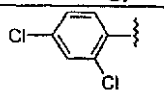
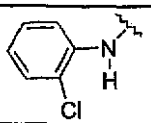
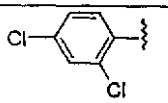
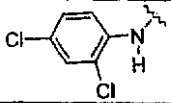
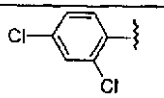
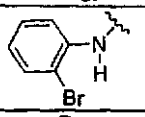
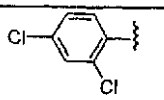
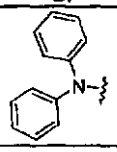
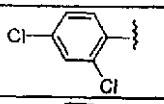
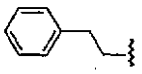
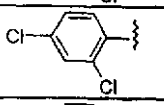
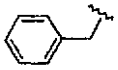
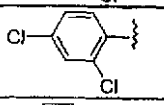
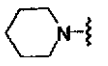
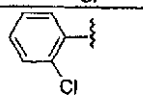
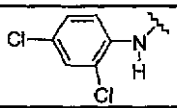
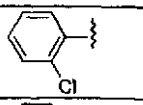
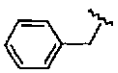
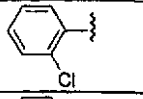
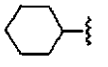
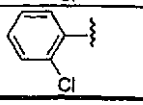
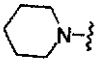
【表１Ｃ】

135		H	
136		H	
137		H	
138		H	
139		H	
140		H	
141			
142		H	
143		H	
144		H	
145		H	
146		H	 (S)
147		H	 (R)
148		H	 (R)
149		H	
150		H	
151		H	

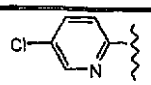
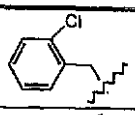
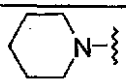
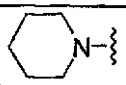
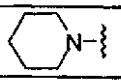
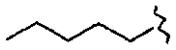
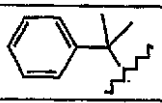
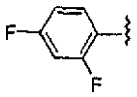
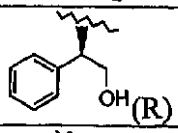
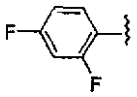
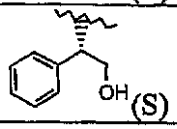
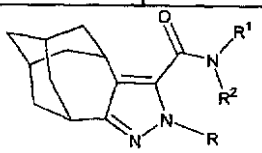
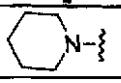
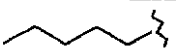
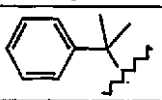
【表１Ｄ】

152		H	
153		H	
154		H	
155		H	
156		H	
157		H	
158		H	
158a			
159		H	
160		H	
161		H	
162		H	
163		H	
164		H	
165		H	
166		H	

【表１Ｅ】

167		H	
168		H	
169		H	
170		H	
171			
172		H	
173		H	
174		H	
175		H	
176		H	
177		H	
178		H	
179		H	
180		H	
181		H	
182		H	
183		H	
184		H	

【表１Ｆ】

185		H	
186	H	H	
187	H	H	
188	H		
189b	CH_3 1	H	
190b		H	
191		H	
192		H	
 I(aa)			
実施例 no	**R**	**R_1**	**R_2**
189a	CH_3	H	
190a		H	

＊ＨＣｌ塩を示す。

【００６９】

【表２Ａ】

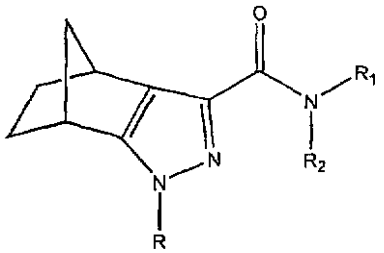
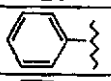
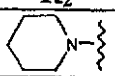
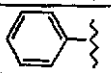
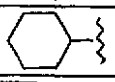
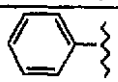
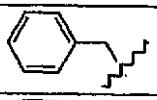
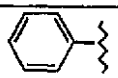
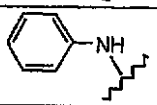
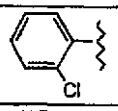
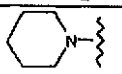
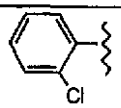
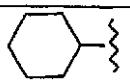
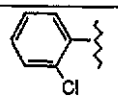
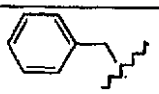
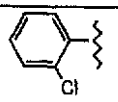
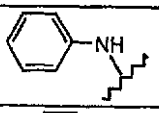
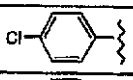
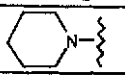
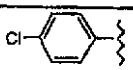
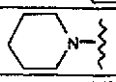
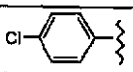
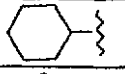
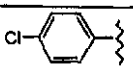
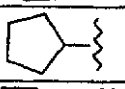
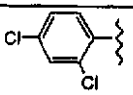
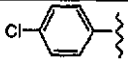
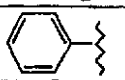
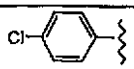
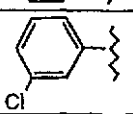
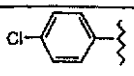
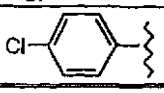
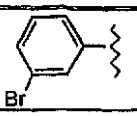
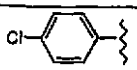
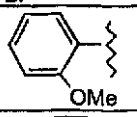
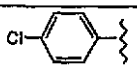
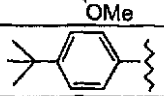
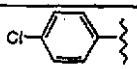
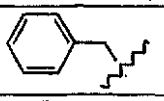
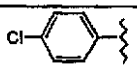
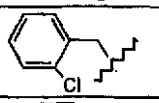
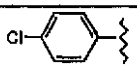
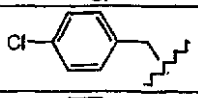
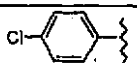
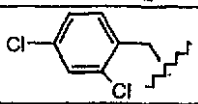
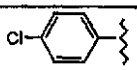
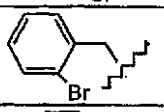
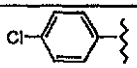
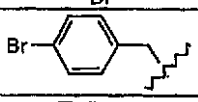
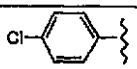
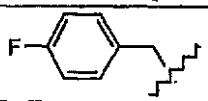
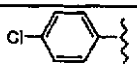
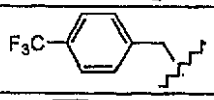
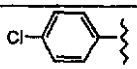
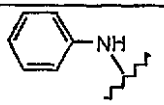
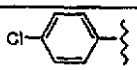
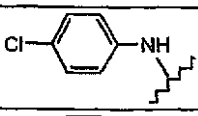
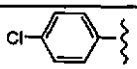
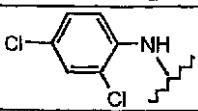
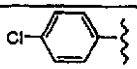
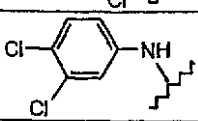
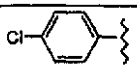
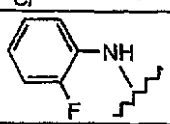
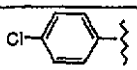
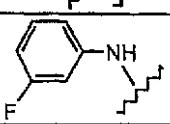


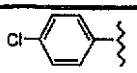
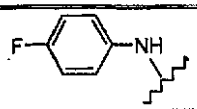
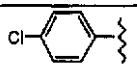
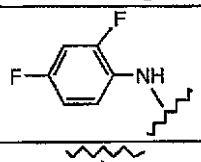
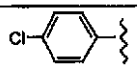
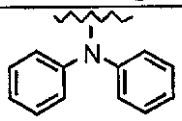
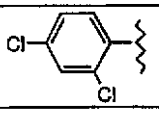
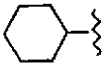
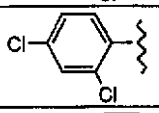
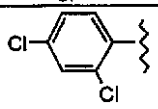
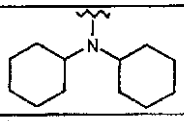
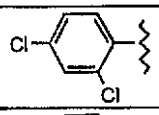
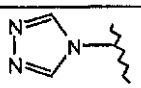
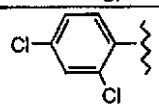
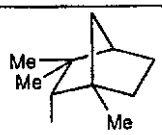
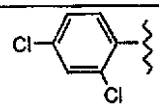
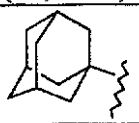
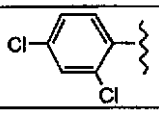
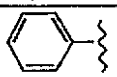
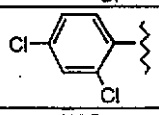
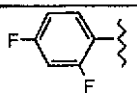
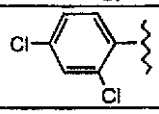
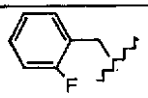
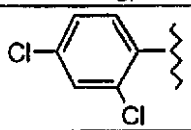
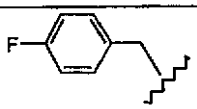
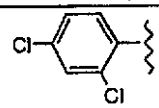
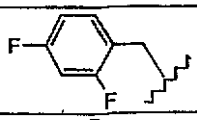
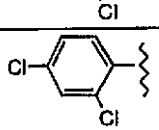
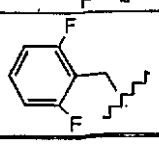
表 (Ib)

実施例 no	R	R_1	R_2
201		H	
202		H	
203		H	
204		H	
205		H	
206		H	
207		H	
208		H	
209		H	
210			
211		H	
212		H	
213		H	
214		H	
215		H	
216		H	

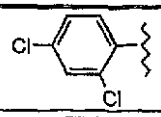
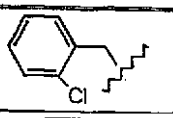
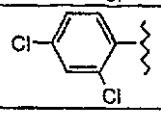
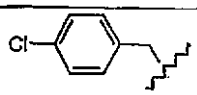
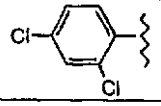
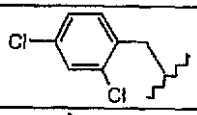
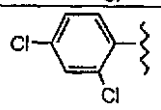
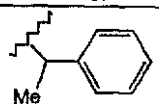
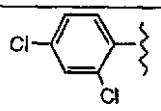
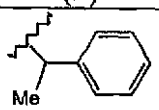
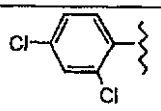
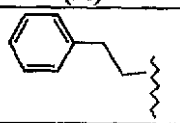
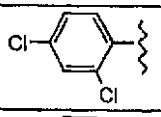
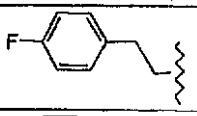
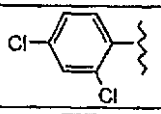
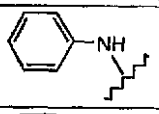
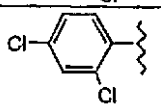
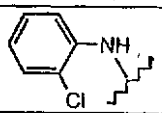
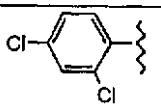
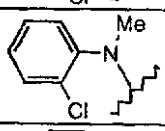
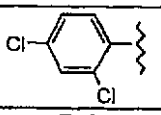
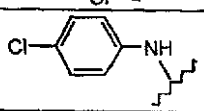
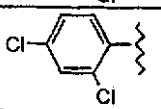
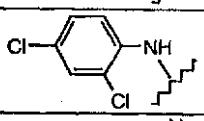
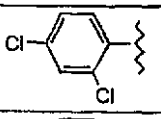
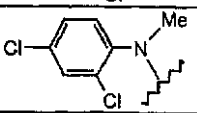
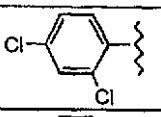
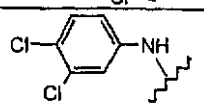
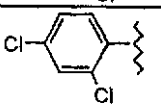
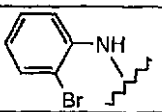
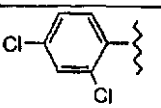
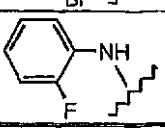
【表２Ｂ】

217		H	
218		H	
219		H	
220		H	
221		H	
222		H	
223		H	
224		H	
225		H	
226		H	
227		H	
228		H	
229		H	
230		H	
231		H	
232		H	
233		H	

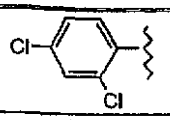
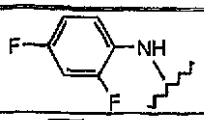
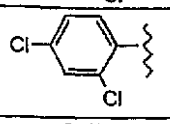
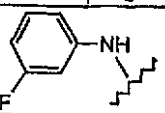
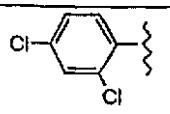
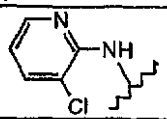
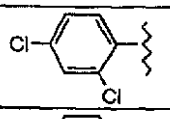
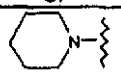
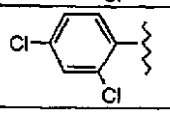
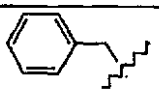
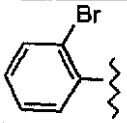
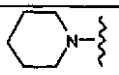
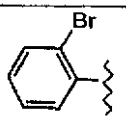
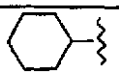
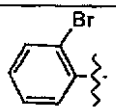
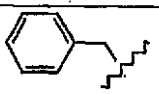
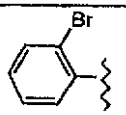
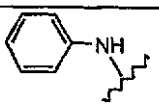
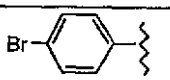
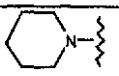
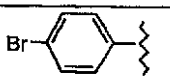
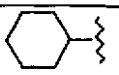
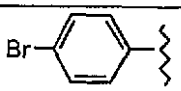
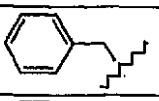
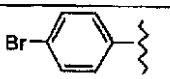
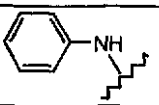
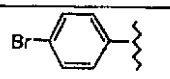
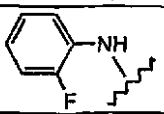
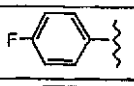
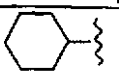
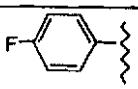
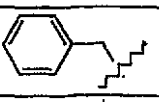
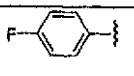
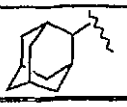
【表２Ｃ】

234		H	
235		H	
236		H	
237		H	
238		H	
239		H	
240		H	
241		H	 (1S, endo)
242		H	
243		H	
244		H	
245		H	
246		H	
247		H	
248		H	

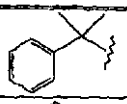
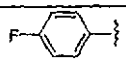
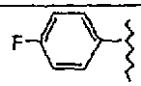
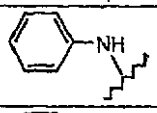
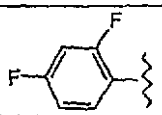
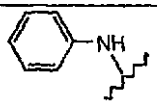
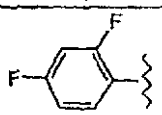
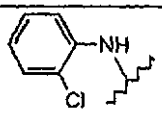
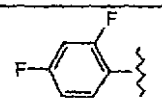
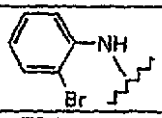
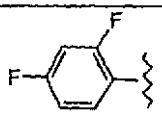
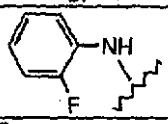
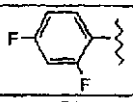
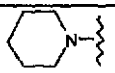
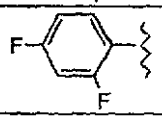
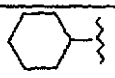
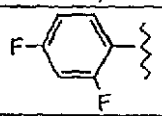
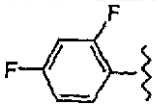
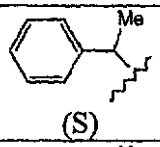
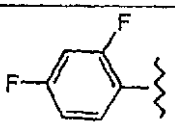
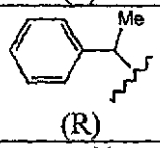
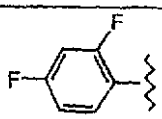
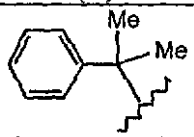
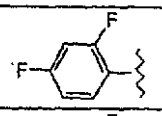
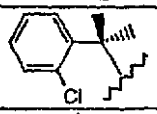
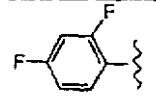
【表２Ｄ】

249		H	
250		H	
251		H	
252		H	 (S)
253		H	 (R)
254		H	
255		H	
256		H	
257		H	
258		H	
259		H	
260		H	
261		H	
262		H	
263		H	
264		H	

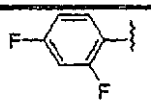
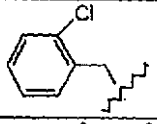
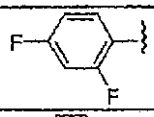
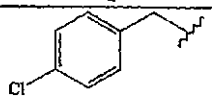
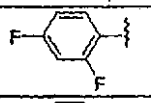
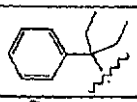
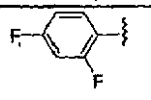
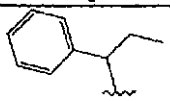
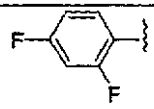
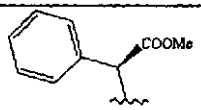
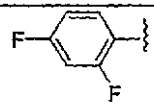
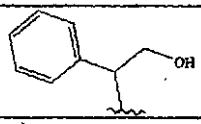
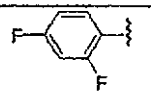
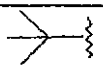
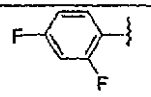
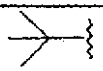
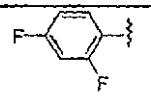
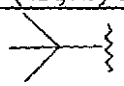
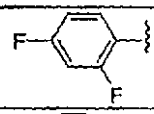
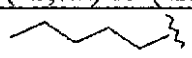
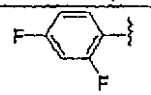
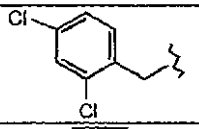
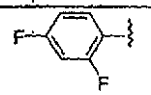
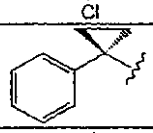
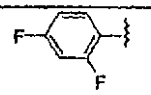
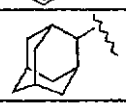
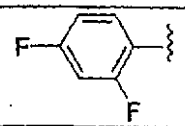
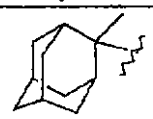
【表２Ｅ】

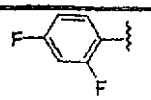
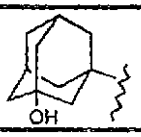
265		H	
266		H	
267		H	
268		H	
269		H	
270		H	
271		H	
272		H	
273		H	
274		H	
275		H	
276		H	
277		H	
278		H	
279		H	
280		H	
281		H	

【表２Ｆ】

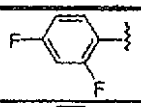
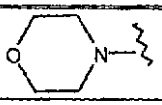
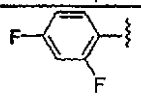
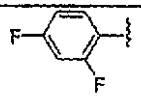
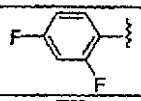
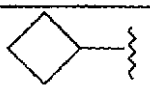
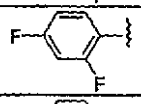
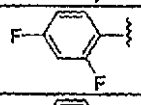
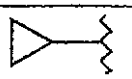
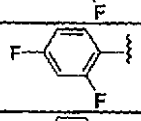
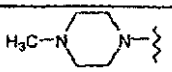
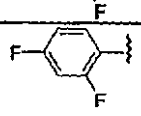
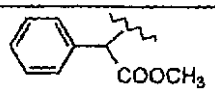
282		H	
283		H	
284		H	
285		H	
286		H	
287		H	
288		H	
289		H	
290		H	
291		H	
292		H	 (S)
293		H	 (R)
294		H	
295		H	
296		H	

【表２Ｇ】

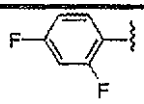
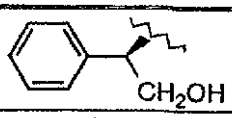
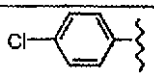
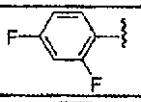
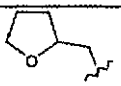
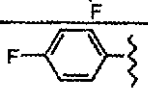
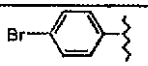
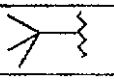
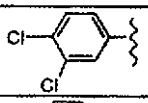
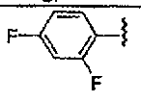
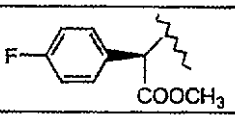
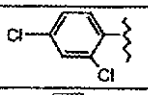
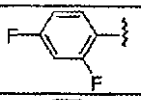
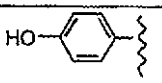
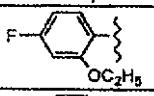
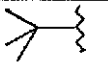
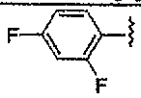
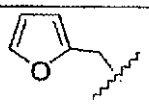
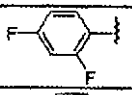
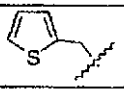
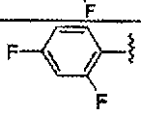
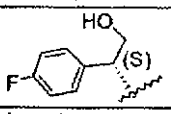
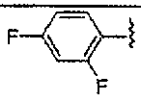
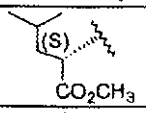
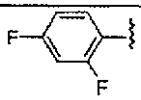
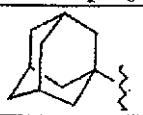
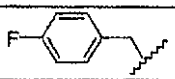
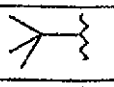
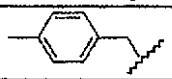
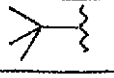
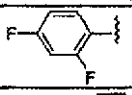
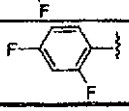
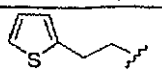
297		H	
298		H	
299		H	
300		H	
301		H	
302		H	
303		H	
304		H	 (4R,7S) or (4S,7R)
305		H	 (4S,7R) or (4R,7S)
306		H	
307		H	
308		H	
309		H	
310		H	

311		H	

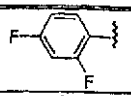
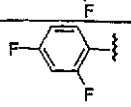
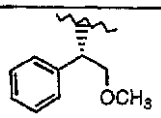
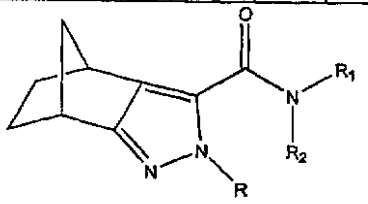
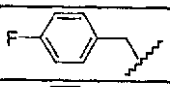
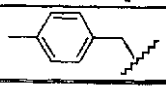
【表２Ｈ】

312		H	
313		H	
314		H	
315		H	
316		H	
317		H	
318		H	
319		H	

【表２Ｉ】

320		H	
321		H	
322		H	
323		H	
324		H	
325		H	
326		H	
327		H	
328		H	
329		H	
330		H	
331		H	
332		H	
333		H	
334		H	
335a		H	
336a		H	
337		H	
338		H	

【表２Ｊ】

339		H	
340		H	
 1(bb)			
実施例 No.	R	R_1	R_2
335b		H	
336b		H	

【００７０】
【表３Ａ】

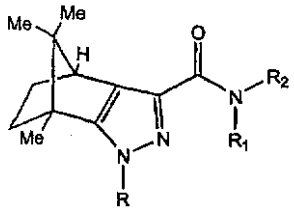
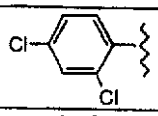
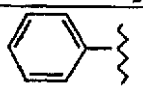
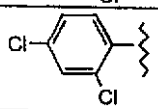
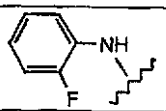
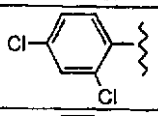
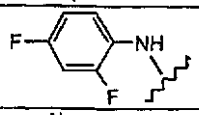
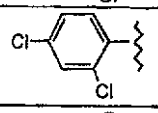
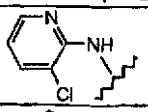
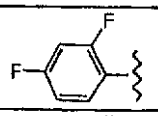
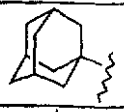
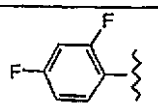
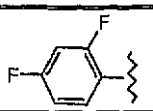
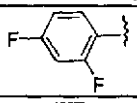
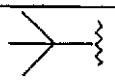
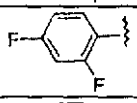
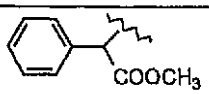
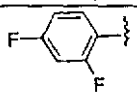
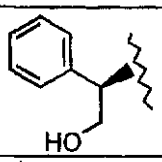
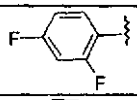
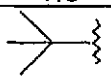
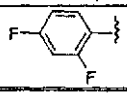
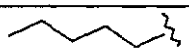


表 (1c)

実施例 No.	R	R_1	R_2
401		H	
402		H	
403		H	
404		H	
405		H	
406		H	

【表３Ｂ】

407		H	
408		H	
409		H	
410		H	
411		H	
412		H	

【００７１】

【表４】

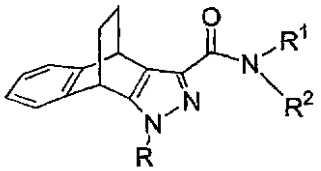
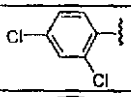
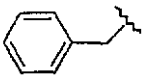
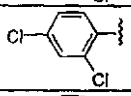
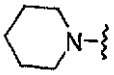
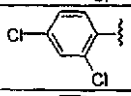
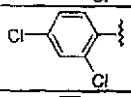
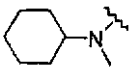
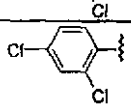
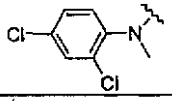
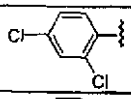
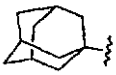
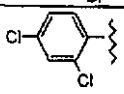
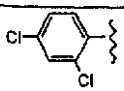
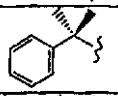
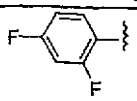
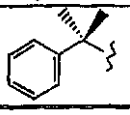


表 (1d)

実施例 No.	R	R_1	R_2
501		H	
502		H	
503*		H	
504		H	
505		H	
506		H	
507		H	
508		H	
509		H	

【００７２】

【表５】

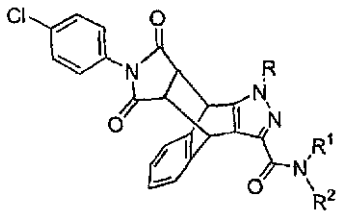
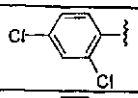
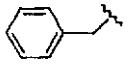
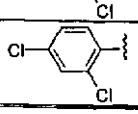


表 (1e)

実施例 No.	R	R_1	R_2
601		H	
602		H	

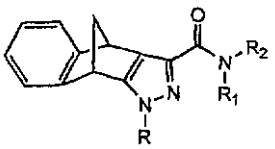
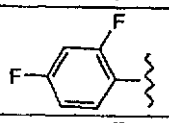
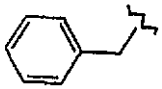
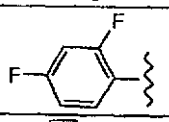
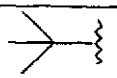
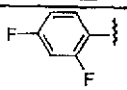
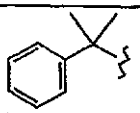


表 I(f)

実施例 No.	R	R^1	R^2
701		H	
702		H	
703		H	

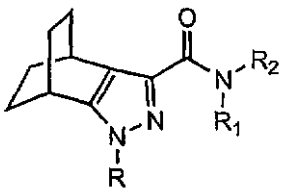
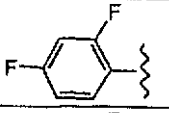
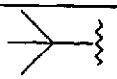
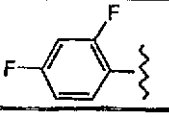
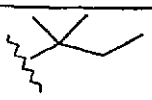


表 (1g)

実施例 No.	R	R^1	R^2
801		H	
802		H	

【００７３】

本発明の別の実施形態は、本発明の少なくとも1種の化合物および(薬学的に許容される担体または希釈剤などの)薬学的に許容される賦形剤を含む薬剤組成物である。好ましくは、上記薬剤組成物は、本発明の化合物の治療有効量を含む。

【００７４】
さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することを含む、(CB1またはCB2受容体との相互作用によって媒介される疾患、障害または症候群などの)カンナビノイド受容体により媒介される疾患、障害または症候群の予防、改善または治療方法である。
【００７５】
このような状態には、それだけには限らないが、食欲障害、代謝障害、異化障害、糖尿病、肥満、眼疾患、社会関係障害、気分障害、発作、薬物乱用、学習障害、認知障害、記憶障害、器官収縮、筋けいれん、呼吸器障害、障害および疾患、自発運動障害、運動障害、(自己免疫障害などの)免疫障害、炎症、細胞増殖、疼痛ならびに神経変性に関係した症候群が含まれる。
【００７６】
好ましい状態は、疼痛、眼疾患、呼吸器障害、(自己免疫障害などの)免疫障害、炎症、細胞増殖、および神経変性に関係した症候群である。
【００７７】
さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することを含む、食欲障害、社会関係障害、自己免疫または炎症、疼痛または神経変性に関係した症候群、障害または疾患、あるいは薬物乱用の予防、改善または治療方法である。
【００７８】
さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することによる、(それだけには限らないが、遺伝的特徴、食物、食糧摂取量の結果としての肥満、メタボリック症候群、障害または疾患、視床下部の障害または疾患、年齢、異常な脂肪量分布、異常な脂肪コンパートメント分布、過食症または糖、炭水化物、アルコールもしくは薬物もしくは感情価を有する任意の成分を摂取する欲求を含む意欲障害、および/あるいは活動低下を含めた)肥満、太り過ぎ状態、拒食症、過食症、悪液質、無調節な食欲、肥満に関係した症候群、障害、疾患または症状などの、食欲に関係した疾患、障害または症候群の予防、改善または治療方法である。
【００７９】
さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することによる、それだけには限らないが、うつ病およびそのタイプ、双極性うつ病、単極性うつ病、精神病性特徴、緊張病性特徴、メランコリー性の特徴、非定型の特徴または分娩後の発病を有するまたは有さない単発性または再発性大うつ病エピソード、季節性情動障害、早期発症または後期発症を有し非定型の特徴を有するまたは有さない気分変調性障害、神経症性うつ病および対人恐怖、認知症を伴ううつ病、不安、精神病、社会情緒障害(social affective disorder)、ならびに/あるいは認識力障害を含めた社会関係疾患、障害または症候群の予防、改善または治療方法である。
【００８０】
さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することによる、それだけには限らないが、乾癬、紅斑性狼瘡、結合組織の疾患、シェーグレン症候群、強直性脊椎関節炎、関節リウマチ、反応性関節炎、未分化型脊椎関節炎、ベーチェット病、自己免疫溶血性貧血、多発性硬化、筋萎縮性側索硬化、穀粉症、移植片拒絶または形質細胞株を侵す疾患、(遅延型または即時型過敏症、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎またはアレルギー性結膜炎などの)アレルギー性疾患、(AIDSおよび髄膜炎などの)感染性寄生性、ウイルス性または細菌性疾患、(それだけには限らないが、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風を含めた関節の疾患、脈管炎、クローン病、炎症性大腸炎(IBD)および過敏性腸症候群(IBS)などの)炎症性疾患ならびに骨粗ショウ症を含めた自己免疫または炎症に関係した疾患、障害または症候群の予防、改善または治療方法である。
【００８１】

さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することによる、それだけには限らないが、中枢および末梢経路により媒介された疼痛、骨および関節痛、片頭痛に関係した疼痛、癌の疼痛、歯痛、生理痛、陣痛、炎症タイプの慢性的疼痛、アレルギーに関係した疼痛、関節リウマチ、皮膚炎または免疫不全、(糖尿病性神経障害に関係した疼痛、坐骨神経痛、非特異性腰痛、線維筋痛、およびHIVに関係した神経障害を含めた)慢性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、身体外傷、切断、癌、毒素または慢性炎症状態に起因する疼痛、ホジキン病、重症筋無力症、ネフローゼ症候群、強皮症ならびに甲状腺炎を含めた疼痛または神経変性に関係した症候群、障害または疾患の予防、改善または治療方法である。

【００８２】

さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することによる、それだけには限らないが、例えば、乱用または依存症の薬物が、アルコール、アンフェタミン、アンフェタミン類似物質、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚発現薬、吸入薬、オピオイド、ニコチン(および/またはたばこ製品)、ヘロイン乱用、バルビツレート、フェンシクリジン(またはフェンシクリジン類似化合物)、催眠鎮静薬、ベンゾジアゼピン、あるいは乱用薬物の組合せである薬物乱用および薬物離脱症状を含めた薬物乱用に関係した症候群、障害または疾患の予防、改善または治療方法である。

【００８３】

さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することによる、たばこの欲求を減少させる方法である。

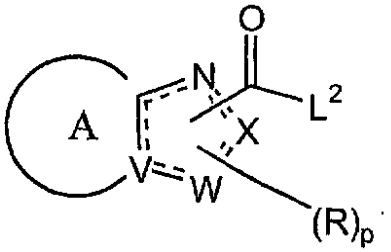
【００８４】

さらに別の実施形態は、それを必要とする対象における、本発明の化合物の治療有効量をこの対象に投与することによる、ニコチン依存症、中毒、離脱症状の治療または喫煙の中止または削減の補助のための方法である。

【００８５】

さらに別の実施形態は、YがNであり、UがCであり、W、VおよびXのうちの1つがNであり、残りの2つがCであり、BがOであり、A、R、R^1、R^2およびpが上記に定義された通りである式(1)の化合物の調製方法である。上記方法は、HNR^1R^2の式のアミンを次式の化合物：

【化１１】



(上記式中、L^2は脱離基である)

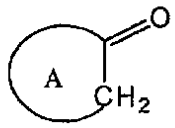
と結合して式(1)の化合物を形成させる段階を含む。

【００８６】

さらに別の実施形態は、WおよびYがNであり、U、VおよびXがCであり、BがOであり、A、R、R^1、R^2およびpが上記に定義された通りである式(1)の化合物の調製方法である。上記方法は、

(a)式Kの化合物：

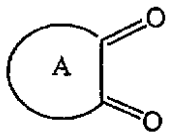
【化１２】



K

を酸化して、式Bの化合物：

【化１３】



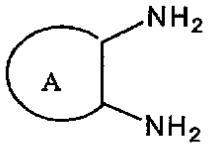
B

を得る段階；

【００８７】

(b)式Bの化合物を還元的アミノ化して式Cの隣接ジアミン：

【化１４】



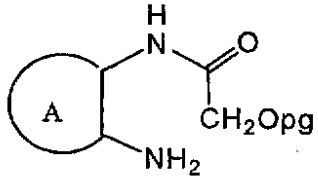
C

を形成させる段階；

【００８８】

(c)式Cの隣接ジアミンをモノアシル化して式DのモノN-アシルジアミン：

【化１５】



D

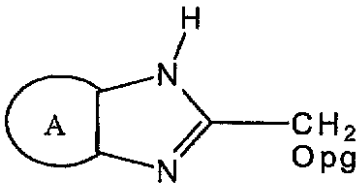
(上記式中、pgは保護基である)

を形成させる段階；

【００８９】

(d)式Dの化合物を環化させて式Eの化合物：

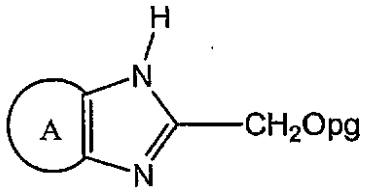
【化１６】



E

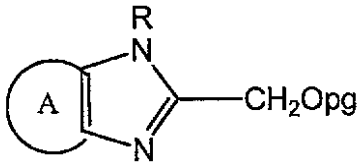
を形成させる段階；

【００９０】
(e)式Eの化合物を脱水素して式Fの化合物：
【化１７】

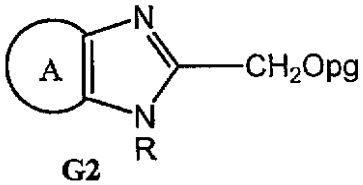


F

を形成させる段階；
【００９１】
(f)式Fの化合物を誘導体化して化合物G1、化合物G2、またはそれらの混合物：
【化１８】

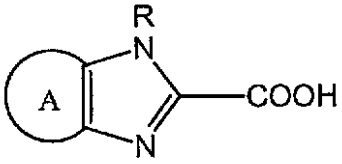


G1

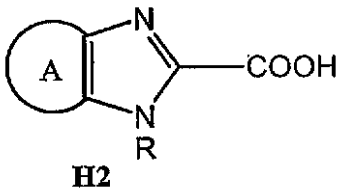


G2

を形成させる段階；
【００９２】
(g)化合物G1、化合物G2、または両方を加水分解して化合物H1、化合物H2、または両方：
【化１９】



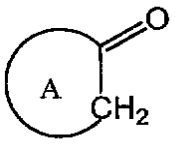
H1



H2

を形成させる段階；ならびに
【００９３】
(h)HNR^1R^2の式のアミンを、化合物H1、化合物H2または両方とカップリングして式(1)の化合物を形成させる段階、
を含む。
【００９４】
さらに別の実施形態は、XおよびYがNであり、U、V、およびWがCであり、BがOであり、A、R、R^1、R^2およびpが上記に定義された通りである式(1)の化合物の調製方法である。上記方法は、以下の段階：
(a)式Kの化合物：

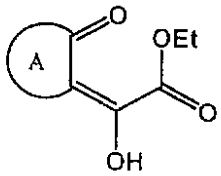
【化２０】



K

を脱プロトン化（脱水素化）し、次いでアシル化して式Lの化合物：

【化２１】



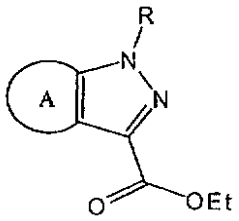
L

を得る段階；

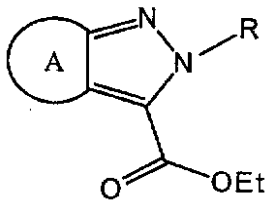
【００９５】

(b)式Lの化合物を、式$RNHNH_2$を有するヒドラジンと反応させて化合物M、化合物Nまたは両方：

【化２２】



M



N

を形成する段階； ならびに

【００９６】

(c)化合物M、化合物N、または両方を加水分解し、式HNR^1R^2のアミンとカップリングして式(1)の化合物を形成させる段階、

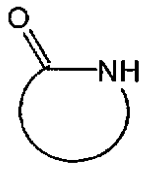
を含む。

【００９７】

さらに別の実施形態は、VおよびYがNであり、U、WおよびXがCであり、Bが0であり、pが0または1であり、A、R、R^1およびR^2が上記に定義された通りである式(1)の化合物の調製方法である。上記方法は、以下の段階：

(a)式0の化合物：

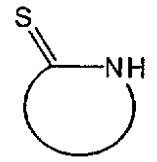
【化２３】



O

を式Pの化合物：

【化２４】



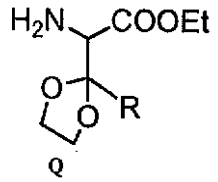
P

に変換する段階；

【００９８】

(b)化合物Pを式Qのアミン：

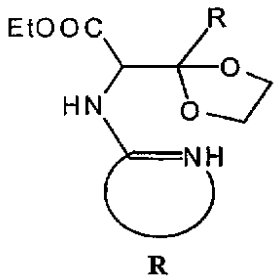
【化２５】



Q

とカップリングして式Rの化合物：

【化２６】



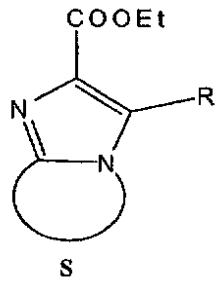
R

を形成させる段階；

【００９９】

(c)式Rの化合物を脱保護し、次いで縮合して式Sの化合物：

【化２７】



S

を形成させる段階； ならびに

【０１００】

(d)式Sの化合物を加水分解し、式HNR^1R^2のアミンとカップリングして式(1)の化合物を形成させる段階、

を含む。

【０１０１】

〔発明の詳細な説明〕

［定義］

「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびビフェニルなどの6から14個までの炭素原子を有する芳香族基を意味する。

【０１０２】
「アリールアルキル」という用語は、上記に定義されたアルキル基に直接結合している、上記に定義されたアリール基、例えば、$-CH_2C_6H_5$および$-C_2H_5C_6H_5$を意味する。
【０１０３】
「複素環」という用語は、炭素原子および窒素、リン、酸素および硫黄から選択される1から5個までのヘテロ原子から成る、安定な3から15員までの環式基を意味する。本発明の目的上、複素環基は、単環、ビシクロ環またはトリシクロ系であってよく、縮合、架橋またはスピロ環系を含むことができ、複素環中の窒素、リン、炭素、酸素または硫黄原子は、任意選択で様々な酸化状態に酸化することができる。さらに、窒素原子は、任意選択で四級化することができ； 環基は、部分的にまたは完全に飽和させることができる(すなわち、複素環式またはヘテロアリール)。このような複素環基の例には、それだけには限らないが、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シンノリル、ジオキソラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピリジル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、イミダゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、クロマニル、およびイソクロマニルが含まれる。複素環基は、安定な構造の形成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子において主構造に結合させることができる。
【０１０４】
「ヘテロアリール」という用語は、芳香族複素環基を意味する。ヘテロアリール環基は、安定な構造の形成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子において主構造に結合させることができる。
【０１０５】
「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合しているヘテロアリール環基を意味する。ヘテロアリールアルキル基は、安定な構造の形成をもたらす、アルキル基からの任意の炭素原子において主構造に結合させることができる。
【０１０６】
「ヘテロシクリル」という用語は、上記に定義された複素環基を意味する。複素環基は、安定な構造の形成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子において主構造に結合させることができる。
【０１０７】
「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合している複素環基を意味する。ヘテロシクリルアルキル基は、安定な構造の形成をもたらす、アルキル基中の任意の炭素原子において主構造に結合させることができる。
【０１０８】
「アルキル」という用語は、炭素および水素原子のみから成る、不飽和を有さない、1から8個までの炭素原子を有する、分子の残りに単結合によって結合している、直鎖または分枝の炭化水素鎖基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、および1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)を意味する。

【０１０９】
「アルケニル」という用語は、炭素-炭素二重結合を含む、2から約10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖であってよい脂肪族炭化水素基、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、および2-ブテニルを意味する。
【０１１０】
「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する、2から約12個までの炭素原子(2から約10個の炭素原子が好ましい)を有する、直鎖または分枝鎖ヒドロカルビル基、例えば、エチニル、プロピニル、およびブチニルを意味する。
【０１１１】
「アルコキシ」という用語は、酸素結合経由で分子の残りに結合しているアルキル基を意味する。このような基の代表例は、$-OCH_3$および$-OC_2H_5$である。
【０１１２】
「シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルなどの、3から約12個までの炭素原子の非芳香族単環式または多環系を意味する。多環式シクロアルキル基の例には、それだけには限らないが、ペルヒドロナフチル、アダマンチルおよびノルボルニル基、架橋環式基またはスピロビシクロ環式基、例えば、スピロ(4,4)ノン-2-イルが含まれる。
【０１１３】
「シクロアルキルアルキル」という用語は、3から約8個までの炭素原子を含む、アルキル基に直接結合している環を含む基を意味する。シクロアルキルアルキル基は、安定な構造の形成をもたらす、アルキル基中の任意の炭素原子において主構造に結合させることができる。このような基の限定されない例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、およびシクロペンチルエチルが含まれる。
【０１１４】
「シクロアルキルアリール」という用語は、3から約8個の炭素原子を有する、アリール基に直接結合している環を含む基を意味する。このような基の限定されない例には、フェニルシクロプロピル、フェニルシクロブチルおよびフェニルシクロペンチルが含まれる。
【０１１５】
「シクロアルケニル」という用語は、シクロプロペニル、シクロブテニル、およびシクロペンテニルなどの、3から約8個の炭素原子を有する、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む環を含む基を意味する。
【０１１６】
特に定めない限り、本明細書で用いられる「置換された」という用語は、次の置換基、すなわち、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換複素環グアニジン、$-COOR_x$、$-C(O)R_x$、$-C(S)R_x$、$-C(O)NR_xR_y$、$-C(O)ONR_xR_y$、$-NR_xCONR_yR_z$、$-N(R_x)SOR_y$、$-N(R_x)SO_2R_y$、$-(=N-N(R_x)R_y)$、$-NR_xC(O)OR_y$、$-NR_xR_y$、$-NR_xC(O)R_y$、$-NR_xC(S)R_y$、$-NR_xC(S)NR_yR_z$、$-SONR_xR_y$、$-SO_2NR_xR_y$、$-OR_x$、$-OR_xC(O)NR_yR_z$、$-OR_xC(O)OR_y$、$-OC(O)R_x$、$-OC(O)NR_xR_y$、$-R_xNR_yC(O)R_z$、$-R_xOR_y$、$-R_xC(O)OR_y$、$-R_xC(O)NR_yR_z$、$-R_xC(O)R_y$、$-R_xOC(O)R_y$、$-SR_x$、$-SOR_x$、$-SO_2R_x$、ならびに$-ONO_2$のいずれか1つまたはいずれかの組合せによる置換を意味し、ここで、R_x、R_yおよびR_zは、独立に、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または

非置換ヘテロアリール、置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、あるいは置換または非置換複素環から選択される。一実施形態によれば、前述の「置換された」基における置換基は、さらに置換することができない。例えば、「置換アルキル」上の置換基が、「置換アリール」である場合、「置換アリール」上の置換基は、「置換アルケニル」であることはできない。

【０１１７】

「保護基」または「PG」という用語は、特定の官能基を遮るまたは保護するのに用いられる置換基を意味する。化合物上の他の官能基は、反応性のまま残ることができる。例えば、「アミノ保護基」は、化合物中のアミノ官能基を遮るまたは保護する、アミノ基に結合した置換基である。適切なアミノ保護基には、それだけには限らないが、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が含まれる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能基を遮るまたは保護する、ヒドロキシ基の置換基を意味する。適切なヒドロキシ保護基には、それだけには限らないが、アセチルおよびシリルが含まれる。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能基を遮るまたは保護する、カルボキシ基の置換基を意味する。適切なカルボキシ保護基には、それだけには限らないが、$-CH_2CH_2SO_2Ph$、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、およびニトロエチルが含まれる。保護基およびその使用の一般的な説明に関しては、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい。

【０１１８】

「カンナビノイド受容体」という用語は、CB1および/またはCB2受容体を含めた、本発明のカンナビノイドモジュレーター化合物が結合できる、カンナビノイド受容体のクラスの既知のまたはこれまで未知のサブタイプのいずれか1つを意味する。

【０１１９】

「モジュレーター」という用語は、さらに、CB(例えば、CB1および/またはCB2)受容体アゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニストまたはインバースアゴニストとしての、本発明の化合物の使用を意味する。

【０１２０】

状況、障害または状態の「治療すること」または「治療」という用語には、

(1)状況、障害または状態に苦しむまたはかかりやすいが、状況、障害または状態の臨床的または亜臨床的な症状を未だ経験していないまたは示していない対象に生ずる、状況、障害または状態の臨床症状の発現を予防または遅延させること；

(2)状況、障害または状態を阻害すること、すなわち、疾患または少なくとも1つの臨床的または亜臨床的なその症状の発生を阻むことまたは低減すること；

(3)疾患を緩和すること、すなわち、状況、障害または状態またはその臨床的または亜臨床的な症状の少なくとも1つの退行を引き起こすこと

が含まれる。

【０１２１】

治療すべき対象にとっての利点は、統計的に有意であるか、対象にまたは医師に少なくとも知覚できるかのいずれかである。

【０１２２】

「対象」という用語には、哺乳類(特に人間)ならびに家畜(例えば、ネコおよびイヌを含めた家庭のペット類)および(野生生物などの)非家畜などの他の動物が含まれる。

【０１２３】

「治療有効量」は、状況、障害または状態の治療のために対象に投与された場合、このような治療を達成するのに十分である化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重篤性ならびに治療すべき対象の年齢、体重、健康状態および反応性に応じて変わる。

【０１２４】
本発明の部分を形成する薬学的に許容される塩には、(Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、およびMnなどの)無機塩基から誘導される塩、(N,N'-ジアセチルエチレンジアミン、グルカミン、トリエチルアミン、コリン、水酸化物、ジシクロヘキシルアミン、メトホルミン、ベンジルアミン、トリアルキルアミン、およびチアミンなどの)有機塩基の塩、(アルキルフェニルアミン、グリシノール、およびフェニルグリシノールなどの)キラル塩基の塩、(グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オルニチン、リジン、アルギニン、およびセリンなどの)天然アミノ酸の塩、(D異性体または置換アミノ酸などの)非天然アミノ酸の塩、グアニジンの塩、置換グアニジンの塩(ここで、置換基は、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択される)、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、ならびにアルミニウム塩が含まれる。他の薬学的に許容される塩には、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素酸塩、(トリフルオロ酢酸塩などの)酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、パモ酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、およびケトグルタル酸塩などの酸付加塩(必要に応じて)が含まれる。さらに他の薬学的に許容される塩には、それだけには限らないが、発明の化合物と(MeIまたは$(Me)_2SO_4$などの)ハロゲン化アルキルまたはアルキル硫酸塩との第四級アンモニウム塩が含まれる。

【０１２５】
薬学的に許容される溶媒和物には、水和物および(アルコールなどの)他の結晶の溶媒が含まれる。本発明の化合物は、当分野で周知の方法によって、標準の低分子量溶媒との溶媒和物を形成することができる。

【０１２６】
〔薬剤組成物〕
本発明の薬剤組成物は、本発明の少なくとも1種の化合物および(薬学的に許容される担体または希釈剤などの)薬学的に許容される賦形剤を含む。好ましくは、薬剤組成物は、本発明の化合物の治療有効量を含む。本発明の化合物は、(担体または希釈剤などの)薬学的に許容される賦形剤と組み合わせるまたは担体で希釈する、あるいはカプセル、サシェ、紙または他の容器の形態でありうる担体内に封じ込めることができる。

【０１２７】
適切な担体の例には、それだけには限らないが、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシル化ヒマシ油、ピーナッツ油、オリーブ油、ゼラチン、乳糖、石膏、ショ糖、デキストリン、炭酸マグネシウム、砂糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸またはセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、ペンタエリトリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロースならびにポリビニルピロリドンが含まれる。

【０１２８】
担体または希釈剤は、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの持続放出性物質を、単独でまたはワックスと混合して含むことができる。

【０１２９】
薬剤組成物は、1種または複数の薬学的に許容される助剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝剤、甘味剤、着香料、着色剤または前述のものの任意の組合せを含むこともできる。本発明の薬剤組成物は、当分野で周知の方法を用いることによって、対象への投与後に、活性成分の即時の、持続性のまたは遅延放出を提供するように製剤化することができる。

【０１３０】
本発明の薬剤組成物は、通常の技術によって、例えば、Remington： The Science and

Practice of Pharmacy, 20th Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins)に記載されたように調製することができる。例えば、活性化合物は、担体と混合するか、担体で希釈するか、アンプル、カプセル、サシェ、紙または他の容器の形態であってよい担体内に封じ込めることができる。担体が希釈剤として働く場合、これは、活性化合物のための媒体、賦形剤または媒質の機能を果す、固体、半固体または液体材料であってよい。活性化合物は、粒状の固体容器上に、例えば、サシェに吸着させることができる。

【０１３１】

薬剤組成物は、通常の形態、例えば、カプセル、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液または局所適用製品であってよい。

【０１３２】

投与の経路は、本発明の活性化合物を適切なまたは所望の作用点に有効に送達する任意の経路であってよい。投与の適切な経路には、それだけには限らないが、経口、経鼻、肺、口腔、皮下、皮内、経皮、非経口、直腸、デポー、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、(点眼薬を用いるなどの)眼または(局所軟膏を用いるなどの)局所が含まれる。経口経路が好ましい。

【０１３３】

固体経口製剤には、それだけには限らないが、錠剤、カプセル(軟質または硬質ゼラチン)、糖衣錠(粉末またはペレット状の活性成分を含む)、トローチおよびロゼンジが含まれる。タルクおよび/または糖質担体または結合剤などを有する、錠剤、糖衣錠またはカプセルは、経口適用に特に適している。錠剤、糖衣錠またはカプセル用の好ましい担体には、乳糖、コーンスターチおよび/またはバレイショデンプンが含まれる。シロップまたはエリキシルは、甘味賦形剤が使用できる場合において使用することができる。

【０１３４】

通常の錠剤化技術により調製できる典型的な錠剤は、(1)コア： 活性化合物(遊離化合物またはその塩として)、250mgコロイド状二酸化ケイ素(Aerosil(登録商標))、1.5mg微結晶性セルロース(Avicel(登録商標))、70mg変性セルロースガム(Ac-Di-Sol(登録商標))、および7.5mgステアリン酸マグネシウム； (2)コーティング： HPMC、約9mg Mywacett 9-40 Tおよび約0.9mg アシル化モノグリセリドを含むことができる。

【０１３５】

液体製剤には、それだけには限らないが、シロップ、乳濁液、軟質ゼラチン、および水性または非水性液体懸濁液または溶液などの滅菌注射用液体が含まれる。

【０１３６】

非経口適用に特に適しているのは、注射用溶液または懸濁液、好ましくはポリヒドロキシル化ヒマシ油に溶解された活性成分を含む水溶液である。

【０１３７】

〔治療の方法〕

本発明は、カンナビノイド(CB)受容体によって調節される、疾患、状態および/または障害の、特に下記に論じられるものを含めたCB1またはCB2受容体によって調節されるものの治療、改善、および/または予防において有用な化合物およびその製剤を提供する。

【０１３８】

本発明は、さらに、それを必要とする対象における、この対象に本発明の化合物または薬剤組成物の治療有効量を投与することによる、カンナビノイド(CB)受容体、特にCB1またはCB2受容体によって調節される、疾患、状態および/または障害の治療方法を提供する。

【０１３９】

CB受容体により調節される、疾患、状態、および/または障害には、それだけには限らないが、食欲障害、代謝障害、異化障害、糖尿病、肥満、社会関係障害、気分障害、発作、薬物乱用、学習障害、認知障害、記憶障害、器官収縮、筋けいれん、呼吸器障害、自発運動障害、運動障害、(自己免疫障害などの)免疫障害、炎症、細胞増殖、(神経障害性疼痛などの)疼痛ならびに神経変性に関係した症候群、障害および疾患が含まれる。

【０１４０】
食欲に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、肥満、太り過ぎ状態、拒食症、過食症、悪液質、無調節な食欲および同類のものが含まれる。肥満に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、遺伝的特徴、食物、食糧摂取量の結果としての肥満、メタボリック症候群、障害または疾患、視床下部の障害または疾患、年齢、異常な脂肪量分布、異常な脂肪コンパートメント分布、過食症、糖、炭水化物、アルコールまたは薬物または感情価を有する任意の成分を摂取する欲求を含む意欲障害および同類のものが含まれる。肥満に関係した症候群、障害、および疾患に付随する症状には、それだけには限らないが、活動低下が含まれる。

【０１４１】
代謝に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、メタボリック症候群、異常脂質血症、高血圧、インスリン感受性または耐性、高インスリン血、高コレステロール血、高脂質血、アテローム性動脈硬化、高トリグリセリド血症、動脈硬化、他の循環器疾患、変形性関節症、皮膚病、睡眠障害(概日リズムの混乱、睡眠異常(dyssomnia)、不眠、睡眠時無呼吸およびナルコレプシー)、胆石症、肝腫脹、脂肪症、異常なアラニンアミノトランスフェラーゼ濃度、多嚢胞卵巣、炎症および同類のものが含まれる。

【０１４２】
糖尿病に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、グルコース異常調節、インスリン耐性、耐糖能異常、高インスリン血、異常脂質血症、高血圧、肥満、高血糖および同類のものが含まれる。

【０１４３】
異化に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、肺機能不全および人工呼吸器依存に関係した異化； 例えば、心臓弁膜症、心筋梗塞、心臓肥大またはうっ血心不全に関係した心機能異常が含まれる。

【０１４４】
眼疾患には、それだけには限らないが、緑内障、緑内障に関係した眼圧、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼組織の急性損傷(例えば結膜炎)が含まれる。

【０１４５】
社会または気分に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、(それだけには限らないが、双極性うつ病、単極性うつ病、精神病性特徴、緊張病性特徴、メランコリー性の特徴、非定型の特徴または分娩後の発病を有するまたは有さない単発性または再発性大うつ病エピソード、季節性情動障害、早期発症または後期発症を有し非定型の特徴を有するまたは有さない気分変調性障害、神経症性うつ病および対人恐怖、認知症を伴ううつ病、不安、精神病、社会情緒障害(social affective disorder)、認識力障害および同類のものを含めた)うつ病が含まれる。

【０１４６】
薬物乱用に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、薬物乱用および薬物離脱症状が含まれる。乱用物質には、それだけには限らないが、アルコール、アンフェタミン(またはアンフェタミン類似物質)、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚発現薬、吸入薬、オピオイド、ニコチン(および/またはたばこ製品)、ヘロイン乱用、バルビツレート、フェンシクリジン(またはフェンシクリジン類似化合物)、催眠鎮静薬、ベンゾジアゼピン、あるいは前述のもののいずれかの組合せが含まれる。上記化合物および薬剤組成物は、離脱症状および薬物誘発性不安または気分障害の治療に使用することもできる。

【０１４７】
本発明は、さらに、それを必要とする対象における、本発明の化合物または薬剤組成物の治療有効量をこの対象に投与することによる、ニコチン依存症、中毒、離脱症状の治療または喫煙の中止もしくは削減の補助のための方法を提供する。

【０１４８】
本発明の化合物で治療できる、学習、認識または記憶に関係した症候群、障害または疾

患には、それだけには限らないが、老化、疾患、薬剤の副作用(有害事象)などの結果としての記憶喪失または記憶障害が含まれる。記憶障害は、認知症の一次症状であり、同様に、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病、HIV、循環器疾患、頭部外傷および老化に関係した認識衰退などの疾患に関係した症状であり得る。一般的には、認知症は、記憶喪失および記憶と別のさらなる知能障害を含む疾患である。本発明の化合物および薬剤組成物は、注意欠陥障害などの注意欠陥に関係した認識機能障害の治療にも有用である。

【０１４９】

筋けいれん症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、多発性硬化、脳性麻痺および同類のものが含まれる。

【０１５０】

歩行運動および運動症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、脳卒中、パーキンソン病、多発性硬化、てんかんおよび同類のものが含まれる。

【０１５１】

呼吸器に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、気道の疾患、閉塞性肺障害、気腫、喘息および同類のものが含まれる。

【０１５２】

本発明のモジュレーターで治療できる腎臓機能障害(腎炎)には、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、腎炎症候群、肝機能障害(肝臓炎、肝硬変)が含まれる。

【０１５３】

自己免疫または炎症に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、乾癬、紅斑性狼瘡、結合組織の疾患、シェーグレン症候群、強直性脊椎関節炎、関節リウマチ、反応性関節炎、未分化型脊椎関節炎、ベーチェット病、自己免疫溶血性貧血、多発性硬化、筋萎縮性側索硬化、穀粉症、移植片拒絶または形質細胞株を侵す疾患； アレルギー性疾患： 遅延型または即時型過敏症、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎またはアレルギー性結膜炎、 (AIDSおよび髄膜炎などの)伝染性寄生性、ウイルス性または細菌性疾患、(それだけには限らないが、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風を含めた関節の疾患、脈管炎、クローン病、炎症性大腸炎(IBD)および過敏性腸症候群(IBS)などの)炎症性疾患ならびに骨粗ショウ症が含まれる。

【０１５４】

細胞増殖に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、無調節な哺乳類細胞増殖、乳癌細胞増殖、前立腺癌細胞増殖および同類のものが含まれる。

【０１５５】

疼痛に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、中枢および末梢経路により媒介された疼痛、骨および関節痛、片頭痛に関係した疼痛、癌の疼痛、歯痛、生理痛、陣痛、炎症タイプの慢性的疼痛、アレルギー、関節リウマチ、皮膚炎または免疫不全、慢性神経障害性疼痛、(例えば、糖尿病性神経障害に関係した疼痛、坐骨神経痛、非特異性腰痛、線維筋痛； HIVに関係した神経障害； 帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、および身体外傷、切断、癌、毒素または慢性炎症状態に起因する疼痛)、ホジキン病、重症筋無力症、ネフローゼ症候群、強皮症、甲状腺炎ならびに同類のものが含まれる。

【０１５６】

神経変性に関係した症候群、障害または疾患には、それだけには限らないが、パーキンソン病、多発性硬化、てんかん、頭部外傷もしくは脳損傷、脳の炎症、目のけがまたは脳卒中に付随する虚血または二次的な生化学的障害、ならびに同類のものが含まれる。

【０１５７】

本発明の化合物は、本明細書に記載された疾患、状態および/または障害の治療用に、他の医薬品と共に使用することもできる。したがって、他の医薬品と共に本発明の化合物を投与することを含む治療の方法も提供される。本発明の化合物と共に使用できる適切な医薬品には、それだけには限らないが、アポリポタンパク質-B分泌物/ミクロゾームトリグリセリド転移タンパク質(apo-B/MTP)阻害薬、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素-1

(11β-HSDタイプ1)阻害薬、ペプチドYY$_{3-36}$またはその類似体、MCR-4アゴニスト、コレシストキニン-A (CCK-A)アゴニスト、(シブトラミンなどの)モノアミン再取り込み阻害薬、交感神経様作用薬、β$_3$アドレナリン受容体アゴニスト、(ブロモクリプチンなどの)ドーパミン受容体アゴニスト、メラニン細胞刺激ホルモン受容体類似体、5HT$_{2c}$受容体アゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン(OBタンパク)、レプチン類似体、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、(テトラヒドロリプスタチン、すなわちオーリスタットなどの)リパーゼ阻害薬、(ボンベシンアゴニストなどの)食欲抑制薬、神経ペプチド-Y受容体アンタゴニスト、甲状腺ホルモン様薬、デヒドロエピアンドロステロンまたはその類似体、糖質コルチコイド受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体アゴニスト、タンパク質チロシンホスファターゼ(PTP-1B)阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV)阻害薬、(Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, N.Y. and Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohioより市販されているAxokine(商標)などの)毛様体神経栄養因子、ヒトアグーチ関連タンパク(AGRP)阻害薬、グレリン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン3受容体アンタゴニストまたはインバースアゴニスト、ならびにニューロメジンU受容体アゴニストなどの抗肥満薬が含まれる。本明細書で以下に示される好ましい薬剤を含めた他の抗肥満薬は、当業者にとって、周知であるか、本開示に照らして容易に明らかになる。

【０１５８】

特に好ましいのは、オーリスタット、シブトラミン、ブロモクリプチン、エフェドリン、レプチン、ペプチドYY$_{3-36}$またはその類似体(完全ペプチドYYを含めて)、および偽エフェドリンなどの抗肥満薬である。好ましくは、本発明の化合物および併用療法は、運動および理にかなった食事と併せて投与される。

【０１５９】

併用における使用のための抗肥満薬、薬剤組成物、および本発明の方法は、当業者に周知の方法を用いて調製することができ、例えば、シブトラミンは、米国特許4,929,629に記載の通り調製することができ； ブロモクリプチンは、米国特許3,752,814および3,752,888に記載の通り調製することができ； オーリスタットは、米国特許5,274,143, 5,420,305, 5,540,917、および5,643,874に記載の通り調製することができ； PYY$_{3-36}$(類似体を含めて)は、米国特許出願2002/0141985および国際公開WO03/027637に記載の通り調製することができる。上記に列挙した参照の全てを、参照により本明細書に組み込む。

【０１６０】

本発明の化合物と一緒に投与できる他の適切な医薬品には、タバコ乱用の治療用に設計された薬剤(例えば、ニコチン受容体半アゴニスト、次亜塩素酸ブプロピオン(Zyban(商標)の商品名でも知られる)およびニコチン置換療法)、勃起障害治療用薬(例えば、アポモルヒネなどのドーパミン作動薬)、ADD/ADHD剤(例えば、Ritalin(商標)(塩酸メチルフェニデート)、Strattera(商標)(塩酸アトモキセチン)、Concerta(商標)(塩酸メチルフェニデート)およびAdderall(商標)(アスパラギン酸アンフェタミン； 硫酸アンフェタミン； サッカリン酸デキストロアンフェタミン； および硫酸デキストロアンフェタミン))、ならびにオピオイドアンタゴニスト(例えば、ナルトレキソン(商品名ReVia(商標))およびナルメフェンとしても知られる)、ジスルフィラム(Antabuse(商標)の商品名でも知られる)、およびアカンプロセート(Campral(商標)の商品名でも知られる)などのアルコール依存症治療薬が含まれる。さらに、ベンゾジアゼピン、β-遮断薬、クロニジン、カルバマゼピン、プレガバリン、およびガバペンチン(Neurontin(商標))などのアルコール離脱症状を軽減する薬剤は、同時投与することもできる。アルコール依存症の治療は、好ましくは、動機付け強化療法、認知行動療法、およびアルコールアノニマス(AA)を含めた自助グループへの紹介などの要素を含む行動療法と組み合わせて投与される。

【０１６１】

有用であり得る他の医薬品には、血圧降下薬； 抗うつ剤(例えば、塩酸フルオキセチン(Prozac(商標)))； 認知改善薬(例えば、塩酸ドネペジル(Aircept(商標))および他のアセ

チルコリンエステラーゼ阻害剤薬)； 神経保護薬(例えば、メマンチン)； 抗精神病薬(例えば、ジプラシドン(Geodon(商標))、リスペリドン(Risperdal(商標))、およびオランザピン(Zyprexa(商標)))； インスリンおよびインスリン類似体(例えば、LysProインスリン)； GLP-1 (7-37)(インスリノトロピン)およびGLP-1 (7-36)-NH_2； スルホニル尿素およびその類似体： クロルプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、Glypizide(登録商標)、グリメピリド、レパグリニド、メグリチニド； ビグアニド： メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン； α2-アンタゴニストおよびイミダゾリン： ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エファロキサン、フルパロキサン； 他のインスリン分泌促進剤： リノグリリド、A-4166； グリタゾン： シグリタゾン、Actos(登録商標)(ピオグリタゾン)、エングリタゾン、トログリタゾン、ダルグリタゾン、Avandia(登録商標)(BRL49653)； 脂肪酸酸化防止剤： クロモキシル、エトモキシル、α-グルコシダーゼ阻害薬： アカルボース、ミグリトール、エミグリテート、ボグリボース、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945； β-アゴニスト： BRL 35135、BRL 37344、RO 16-8714、ICI D7114、CL 316,243； ホスホジエステラーゼ阻害薬： L-386,398； 高脂血症治療薬： ベンフルオレクス： フェンフルラミン； バナデートおよびバナジウム錯体(例えば、Naglivan(登録商標))およびペルホキソバナジウム錯体； アミリンアンタゴニスト； グルカゴンアンタゴニスト； グルコース新生阻害薬； ソマトスタチン類似体； 抗脂肪分解剤： ニコチン酸、アシピモクス、WAG 994、プラムリンチド(Symlin(商標))、AC 2993、ナテグリニド、アルドース還元酵素阻害薬(例えば、ゾポレスタット)、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、ソルビトール脱水素酵素阻害薬、ナトリウム-水素交換体(sodium-hydrogen exchanger)1型 (NHE-1)阻害薬および/またはコレステロール生合成阻害薬もしくはコレステロール吸収阻害薬、特にHMG-CoA還元酵素阻害薬またはHMG-CoAシンターゼ阻害薬またはHMG-CoA還元酵素もしくはシンターゼ遺伝子発現阻害薬、CETP阻害薬、胆汁酸金属イオン封鎖剤、フィブレート(fibrate)、ACAT阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、抗酸化剤あるいはナイアシンが含まれる。本発明の化合物は、血漿コレステロール濃度を低下させるよう作用する天然由来の化合物と一緒に投与することもできる。このような天然由来の化合物は、一般的に栄養補助食品と呼ばれ、例えば、ニンニク抽出物、フーディアエキス、およびナイアシンを含む。

【０１６２】

本発明の化合物(薬剤組成物およびそれに使用される製法を含めて)は、本明細書に記載された治療用途のための薬剤の製造において、単独でまたは他の医薬品と一緒に使用することができる。

【０１６３】

〔調製の一般的方法〕

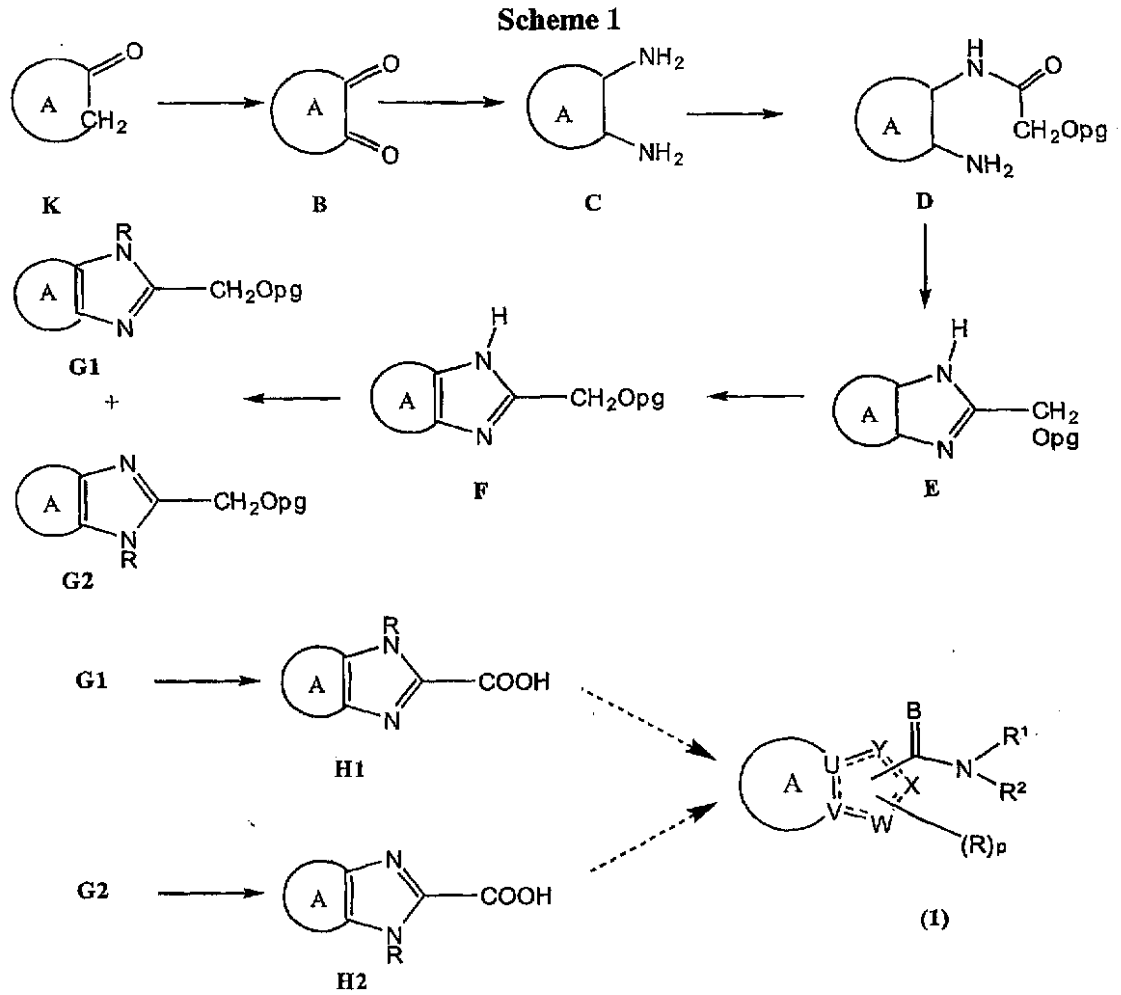
一般式(1)の化合物は、以下に示したスキームによって合成することができる。

【０１６４】

WおよびYがNであり； U、VおよびXがCであり； Bが0であり； pが0または1であり； R、R^1およびR^2が一般的説明に記載された通りである、式(1)の化合物は、スキーム1（Scheme 1）に示されたように合成することができる。

【０１６５】

【化２８】



【０１６６】

上記のスキームにおいては、一般式Kの化合物を、酸化して(例えば、SeO_2(二酸化セレン)で)、一般式Bの化合物を得、次いで、還元的アミノ化を行わせ(例えば、標準的な条件下で(例えば、NH_4OAc、Pd/Cの存在下の水素化))、一般式Cの隣接ジアミンを得ることができる。化合物Cを、モノアシル化して(例えば、式$pgOCH_2COCl$の酸塩化物または式$(pgOCH_2)CO$(式中、pgはアルコール保護基、例えば、ベンジルまたはメトキシメチル(MOM)である)の無水物で)、一般式Dのモノ N-アシルジアミンを得ることができる。一般式Dの化合物を、分子内環化反応を行わせて化合物Eを得る。化合物Eを脱水素して(例えば、(例えば、硝酸セリウムアンモニウムまたは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)などの)酸化剤を用いて)、一般式Fの化合物を得ることができる。化合物Fを、化合物G1および/またはG2に変換する。例えば、アシル化、アルキル化またはアリール化による化合物Fの誘導体化は、一般式G1および/またはG2の化合物をもたらし、これらは分離することができる。このように得られた一般式G1および/またはG2の化合物を、加水分解して、化合物H1および/またはH2を形成することができる。化合物H1および/またはH2を、アミン(例えば、HNR^1R^2)と結合して、式(1)の化合物を形成させることができる。適切なアミンには、それだけには限らないが、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)試薬が含まれる。

【０１６７】

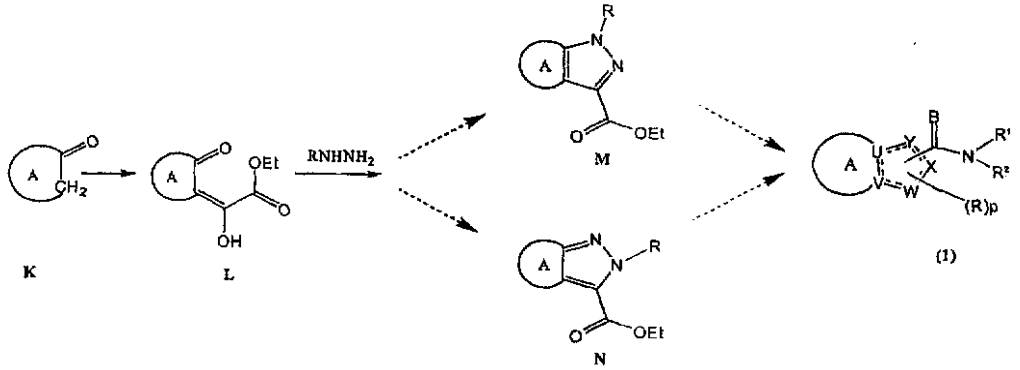
別の実施形態においては、XおよびYがNであり； U、VおよびWがCであり； Bが0であり

；pが0または1であり；R、R^1およびR^2が一般的説明に記載された通りである式(1)の化合物を、スキーム2（Scheme 2）に示したように合成することができる。

【０１６８】

【化２９】

Scheme 2



【０１６９】

上記スキームにおいては、一般式Kの化合物を、例えば、(LiHMDSまたはLDAなどの)塩基を用いて脱プロトン化し、次いで、例えば、シュウ酸ジエチルを用いてアシル化して、一般式Lの化合物を得ることができる。一般式Lの化合物を、次いで、($RNHNH_2$などの)置換ヒドラジンで処理して、一般式Mおよび/またはNの化合物を得ることができる。このように得られた一般式Mおよび/またはNの化合物を、加水分解し、アミン(例えば、HNR^1R^2)と結合して、式(1)の化合物を形成することができる。適切なアミンには、それだけには限らないが、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)試薬が含まれる。

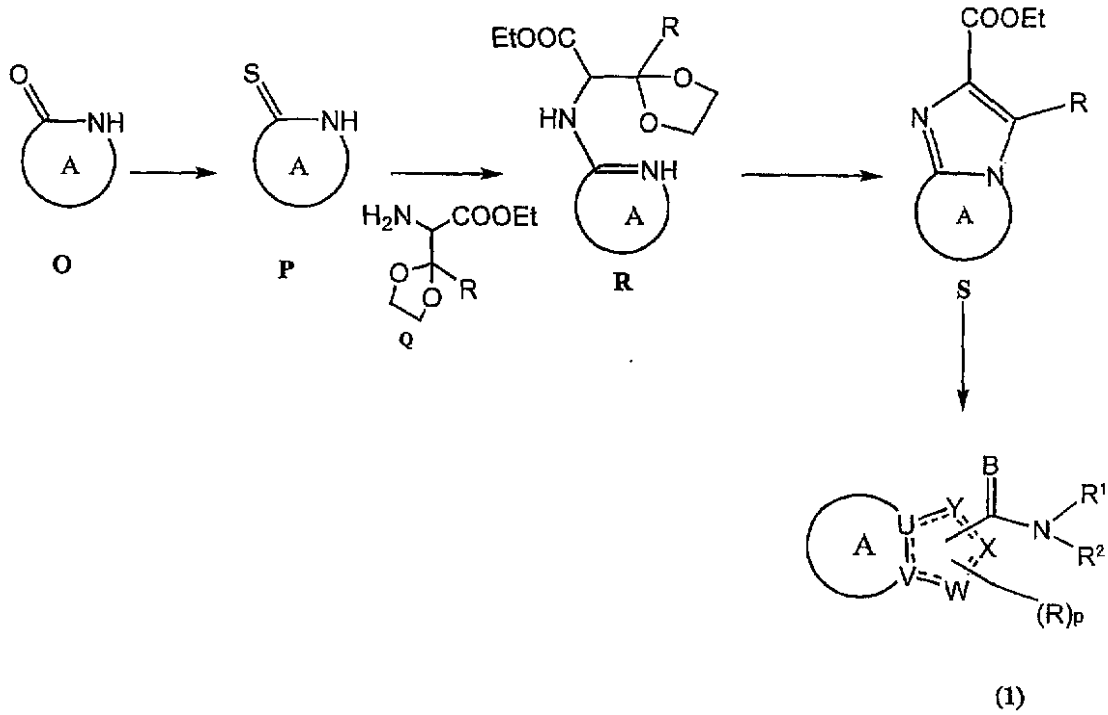
【０１７０】

さらに別の実施形態においては、VおよびYが窒素であり；WおよびXが炭素であり；Bが酸素であり；pが0または1でありR、R^1およびR^2が一般的説明に記載された通りである式(1)の化合物を、スキーム3（Scheme 3）に示したように合成することができる。

【０１７１】

【化３０】

Scheme 3



(1)

【０１７２】

上記スキームにおいては、一般式Oの化合物を、一般式Pの化合物に変換する。化合物Pを、次いで、例えば、熱的にまたは$Hg(OAc)_2$などの試薬を触媒に用いて、一般式Qのアミンに結合して、一般式Rの化合物を形成する。化合物Rを、脱保護および縮合して、一般式Sの化合物を形成する。化合物Rの脱保護および続いての分子内縮合は、好ましくは、(p.TsOH、MsOH、TfOHまたはCF_3COOHなどの)酸の存在下で実施する。一般式Sの化合物を、加水分解してアミン(例えば、HNR^1R^2)にカップリングして式(1)の化合物を形成することができる。適切なアミンには、それだけには限らないが、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)試薬が含まれる。

【０１７３】

本発明は、全ての幾何学的、互変異性および光学的形態、ならびにそれらの混合物(例えば、ラセミ混合物)を含めて、式(I)の化合物の全ての異性体およびその薬学的に許容される誘導体を包含することは理解されたい。さらなるキラル中心が、式(I)の化合物に存在する場合、本発明は、その混合物を含めて、全ての可能なジアステレオ異性体をその範囲に含む。異なる異性体は、通常の方法によって互いに分離または分割することができ、あるいは任意の所与の異性体は、通常の合成方法によってまたは立体選択的もしくは不斉合成によって得ることができる。主題発明は、同位体標識された化合物も含み、ここで、これらの化合物は、1個または複数の原子が、通常自然に見出される原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置換されていることを別にすれば、式I以下に列挙されたものと同一である。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、^{3}H、^{11}C、^{14}C、^{18}F、^{123}Iおよび^{125}Iなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素、および塩素が含まれる。

【０１７４】

前述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む、本発明の化合物およびこの化合物の薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識された化合物、例えば、^{3}H、^{14}Cなどの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物および/または基

質組織分配アッセイ(substrate tissue distribution assay)において有用である。トリチウム化した、すなわち、^{3}H、および炭素14、すなわち、^{14}C、同位体は、その調製および検出の容易さで特に好ましい。^{11}Cおよび^{8}F同位体は、PET(陽電子放出型断層撮影)に特に有用であり、^{125}I同位体は、SPECT(単一光子放出型コンピュータ断層撮影)に特に有用であり、脳撮像に全て有用である。さらに、重水素、すなわち、^{2}Hなどのより重い同位体による置換は、より大きな代謝的安定性、例えば、増加したインビボ半減期または減少した必要用量に由来する特定の治療上の利点を提供することができ、したがって、状況によっては好ましいことがある。本発明の式I以下の同位体標識された化合物は、一般的に、同位体標識されていない試薬を、容易に入手できる同位体標識された試薬で置換することによって、スキームにおいて、および/または下記の実施例において開示される手順を実施することによって調製することができる。

【０１７５】

式(I)の化合物は、結晶または非結晶形態で調製することができ、結晶の場合、任意選択で水和または溶媒和することができる。本発明は、化学量論水和物または溶媒和物、ならびに不定量の水および/または溶媒を含む化合物をその範囲内に含む。

【０１７６】

本発明の実施形態を、以下の実施例によって例示する。しかしながら、本発明の実施形態は、これらの他の変形形態が、当業者にとって、周知であるか、本開示に照らして明らかになるので、これらの実施例の個々の詳細に限定されないことを理解されたい。

【０１７７】

〔実験セクション〕

略語および表記：以下の略語および表記を以下の本文で使用している。M.P.：融点。BOP試薬：(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート。FC：フラッシュクロマトグラフィー。J：Hzの単位で表した結合定数。THF：テトラヒドロフラン。Et_3N：トリエチルアミン。BuLi：ブチルリチウム。LiHMDS：リチウムヘキサメチルジシラジド。

【０１７８】

〔中間体1〕

5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

ステップ1：エチル2-オキソ-(5-オキソトリシクロ[4.3.1.1.^{3,8}]ウンデカ4-イル)アセテート

n-BuLiのヘキサン1.6M溶液をヘキサメチルジシラザン(1.27ml、5.4mmol)のジエチルエーテル(10.0ml)溶液に-78℃で加え、その温度で15分間撹拌した。この混合物にホモアダマンタノン[900mg、5.4mmol、Black, R. M.およびGill, G. B.、J. Chem. SOC。(C)、1970、671に従って調製した]のジエチルエーテル(27.0ml)溶液を加え、-78℃での撹拌をさらに45分間続けた。シュウ酸ジエチル(0.98ml、6.5mmol)を加え、混合物を25℃にゆっくりと加温させた。終夜撹拌後、水(25ml)を溶液に加え、層を分離した。水層をジエチルエーテル(20ml)で2回洗浄し、1N HClで酸性化し、ジエチルエーテル(3×20ml)へと抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル97：3)により標題化合物が黄色の油(589mg、36%)として得られた。^{1}H-NMR(δppm, $CDCl_3$, 300MHz)：15.75(s, 1H); 4.33(q, J = 7.2, 2H); 2.80(br. t, J = 6, 1H); 2.75～2.70(m, 1H); 2.13～85(m, 8H); 1.81～1.69(m, 4 H); 1.36(m, t, J = 7.2, 3H)。IR(cm^{-1}neat)：3423(br.), 2982(w), 2919(s), 2851(m), 1741(s), 1599(s, br.)。

【０１７９】

ステップ2：エチル5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート

中間体1(2.0g、7.56mmol)、2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(1.86g、8.32mmol)およびエタノール(30ml)の溶液を1時間還流した。冷却後、沈殿した固体を濾過により集め、

乾燥して標題生成物を純粋な形(2.04g、65%)で得た。^{1}H-NMR(δppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.67(dd, J = 7.8, 1.2, 1H); 7.42～7.26(m, 3H); 4.40(q, J = 7.2, 2H); 3.79(br. t, J = 5.4, 1H); 2.54(br. t, J = 7.2, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.14～1.92(m, 4H); 1.92～1.60(m, 6H); 1.39(t, J = 7.2, 3H)。

【０１８０】

ステップ3：5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

エチル5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレートのエタノール：水(20：1)溶液をKOH(270mg、4.82mmol)と共に2時間還流した。エタノールを除去した後、残渣を水に溶解させ、1N HCl水溶液でpH4.0に酸性化した。沈殿を濾過し、乾燥して、純粋な中間体1(715mg、77%)を得た。^{1}H-NMR(δppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.71(dd, J = 7.8, 1.5, 1H); 7.50～7.32(m, 3H); 3.79(br. t, J = 5.1, 1H); 2.56(br. t, J = 5.0, 1H); 2.19(s, 2H); 2.12～1.90(m, 4H); 1.90～1.66(m, 6H)。

【０１８１】

中間体1のステップ2および3で記載した方法に従い、エチル2-オキソ-(5-オキソトリシクロ[4.3.1.1.^{3,8}]ウンデカ4-イル)アセテート、適切に置換した(置換していない)フェニルまたはピリジルヒドラジンおよびアルカリを使用して中間体2から11を調製した。

【０１８２】

〔中間体2〕

5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

ステップ1：エチル5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート

収率：54%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.43, 7.30(AB, J = 10, 4H); 4.40(q, J = 7.5, 2H); 3.79(t, J = 5.1, 1H); 3.0(t, J = 5.4, 1H); 2.21(br. s, 2H); 2.06～1.77(m, 10H); 1.40(t, J = 7.5, 3H)。

【０１８３】

ステップ2：5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

収率：89%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6)：7.59(d, J = 8.7, 2H); 7.39(d, J = 8.7, 2H); 3.76(br. s, 1H); 2.97(br. s, 1H); 2.14(br. s, 2H); 1.67～1.98(m, 10H)。

【０１８４】

〔中間体3〕

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

ステップ1：エチル5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート

収率：96%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.40(m, 1H); 7.02～6.90(m, 2H); 4.38(q, J = 7.2, 2H); 3.76(br. s, 1H); 2.66(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 2.05～1.70(m, 10H), 1.37(t, J = 7.2, 3H)。

【０１８５】

ステップ2：5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

収率：95%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：12.80(br. s, 1H); 7.70～7.55(m, 2H); 7.30(br. t, J = 7.5, 1H); 3.66(br. s, 1H); 2.63(br. s, 1H); 2.13(s, 2H); 2.00～1.71(m, 10H)。

【０１８６】

〔中間体4〕

5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6

-ジエン-7-カルボン酸
ステップ1：エチル5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート
収率：55%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.38～7.31(m, 2H); 7.18～7.11(m, 2H); 4.39(q, J = 7.5, 2H); 3.78(br. s, 1H); 2.95(br. s, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.06～1.76(m, 10H); 1.39(t, J = 7.2, 3H)。
【０１８７】
ステップ2：5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
収率：81%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.60(br. s, 1H); 7.47～7.35(m, 4H); 3.67(br. s, 1H); 2.91(br. s, 1H); 2.14(br. s, 2H); 1.98～1.71(m, 10H)。
【０１８８】
〔中間体5〕
5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
ステップ1：エチル5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート
収率：91%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.23(s, 4H); 4.39(q, J = 7.2, 2H); 3.79(br. t, J = 5.7, 1H); 3.00(br. s, 1H); 2.41(s, 3H); 2.19(br. s, 2H); 2.07～1.95(m, 2H); 1.95～1.73(m, 8H); 1.40(t, J = 7.2, 3H)。
【０１８９】
ステップ2：5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
収率：99%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.60(br. s, 1H); 7.34(d, J = 8.1, 2H); 7.26(d, J = 8.1, 2H); 3.68(br. s, 1H); 2.94(br. s, 1H); 2.37(s, 3H); 2.12(br. s, 2H); 2.05～1.62(m, 10H)。
【０１９０】
〔中間体6〕
5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
ステップ1：エチル5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート
収率：78%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.29(d, J = 9.0); 6.96(d, J = 9.0, 2H); 4.39(q, J = 7.2, 2H); 3.79(br. t, J = 5.0, 1H); 2.96(br. s, 1H); 2.19(br. s, 1H); 2.08～1.96(m, 2H); 1.96～1.74(m, 8H); 1.39(t, J = 7.2, 3H)。
【０１９１】
ステップ2：5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
収率：95%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.28(d, J = 9.0, 2H); 6.98(d, J = 9.0, 2H); 3.86(s, 3H); 3.78(t, J = 5.4, 1H); 2.99(br. s, 1H); 2.21(br. s, 2H); 2.10～1.70(m, 10H)。
【０１９２】
〔中間体7〕
5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
ステップ1：エチル5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート
収率：63%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$,300MHz)：7.50～7.32(m, 5H); 4.40(q, J = 7.5, 2H); 3.80(t, J = 5.4, 1H); 3.02(br. t, J = 4.8, 1H); 2.22(br. s, 2H); 2.07～1.95(m, 2H); 1.95～1.76(m, 8H); 1.40(t, J = 7.5,3H)。

【０１９３】
ステップ2：5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
収率：91%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.58～7.42(m, 3H); 7.37(dd, J = 7.8, 1.2, 2H); 3.80(t, J = 5.4, 1H); 3.06(br. s, 1H); 2.22(br. s, 2H); 2.10～1.75(m, 10H)。
【０１９４】
〔中間体8〕
5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
ステップ1：エチル5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート
収率：71%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.52(s, 1H); 7.34(s, 2H); 4.39(q, J = 6.9, 2H); 3.79(br. t, J = 5.4, 1H); 2.55(br. t, J = 4.6, 1H); 2.19(br. s, 2H); 2.10～1.60(m, 10H); 1.39(t, J = 6.9, 3H)。
【０１９５】
ステップ2：5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
収率：95%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.57(d, J = 1.8, 1H); 7.38(dd, J = 8.4, 1.8, 1H); 7.32(d, J = 8.4, 1H); 3.78(br. t, J = 5.4, 1H); 2.57(br. t, J = 4.6, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.10～2.65(m, 10H)。
【０１９６】
〔中間体9〕
5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
ステップ1：エチル5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート
収率：56% ^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.53～7.48(m, 1H); 7.45～7.32(m, 3H); 4.40(q, J = 7.5, 2H); 3.80(t, J = 5.7, 1H); 2.57(br. t, J = 5.4, 1H); 2.17(m, 2H); 2.08～1.65(m, 10H); 1.39(t, J = 7.5, 3H)。
【０１９７】
ステップ2：5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
収率：96%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.66(br. s, 1H); 7.72(d, J = 8.1, 1H); 7.70～7.51(m, 3H); 3.68(t, J = 5.1, 1H); 2.46(br. s, 1H); 2.13(br. s, 2H); 2.03～1.64(m, 10H)。
【０１９８】
〔中間体10〕
5-(5-クロロピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
ステップ1：エチル5-(5-クロロピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート
収率：28%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.46～8.44(d, J = 2.7, 1H); 8.08(dd, J = 8.7, 2.7, 1H); 7.74(d, J = 8.7, 1H); 4.21(q, J = 6.9, 2H); 3.13～3.06(m, 2H); 2.12～1.62(m, 12H); 1.12(t, J = 7.2, 3H)。
【０１９９】
ステップ2：5-(5-クロロピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸
収率：78%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：13.25(br. s, 1H), 8.44(d, J = 2.5, 1H); 8.06(dd, J = 8.0, 2.5, 1H); 7.70(d, J = 8.1, 1H); 3.22(br. s, 1H); 3.05(br.

s, 1H); 2.12～1.64(m, 12H)。

【０２００】

〔中間体11〕

5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

ステップ1：エチル5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート

収率：97%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：4.36(q, J = 7.2, 2H); 3.61(br. t, J = 5.4, 1H); 3.10(br. s, 1H), 2.16(br. s, 2H); 2.08～1.95(m, 4H); 1.85～1.70(m, 6H); 1.38(t, J = 7.2, 2H)。

【０２０１】

ステップ2：5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸

収率：79%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6)：12.78(br. s, 1H); 3.54(br. s, 1H); 2.97(br. s, 1H); 2.09(br. s, 2H); 1.97～1.85(m, 4H); 1.77(br. s, 2H); 1.68(t, J = 12.0, 4H)。

【０２０２】

〔中間体12aおよび中間体12b〕

エチル6-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート(中間体12a)およびエチル5-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキシレート(中間体12b)：

5,6-ジアザテトラシクロ[7,3,1.1^{3,11},0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボン酸(100mg、0.38mmol)のDMF(2ml)溶液をNaH(鉱油中50%分散液、20mg、0.4mmol)で処理し、室温で45分間撹拌し、次いでヨードメタン(60mg、0.026mmol)を混合物に加えた。撹拌をさらに1.5時間続けた。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルへと抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーで分離すると、中間体12aおよび中間体12bが得られた。

中間体12a：収率：36%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：4.37(q, J = 7.2, 2H); 3.82(s, 3H); 3.71(t, J = 5.4, 1H); 3.00(br. t, J = 4.8, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.10～1.80(m, 4H); 1.80(br. t, J = 12.3, 6H); 1.39(t, J = 7.2, 3H)。^{13}C-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：161.02, 158.50, 132.17, 127.49, 60.58, 39.36, 36.29, 35.35, 34.69, 32.41, 28.63, 27.15, 14.21。

中間体12b：収率：36%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：4.34(q, J = 7.2, 2H); 4.02(s, 3H); 3.54(t, J = 5.7, 1H); 3.03(t, J = 5.1, 1H); 2.14(br. s, 2H); 2.07～1.93(m, 4H); 1.84～1.67(m, 6H); 1.37(t, J = 7.2, 3H)。^{13}C-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：163.32, 150.32, 136.54, 130.80, 60.32, 36.78, 36.14, 34.65, 33.65, 29.57, 28.68, 26.46, 14.40。

【０２０３】

〔中間体13aおよび中間体13b〕

6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボン酸(中間体13a)および5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボン酸(中間体13b)

ステップ1：エチル6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボキシレート(中間体13aa)およびエチル5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキシレート(中間体13bb)：

中間体12aおよび12bについて記載したものと同様の手順で、中間体11(1.00g、3.84mmol)、DMF(3ml)および1-ブロモ-n-ペンタン(53μl、4.20mmol)を使用して中間体13aaおよび13bbを調製した。

中間体13aa：^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：4.39～4.28(m, 4H); 3.53(t, J = 5.4, 1H); 3.04(t, J = 5.4, 1H); 2.13(br. s, 2H); 2.04～1.94(m, 4H); 1.84～1.66(m, 8H); 1.37(t, J = 6.9, 3H); 1.30～1.24(m, 4H); 0.88(t, J = 6.9, 3H)。

中間体13bb：^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：4.37(q, J = 6.9, 2H); 4.07(t, J = 7.5, 2H); 3.71(br. s, 1H); 2.98(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.02～1.92(m, 4H); 1.85～1.71(m, 8H); 1.38(t, J = 6.9, 3H); 1.40～1.24(m, 4H); 0.89(t, J = 7.2, 3H)。

【０２０４】

ステップ2：6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボン酸(中間体13a)および5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボン酸(中間体13b)

中間体13aa(400mg、1.21mmol)および中間体13bb(400mg、1.21mmol)、KOH(136mg、2.42mmol)、エタノール(10ml)およびH_2O(0.5ml)から中間体13a(270mg、73%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：4.39(t, J = 7.8, 2H); 3.64(br. s, 1H); 3.07(br. s, 1H); 2.14(br. s, 2H); 2.04～1.94(m, 4H); 1.79～1.72(m, 8H); 1.35～1.28(m, 4H); 0.89(t, J = 7.5, 3H)および中間体13b(290mg、79%)。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：4.06(t, J = 7.2, 2H); 3.70(br. s, 1H); 2.98(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.02～1.93(m, 4H); 1.84～1.68(m, 8H); 1.40～1.24(m, 4H); 0.89(t, J = 7.2, 3H)。

【０２０５】

中間体1のステップ2およびステップ3で記載した方法に従い、エチル2-オキソ-2(3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)アセテート、適切に置換した(置換していない)フェニルヒドラジンおよびアルカリを使用して中間体14から21を調製した。

【０２０６】

〔中間体14〕

1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル2-オキソ-2(3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)アセテート

中間体1のステップ1で記載したものと同様の手順で、ヘキサメチルジシラザン(4.2ml、20.0mmol)、エーテル(91ml)、nBuLi(ヘキサン中2.3M、11.63ml、27.3mmol)、ノルカンファー(2.0g、18.2mmol)およびシュウ酸ジエチル(2.96ml、21.82mmol)を使用して標題生成物を調製した。

収率：56%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：11.41(br. s, 1H); 4.35(q, J = 7.2, 2H); 3.81(br. s, 1H); 2.81(br. s, 1H); 2.05～1.85(m, 3H); 1.80(br. d, J = 10.5, 1H); 1.59(br. t, J = 7.2, 2 H); 1.41(t, J = 7.2, 3H)。

【０２０７】

ステップ2：エチル1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：52%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.73(d, J = 8.7, 2H); 7.47(t, J = 7.2, 2H); 7.33(t, J = 7.2, 1H); 4.42(q, J = 7.2, 2H); 3.72(br. s, 1H); 3.68(br. s, 1H); 2.13(br. d, J = 8.7, 1H); 2.05～1.95(m, 2H); 1.72(d, J = 8.7, 1H); 1.42(t, J = 7.2, 3H); 1.30～1.18(m, 2H)。

【０２０８】

ステップ3：1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：79%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.73(d, J = 7.8, 2H); 7.50(t, J = 7.8, 2H); 7.36(t, J = 7.5, 1H); 3.75(s, 1H); 3.72(s, 1H); 2.17(br. d, J = 9.0, 1H); 2.10～1.93(m, 2H); 1.74(d, J = 8.7, 1H); 1.38～1.08(m, 2H)。

【０２０９】

〔中間体15〕

1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：87%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72～7.60(m, 2H); 7.41～7.33(m, 2H); 4.42(q, J = 7.2, 2H); 3.69(s, 1H); 3.40(s, 1H); 2.14(br. d, J = 9.0, 1H); 2.05～

1.82(m, 2H); 1.72(d, J = 9.3, 1H); 1.30(t, J = 7.2, 3H); 1.35～1.12(m, 2H)。

【０２１０】

ステップ2：1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：93%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.59～7.50(m, 2H); 7.45～7.33(m, 2H);(dt, J = 8.7, 1.8, 2H); 3.72(s, 1H); 3.42(s, 1H); 2.17(br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.85(m, 2H); 1.74(d, J = 8.7, 1H); 1.38～1.18(m, 2H)。

【０２１１】

〔中間体16〕

1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：72%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60(d, J = 8.7, 2H); 7.43(d, J = 8.7, 2H); 4.42(q, J = 7.2, 2H); 3.69(br. s, 1H); 3.66(br. s, 1H); 2.14(br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.95(m, 2H); 1.72(br. d, J = 8.7, 1H); 1.42(t, J = 7.2, 3H), 1.30～1.15(m, 2H)。

IR(KBr, cm^{-1})：2977(m), 2871(m), 1716(s), 1502(s), 1373(s), 1230(s), 1092(s), 831(m)。

【０２１２】

ステップ2：1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：74.5%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70(d, J = 6.7, 2H); 7.50(d, J = 6.7, 2H); 3.70(s, 2H); 2.16(br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.94(m, 2H); 1.74(br. d, J = 8.7, 1H); 1.2(m, 2H)。IR(KBr, cm^{-1})：3460(vs); 2943(m), 2873(m), 1705(vs), 1684(vs), 1500(vs), 1357(s?), 1252(vs), 1093(vs), 835(s)。

【０２１３】

〔中間体17〕

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：51%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.53(d, J = 2.4, 1H); 7.49(d, J = 8.4, 1H); 7.36(dd, J = 8.4, 2.4, 1H); 4.41(q, J = 7.2, 2H); 3.69(br. s, 1H); 3.38(br. s, 1H); 2.14(br. d, J = 9.0, 1H); 2.07～1.82(m, 2H); 1.70(br. d, J = 9.0, 1H); 1.41(t, J = 7.2, 3H); 1.29～1.13(m, 2H)。

【０２１４】

ステップ2：1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：87%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56(d, J = 2.1, 1H); 7.48(d, J = 8.4, 1H); 7.38(dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 3.71(br. s, 1H); 3.41(br. s, 1H); 2.16(br. d, J = 8.7, 1H); 2.07～1.82(m, 2H); 1.72(br. d, J = 8.7, 1H); 1.31～1.14(m, 2H)。

【０２１５】

〔中間体18〕

1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：79%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.69(dd, J = 7.8, 1.5, 1H); 7.50(dd, J = 7.8, 2.1, 1H); 7.44(td, J = 7.8, 1.5, 1H); 7.32(td , J = 7.8, 2.1, 1H); 4.41(

q, J = 7.2, 2H); 3.69(br. s, 1H); 3.39(br. s, 1H); 2.18(br. d, J = 9.0, 1H); 2.05～1.81(m, 2H); 1.70(d, J = 8.7, 1H); 1.41(t, J = 7.2, 3H); 1.30～1.12(m, 2H)。

【０２１６】

ステップ2：1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：92%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.71(dd, J = 8.4, 1.5, 1H); 7.53～7.40(m, 2H); 7.34(td, J = 7.8, 2.1, 1H); 3.73(br. s, 1H); 3.41(br. s, 1H); 2.19(br. d, J = 8.7, 1H); 2.04～1.82(m, 2H); 1.73(d, J = 7.2, 1.5, 1H); 1.32～1.15(m, 2H)。

【０２１７】

〔中間体19〕

1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：81%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.65～7.50(m, 4H); 4.42(q, J = 7.2, 2H); 3.69(s, 2H); 3.67(s, 2H); 2.13(br. d, J = 8.7, 1H); 2.06～1.95(m, 2H); 1.74(d, J = 8.7, 1H); 1.42(t, J = 7.2, 3H); 1.28～1.15(m, 2H)。

【０２１８】

ステップ2：1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：83%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.62(s, 4H); 3.71(s, 2H); 2.17(br. d, J = 9.0, 1H); 2.06～2.01(m, 2H); 1.75(d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.17(m, 2H)。

【０２１９】

〔中間体20〕

1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：86%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.69(dd, J = 9.0, 4.8, 2H); 7.15(t, J = 9.0, 2H); 4.42(q, J = 7.2, 2H); 3.67(br. s, 2H); 3.40(br. s, 1H); 2.16(br. d, J = 8.7, 1H); 2.03～1.85 (m, 2H); 1.72(br. d, J = 9.0, 1H); 1.43(t, J = 7.2, 3H); 1.32～1.17(m, 2H)。

【０２２０】

ステップ2：1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：60%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70(dd, J = 8.7, 4.8, 2H); 7.18(t, J = 8.7, 2H); 3.70(s, 2H); 2.17(br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.74(d, J = 8.7, 1H); 1.35～1.18(m, 2H)。

【０２２１】

〔中間体21〕

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

ステップ1：エチル1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：81%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.80～7.68(m, 1H); 7.05～6.95(m, 2H); 4.42(q, J = 7.2, 2H); 3.67(br. s, 1H); 3.47(br. s, 1H); 2.12～2.08(br. d, J = 8.7, 1H); 2.03～1.90(m, 2H); 1.72～1.65(br. d, J = 8.7, 1H); 1.41(t, J = 7.2, 3H); 1.30～1.17(m, 2H)。

【０２２２】

ステップ2：1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸
収率：78%。M.P.：153～156℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.80～7.70(m, 1H); 7.10～6.97(m, 2H); 3.70(br. s, 1H); 3.50(br. s, 1H); 2.12(d, J = 7.2, 1H); 2.08～1.86(m, 2H); 1.72(d, J = 8.7, 1H); 1.35～1.17(m, 2H)。

【０２２３】

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸の光学分割：中間体21
〔中間体21a〕
中間体21(ラセミ、15.0g、51.72mmol)のアセトニトリル(LRグレード)(150ml)スラリーを(S)-(-)-α-メチルベニルアミン(3.66ml、28.44mmol)で処理し、室温で5～10分間撹拌し、混合物を15分間加熱還流した。透明な溶液が得られるまでメタノール(24ml)をゆっくりと加え、加熱をさらに30分間続け、その後、混合物をゆっくり冷却させて室温にした。分離した結晶を濾過によって集め、アセトニトリル/MeOH9：1(約15ml)で洗浄した。CH_2Cl_2に溶解させ、1N HCl水溶液で抽出することによって酸をジアステレオマー塩から回収した。同じ手順を数回繰り返すことによって、遅く溶離するエナンチオマーが豊富な混合物(100mg)が得られた[中間体21a、R_t=38.20分間、CHIRALCEL AS-Hカラム(寸法：250×4.6mm、粒径：5μ)でn-ヘキサン：イソプロパノール：トリフルオロ酢酸の90：10：0.1混合物を溶離液として流速1ml/分で使用]。M.P.：114～115℃;e.e=92%。

【０２２４】

〔中間体21b〕
上記の方法の第1ステップで得られた母液を蒸発させ、CH_2Cl_2と1N HCl水溶液との間に分配し、層を分離した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)および蒸発させて、早く溶離するエナンチオマーが豊富な2種のエナンチオマーの酸の混合物(9g)が得られた(R_t=34.65分間、上記と同じ条件下;e.e=34%)。遅く溶離するエナンチオマーについて上記した方法で(S)-(-)-α-メチルベニルアミンを(R)-(+)-α-メチルベニルアミンに代えることによって、混合物のこのエナンチオマーをe.e91%まで高めた。M.P.：110～112℃。

【０２２５】

中間体1のステップ2および3で記載した方法に従い、エチル2-(3-ヒドロキシ-4,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル-2-オキソアセテート、適切に置換した(置換していない)フェニルヒドラジンおよびアルカリを使用して中間体22および23を調製した。

【０２２６】

〔中間体22〕
1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸
ステップ1：エチル2-(3-ヒドロキシ-4,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル-2-オキソアセテート
DL-カンファー(5g、33mmol)のトルエン(25ml)溶液を、トルエン(30ml)中の水素化ナトリウム(60%分散液、1.34g、56mmol)およびシュウ酸ジエチル(6.69g、49mmol)のスラリーに60℃で加え、混合物を同じ温度で1時間撹拌した。反応混合物を氷に入れてクエンチし、1N HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を真空除去すると標題生成物(7.3g、88%)が得られ、これはさらに精製することなく次のステップで使用した。
収率：88%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：11.39(br. s, 1H); 4.35(q, J = 7.2, 2H); 3.29(d, J = 4.2, 1H); 2.30～2.04(m, 1H); 1.70～1.40(m, 1H); 1.46(br. d, J = 8.7, 2H); 1.38(t, J = 7.2, 3H); 1.01, 0.97, 0.83(3s, 9H)。

【０２２７】

ステップ2：エチル1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート

収率：42%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.53(s, 1H); 7.36(s, 2H); 4.40(q, J = 7.2, 2H); 3.16(d, J = 3.6, 1H); 2.13(m, 1H); 1.40(t, J = 7.2, 3H); 1.26(m, 2H); 0.88(s, 6H); 0.83(s, 3H)。

【０２２８】

ステップ3：1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸

収率：72%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.80(br. s, 1H); 7.95(d, J = 2.1, 1H); 7.67(d, J = 8.7, 1H); 7.63(dd, J = 8.7, 2.1, 1H); 3.01(d, J = 3.6, 1H); 2.13～2.06(m, 1H); 1.79(br. t, J = 8.7, 1H); 1.32(br. t, J = 9.3, 1H); 1.16～1.00(m, 1H); 0.88(s, 3H); 0.84(s, 3H); 0.77(s, 3H)。

【０２２９】

〔中間体23〕

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,10,10-トリメチル-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸

ステップ1：エチル3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,10,10-トリメチル-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート

収率：42%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.58～7.48(m, 1H); 7.03～6.80(m, 2H); 4.40(q, J = 7.2, 2H); 3.15(d, J = 4.2, 1H); 2.20～2.08(m, 1H); 1.88～1.76(m, 1H); 1.40(t, J = 7.2, 3H); 1.40～1.08(m, 2H); 0.99, 0.92, 0.79(3s, 9H)。

【０２３０】

ステップ2：3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,10,10-トリメチル-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸

収率：72%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.80(br. s, 1H); 7.80～7.57(m, 2H); 7.29(br. t, J = 8.4, 1H); 3.01(d, J = 3.6, 1H); 2.08～2.02(m, 1H); 1.79(br. t, J = 9.6, 1H); 1.32(br. t, J = 9.0, 1H); 1.06(br. t, J = 9.0 1H); 0.91, 0.88, 0.73(3s, 9H)。

【０２３１】

中間体1のステップ2および3で記載した方法に従い、エチル2-オキソ-2-(10-オキソトリシクロ[6.2.2.$0^{2,7}$]ドデカ-2,4,6-トリエン-9-イル)アセテート、適切に置換した(置換していない)フェニルヒドラジンおよびアルカリを使用して中間体24および25を調製した。

【０２３２】

〔中間体24〕

10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸

ステップ1：エチル2-オキソ-2-(10-オキソトリシクロ[6.2.2.$0^{2,7}$]ドデカ-2,4,6-トリエン-9-イル)アセテート

中間体1のステップ1について記載したものと同様の手順で標題生成物を調製した。トリシクロ[6.2.2.$0^{2,7}$]ドデカ-2,4,6-トリエン-9-オン[例えば、Halesら、Tetrahedron, 1995, 51, 7777～7790で記載されている通りの有機合成の技術で利用可能な方法の1つで調製した](2.5g、14.53mmol)、ヘキサメチルジシラザン(4.9ml、23.2mmol)、2.34M n-BuLi (10ml、23.4mmol)およびシュウ酸ジエチル(3.18ml、21.18mmol)から、所望の生成物を得た(2.3g、63%)。

収率：63%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 400MHz)：12.9(s, 1H); 7.20～7.15(m, 4H); 4.91(s, 1H); 4.31(q, J = 7.2, 2H); 3.79(s, 1H); 2.00～1.90(m, 2H); 1.73～1.60(m, 2H); 1.34(t, J = 7.2, 3H)。

【０２３３】

ステップ2：エチル10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート

収率：91%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 400MHz)：7.58(d, J = 2.2, 1H); 7.45(d, J = 8.5, 1H); 7.38(dd, J = 8.5, 2.0, 1H); 7.33(br. d, J = 7.0, 1H); 7.16(br. d, J = 7.08

, 1H); 7.13(td, J = 7.6, 1.5, 1H); 7.08(td, J = 7.5, 1.5, 1H); 4.91(s, 1H); 4,45(q, J = 7.2, 2H); 4.29(s, 1H); 1.81～1.72(m, 4H); 1.43(t, J = 7.2, 3H)。

【０２３４】

ステップ3：10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸

^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 400MHz)：7.60(d, J = 2.1, 1H); 7.45(d, J = 8.5, 1H); 7.41(dd, J = 8.5, 2.1, 1H); 7.35(br. d, J = 6.8, 1H); 7.17(br. d, J = 7.2, 1H); 7.14(td, J = 7.5, 1.3, 1H); 7.09(td, J = 7.5, 1.3, 1H); 4.94(s, 1H); 4.32(s, 1H); 1.82～1.73(m, 4H)。

【０２３５】

〔中間体25〕

10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸

ステップ1：エチル10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート

収率：71%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.67～7.57(m, 1H); 7.34(d, J = 6.9, 1H); 7.20～7.01(m, 5H); 4.90(s, 1H); 4.44(q, J = 6.9, 2H); 4.39(br. s, 1H); 1.79(s, 4H); 1.45(t, J = 6.9, 3H)。

【０２３６】

ステップ2：10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸

収率：86%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.68～7.58(m, 1H); 7.35(d, J = 7.2, 1H); 7.21～7.04(m, 5H); 4.94(s, 1H); 4.41(br. s, 1H); 1.81(br. s, 4H)

【０２３７】

中間体1のステップ2および3で記載した方法に従い、エチル9endo,13endo-2-[11-(4-クロロフェニル)-10,12,15-トリオキソ-11-アザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6-トリエン-14-イル]-2-オキソアセテート、適切に置換した(置換していない)フェニルヒドラジンおよびアルカリを使用して中間体26を調製した。

【０２３８】

〔中間体26〕

13endo,14endo-16-(4-クロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸

ステップ1：9-endo,13-endo-11-(4-クロロフェニル)-11-アザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6-トリエン-10,12,14-トリオン

11-オキサテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6-トリエン-10,12,14-トリオン[Takedaら、Tetrahedron 1970, 26, 1435～1451で記載の通りに調製した](1.0g、4.11mmols)、4-クロロアニリン(1.2g、9.05mmols)のキシレン溶液を6時間還流した。水を反応混合物に加え、AcOEtで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を蒸発させた。FC(AcOEt-石油エーテル4：96→16：84)後、残渣から標題生成物(930mg、65%)を得た。

収率：65%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.40～7.222(m, 6H); 6.47(d, J = 8.7, 2H); 4.18(dd, J = 3.3, 1H); 4.07～4.02(m, 1H); 3.59(dd, J = 8.7, 3.3, 1H); 3.49(dd, J = 8.4, 3.3, 1H); 2.56(dd, J = 20.4, 2.1, 1H); 2.43(dd, J = 20.4, 3.3, 1H)。

【０２３９】

ステップ2：エチル9endo,13endo-2-[11-(4-クロロフェニル)-10,12,15-トリオキソ-11-アザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6-トリエン-14-イル]-2-オキソアセテート

中間体1のステップ1で記載したものと同様の手順で標題生成物を調製した。9-endo,13-endo-11-(4-クロロフェニル)-11-アザテトラシクロ[6.5.2.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]ペンタデカ-2,4,6-トリエン-10,12,14-トリオン(800mg、2.28mmol)、ヘキサメチルジシラザン(0.68ml、3.2

mmol)、n-BuLi(ヘキサン中15%、1.31ml、3.1mmol)およびシュウ酸ジエチル(0.62ml、4.6mmol)から、標題生成物(530mg、52%)がFC後に純粋な形で得られた。
収率：52%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：13.0(br. s, 1H); 7.36～7.20(m, 6H); 6.47(d, J = 7.2, 2H); 5.54(br. s, 1H); 4.49～4.38(m, 3H); 3.54(br. s, 2H); 1.45(t, J = 7.2, 3H)。
【０２４０】
ステップ3：エチル13endo,14endo-16-(4-クロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート
収率：66%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.63(d, J = 2.4, 1H); 7.51(d, J = 8.4, 1H); 7.47～7.35(m, 3H); 7.30～7.15(m, 4H); 6.44(d, J = 9.0, 2H); 5.44(d, J = 3.0, 1H); 4.83(d, J = 2.7, 1H); 4.49(q, J = 7.2, 2H); 3.56(dd, J = 8.7, 3.3, 1H); 3.48(br. d, J= 8.7, 1H); 1.46(t, J = 7.2, 3H)。
【０２４１】
ステップ4：13endo,14endo-16-(4-クロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸
収率：76%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.66(d, J = 2.4, 1H); 7.54～7.40(m, 3H); 7.28～7.19(m, 5H); 6.45(d, J = 8.7, 2H); 5.50(d, J = 3.0, 1H); 4.87(d, J = 3.0, 1H); 3.59(dd, J = 8.7, 3.0, 1H); 3.50(br. d, J = 8.7, 1H)。
【０２４２】
〔中間体27〕
10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸
ステップ1：エチル2-オキソ-2-(10-オキソトリシクロ[6.2.1.$0^{2,7}$]ウンデカ-2(7),3,5-トリエン-9-イル)アセテート
中間体22のステップ1で記載したものと同様の手順で、標題生成物を調製した。ベンゾノルボルナノン(benzonorbornanone)(2.4g、15.18mmol)、水素化ナトリウム(60%分散液、619mg、25mmol)およびシュウ酸ジエチル(3.09ml、22.7mmol)から標題生成物(2.6g、52%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：10.63(br. s, 1H); 7.75～7.20(m, 5H); 4.81(d, J = 1.5, 1H); 4.35(q, J = 7.2, 2H); 3.75(d, J = 1.5, 1H); 2.57(dt, J = 9.3, 1.8, 1H); 2.42(d, J = 8.7, 1.5, 1H); 1.43(t, J = 7.2, 3H)。
【０２４３】
ステップ2：エチル10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレート
中間体20のステップ3について記載したものと同様の手順で標題生成物を調製した。エチル(2Z)-ヒドロキシ(10-オキソトリシクロ[6.2.1.$0^{2,7}$]ウンデカ-2,4,6-トリエン-9-イリデン)アセテート(1.0g、3.87mmol)、2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(838mg、4.64mmol)エタノール(13.0ml)および酢酸(15.0ml)から標題生成物(1.21g、85%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.79～7.69(m, 1H); 7.35～7.26(m, 2H); 7.05～6.94(m, 4H), 4.52(br. s, 1H), 4.41(q, J = 7.5, 2H); 4.32(br. s, 1H); 3.00(br. d, J = 8.1, 1H); 2.85(dt, J = 8.1, 1.5, 1H); 1.41(t, J = 7.5, 3H)。
【０２４４】
ステップ3：10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボン酸
中間体について記載したものと同様の手順で標題生成物を調製した。エチル10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキシレートKOH(367mg、6.5mmol)、エタノール(10.4ml)およびH_2O(0.5ml)から標題生成物(810mg、73%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.95(m, 1H); 7.78～7.57(m, 2H); 7.32～7.25(m, 3H); 6.98～6.89(m, 2H); 4.43(s, 2H

); 2.89(d, J = 8.1, 1H); 2.71(d, J = 8.1, 1H)。

【０２４５】

中間体1のステップ2および3で記載した方法に従い、エチル2-ヒドロキシ-2-(3-オキサビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イリデン)アセテート、適切に置換した(置換していない)フェニルヒドラジンおよびアルカリを使用して中間体28から30を調製した。

【０２４６】

〔中間体28〕

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸

ステップ1：エチル2-ヒドロキシ-2-(3-オキサビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イリデン)アセテート

ビシクロ[2.2.2]オクタン-2-オン(2.4g、19.35mmol)のトルエン(20ml)溶液を、トルエン(10ml)中の水素化ナトリウム(60%分散液、603mg、25.16mmol)およびシュウ酸ジエチル(3.15ml、23.22mmol)のスラリーに60℃で加え、混合物を同じ温度で1時間撹拌した。反応混合物を氷に入れてクエンチし、1N HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を真空除去すると中間体28(1.2g、27%)が得られ、これはさらに精製することなく次のステップで使用した。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：13.80(br. s, 1H); 4.36(q, J = 6.9, 2H); 3.57(br. s, 1H); 2.52(br. s, 1H);1.82～1.60(m, 8H); 1.38(t, J = 6.9, 3H)。

【０２４７】

ステップ2：エチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート：

収率：48%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.60(m, 1H); 7.06～6.94(m, 2H); 4.43(q, J = 7.2, 2H); 3.70(br. s, 1H); 3.15(br. s, 1H); 1.78(d, 7.8, 4H); 1.45～1.36(m, 7H)。

【０２４８】

ステップ3：3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸：

収率：90%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72～7.60(m, 1H); 7.09～6.98(m, 2H); 3.73(br. s, 1H); 3.18(br. s, 1H); 1.80(d, J = 6.6, 4H); 1.40(d, J = 7.8, 4H)。

【０２４９】

〔中間体29〕

3-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸

ステップ1：エチル3-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート

収率：69%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.90(d, J = 2.1, 1H); 7.59(dd, J = 7.5, 2.1, 1H); 7.52(d, J = 8.7, 1H); 4.42(q, J = 7.5, 2H); 3.71(br. s, 1H); 3.66(br. s, 1H); 2.14(d, J = 8.7, 1H); 2.00(d, J = 8.4, 2H); 1.73(d, J = 9.3, 1H); 1.42(t, J = 7.5, 3H); 1.20(d, J = 6.9, 2H)。

【０２５０】

ステップ2：3-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸

収率：90%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.92～7.87(m, 1H); 7.62～7.52(m, 2H); 3.73(br. s, 1H); 3.71(br. s, 1H); 2.16(d, J = 6.6, 1H); 2.03(d, J = 6.3, 2H); 1.76(d, J = 8.7, 1H); 1.23(d, J = 6.0, 2H)。

【０２５１】

〔中間体30〕

3-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジ

エン-5-カルボン酸
ステップ1：エチル3-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキシレート
^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.53(q, J = 6.3, 1H); 6.78～6.66(m, 2H); 4.40(q, J = 6.9, 2H); 4.10～4.00(m, 2H); 3.65(br. s, 1H); 3.35(br. s, 1H); 2.08(d, J = 8.1, 1H); 2.00～1.80(m, 2H); 1.66(d, J = 9.0, 1H); 1.44～1.32(m, 6H); 1.24(d, J = 6.0, 2H)。
【０２５２】
ステップ2：3-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸
収率：91%。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.62(br. s, 1H); 7.48(t, J = 7.8, 1H); 7.18(d, J = 8.4, 1H); 6.94～6.86(m, 1H); 4.17(d, J = 6.6, 2H); 3.49(br. s, 1H); 3.34(br. s, 1H); 2.00～1.88(m, 3H); 1.63(d, J = 7.8, 1H); 1.30(t, J = 6.6, 1H); 1.09(t, J = 10.5, 2H)。
【０２５３】
中間体12aおよび12bについて記載の方法に従い、次いで中間体13aおよび13bについて記載の加水分解により、エチル2-オキソ-2(3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)アセテート、ヒドラジン水和物、4-メチルベンジルブロミドおよび4-フルロベンジルブロミドをそれぞれ使用して中間体31aおよび31b、32aおよび32bを調製した。
【０２５４】
〔中間体31a〕
ステップ1：エチル4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート：
収率：1.30g、66%。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：4.36(q, J = 6.9, 2H); 3.58(br. s, 1H); 3.45(br. s, 1H), 2.02～1.92(m, 3H); 1.71(d, J = 9.0, 1H); 1.38(t, J = 6.9, 3H); 1.30～1.20(m, 2H)。
【０２５５】
ステップ2：エチル1-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート：(中間体31aa)
および
エチル2-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート(中間体31bb)
中間体31aa：^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.15(s, 4H); 5.28(d, J = 4.8, 2H); 4.38(q, 7.2, 2H); 3.54(br. s, 1H); 2.97(br. s, 1H); 2.34(s, 3H); 1.98～1.78(m, 3H); 1.52(d, J = 8.7, 1H); 1.39(t, J = 6.9, 3H); 1.12～0.98(m, 1H); 0.82～0.68(m, 1H)。
中間体31bb：^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.20～7.05(m, 4H); 5.72(d, J = 15.6, 1H); 5.49(d, 14.7, 1H); 4.38～4.25(m, 2H); 3.52(br. s, 1H); 3.41(br. s, 1H); 2.29(s, 3H); 2.22(br. s, 1H); 1.99～1.80(m, 2H); 1.66(d, J = 7.2, 1H); 1.35(t, J = 6.9, 3H); 1.26～1.19(m, 2H)
【０２５６】
ステップ3a：3-(4-メチルベンジル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボン酸：
中間体31a(294mg、82%)。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.15(s, 4H); 5.27(d, J = 3.6, 2H); 3.57(br. s, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.34(s, 3H); 1.96～1.81(m, 2H); 1.74～1.65(m, 1H); 1.55(d, J = 9.0, 1H); 1.12～1.02(m, 1H); 0.83～0.74(m, 1H)。
【０２５７】
ステップ3b：2-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸：
中間体31b：(68mg、85%)。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.10(d, J = 3.3, 4H); 5.7

2(d, 15.0, 1H); 5.49(d, J = 14.4, 1H); 3.58(br. s, 1H); 3.42(br. s, 1H); 2.29(s, 3H); 1.99～1.88(m, 3H); 1.67(d, J = 8.7, 1H); 1.23(d, J = 10.5, 2H)。

【０２５８】

〔中間体32aおよび32b〕

ステップ1：

エチル1-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート(中間体32aa)

および

エチル2-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキシレート(中間体32bb)

中間体32aa：^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.28～7.20(m, 2H); 7.03(t, J = 8.7, 2H); 5.29(d, J = 3.3, 2H); 4.38(q, 6.9, 2H); 3.55(br. s, 1H); 3.02(br. s, 1H); 1.98～1.79(m, 2H); 1.70～1.62(m, 1H); 1.55(d, J = 9.0, 1H); 1.39(t, J = 6.9, 3H); 1.14～0.98(m, 1H); 0.82～0.68(m, 1H)。

中間体32bb：^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.24～7.17(m, 2H); 6.95(t, J = 8.4, 2H); 5.72(d, J = 15.6, 1H); 5.48(d, 15.0, 1H); 4.29(q, J = 7.2, 2H); 3.51(br. s, 1H); 3.40(br. s, 1H); 1.94(d, J = 6.0, 3H); 1.66(d, J = 9.0, 1H); 1.35(t, J = 7.2, 3H),1.28～1.18(m, 2H)。

【０２５９】

ステップ2a：1-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸：

中間体32a：(294mg、72%)。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：12.42(br. s, 1H); 7.36～7.25(m, 2H); 7.20(t, J = 9.0, 2H); 5.31(br. s, 2H); 3.39(br. s, 1H); 3.32(br. s, 1H); 1.90～1.70(m, 3H); 1.55(d, J = 8.7, 1H); 0.99～0.80(m, 1H); 0.79～0.62(m, 1H)。

【０２６０】

ステップ2b：2-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボン酸：

中間体32b：(55mg、60%)。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.25～7.17(m, 2H); 6.96(t, J = 8.7, 2H); 5.72(d, J = 14.4, 1H); 5.50(d, 15.3, 1H); 3.59(br. s, 1H); 3.43(br. s, 1H); 1.84(d, J = 6.9, 3H); 1.69(d, J = 8.4, 1H); 1.23(d, J = 10.2, 2H)。

【０２６１】

〔実施例101〕

N(7)-ピペリジノ-5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-アルボキサミド

中間体1(300mg、0.78mmol)のDMF(3ml)溶液をBOP試薬(319mg、0.72mmol)およびEt_3N(0.10ml、0.99mmol)で室温において15分間処理し、その後、N-アミノピペリジン(80μl、0.90mmol)を混合物に加え、室温で1時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、形成した沈殿を濾過により集め、乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、純粋な標題化合物(270mg、74%)を得た。M.P.：244℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72(d, J = 7.6, 1H); 7.65(br. s, 1H); 7.50～7.30(m, 3H; 3.97(br. s, 1H); 2.85(br. s, 4H); 2.51(br. s, 1H); 2.16(br. s, 2H); 2.10～1.50(m, 14H); 1.40(br. s, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3311(w), 2913(s), 2844(m), 2793(m), 1687(s), 1570(w), 1522(s), 1489(m), 1479(m), 1440(m), 1352(m), 1227(m), 1214(m)。MS(m/z)469.4($[M+H]^+$)。

【０２６２】

〔実施例102〕

N(7)-ベンジル-5-(2-ブロモフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体1(300mg、0.78mmol)、DMF(3ml)、Et_3N(0.10ml、0.99mmol)、BOP試薬(319mg、0.72mmol)およびベ

ンジルアミン(80μl、0.72mmol)から標題化合物(280mg、76%)を得た。M.P.：201℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70(d, J = 7.5, 1H); 7.44(dd, J = 7.5, 1.5, 1H); 7.41～7.20(m, 8H); 4.63(dd, J = 14.4, 6.0, 1H); 4.50(dd, J = 16.5, 5.4, 1H); 4.00(br. t, J = 5.1, 1H); 2.52(br. t, J = 5.1, 1H); 2.13(br. s, 2H); 2.13～1.92(m, 4H); 1.92～1.65(m, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3428(m), 2908(s), 2845(m), 1672(s), 1566(m), 1522(s), 1498(s), 1472(s), 1351(m), 1087(m), 1024(m), 1010(m), 778(m), 763(m), 726(m), 698(m)。MS(m/z)：476.4($[M+H]^+$)。

【０２６３】

〔実施例103〕

N(7)-モルホリノ-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)およびN-アミノモルホリン(28μl、0.29mmol)から標題化合物(97mg、78%)を得た。M.P.：220℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.75(br. s, 1H); 7.47(d, J = 8.1, 2H); 7.29(d, J = 8.1, 2H); 3.96(br. s, 1H); 3.85(t, J = 4.5, 4H); 2.99(br. s, 1H); 2.95(t, J = 4.5, 5H); 2.20(br. s, 2H); 2.10～1.76(m, 10H)。IR(KBr, cm^{-1})：2915(s), 2848(m), 1674(s), 1532(m), 1498(s), 1304(m), 1267(m), 1219(m), 1112(s), 1091(s), 895(m), 838(s)。MS(m/z)：427.3($[M+H]^+$)。

【０２６４】

〔実施例104〕

N(7)-(3-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)および3-アミノメチルピリジン(30μl、0.29mmol)から標題化合物(98mg、78%)を得た。M.P.：180℃。^{1}H-NMR（δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.76(t, J = 6.0, 1H); 8.52(br. s, 1H); 8.43(dd, J = 4.8, 1.5, 1H); 7.70(d, J = 8.1, 1H); 7.62(d, J = 8.4, 2H); 7.46(d, J = 8.4, 2H); 7.34(dd, J = 8.1, 4.8, 1H); 4.39(d, J = 6.0, 2H); 3.80(br. s, 1H); 2.95(br. s, 1H); 2.14(br. s, 2H), 2.00～1.69(m, 10H)。MS(m/z)：433.2($[M+H]^+$)。

【０２６５】

〔実施例105〕

N(7)-(4-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)および4-アミノメチルピリジン((30μl、0.29mmol)から標題化合物(119mg、94%)を得た。M.P.：167～168℃。^{1}H-NMR（δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.79(t, J = 6.3, 1H); 8.48(d, J = 4.5, 2H); 7.65(dd, J = 7.5, 1.5, 2H); 7.48(dd, J = 7.5,1.5, 2H); 7.27(d, J = 4.5, 2H); 4.39(d, J = 5.7, 2H); 3.80(br. s, 1H); 2.97(br. s, 1H); 2.14(br. s, 2H), 2.00～1.68(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3212(m), 2913(s), 2850(m), 1656(s), 1529(m), 1498(s), 1419(m), 1363(m), 1232(m), 1160(m), 1084(m), 842(m)。MS(m/z)：433.1($[M+H]^+$)。

【０２６６】

〔実施例106〕

N(7)-シクロヘキシル-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)およびシクロヘキシルアミン(40μl、0.29mmol)から標題化合物(110mg、89%)を得た。M.P.：162℃

。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.47(d, J = 8.7, 2H); 7.30(d, J = 8.7, 2H); 6.85(d, J = 8.7, 1H); 4.01(br. t, J = 5.5, 1H); 4.00～3.80(m, 1H); 2.99(br. t, J = 5.6, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.08～1.68(m, 12H); 1.48～1.10(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3336(m), 2928(s), 2909(s), 2846(m), 1649(s), 1537(s), 1498(s), 1366(m), 1231(m), 1164(m), 1088(m), 838(m)。MS(m/z)：424.1($[M+H]^+$)。

【０２６７】

〔実施例107〕

N(7)-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(250mg、0.72mmol)、DMF(3ml)、Et_3N(0.22.0ml、1.60mmol)、BOP試薬(322mg、0.72mmol)および3-N-シクロヘキシル-N-メチルヒドラジン(140mg、1.10mmol)から標題化合物(215mg、65%)を得た。M.P.：219℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.64(br. s, 1H); 7.46(d, J = 9.0, 2H), 7.31(d, J = 9.0, 2.1, 2H), 3.97(br. s, 1H); 2.98(br. s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.62(br. s, 1H); 2.19(br. s, 2H); 2.05～1.70(m, 14H); 1.40～1.00(m, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：MS(m/z)：453.20($[M+H]^+$)。

【０２６８】

〔実施例108〕

N(7)-シクロヘキシルメチル-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)およびシクロヘキサンメチルアミン(38μl、0.23mmol)から標題化合物(93mg、73%)を得た。M.P.：117℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.46(d, J = 8.1, 2H); 7.29(d, J = 8.1, 2H); 7.03(br. s, 1H); 4.01(br. s, 1H), 3.22(t, J = 6.6, 2H); 3.00(br. s, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.10～1.50(m, 15H); 1.40～1.10(m, 4H), 1.10～0.85(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3441(m), 2924(s), 2849(m), 1670(s), 1528(m), 1499(s), 1477(m), 1364(m), 1214(m), 1232(m), 1162(w), 1087(m), 838(m)。MS(m/z)：438.2($[M+H]^+$)。

【０２６９】

〔実施例109〕

N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(120mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(58μl、0.42mmol)、BOP試薬(154mg、0.35mmol)および1-アダマンチルアミン(52mg、0.35mmol)から標題化合物(117mg、70%)を得た。M.P.：249～252℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.47(d, J = 8.7, 2H); 7.29(d, J = 8.7, 2H); 6.73(br. s, 1H); 4.00(br. s, 1H); 2.98(br. s, 1H); 2.23～1.54(m, 27H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3389(s), 2904(s), 2849(m), 1674(s), 1561(w), 1527(s), 1499(s), 1479(m), 1455(m), 1364(m), 1356(m), 1232(m), 1219(m), 1170(w), 1090(m), 1014(w), 837(m)。MS(m/z)：476.2($[M+H]^+$)。

【０２７０】

〔実施例110〕

N(7)-(1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(120mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(58μl、0.42mmol)、BOP試薬(154mg、0.35mmol)および1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミン(53mg、0.80mmol)から標題化合物(135mg、80%)を得た。M.P.：229℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.91(s, 1H); 7.47(d, J = 8.7, 2H); 7.39(d, J = 8.1, 2H); 7.34～7.20(m, 3H); 6.99(t, J = 8.8, 1H)

; 3.86(br. t, J = 4.8, 1H); 3.35(s, 3H); 3.00(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3396(s), 2909(s), 2845(m), 1685(s), 1587(m), 1563(m), 1498(s), 1475(s), 1464(s), 1438(s), 1366(m), 1223(m), 1152(m), 1092(s), 1083(m), 1014(m), 837(s)。MS(m/z)：478.3($[M+H]^+$)。

【０２７１】

〔実施例111〕

N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)および2-クロロベンジルアミン(35μl、0.29mmol)から標題化合物(102mg、75%)を得た。M.P.：162～164℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.18(m, 9H); 4.67(d, J = 6.3, 2H); 3.99(br. t, J = 4.8, 1H); 3.00(br. t, J = 4.8, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(KBr, cm^{-1})：3422(m), 2916(s), 2845(m), 1670(s), 1564(m), 1531(s), 1497(s), 1478(s), 1442(m), 1360(m), 1249(m), 1232(m), 1163(m), 1085(s), 1047(m), 1012(m), 976(m), 835(m)。MS(m/z)：466.0($[M+H]^+$)。

【０２７２】

〔実施例112〕

N(7)-(4-クロロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)および4-クロロベンジルアミン(36μl、0.29mmol)から標題化合物(115mg、85%)を得た。M.P.：198℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.45(d, J = 8.7, 2H); 7.40～7.20(m, 7H); 4.54(d, J = 6.3, 2H), 4.00(br. s, 1H); 3.00(br. s, 1H); 2.21(br. s, 2H); 2.10～1.95(m, 2H); 1.95～1.70(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3317(m), 2914(s), 2847(m), 1657(s), 1538(s), 1498(s), 1365(m), 1247(m), 1087(m), 1015(m); 839(m)。MS(m/z)：466.3($[M+H]^+$)。

【０２７３】

〔実施例113〕

N(7)-(4-フルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)および4-フルオロベンジルアミン(33μl、0.29mmol)から標題化合物(96mg、73%)を得た。M.P.：201℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.44(d, J = 8.4, 2H); 7.30～7.25(m, 5H); 7.00(t, J = 8.4, 2H); 4.54(d, J = 6.0, 2H), 4.01(br. s, 1H); 3.00(br. s, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.05～1.95(m, 2H); 1.95～1.80(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3345(m), 2921(s), 2900(m), 2850(m), 1648(s), 1542(s), 1508(s), 1364(m), 1354(m), 1258(m), 1233(m), 1217(s), 1155(m), 1087(m), 834(s)。MS(m/z)：450.0($[M+H]^+$)。

【０２７４】

〔実施例114〕

N(7)-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(150mg、0.43mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(60μl、0.43mmol)、BOP試薬(193mg、0.43mmol)および2,4-ジフルオロベンジルアミン(52μl、0.43mmol)から標題化合物(195mg、96%)を得た。M.P.：185℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.49～7.27(m, 6H); 6.90～6.75(m, 2H); 4.57(d, J = 6.3, 2H), 3.98(t, J = 5.7, 1H); 2.99(br. t, J = 5.4, 1H), 2.20(br. s, 2H), 2.05～1.80(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3428(s), 2920(m), 2898(m), 1673(s), 1535(s), 1500(s), 1430(s), 1229(m), 1161(m), 1064(m), 986(m), 835(m), 960(m), 861(

m)。MS(m/z)：468.10([M+H]$^+$)。

【０２７５】

〔実施例115〕

N(7)-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(150mg、0.43mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(60μl、0.43mmol)、BOP試薬(193mg、0.43mmol)および2,6-ジフルオロベンジルアミン(52μl、0.43mmol)から標題化合物(178mg、87%)を得た。M.P.：166～167℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.44(d, J = 8.7, 2H); 7.30～7.20(m, 3H); 6.88(t, J = 7.8, 2H), 4.68(d, J = 5.7, 2H), 4.00(br. t, J = 5.4, 1H); 2.98(br. s, 1H), 2.19(br. s, 2H), 2.05～1.60(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3427(m), 2930(m), 2905(m), 1681(s), 1594(m), 1563(m), 1530(s), 1499(s), 1471(s), 1364(m), 1260(m), 1161(m), 1087(s), 994(s), 839(m)。MS(m/z)：468.10([M+H]$^+$)。

【０２７６】

〔実施例116〕

N(7)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(42μl、0.27mmol)から標題化合物(115mg、79%)を得た。M.P.：228℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.57(d, J = 8.6, 2H); 7.46～7.39(m, 4H); 7.37(br. t, J = 5.4, 1H); 7.28(d, J = 8.7, 2H); 4.63(d, J = 6.0, 2H), 3.99(br. t, J = 4.2, 1H); 3.00(br. s, 1H); 2.21(br. s, 2H); 2.05～1.96(m, 2H); 1.96～1.84(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3350(m), 2916(s), 2850(m), 1647(s), 1618(m), 1541(s), 1498(s), 1325(s), 1256(m), 1232(m), 1159(s), 1124(s), 1112(s), 1086(s), 1065(s), 1015(m), 978(m), 850(m), 834(m)。

【０２７７】

〔実施例117〕

N(7)-(1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(150mg、0.43mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(60μl、0.43mmol)、BOP試薬(193mg、0.43mmol)およびS-(-)-フェニルエチルアミン(58μl、0.43mmol)から標題化合物(130mg、67%)を得た。M.P.：85～86℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.40(m, 5H); 736～7.20(m, 4H); 5.27(quintet, 7.2, 1H), 4.00(t, J = 5.6, 1H); 2.98(t, J = 5.6, 1H), 2.19(br. s, 2H), 2.10～1.75(m, 10H), 1.57(d, J = 6.9, 3H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3410(m), 2913(s), 2845(m), 1667(s), 1526(s), 1498(s), 1478(s), 1363(m), 1219(m), 1160(m), 1084(s), 1014(m), 835(m), 699(m)。MS(m/z)：446.10([M+H]$^+$)。

【０２７８】

〔実施例118〕

N(7)-(R-1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(46μl、0.32mmol)、BOP試薬(136mg、0.32mmol)およびR-1-フェニルエチルアミン(39mg、0.32mmol)から標題化合物(90mg、69%)を得た。M.P.：65～70℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.18(m, 10H); 5.35～5.18(m, 1H); 4.00(br. s, 1H); 2.98(br. s, 1H); 2.19(br. s, 2H); 2.10～1.71(m, 10H); 1.57(d, J = 6.9, 3H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3408(s), 3062(w), 3029(w), 2914(s), 2845(s), 1667(s), 1596(w), 1585(w), 1526(s), 1498(s), 1478(s), 1441(s), 1406(m), 1363(m), 1353(w), 1271(m), 1232(s), 1218(m), 1159(m), 1083(s), 1033(m), 1013(m), 933(w), 835(m)

。MS(m/z)：446.3([M+H]$^+$)。

【０２７９】

〔実施例119〕

N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(46μl、0.32mmol)、BOP試薬(136mg、0.32mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(48mg、0.36mmol)から標題化合物(90mg、67%)を得た。M.P.：181℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.47(br. d, J = 8.7, 4H); 7.36～7.28(m, 5H); 7.22(br. t, J = 7.2, 1H); 3.92(br. s, 1H); 3.35(s, 3H); 2.99(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.00～1.74(m, 10H); 1.79(s, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3407(m), 3090(w), 3060(w), 3024(w), 2965(w), 2898(s), 2845(m), 1675(s), 1563(w), 1497(s), 1479(s), 1438(m), 1407(w), 1379(w), 1362(m), 1340(w), 1254(w), 1231(w), 1219(w), 1194(w), 1159(w), 1085(m), 1031(w), 1015(m), 834(m)。MS(m/z)：460.1(25,[M+H]$^+$); 342.3(100)。

【０２８０】

〔実施例120〕

N(7)-(2-ピリジルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)および2-アミノメチルピリジン((30μl、0.29mmol)から標題化合物(98mg、78%)を得た。M.P.：187℃。^{1}H-NMR (δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.66(t, J = 6.0, 1H); 8.49(br. d, J = 5.1, 1H); 7.76(td, J = 7.6, 1.8, 1H); 7.64(d, J = 9.0, 2H); 7.51(d, J = 9.0, 2H); 7.31(d, J = 7.6, 1H); 7.26(m, 1H); 4.50(d, J = 6.0, 2H); 3.82(br. s, 1H); 2.98(br. s, 1H); 2.15(br. s, 2H), 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：2918(m), 2847(m), 1781(s), 1496(s), 1443(m), 1366(m), 1230(m), 1113(m), 1089(m), 1059(m), 835(m)。MS(m/z)：433.2([M+H]$^+$)。

【０２８１】

〔実施例121〕

N(7)-(N'-フェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(200mg、0.29mmol)、Et_3N(80μl、0.58mmol)、BOP試薬(258mg、0.58mmol)およびフェニルヒドラジン(60μl、0.58mmol)から標題化合物(185mg、73%)を得た。M.P.：103～105℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.59(s, 1H); 7.48(d, J = 8.7, 2H); 7.33(d, J = 8.7, 2H); 7.22(t, J = 7.5, 2H); 6.94(d, J = 8.7, 2H); 6.88(t, J = 7.5, 1H); 3.89(br. t, J = 4.7, 1H); 3.03(br. s, J = 3.5, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.00～1.75(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3279(m), 2912(s), 2845(m), 1678(s), 1603(m), 1497(s), 1467(m), 1353(m), 1232(m), 1090(m), 1012(m), 835(m)。MS(m/z)：433.1([M+H]$^+$)。

【０２８２】

〔実施例122〕

N(7)-(N'-フェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩

実施例121(100mg、0.23mmol)の乾燥エーテル(2.0ml)溶液をHClのエーテル(2.0ml)飽和溶液で室温において処理し、室温で1時間撹拌し、沈殿した固体を濾過して標題化合物(90mg、73%)を得た。M.P.：135～136℃。^{1}H-NMR (δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：9.95(s, 1H); 7.65(d, J = 9.0, 2H); 7.52(d, J = 9.0, 2H); 7.13(t, J = 7.8, 2H); 6.74(d, J = 7.5, 2H); 6.69(t, J = 7.5, 1H); 3.67(br. s,1H); 3.02(br. s, 1H); 2.15(br. s, 2H); 2.00～1.71(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3419(br. s), 3020(m), 1642(s), 1498(m), 1216

(m), 1092(w), 1014(w), 836(m)。MS(m/z)：433.3([M+H]$^+$)。

【０２８３】

〔実施例123〕

N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(200mg、0.58mmol)、Et$_3$N(90μl、0.64mmol)、BOP試薬(258mg、0.58mmol)および2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(104mg、0.58mmol)から標題化合物(168mg、62%)を得た。M.P.：155℃。^{1}H-NMR（δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：8.60(s, 1H); 7.49(d, J = 8.7, 2H); 7.38～7.20(m, 3H); 7.11(t, J = 7.2, 1H); 7.04(dd, J = 7.5, 1.5, 1H); 6.82(t, J = 7.6, 1H); 6.56(br. s, 1H); 3.90(br. s, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.01～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3376(m), 3310(m), 2909(m), 1683(s), 1597(m), 1563(w), 1498(s), 1470(s), 1423(w), 1364(m), 1212(m), 1088(m), 1026(m), 835(m)。MS(m/z)：467.9([M+H]$^+$)。

【０２８４】

〔実施例124〕

N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(250mg、0.73mmol)、DMF(3ml)、Et$_3$N(0.12.0ml、0.86mmol)、BOP試薬(322mg、0.73mmol)およびN-(2-クロロフェニル)-N-メチルヒドラジン塩酸塩(220mg、0.80mmol)から標題化合物(210mg、60%)を得た。M.P.：229℃。^{1}H-NMR（δ ppm, CDCl3, 300MHz)：8.91(s, 1H); 7.47(d, J = 8.7, 2H); 7.39(d, J = 8.1, 2H); 7.34～7.20(m, 3H); 6.99(t, J = 8.8, 1H); 3.86(br. t, J = 4.8, 1H); 3.35(s, 3H); 3.00(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3396(s), 2909(s), 2845(m), 1685(s), 1587(m), 1563(m), 1498(s), 1475(s), 1464(s), 1438(s), 1366(m), 1223(m), 1152(m), 1092(s), 1083(m), 1014(m), 837(s)。

【０２８５】

〔実施例125〕

N(7)-[(4-クロロフェニル)アミノ)]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、Et$_3$N(0.27ml、1.94mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)および4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(52mg、0.29mmol)から標題化合物(105mg、77%)を得た。M.P.：208～210℃。^{1}H-NMR（δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：8.58(s, 1H); 7.49(d, J = 8.4, 2H); 7.33(d, J = 8.4, 2H); 7.18(d, J = 8.7, 2H); 6.88(d, J = 8.7, 2H); 6.00(br. s, 1H); 3.87(br. s, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.20(s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3282(m), 2912(s), 2845(m), 1670(s), 1596(m), 1498(s), 1470(s), 1253(m), 1231(m), 1091(s), 1013(m), 834(m)。MS(m/z)：467.2([M+H]$^+$)。

【０２８６】

〔実施例126〕

N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(200mg、0.58mmol)、Et$_3$N(90μl、0.65mmol)、BOP試薬(258mg、0.58mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(125mg、0.59mmol)から標題化合物(226mg、77%)を得た。M.P.：214～215℃。^{1}H-NMR（δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：8.60(s, 1H); 7.49(d, J = 8.7, 2H); 7.40～7.22(m, 3H); 7.11(dd, J = 8.7, 2.4, 1H); 6.97(d, J = 8.7, 1H); 6.49(br. s, 1H); 3.87(br. t, J = 4.61, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.04～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3300(m), 2907(m), 2845(m), 1681(s), 1498(s), 1471(s), 1232(m

), 1089(m), 863(m), 837(m)。

【０２８７】

〔実施例127〕

N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル-N'-メチルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(300mg、0.88mmol)、DMF(3.0ml)、Et_3N(0.15ml、1.05mmol)、BOP試薬(387mg、0.88mmol)およびN-(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヒドラジン(296mg、0.97mmol)から標題化合物(220mg、49%)を得た。M.P.：192℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400MHz)：8.90(s, 1H); 7.44(dt, J = 8.8, 2.0, 2H); 7.29～7.26(m, 4H); 7.17(dd, J = 8.4, 2.4, 1H); 3.80(br. s, 1H); 3.30(s, 3H); 2.97(br. s, 1H); 2.15(s, 2H); 1.86～1.75(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3396(s), 2909(s), 2845(m), 1685(s), 1587(m), 1563(m), 1498(s), 1475(s), 1464(s), 1438(s), 1366(m), 1223(m), 1152(m), 1092(s), 1083(m), 1014(m), 837(s)。MS(m/z)：514.9([M+H]$^+$)。

【０２８８】

〔実施例128〕

N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル-N'-メチルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩

実施例127(100mg、0.19mmol)のエーテル(2.0ml)溶液をHCl(2.0ml)で飽和させたエーテルで処理し、室温で1時間維持し、沈殿した固体を濾過して標題化合物(102mg、95%)を得た。M.P.：203℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 400MHz)：9.86(s,1H); 7.53(d, J = 7.2, 2H); 7.42～7.36(m, 3H); 7.33(d, J = 1.7, 1H); 7.20(dd, J = 8.8, 1.7, 1H); 3.29(s, 3H); 2.99(br. s, 1H); 2.21(s, 2H); 1.88(m, 4H); 1.88～1.80(m, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3386 m), 3197(m), 2916(s), 2901(s), 2845(m), 1687(s), 1474(s), 1439(s), 1260(m), 1323(m), 1241(m), 1124(m), 1106(m), 1089(s), 1012(m), 938(m), 845(m), 829(m)。MS(m/z)：515.0([M-HCl+H]$^+$)。

【０２８９】

〔実施例129〕

N(7)-(2,4-ジクロロフェニル-N'-シクロヘキシルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(200mg、0.58mmol)、Et_3N(0.26ml、1.87mmol)、BOP試薬(258mg、0.58mmol)およびN-シクロヘキシル-N-(2,4-ジクロロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(427mg、1.28mmol)から標題化合物(162mg、48%)を得た。M.P.：95～96℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.72(s, 1H); 7.47(d, J = 8.4, 2H); 7.42(d, J = 8.7, 1H); 7.40 -7.20(m, 3H); 7.17(dd, J = 8.7, 2.4, 1H), 3.86(br. t, J = 5.2, 1H); 3.75(br. s, 1H); 2.99(br. s, 1H); 2.17(s, 2H), 2.00～1.70(m, 14H), 1.43～1.10(m, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3400(m), 2919(s), 2850(s), 1683(s), 1564(w), 1498(s), 1474(s), 1363(m), 1233(m), 1218(m), 1100(m), 1062(m), 833(m), 753(w)。MS(m/z)：583.1([M+H]$^+$)。

【０２９０】

〔実施例130〕

N(7)-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(200mg、0.58mmol)、Et_3N(0.16ml、1.15mmol)、BOP試薬(258mg、0.58mmol)および4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(95mg、0.58mmol)から標題化合物(218mg、83%)を得た。M.P.：125～127℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.59(s, 1H); 7.48(d, J = 8.6, 2H); 7.32(d, J = 8.6, 2H); 7.00～6.80(m, 4H); 3.88(br. s, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.05～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3263(m), 2912(s), 2847(m), 1671(s), 1508(s), 1498(s), 1475(m), 1234(m), 1219(m), 1088(m), 884(w), 831(m)。MS(m/z)：45

1.0([M+H]$^+$)。

【０２９１】

〔実施例131〕

N(7)-(4-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド塩酸塩

実施例130(100mg、0.22mmol)のエーテル(2.0ml)溶液をHClのエーテル(2.0ml)飽和溶液で室温において処理し、室温で1時間撹拌し、沈殿した固体を濾過し、エーテルで洗浄して標題化合物(106mg、98%)を得た。M.P.：175℃。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d$_6$, 300MHz)：9.99(s, 1H); 7.64(d, J = 8.5, 2H); 7.50(d, J = 8.5, 2H); 6.98(t, J = 8.7, 2H); 6.74(dd, J = 8.7, 4.8, 2H); 3.67(br. s, 1H); 3.01(br. s, 1H); 2.15(s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3247(br. m), 2916(m), 2844(m), 1694(s), 1507(s), 1498(s), 1234(s), 1089(m), 1014(m), 990(w), 836(m)。MS(m/z)：451.0([M+H]$^+$)。

【０２９２】

〔実施例132〕

N(7)-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(200mg、0.58mmol)、Et$_3$N(22μl、1.58mmol)、BOP試薬(258mg、0.58mmol)および2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(105mg、0.58mmol)から標題化合物(225mg、82%)を得た。M.P.：195～196℃。^{1}H-NMR(δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：8.56(s, 1H); 7.49(d, J = 9.0, 2H); 7.32(d, J = 9.0, 2H); 7.01(m, 1H); 6.86～6.74(m, 2H); 6.24(br. s, 1H), 3.87(br. t, J = 4.6, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.02～1.78(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3276(w), 2912(m), 2846(w), 1683(s), 1499(s), 1467(m), 1137(m), 1114(m), 848(m), 836(m)。MS(m/z)：469.1([M+H]$^+$)。

【０２９３】

〔実施例133〕

N(7)-(3-フルオロフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(250mg、0.72mmol)、DMF(3ml)、Et$_3$N(0.22.0ml、1.60mmol)、BOP試薬(322mg、0.72mmol)および3-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(119μl、0.72mmol)から標題化合物(165mg、50%)を得た。M.P.：203℃。^{1}H-NMR(δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：8.58(s, 1H); 7.51(d, J = 9.0, 2H); 7.33(d, J = 9.0, 2H), 7.16(q, J = 6.6, 1H); 6.72～6.53(m, 3H); 3.88(br. s, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.21(br. s, 2H); 2.05～1.80(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3259(m), 2913(s), 1617(s), 1601(m), 1498(s), 1442(m), 1269(m), 1234(m), 1140(m), 1089(s), 1012(m), 832(m), 760(m), 679(m)。MS(m/z)：451.10([M+H]$^+$)。

【０２９４】

〔実施例134〕

N(7)-(3-クロロ-2-ピリジルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(150mg、0.44mmol)、DMF(1.5ml)、Et$_3$N(68μl、0.48mmol)、BOP試薬(203mg、0.46mmol)および3-クロロ-2-ヒドラジノピリジン(69mg、0.48mmol)から標題化合物(170mg、83%)を得た。M.P.：200～203℃。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d$_6$, 300MHz)：9.85(s, 1H); 8.46(s, 1H); 8.0(dd, J = 4.5, 1.5, 1H); 7.69(dd, J = 7.5, 1.5, 1H); 7.66(d, J = 8.7, 2H); 7.51(d, J = 9.0, 2H); 6.75(dd, J = 7.8, 4.8, 1H); 3.73(br. s, 1H); 3.02(br. s, 1H); 2.15(br. s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3382(m), 2902(m), 2846(m), 1683(m), 1664(m); 1589(s), 1498(s), 1455(s), 1401(m), 1229(m), 1117(m), 1089(m), 1030(m), 833(m)。MS(m/z)：468.10([M+H]$^+$)。

【０２９５】

〔実施例135〕
N(7)-(5-クロロ-2-ピリジルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(150mg、0.44mmol)、DMF(1.5ml)、Et_3N(68μl、0.48mmol)、BOP試薬(203mg、0.46mmol)および5-クロロ-2-ヒドラジノピリジン(70mg、0.49mmol)から標題化合物(170mg、83%)を得た。M.P.:130～135℃。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz):10.02(s, 1H); 8.62(s, 1H); 8.06(d, J = 2.4, 1H); 7.66(d, J = 8.5, 2H); 7.60(dd, J = 8.7, 2.5, 1H); 7.51(d, J = 8.5, 2H); 6.60(d, J = 8.7, 1H); 3.69(br. s, 1H); 3.01(br. s, 1H); 2.15(br. s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr):3285(m), 2909(s), 2847(m), 1671(s), 1595(m), 1498(s), 1477(s), 1364(m), 1255(m), 1233(m), 1089(m), 1012(m), 832(m)。MS(m/z):468.10([M+H]$^+$)。

【０２９６】
〔実施例136〕
N(7)-(2-フェニルエチル)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)およびフェネチルアミン(36μl、0.29mmol)から標題化合物(105mg、81%)を得た。M.P.:148℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.46(d, J = 8.7, 2H); 7.35～7.18(m, 7H); 7.07(br. t, J = 7.5, 1H); 3.99(br. t, J = 4.7, 1H); 3.63(q, J = 7.5, 2H); 3.00(br. t, J = 4.7, 1H); 2.90(t, J = 7.5, 2H); 2.20(br. s, 2H); 2.05～1.95(m, 2H); 1.94～1.75(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr):3398(m), 2913(s), 2843(m), 1673(s), 1538(s), 1498(s), 1483(s), 1382(m), 1231(m), 1086(m), 998(m), 839(m)。MS(m/z):446.1([M+H]$^+$)。

【０２９７】
〔実施例137〕
N(7)-(N',N'-ジフェニルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(300mg、0.88mmol)、DMF(3ml)、Et_3N(0.27ml、1.94mmol)、BOP試薬(387mg、0.88mmol)およびN,N-ジフェニルヒドラジン塩酸塩(192mg、0.87mmol)から標題化合物(370mg、83%)を得た。M.P.:214℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):9.04(s, 1H); 7.47(d, J = 8.4, 2H); 7.33(d, J = 8.4, 2H); 7.28～7.20(m, 8H); 7.00(t, J = 8.4, 2H); 3.94(br. s, 1H); 3.03(br. s, 1H); 2.20(s, 2H); 2.05～1.80(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr):3384(m), 2912(m), 2900(m), 1702(s), 1591(m), 1497(s), 1466(m), 1277(w), 1235(w), 1092(m), 1012(w)。MS(m/z):509.4([M+H]$^+$)。

【０２９８】
〔実施例138〕
N7-[1-(2-クロロフェニル)エチル]-5-(4-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(141mg、0.31mmol)および(±)-1-(2-クロロフェニル)エチルアミン(48μl、0.29mmol)から標題化合物(104mg、77%)を得た。M.P.:198℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.48～7.18(m, 8H); 5.27(五重線, J = 7.2, 1H); 3.99(br. s, 1H); 2.98(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.06～1.74(m, 10H); 1.56(d, J = 7.2, 3H)。IR(cm^{-1}, KBr):3400(m), 2915(s), 2880(s), 1666(s), 1498(s), 1528(s), 1480(s), 1362(m), 1229(m), 1085(m), 1012(w), 834(m), 696(m)。

【０２９９】
〔実施例139〕

N(7)-ベンジル-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体2(100mg、0.29mmol)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.04ml、0.29mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)およびベンジルアミン(0.031ml、0.291mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(72mg、57%)を得た。M.P.：164～166℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.45(d, J = 8.4, 2H); 7.39～7.21(m, 7H); 4.58(d, J = 6.0, 2H); 4.02(t, J = 5.4, 1H); 3.00(br. t, J = 4.7, 1H); 2.20(br. d, 2H); 2.04～1.77(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3471(m), 3403(m), 2919(s), 2884(m), 1672(s), 1534(m), 1499(s)。

【０３００】

〔実施例140〕

N(7)-ピペリジノ-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体2(100mg、0.291mmol)、トリエチルアミン(0.04ml、0.29mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)および1-アミノピペリジン(0.031ml、0.291mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(85mg、68%)を得た。M.P.：185～188℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.67(br. s, 1H); 7.46(d, J = 8.7, 2H); 7.29(d, J = 8.7, 2H); 3.99(br. t, J = 5.4, 1H); 2.99(br. t, 1H); 2.85(br. s, 4H); 2.19(br. s, 2H); 2.06～1.69(m, 14H); 1.44～1.38(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3436(m), 3320(m); 2921(s), 2853(m), 1694(m), 1668(s), 1499(m)。

【０３０１】

〔実施例141〕

7-(4'-クロロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン

実施例101について記載した手順の通り、中間体2(100mg、0.291mmol)、トリエチルアミン(0.04ml、0.29mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)およびピペリジン(0.028ml、0.291mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(85mg、71%)を得た。 M.P.：151～153℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.43(d, J = 9.0); 7.31(d, J = 9.0); 3.70(br. s, 2H); 3.55(t, J = 5.1, 2H); 3.00～3.10(m, 2H); 2.21(br. s, 2H); 2.05～1.78(m, 10H); 1.75～1.50(m, 18H)。IR(cm^{-1}, KBr)：2913(m), 1634(s), 1498(m)。

【０３０２】

〔実施例142〕

N(7)-フェニル-5-(4'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体2(100mg、0.291mmol)、トリエチルアミン(0.04ml、0.29mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)およびアニリン(0.026ml、0.29mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(95mg、77%)を得た。M.P.：188～190℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：8.78(br. s, 1H); 7.67(d, J = 8.4, 2H); 7.50(d, J = 8.7, 2H); 7.30～7.37(m, 4H); 7.12(t, J = 8.4, 1H); 4.05(t, J = 5.4, 1H); 3.02(t, J = 4.8, 1H); 2.22(br. s, 2H); 2.10～1.75(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3365(m), 2915(m), 2844(m), 1682(s), 1532(s), 1498(s)。

【０３０３】

〔実施例143〕

N(7)-ピペリジノ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(42μl、0.31mmol)、BOP試薬(135mg、0.31mmol)およびN-アミノピペリジン(33μl、0.31mmol)から標題化合物(96mg、73%)を得た。M.P.：215℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.61(br. s, 1H); 7.49～7.40(m, 1H); 7.05～6.95(m, 2H); 3.96(br. s, 1H); 2.86(br. s, 4H); 2.65(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H), 2.04～1

.90(m, 2H); 1.85～1.62(m, 12H); 1.42(br. s, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：MS(m/z)：427.20([M+H]$^+$)。

【０３０４】

〔実施例144〕

N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(150mg、0.44mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(72μl、0.52mmol)、BOP試薬(192mg、0.44mmol)および1-アダマンチルアミン(65mg、0.44mmol)から標題化合物(156mg、75%)を得た。M.P.：221～224℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.38(m, 1H); 7.06～6.93(m, 2H); 6.68(br. s, 1H); 3.97(br. s, 1H); 3.35(br. s, 3H); 2.22～1.54(m, 27H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3394(m), 2915(s), 2850(s), 1669(s), 1611(m), 1566(m), 1520(s), 1483(m), 1440(m), 1359(m), 1353(m), 1273(m), 1225(m), 1220(m), 1140(m), 1092(m), 1082(m), 966(m), 850(m)。MS(m/z)：478.2([M+H]$^+$)。

【０３０５】

〔実施例145〕

N(7)-(1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(150mg、0.44mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(72μl、0.52mmol)、BOP試薬(192mg、0.44mmol)および2-アミノ-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン(66mg、0.44mmol)から標題化合物(176mg、84%)を得た。M.P.：235～238℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.51～7.42(m, 1H); 7.07～6.95(m, 3H); 3.98(br. s, 1H); 3.72(d, J = 6.0, 1H); 2.67(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.06～1.54(m, 13H); 1.54～1.28(m, 2H); 1.28～1.14(m, 2H); 1.16, 1.10, 0.85(3s, 9H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3419(s), 2927(s), 2905(s), 2870(m), 1669(s), 1567(m), 1515(s), 1480(m), 1442(m), 1366(m), 1275(m), 1226(m), 1226(m), 1097(m), 1080(m), 967(m), 858(m), 845(m)。MS(m/z)：480.3([M+H]$^+$)。

【０３０６】

〔実施例146〕

N(7)-(S-1-フェニルエチル))-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(150mg、0.46mmol)、DMF(1.5ml)、Et_3N(75μl、0.51mmol)、BOP試薬(214mg、0.53mmol)およびS-1-フェニルエチルアミン(65μl、0.50mmol)から標題化合物(120mg、58%)を得た。M.P.：123～128℃。7.50～7.13(m, 7H); 7.06～6.94(m, 2H); 5.27(五重線, J = 7.2, 1H); 3.97(br. s, 1H); 2.65(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 2.06～1.74(m, 10H); 1.56(d, J = 7.2, 3H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3404(m), 2911(s), 2846(m), 1668(s), 1519(s), 1480(m), 1439(m), 1367(w), 1352(w), 1275(m), 1227(m), 1145(m), 1081(m), 966(w), 854(m)。MS(m/z)：448.2([M+H]$^+$)。

【０３０７】

〔実施例147〕

N(7)-(R-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(150mg、0.46mmol)、DMF(1.5ml)、Et_3N(75μl、0.51mmol)、BOP試薬(214mg、0.53mmol)およびR-1-フェニルエチルアミン(65μl、0.50mmol)から標題化合物(125mg、61%)を得た。M.P.：123～128℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.12(m, 7H); 7.06～6.94(m, 2H); 5.27(五重線, J = 7.5, 1H); 3.97(br. s, 1H); 2.65(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 2.07～1.70(m, 10H); 1.56(d, J = 7.5, 3H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3404(m), 2911(s), 2846(m

), 1669(s), 1519(s), 1480(m), 1439(m), 1367(w), 1352(w), 1275(m), 1227(m), 1145(m), 1081(w), 966(m), 853(m)。MS(m/z)：448.2([M+H]$^+$)。

【０３０８】

〔実施例148〕

N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(150mg、0.46mmol)、DMF(1.5ml)、Et_3N(75μl、0.51mmol)、BOP試薬(214mg、0.53mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(68mg、0.51mmol)から標題化合物(70mg、33%)を得た。M.P.：150～152℃。. ^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60～7.41(m, 3H); 7.33(t, J = 7.2, 2H); 7.22(t, J = 7.2, 1H); 7.05～6.95(m, 2H); 3.89(br. s, 1H); 2.65(br. s, 1H); 2.16(br. s, 2H); 2.00～1.54(m, 10H); 1.78(s, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3419(m), 2906(m), 1678(s), 1519(s), 1276(m), 1261(m), 1134(m), 968(m), 848(m)。MS(m/z)：462.2(100,[M+H]$^+$), 344.1(90)。

【０３０９】

〔実施例149〕

N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11} .0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)および2-クロロベンジルアミン(55μl、0.46mmol)から標題化合物(152mg、71%)を得た。M.P.：136℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.51～7.39(m, 3H); 7.35(dd, J = 7.5, 2.4, 1H); 7.24～7.18(m, 2H); 7.05～6.95(m, 2H); 4.67(d, J = 6.0, 2H); 3.98(t, J = 5.4, 1H); 2.67(br. s, 1H); 2.19(br. s, 2H), 2.10～1.95(m, 2H); 1.95～1.65(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3329(m), 2918(s), 2849(m), 1648(s), 1537(m), 1515(m), 1442(m), 1220(m), 1083(m), 1051(m), 750(m)。MS(m/z)：468.0([M+H]$^+$)。

【０３１０】

〔実施例150〕

N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}. 0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(150mg、0.46mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(63μl、0.46mmol)、BOP試薬(203mg、0.46mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(98mg、0.46mmol)から標題化合物(107mg、47%)を得た。M.P.：162℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.70(br. s, 1H); 7.48(m, 1H); 7.30(d, J = 1.2, 1H); 7.16～6.96(m, H); 3.87(br. s, 1H); 2.71(br. s, 1H); 2.19(br. s, 2H), 2.05～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3394(br. s, s), 2916(s), 1683(s), 1519(m), 1274(m), 1216(m), 1145(s), 1118(s), 1099(m), 967(m), 850(m), 817(m)。MS(m/z)：503.0([M+H]$^+$)。

【０３１１】

〔実施例151〕

N(7)-[1-(2-クロロフェニル)エチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(141mg、0.31mmol)および(±)-1-(2-クロロフェニル)エチルアミン(48μl、0.29mmol)から標題化合物(60mg、41%)を得た。M.P.：143～146℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.46～7.14(m, 5H); 7.04～6.94(m, 2H); 5.26(五重線, J = 7.2, 1H); 3.97(br. s, 1H); 2.65(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 2.04～1.70(m, 10H); 1.56(d, J = 7.2, 3H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3419(m), 2915(s), 2847(m), 1666(s), 1612(m), 1519(s0, 1481(m), 1442(m), 1368(w), 1353(w), 1273(m), 1219(m), 1144(m), 1082(m), 967(m), 852(m)。

【０３１２】
〔実施例152〕
N(7)-[(S)-1-フェニルプロピル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(141mg、0.31mmol)および(s)-1-フェニルプロピルアミン(41μl、0.29mmol)から標題化合物(84mg、63%)を得た。M.P.：127～129℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.10(m, 1H); 7.34～7.15(m, 6H); 7.05～6.90(m, 2H); 4.99(q, J = 7.5, 1H); 3.96(t. J = 6.2, 1H); 2.64(br. s, 1H); 2.16(br. s, 2H); 2.04～1.70(m, 12H); 0.94(t, J = 7.2, 3H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3410(m), 3325(m), 2916(s), 2848(m), 1666(s), 1612(m), 1519(s), 1481(m), 1442(m), 1367(w), 1353(w), 1273(m), 1226(m), 1217(m), 1144(m), 1083(m),1030(w), 966(w), 966(m), 852(w), 756(s), 700(m)。MS(m/z)：462.1([M+H]$^+$)。
【０３１３】
〔実施例153〕
N7-[1-(2-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(45μl、0.31mmol)、BOP試薬(141mg、0.31mmol)および2-(2-クロロフェニル)-プロプ-2-イルアミン(73mg、0.43mmol)から標題化合物(95mg、66%)を得た。M.P.：145～147℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.57(dd, J = 7.5, 1.2, 1H); 7.52～7.39(m, 2H); 7.32(dd, J = 7.8, 1.5, 1H); 7.26～7.20(m, 1H); 7.16(td, J = 7.8, 1.5, 1H), 7.08～6.94(m, 2H); 3.82(br. t. J = 6.2, 1H); 2.64(br. s, 1H); 2.14(br. s, 2H); 1.95～1.74(m, 10H); 1.88(s, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3419(m), 2919(m), 2892(m), 2841(m), 1674(s), 1515(s), 1441(m), 1384(w), 1362(w), 1274(m), 1249(m), 1226(m), 1139(m), 1083(m), 1039(m), 967(m), 843(m), 727(m)。MS(m/z)：496.2([M+H]$^+$)。
【０３１４】
〔実施例154〕
メチル(2R)-2-[7-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),5-ジエン-5-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(200mg、0.58mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(193μl、1.39mmol)、BOP試薬(282mg、0.64mmol)および(R)-(+)-2-フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩(117mg、0.58mmol)から標題化合物(140mg、57%)を得た。M.P.：138～141℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.78(d, J = 7.2, 1H); 7.49～7.30(m, 6H); 7.10～6.90(m, 2H); 5.72(d, J = 7.5, 1H); 3.91(t. J = 6.1, 1H); 3.74(s, 3H); 2.66(br. s, 1H); 2.16(br. s, 2H); 2.00～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3411(m), 2915(s), 2848(m), 1744(s), 1671(s), 1613(m), 1570(m), 1519(m), 1478(m), 1478(m), 1441(m), 1352(w), 1367(w), 1352(w), 1322(m), 1273(m),1209(m), 1081(m), 967(w), 851(w), 754(m), 698(m)。MS(m/z)：492.1([M+H]$^+$)。
【０３１５】
〔実施例155〕
メチル(2S)-2-[7-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),5-ジエン-5-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(500mg、1.45mmol)、DMF(4.0ml)、Et_3N(480μl、3.48mmol)、BOP試薬(706mg、1.59mmol)および(S)-(+)-2-フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩(293mg、1.45mmol)から標題化合物(525mg、73%)を得た。M.P.：132～135℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.78(d, J = 6.9, 1H); 7.52～7.25(m, 6H); 7.05～6.90(m, 2H); 5.71(d, J = 7.2, 1H); 3.90(t. J = 6.2, 1H); 3.74(s, 3H); 2.66(br. s, 1H); 2.16(br. s, 2H); 2.04～1.70(m, 10H)。IR(

cm^{-1}, KBr)：3432(m), 3413(m), 2919(s), 2849(m), 1755(s), 1740(s), 1672(s), 1614(m), 1570(m), 1522(s), 1479(m), 1439(m), 1223(m), 1308(m), 1326(m), 1274(m), 1259(m), 1207(m), 1161(m), 1143(m), 1082(m), 1029(w), 967(m), 845(m), 697. MS(m/z)：492.1($[M+H]^+$)。

【０３１６】

〔実施例156〕

N7-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体3(200mg、0.58mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(88μl、0.63mmol)、BOP試薬(282mg、0.63mmol)および3-アミノ-1-アダマンタノール(97mg、0.58mmol)から標題化合物(143mg、51%)を得た。M.P.：240～243℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.48～7.38(m, 1H); 7.05～6.94(m, 2H); 6.74(br. s, 1H); 3.94(br. s, 1H); 2.64(br. s, 1H), 2.28(br. s, 2H); 2.17(br. s, 2H); 2.11(br. s, 2H); 2.04～1.56(m, 21H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3385(m), 2911(s), 2849(m), 1657(s), 1610(w), 1560(w), 1520(m), 1482(m), 1441(w), 1441(w), 1362(w), 1352(w), 1273(w), 1253(w), 1227(m), 1150(m), 1132(m), 1101(w), 1084(w), 1048(w), 1025(w), 966(m), 872(m)。MS(m/z)：494.0($[M+H]^+$)。

【０３１７】

〔実施例157〕

N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体4(100mg、0.30mmol)、DMF(1.5ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(148mg、0.33mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(49mg、0.36mmol)から標題化合物(92mg、68%)を得た。M.P.：180～182℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.47(d, J = 7.8, 2H); 7.38～7.14(m, 8H); 3.91(br. s, 1H); 2.95(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 1.97～1.76(m, 16H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3412(m), 3064(w), 2981(w), 2916(s), 2846(m), 1672(s), 1565(w), 1512(s), 1482(m), 1439(m), 1382(w), 1363(w), 1257(m), 1215(s), 1155(m), 1084(m), 844(m)。MS(m/z)：443.9(100%), 444.9($[M+H]^+$)。

【０３１８】

〔実施例158〕

N(7)-(アダマンタン-1-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体4(150mg、0.46mmol)、DMF(1.5ml)、Et_3N(76μl、0.55mmol)、BOP試薬(223mg、0.50mmol)および1-アダマンチルアミン(69mg、0.46mmol)から標題化合物(150mg、71%)を得た。M.P.：214～216℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.36～7.26(m, 2H); 7.20～7.12(m, 2H); 6.73(br. s, 1H); 3.99(br. s, 1H); 2.94(br. s, 1H), 2.19～1.55(m, 27H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3392(m), 2905(s), 2847(m), 1671(s), 1560(w), 1529(m), 1512(s), 1481(m), 1454(w), 1441(w), 1357(m), 1219(m), 1092(m), 841(m)。MS(m/z)：460.3($[M+H]^+$)。

【０３１９】

〔実施例158a〕

N7-(アダマンタン-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体4(100mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(124μl、0.88mmol)、BOP試薬(170mg、0.38mmol)および2-アダマンチルアミン塩酸塩(103mg、0.55mmol)から標題化合物(120mg、80%)を得た。M.P.：196～198℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.69～7.63(m, 2H); 7.17(t, J = 8.1, 2H); 4.23(d, J = 8.4, 1H); 3.75(br. s, 1H); 3.65(br. s, 1H), 2.14～1.87(m, 14H), 1.78～1.54(m, 4H), 1.26～1.21(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3414(s), 2979(w), 2901(s

), 2851(s), 1663(s), 1542(s), 1517(s), 1488(s), 1454(m), 1445(m), 1347(w), 1255(w), 1224(m), 1213(s), 1159(m), 1126(m),1091(m), 953(w), 833(m)。MS(m/z)：406.2([M+H]$^+$)。

【０３２０】

〔実施例159〕

N7-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体4(100mg、0.30mmol)、DMF(1.5ml)、Et$_3$N(103μl、0.73mmol)、BOP試薬(142mg、0.32mmol)および1S, 2endo-アミノ-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン(86mg、0.46mmol)から標題化合物(101mg、71%)を得た。M.P.：139～141℃。^{1}H-NMR (δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：7.38～7.31(m, 2H); 7.21～7.04(m, 3H); 4.00(br. s, 1H); 3.73(d, J = 9.6, 1H); 2.98(br. s, 1H), 2.19(br. s, 1H), 2.05～1.66(m, 14H), 1.51～1.39(m, 2H), 1.25～1.08(m, 1H), 1.21, 1.01, 0.85(3s, 9H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3418(s), 2927(s), 2904(s), 2870(m), 1670(s), 1607(w), 1560(m), 1510(s), 1525(s), 1479(m), 1440(m), 1375(w), 1355(w), 1365(w), 1220(m), 1159(m),1151(m), 1089(m), 1029(m), 838(m)。MS(m/z)：462.3([M+H]$^+$)。

【０３２１】

〔実施例160〕

N(7)-ピペリジノ-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体5(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et$_3$N(46μl、0.33mmol)、BOP試薬(137mg、0.31mmol)および1-アミノピペリジン(35μl、0.33mmol)から標題化合物(70mg、56%)を得た。M.P.：228～232℃。^{1}H-NMR (δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：7.70(br. s, 1H); 7.28(d, J = 9.0, 2H); 7.23(d, J = 9.0, 2H); 3.99(br. t, J = 4.83, 1H); 2.99(br. s, 1H); 2.85(br. s, 4H); 2.42(s, 3H); 2.18(br. s, 2H); 2.04～1.95(m, 2H); 1.95～1.65(m, 12H); 1.41(br. s, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3306(m), 2949(s), 2937(s), 2911(s), 2849(s), 2790(m), 1690(s), 1563(w), 1518(s), 1488(m), 1462(m), 1349(m), 1216(m), 1127(m), 1108(m), 987(m), 830(m)。MS(m/z)：405.20([M+H]$^+$)。

【０３２２】

〔実施例161〕

N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11} .0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体5(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et$_3$N(46μl、0.33mmol)、BOP試薬(137mg、0.31mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(70mg、0.32mmol)から標題化合物(110mg、73%)を得た。M.P.：208～215℃。^{1}H-NMR (δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：9.42(br. s, 1H); 7.38～7.20(m, 7H); 7.14～7.00(m, 1H); 3.96(br. s, 1H); 3.04(br. s, 1H); 2.45(s, 3H); 2.40～1.80(m, 12H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3314(m), 3247(m), 2914(s), 2846(m), 1674(s), 1661(s), 1515(s), 1477(s), 1478(s), 1390(m), 1363(m), 1254(m), 1235(m), 1216(m), 1089(m), 1079(m), 862(m), 825(s)。MS(m/z)：481.10([M+H]$^+$)。

【０３２３】

〔実施例162〕

N(7)-(2-クロロベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体5(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et$_3$N(46μl、0.33mmol)、BOP試薬(137mg、0.31mmol)および2-クロロベンジルアミン(40μl、0.36mmol)から標題化合物(80mg、58%)を得た。M.P.：127～130℃。^{1}H-NMR (δ ppm, CDCl$_3$, 300MHz)：7.70(br. s, 1H); 7.48(br. d, J = 6.9, 1

H); 7.38～7.16(m, 7H); 4.68(d, J = 6.0, 2H); 4.02(br. t, J = 4.6, 1H); 3.00(br. s, 1H); 2.42(s, 3H); 2.20(br. s, 2H); 2.10～1.70(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3410(m), 2915(s), 2904(s), 2842(m), 1663(s), 1526(s), 1517(s), 1478(s), 1465(s), 1439(s), 1365(m), 1352(m), 1232(m), 1215(m), 1085(m), 829(m), 756(m)。MS(m/z)：446.10($[M+H]^+$)。

【０３２４】

〔実施例163〕

N(7)-ピペリジノ-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体6(100mg、0.27mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(44μl、0.32mmol)、BOP試薬(129mg、0.32mmol)および1-アミノピペリジン(29μl、0.29mmol)から標題化合物(65mg、58%)を得た。M.P.：156℃(溶融)。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.22(d, J = 6.9, 3H); 6.98(d, J = 6.9, 2H); 3.86(br. s, 3H); 3.74(br. s, 1H); 3.01(br. s, 1H), 2.38～1.70(m, 20H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3284(m), 2917(s), 2849(s), 1655(s), 1609(m), 1519(s), 1471(s), 1440(s), 1353(m), 1298(m), 1256(s), 1231(s), 1147(m), 1071(m), 1010(m), 891(m), 814(s)。MS(m/z)：421.20($[M+H]^+$)。

【０３２５】

〔実施例164〕

N7-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体6(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(44μl、0.32mmol)、BOP試薬(129mg、0.32mmol)および2-クロロベンジルアミン(32μl、0.27mmol)から標題化合物(85mg、69%)を得た。M.P.：178℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.45(m, 2H); 7.37～7.10(m, 5H); 6.98(br. d, J = 7.5, 2H); 4.67(br. s, 2H); 4.00(br. s, 1H); 3.86(br. s, 3H); 2.96(br. s, 1H); 2.19(br. s, 2H), 2.10～1.40(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3395(s), 2904(m), 2848(m), 1667(s), 1531(s), 1515(s), 1444(s), 1353(s), 1242(s), 1230(s), 1222(s), 1231(s), 1162(m), 985(m), 839(m)。MS(m/z)：462.10($[M+H]^+$)。

【０３２６】

〔実施例165〕

N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体6(100mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(44μl、0.32mmol)、BOP試薬(125mg、0.28mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(57mg、0.27mmol)から標題化合物(78mg、56%)を得た。M.P.：199℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.75(br. s, 1H); 7.36～7.27(m, 3H); 7.10(dd, J = 9.0, 1.8, 1H); 7.06～6.94(d, J = 9.0, 1H); 6.97(br. s,1H); 6.50(br. s, 1H); 3.87(br. s, 4H); 3.00(br. s, 1H); 2.19(br. s, 2H), 2.02～1.80(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3359(s), 3020(w), 2912(s), 2844(m), 1678(s), 1517(s), 1473(s), 1247(s), 1229(s), 1075(m), 1020(m), 837(s)。MS(m/z)：497.10($[M+H]^+$)。

【０３２７】

〔実施例166〕

N(7)-ピペリジノ-5-[(2-クロロフェニル)フェニル]-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.$1^{3,11}$.$0^{4,8}$]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101(170mg、0.36mmol)のジオキサン(4.0ml)溶液を4-クロロフェニルボロン酸(62mg、0.33mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(6mg、0.009mml)および炭酸ナトリウム(115mg、1.08mmol)で処理し、7時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をAcOEtに溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。残渣をFCにかけて約70%(HPLCで分析)の純粋な生成物を得て、これを分取TLCでさらに精製して標題化合物(70mg、39%)を得た。

HPLC純度：99.8%。M.P.：206℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.59～7.38(m, 4H); 7.27(d, J = 8.4, 2H); 6.99(d, J = 8.4, 2H); 3.84(br. s, 1H); 3.35(s, 3H); 2.89(br. s, 4H); 2.35(br. s, 1H); 2.00～1.70(m, 18H)。MS(m/z)：501.2($[M+H]^+$)。

【０３２８】

〔実施例167〕

N(7)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で、中間体7(100mg、0.33mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(151mg、0.34mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(77mg、0.36mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(110mg、71%)を得た。M.P.：166～170℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.60(s, 1H); 7.56～7.42(m, 3H); 7.39(dd, J = 7.5, 2.1, 2H); 7.29(d, J = 2.2, 2H); 7.12(dd, J = 9.0, 2.2, 1H); 6.80(d, J = 9.0, 1H); 6.55(br. s, 1H); 3.90(t, J = 6.0, 1H), 3.15(br. s, 1H); 2.20(s, 2H); 2.04 -1.74(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3371(s), 3307(m), 2910(s), 2848(m), 1683(s), 1596(m), 1564(m), 1501(m), 1463(s), 1450(s), 1393(m), 1361(m), 1231(m), 1214(m), 1075(m), 1018(m), 872(m)。MS(m/z)：467.1($[M+H]^+$)。

【０３２９】

〔実施例168〕

N(7)-フェニル-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体7(100mg、0.32mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(0.05ml、0.35mmol)、BOP試薬(151mg、0.34mmol)およびアニリン(33μl、0.35mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(70mg、56%)を得た。M.P.：178～181℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：8.82(br.s, 1H); 7.67(d, J = 7.8, 2H); 7.56～7.29(m, 7H); 7.09(t, J = 7.5); 4.06(br. t, J = 5, 1H); 3.07(br.t, J = 4.3, 1H); 2.22(br. s, 2H); 2.09～1.98(m, 2H); 1.98～1.76(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3449(br., m), 3384(m), 2922(m), 2904(m), 2844(m), 1689(s), 1601(m), 1591(m), 1528(s), 1502(s)。

【０３３０】

〔実施例169〕

N(7)-ピペリジノ-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体7(155mg、0.5mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(77μl、0.55mmol)、BOP試薬(235mg、0.53mmol)および1-アミノピペリジン(60μl、0.55mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(120mg、61%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.69(br. s, 1H); 7.53～7.32(m, 5H); 4.00(br. t, J = 5.5, 1H); 3.02(br. t, J = 4.6, 1H); 2.84(br. t, J = 4.8, 4H); 2.19(br. s, 2H); 2.05～1.68(m, 14H); 1.44～1.36(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3345(m), 3306(m), 2941(s), 2920(s), 2906(s), 1687(s), 1525(m), 1500(m)。

【０３３１】

〔実施例170〕

N(7)-ベンジル-5-フェニル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体7(100mg、0.32mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(0.05ml、0.35mmol)、BOP試薬(151mg、0.34mmol)およびベンジルアミン(39μl、0.35mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(70mg、55%)を得た。M.P.：137～139℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.51～7.21(m, 11 H); 4.58(d, J = 5.7, 2H); 4.03(br. t, JK = 5, 1H); 3.03(br.t, J = 4.3, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.08～1.98(m, 2H); 1.98～1.76(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3405(m), 3361(m), 2916(s), 2900(s), 2844(m), 1659(s), 1541(s), 1504(m)。

【０３３２】

〔実施例171〕
N(7)-フェニル-6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン
実施例101について記載した手順の通り、中間体7(100mg、0.32mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(0.05ml、0.35mmol)、BOP試薬(151mg、0.34mmol)およびピペリジン(36μl、0.35mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(50mg、50%)を得た。M.P.：123～125℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.49～7.35(m, 5 H); 3.71(br. s, 2H); 3.57(t, J = 5.4, 2H); 3.11(br. s, 1H); 3.05(br.s, 1H); 2.21(br. s, 2H); 2.04～1.74(m, 10H); 1.70～1.51(m, 8H)。IR(cm^{-1}, KBr)：2916(s), 2845(m), 1630(s), 1597(m), 1500(m)。
【０３３３】
〔実施例172〕
N(7)-(4-フルオロベンジル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体8(100mg、0.28mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(41μl、0.29mmol)、BOP試薬(123mg、0.28mmol)および4-フルオロベンジルアミン(37mg、33μl、0.29mmol)から標題化合物(95mg、74%)を得た。M.P.：68～70℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.54(d, J = 2.4, 1H); 7.38～7.15(m, 5H); 7.00(t, J = 8.4, 2H); 4.53(dd, J = 14.1, 5.7, 2H)); 3.98(br. s, 1H), 2.53(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.00～1.61(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3415(m), 3307(m), 2913(s), 2846(m), 1667(s), 1537(s), 1509(s), 1498(s), 1441(m), 1352(m), 1220(s), 1156(m), 1088(m), 1071(m), 824(s)。MS(m/z)：484.1([M+H]$^{+}$)。
【０３３４】
〔実施例173〕
N(7)-フェニルアミノ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体8(100mg、0.28mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(41μl、0.29mmol)、BOP試薬(123mg、0.29mmol)およびフェニルヒドラジン(29μl、0.29mmol)から標題化合物(80mg、65%)を得た。M.P.：162～163℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.53(s, 1H); 7.59(d, J = 2.4, 1H); 7.42(dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 7.35(d, J = 8.4, 1H); 7.22(t, J = 8.4, 2H); 6.95(d, J = 8.4, 2H); 6.89(t, J = 7.2, 1H); 3.87(br. s, 1H), 2.57(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.00～1.67(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3292(m), 2911(s), 2845(m), 1670(s), 1603(m), 1566(m), 1525(m), 1496(s), 1477(m), 1441(m), 1351(m), 1232(m), 1219(m), 1133(m), 1121(m), 1104(m), 1086(m), 887(m)825(m)。MS(m/z)467.8([M+H]$^{+}$)。
【０３３５】
〔実施例174〕
N(7)-(2-クロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11} .0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体8(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(94μl、0.66mmol)、BOP試薬(129mg、0.29mmol)および2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(52mg、0.29mmol)から標題化合物(88mg、66%)を得た。M.P.：110℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.54(s, 1H); 7.59(d, J = 2.1, 1H); 7.42(dd, J = 8.4, 2.4, 1H); 7.34(d, J = 8.4, 1H); 7.28(dd, J = 8.1, 1.6, 1H); 7.15(td, J = 8.1, 1.6, 1H); 7.04(dd, J = 8.1, 1.5, 1H); 6.82(td, J = 8.1, 1.5, 1H); 6.55(br. s, 1H); 3.87(br. t, J = 5.1, 1H); 2.58(br. t, J = 5.1, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.05～1.63(m, 8H); 1.35～1.20(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3217(m), 2916(s), 2847(m), 1678(s), 1668(s), 1595(m), 1498(s), 1475(s), 1441(s), 1361(m), 1232(m), 1218(m), 1133(m), 1106(m), 1084(m), 1063(m), 937(w), 826(m)。MS(m/z)501.0([M+H]$^{+}$)。
【０３３６】

〔実施例175〕
N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体8(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(82μl、0.59mmol)、BOP試薬(123mg、0.28mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(62mg、0.29mmol)から標題化合物(95mg、67%)を得た。M.P.:153～156℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):8.52(br. s, 1H); 7.59(d, J = 1.8, 1H); 7.42(dd, J = 8.1, 1.8, 1H); 7.36～7.24(m, 2H); 7.12(dd, J = 8.7, 2.4, 1H); 6.97(d, J = 8.7, 1H); 6.48(br. s, 1H); 3.85(br. s, 1H); 2.57(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.00～1.60(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr):3307(m), 2920(s), 2905(s); 2848(m), 1682(s), 1495(s), 1469(s), 1388(m), 1353(m), 890(m), 864(m)。MS(m/z):535.1([M+H]$^+$)。
【０３３７】
〔実施例176〕
N(7)-(2-ブロモフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体8(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(82μl、0.59mmol)、BOP試薬(123mg、0.28mmol)および2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(62mg、0.29mmol)から標題化合物(70mg、48%)を得た。M.P.:196～199℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):8.56(br. s, 1H); 7.59(d, J = 1.8, 1H); 7.45(br. t, J = 8.1, 2H); 7.41(d, J = 8.1, 1H); 7.19(t, J = 7.8, 1H); 7.02(d, J = 7.8, 1H); 6.75(t, J = 7.8, 1H); 6.52(br. s, 1H); 3.87(br. s, 1H); 2.57(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.00～1.60(m, 8H); 1.30～1.26(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr):3216(m), 2915(s), 2847(m), 1685(s), 1595(m), 1566(m), 1497(s), 1441(m), 1387(m), 1352(m), 1263(m), 1232(m), 1218(m), 1129(m), 1105(m), 1085(m), 1062(m), 1019(m), 936(w), 889(w), 866(w), 825(m)。MS(m/z):545.1([M+H]$^+$)。
【０３３８】
〔実施例177〕
N(7)-(N',N'-ジフェニルアミノ)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体8(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(74μl、0.53mmol)、BOP試薬(123mg、0.28mmol)およびN,N-ジフェニルヒドラジン塩酸塩(141mg、0.64mmol)から標題化合物(85mg、59%)を得た。M.P.:176～180℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):8.96(s, 1H); 7.57(d, J = 2.1, 1H); 7.40(dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 7.35～7.21(m, 9H); 7.01(br. t, J = 8.4, 2H); 3.91(br. s, 1H), 2.57(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.00 -1.73(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr):3392(m), 2915(m), 2881(m), 2845(m), 1686(s), 1590(m), 1493(s), 1462(m), 1386(m), 1354(m), 1340(m), 1311(m), 1292(m), 1273(m), 1204(m), 1150(m), 1102(m), 1088(m), 1076(w), 1028(w), 866(w), 822(w)。MS(m/z):543.3([M+H]$^+$)。
【０３３９】
〔実施例178〕
N(7)-(2-フェニルエチル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体8(100mg、0.28mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(41μl、0.29mmol)、BOP試薬(123mg、0.29mmol)およびフェネチルアミン(37μl、0.29mmol)から標題化合物(90mg、71%)を得た。M.P.:63 -66℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.56(d, J = 2.1, 1H); 7.38(dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 7.40～7.18(m, 6H); 7.02(t, J = 7.2, 1H); 3.97(br. s, 1H); 3.61(q, J = 7.2, 2H); 2.90(t, J = 8.1, 2H); 2.54(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 2.00～1.65(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr):3413(m), 2912(s), 2845(m), 1667(s), 1535(s), 1497(s), 1478(s), 135

2(m), 1233(m), 1219(m), 1162(m), 1103(m), 1088(m), 996(m), 866(w), 699(m)。MS(m/z)：480.1([M+H]$^+$)。

【０３４０】

〔実施例179〕

N(7)-ベンジル-5-(2', 4'-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

中間体8(100mg、0.27mmol)のDMF(2ml)溶液をBOP試薬(123mg、0.28mmol)およびトリエチルアミン(41μl、0.29mmol)で室温において15分間処理し、その後、ベンジルアミン(32μl、0.29mmol)を混合物に加え、室温で1時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、形成した沈殿を濾過により集め、乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、純粋な標題化合物(90mg、73%)を得た。M.P.：65～66℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.54(d, J = 2.4, 1H); 7.40～7.18(m, 8H); 4.62(dd, J = 14.7, 6.0, 1H); 4.52(dd, J = 14.7, 6.0, 1H); 4.0(t, J = 5.4, 1H); 2.53(br. s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 1.05～2.10(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3413(m), 2914(s), 2846(m), 1664(s), 1534(s)。

【０３４１】

〔実施例180〕

N(7)-ピペリジノ-5-(2',4'-ジクロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体8(160mg、0.42mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(0.06ml、0.41mmol)、BOP試薬(187mg、0.42mmol)および1-アミノピペリジン(0.05ml、0.46mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(106mg、52%)を得た。M.P.：101～104 ℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.58(br. s, 1H); 7.56(d, J = 2.1, 1H); 7.38(dd, J = 8.7, 2.4, 1H); 7.31(d, J = 8.7, 1H); 3.96(br. t, J = 5.4, 1H); 2.84(br. s, 4H); 2.53(br. s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 1.05～2.10(m, 14H); 1.72～1.9(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3413(m), 2914(s), 2846(m), 1664(s), 1534(s)。

【０３４２】

〔実施例181〕

N(7)-(2,4-ジクロロフェニルアミノ)-5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体9(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(45μl、0.32mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(69mg、0.32mmol)から標題化合物(95mg、65%)を得た。M.P.：233～240℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.60(s, 1H); 7.57(dd, J = 7.6, 1.6, 2H); 7.48(td, J = 8.8, 2.4, 1H); 7.47～7.37(m, 2H); 7.29(d, J = 2.4, 1H); 7.11(dd, J = 8.8, 2.4, 1H); 6.98(d, J = 8.8, 1H); 3.87(br. t, J = 5.6, 1H); 2.60(br. t, J = 5.6, 1H); 2.20(br. s, 2H); 2.10～1.60(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3386(m), 3343(m), 2907(m), 2870(m), 2847(m), 1694(s), 1497(m), 1469(m), 1349(m), 1277(m), 1259(m), 1232(m), 1216(m), 1087(m), 1058(m), 1014(m), 859(m)。MS(m/z)：501.1([M+H]$^+$)。

【０３４３】

〔実施例182〕

N(7)-ベンジル-5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体9(100mg、0.29mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(46μl、0.32mmol)、BOP試薬(136mg、0.32mmol)およびベンジルアミン(36μl、0.32mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(83mg、65%)を得た。M.P.：159～161℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.52(d, J = 7.5, 1H); 7.47～7.24(m, 8 H); 4.62(dd, J = 15.0, 6.0, 1H); 4.51(dd, J = 15.0, 6.0, 1H); 4.01(br. s, 1H); 2.55(br.s, 1H); 2.18(br. s, 2H); 210～1.54(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3412(m), 3427(m), 2909(s), 2845(m), 1672(s), 1567(m), 1524(s), 1498(s), 1474(s); 1455(s)。

【０３４４】
〔実施例183〕
N(7)-シクロヘキシル-5-(2-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載した手順の通り、中間体9(100mg、0.29mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(45μl、0.32mmol)、BOP試薬(136mg、0.32mmol)およびシクロヘキシルアミン(37μl、0.32mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(95mg、77%)を得た。M.P.：218～220℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.55～7.52(m, 1H); 7.42～7.35(m, 3 H); 6.80(br. d, J = 8.1, 1H); 4.00(br. t, J = 5.4, 1H); 3.97～3.83(m, 1H); 2.54(br.s, 1H); 2.17(br. s, 2H);1.99(br.s, 6H); 1.92～1.52(m, 8H); 1.55～1.05(m, 6H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3409(m), 2921(s), 2904(s), 2849(m), 1667(s), 1567(m), 1527(s), 1494(s), 1479(s)。
【０３４５】
〔実施例184〕
N(7)-ピペリジノ-5-(2'-クロロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載した手順の通り、中間体9(100mg、0.29mmol)、DMF(2ml)、トリエチルアミン(45μl、0.32mmol)、BOP試薬(136mg、0.32mmol)および1-アミノピペリジン(35μl、0.32mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(90mg、72%)を得た。M.P.：251～254℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.62(br. s, 1H); 7.54(d, J = 8.7, 1H); 7.53～7.35(m, 3H); 3.98(br. s, 1H); 2.84(t, J = 4.8, 4H); 2.54(br. s, 1H), 2.17(br. s, 2H); 1.98(t, J = 12.6, 4H); 1.93～1.50(m, 10H); 1.44～1.34(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3314(m), 2905(s), 2844(m), 2804(m), 1686(s), 1567(m), 1525(s), 1492(s), 1480(s)。
【０３４６】
〔実施例185〕
N7-(2-クロロベンジル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体10(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(128mg、0.29mmol)および2-クロロ-ベニルアミン(31mg、0.29mmol)から標題化合物(64mg、49%)を得た。M.P.：187～189℃。^{1}H-NMR (δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.81(t, J = 6.3, 1H), 8.60(d, J = 2.6, 1H); 8.19(dd, J = 8.6, 2.6, 1H); 7.96(d, 8.6, 1H); 7.46～7.42(m, 1H); 7.38～7.27(m, 3H); 4.48(d, J = 6.0, 2H); 4.04(s, 1H); 3.78(m, 1H); 2.14(br. s, 2H); 1.95～1.68(m, 10H)。
【０３４７】
〔実施例186〕
N(7)-ベンジル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド
実施例101について記載した手順の通り、中間体11(100mg、0.43mmol)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.06ml、0.43mmol)、BOP試薬(190mg、0.43mmol)およびベンジルアミン(0.05ml、0.43mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(96mg、69%)を得た。M.P.：218～219℃。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6)：12.70(br. s, 1H); 8.44(br. s, 1H); 7.30(m, 5H); 4.36(br. s, 2H); 3.71(br. s, 1H); 2.97(br.s, 1H); 2.10(br. s, 2H); 1.91(br. s, 4H); 1.77(br.s, 2H); 1.65(t, J = 13.2, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3434(s), 2924(s), 2854(m), 1634(m)。
【０３４８】
〔実施例187〕
N(7)-ピペリジノ-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

中間体11(160mg、0.68mmol)のDMF(3ml)溶液を室温においてEPCI(198mg、1.02mmol)、HOBt(93mg、0.68mmol)、トリエチルアミン(0.19ml、1.36mmol)、DMAP(8mg)および1-アミノピペリジン(0.081ml、0.68mmol)で16時間処理した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物(134mg、63%)が得られた。 M.P.：295～297℃。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6)：12.61(br. s, 1H); 8.61(br. s, 1H); 3.65(br. s, 1H); 3.00(br.s, 1H); 2.10(br. s, 2H); 1.99～1.51(m, 14H); 1.33(br.s, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3314(m), 3199(s), 3155(m); 3085(m), 3003(m), 2907(s), 2843(s), 2805(m),1653(s), 1590(m), 1543(m), 1509(m)。

【０３４９】

〔実施例188〕

6,7-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-5-ジエン-5-イル-ピペリジノメタノン

実施例101について記載した手順の通り、中間体11(100mg、0.43mmol)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.06ml、0.43mmol)、BOP試薬(190mg、0.43mmol)およびピペリジン(43μl、0.43mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(84mg、66%)を得た。 M.P.：263～264℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：3.57(br. s, 4H); 3.05(br. s, 1H); 2.92(br.s, 1H); 2.17(br. s, 2H); 2.10～1.50(m, 16H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3436(m), 3198(s), 3155(m); 2924(s), 2905(s), 2888(s), 1607(s), 1598(s), 1583(s)。

【０３５０】

〔実施例189a〕

N(7)-ピペリジノ-6-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

KOHのエタノール-水4：3(3.5ml)0.27M溶液を中間体12a(123mg、0.45mmol)の溶液に加え、3時間還流した。混合物を最初の体積の約半分まで濃縮後、1N HCl水溶液で酸性化し、沈殿した固体を濾過し、DMF(3ml)に溶解させた。溶液をDMAP(5mg)、EPCI(100mg、0.5mmol)、HOBt(47mg、0.35mmol)、1-アミノピペリジン(39mg、0.35mmol)およびトリエチルアミン(0.08ml、0.56mmol)で室温において15時間処理した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、標題化合物(48mg、33%)が得られた。 M.P.：188.9℃。 ^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6)：6.27(br. s, 1H); 3.88(s, 3H); 3.06～2.92(m, 2H); 2.87(t, J = 5.4, 4H); 2.15(br. s, 2H); 2.10～1.91(m, 4H); 1.90～1.70(10H); 1.55～1.40(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3440(br., m); 3227(m), 2918(s), 2844(s), 1636(s), 1557(m), 1532(m)。

【０３５１】

〔実施例189b〕

N(7)-ピペリジノ-5-メチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例189について記載した手順の通り、中間体12b(173mg、0.63mmol)、エタノール(2ml)、KOHのエタノール-水4：3(3.5ml)0.27M溶液、DMF(3ml)、DMAP(8mg)、EPCI(167mg、0.87mmol)、HOBt(78mg、0.58mmol)、1-アミノピペリジン(58mg、0.35mmol)およびトリエチルアミン(0.13ml、0.93mmol)を使用して標題化合物を合成し、純粋な形の標題化合物(148mg、72%)を得た。 M.P.：218.7℃。 ^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6)：7.56(br. s, 1H); 3.89(t, J = 5.4, 1H); 3.74(s, 3H); 2.97(t, J = 5.1, 1H); 2.85(t, J = 5.1, 4H); 2.162.00～1.88(m, 4H); 1.90～1.66(10H); 1.47～1.36(m, 2H)。

【０３５２】

〔実施例190a〕

N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-6-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4,7-ジエン-7-カルボキサミド

実施例189aについて記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体13a(100mg、0.33mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(52μl、0.36mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(53mg、0.39mmol)から標題化合物(100mg、72%)を得た。

M.P.：66～69℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.46～7.40(m, 2H); 7.58(t, J = 7.2, 2H); 7.30～7.20(m, 2H); 5.83(br. s, 1H); 4.14(t, J = 7.8, 2H); 3.11(br. t, J = 5.2 , 1H); 3.03(br. t, J = 5.2 , 1H); 2.15(br. s, 1H); 2.08～1.94(m, 4H); 1.79(s, 6H); 1.80～1.70(m, 6H); 1.32～1.20(m, 4H); 0.87(t, J = 7.5, 3H)。

【０３５３】

〔実施例190b〕

N(7)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-5-ペンチル-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8)-6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例189bについて記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体13b(100mg、0.33mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(52μl、0.36mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(53mg、0.39mmol)から標題化合物(95mg、68%)を得た。M.P.：99～102℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.44(m, 2H); 7.32(t, J = 7.2, 2H); 7.24～7.16(m, 2H); 3.97(t, J = 7.5, 2H); 3.82(br. s, 1H); 2.94(br. s, 1H); 2.13(br. s, 2H); 2.00～1.84(m, 4H); 1.78(s, 6H); 1.80～1.68(m, 6H); 1.40～1.24(m, 4H); 0.91(t, J = 7.2, 3H)。

【０３５４】

〔実施例191〕

N(7)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例154(290mg、0662mmol)のTHF(3ml)溶液に$LiBH_4$(32mg、1.52mmol)を加え、混合物を終夜還流した。溶媒を蒸発後、油性残渣を水で希釈し、1N HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。FC(3：7 AcOEt/石油エーテル)により標題化合物(150mg、61%)が得られた。M.P.：161～162℃。^{1}H-NMR（δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.24(d, J = 7.5, 1H); 7.76～7.58(m, 2H); 7.38～7.20(m, 6H); 5.02～4.92(m, 2H), 3.77(br. s, 1H); 3.70～3.64(m, 2H); 2.62(br. s, 1H); 2.12(br. s, 2H); 1.98～1.68(m, 10H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3403(m), 3007(w), 2916(s), 2848(m), 1656(s), 1612(w), 1519(s), 1483(m), 1443(m), 1368(m), 1353(m), 1273(m), 1225(m) 1144(m), 1082(m), 966(m), 851(m)。MS(m/z)：452.17(M+H$^+$)。

【０３５５】

〔実施例192〕

N(7)-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例191について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。実施例155の生成物(400mg、0.81mmol)、THF(5ml)および$LiBH_4$(35mg、1.62mmol)から標題化合物(130mg、34%)を得た。M.P.：158～159℃。^{1}H-NMR（δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.24(d, J = 8.1, 1H); 7.71(q, 8.4, 1H); 7.61(t, J = 8.4, 1H); 7.38～7.20(m, 6H); 5.00～4.94(m, 2H), 3.78(br. s, 1H); 3.72～3.64(m, 2H); 2.62(br. s, 1H); 2.11(br. s, 2H); 2.00～1.65(m, 10H)。MS(m/z)：452.17(M+H$^+$)。

【０３５６】

〔実施例201〕

N(3)-ピペリジノ-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体14(100mg、0.39mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(66μl、0.47mmol)、BOP試薬(191mg、0.43mmol)および1-アミノピペリジン(42μl、0.39mmol)から標題化合物(45mg、34%)を得た。M.P.：144℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.68 (d, J = 7.8, 2H); 7.68(br. s, 1H); 7.48(t, J = 7.8, 1H); 7.32(t, J= 7.8, 1H); 3.75(br. s, 1H); 3.70(br. s, 1H); 2.91(br. s, 4H); 2.11(br. d, J = 8.1, 1H); 1.98(br. d, J = 9.3, 2H); 1.80～1.50(m, 5H); 1.45(br. s, 2H); 1.24(br. d, J = 8.1, 2H)。IR(KBr, cm^{-1})：3302(m), 2987(m), 2940(s), 2856(m), 2790(m), 1686(s), 1597(m), 1537(s), 1513(s), 1489(s), 1444(m), 1339(m)

, 1270(m), 1225(m), 1140(m), 1127(m), 1075(w), 1036(w), 918(m), 893(m), 832(w)。MS(m/z)：337.1([M+H]$^+$)。

【０３５７】

〔実施例202〕

N(3)-シクロヘキシル-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体14(100mg、0.39mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(66μl、0.48mmol)、BOP試薬(191mg、0.43mmol)およびシクロヘキシルアミン(45μl、0.39mmol)から標題化合物(99mg、75%)を得た。M.P.：107℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.68 (d, J = 8.1, 2H); 7.48(t, J = 8.1, 2H); 7.33(t, J = 7.8, 1H); 6.80(br. d, J = 8.4, 1H); 3.97～3.95(m, 1H); 3.75(br. s,1H); 3.69(br. s, 1H); 2.12(br. d, J = 8.7, 1H); 2.11～1.90(m, 4H); 1.79～1.65(m, 4H); 1.48～1.15(m, 7H)。IR(KBr, cm^{-1})：3327(m), 2936(m), 2856(m), 1655(s), 1595(m), 1549(s), 1508(s), 1490(s), 1462(s), 1448(m), 1352(s), 1272(m), 1249(m), 1226(m), 1164(m), 1140(m), 1121(m)。MS(m/z)：336.1([M+H]$^+$)。

【０３５８】

〔実施例203〕

N(3)-ベンジル-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体14(100mg、0.39mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(66μl、0.48mmol)、BOP試薬(191mg、0.43mmol)およびベンジルアミン(45μl、0.39mmol)から標題化合物(87mg、65%)を得た。M.P.：115℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.66(d, J = 7.5, 2H); 7.47(t, J = 7.8, 2H); 7.40～7.26(m, 7H); 4.64(d, J = 5.4, 2H), 3.78(br. s, 1H); 3.71(br. s, 1H); 2.15(br. d, J = 8.4, 1H); 2.00(br. d, J = 8.7, 2H); 1.73(br. d, J = 8.4, 1H); 1.30～1.14(m, 2H)。IR(KBr, cm^{-1})：3376(m), 2995(m), 2966(m), 2948(m), 2863(m), 1652(s), 1595(s), 1552(s), 1354(s), 1277(m), 1256(m), 1235(s), 1157(m), 1122(m), 1070(m), 988(m)。MS(m/z)：344.1([M+H]$^+$)。

【０３５９】

〔実施例204〕

N(3)-フェニルアミノ-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体14(100mg、0.39mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(66μl、0.48mmol)、BOP試薬(191mg、0.43mmol)およびフェニルヒドラジン(38μl、0.39mmol)から標題化合物(111mg、82%)を得た。M.P.：189℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.59(br. s, 1H); 7.71(d, J = 8.1, 2H); 7.50(t, J = 8.1, 2H); 7.35(t, J = 8.1, 1H); 7.24(t, J = 7.8, 2H); 6.96(d, J = 7.8, 2H); 6.90(t, J = 7.8, 1H); 3.73(br. s, 2H); 2.14(br. d, J = 8.7, 1H); 1.90～2.10(m, 2H); 1.73(d, J = 8.4, 1H); 1.31～1.14(m, 2H)。IR(KBr, cm^{-1})：3413(m), 3393(m), 3273(s), 2970(m), 2955(m), 2868(w), 1682(s), 1599(m), 1541(m), 1506(s), 1493(s), 1476(s), 1458(s), 1349(m), 1273(m), 1226(m), 1157(m), 1132(m), 1085(m), 1066(m), 895(m)。MS(m/z)：345.1([M+H]$^+$)。

【０３６０】

〔実施例205〕

N(3)-ピペリジノ-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体15(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(58μl、0.42mmol)、BOP試薬(169mg、0.38mmol)および1アミノピペリジン(38μl、0.35mmol)から標題化合物(100mg、78%)を得た。M.P.：232℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60～7.47(m, 3H); 7.42～7.35(m, 2H); 3.76(br.

s, 1H); 3.37(br. s, 1H); 2.80(br. s, 4H); 2.13(br. d, J = 9.3, 1H); 2.11～1.86(m, 2H); 1.75～1.62(m, 5H); 1.42～1.18(m, 4H)。IR(KBr, cm^{-1})：3314(w), 2999(w), 2938(s), 2867(w), 2781(m), 1682(s), 1540(s), 1511(s), 1484(s), 1450(m), 1342(m), 1276(w), 1257(w), 1227(m), 1123(m), 1083(m), 1035(m), 987(m), 893(w)。MS(m/z)：371.1($[M+H]^+$)。

【０３６１】

〔実施例206〕

N(3)-シクロヘキシル-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体15(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(58μl、0.42mmol)、BOP試薬(169mg、0.38mmol)およびシクロヘキシルアミン(40μl、0.39mmol)から標題化合物(92mg、72%)を得た。M.P.：171℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.45(m, 2H); 7.45～7.35(m, 2H); 6.73(br. d, J = 7.2, 1H); 3.95～3.82(m, 1H); 3.77(br. s, 1H); 3.37(br. s,1H); 2.13(br. d, J = 9.3, 1H); 2.11～1.86(m, 4H); 1.70～1.66(m, 4H); 1.42～1.18(m, 7H)。IR(KBr, cm^{-1})：3407(m), 3393(m), 2996(m), 2934(s), 2850(s), 1662(s), 1549(s), 1513(s), 1506(s), 1483(s), 1447(s), 1342(s), 1223(s), 1125(s), 1085(m), 965(m), 950(m)。MS(m/z)：370.1($[M+H]^+$)。

【０３６２】

〔実施例207〕

N(3)-ベンジル-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体15(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(58μl、0.42mmol)、BOP試薬(169mg、0.38mmol)およびベンジルアミン(37μl、0.34mmol)から標題化合物(60mg、46%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.55～7.15(m, 10H); 4.60(br. s, 2H); 3.79(br. s, 1H); 3.38(br. s, 1H); 2.16(br. d, J = 7.8, 1H); 1.99～1.88(m, 2H); 1.70(d, J = 8.7, 1H); 1.31～1.20(m, 2H)。IR(Neat, cm^{-1})：3414(m), 2994(m), 2968(m), 2949(m), 1664(s), 1550(s), 1513(s), 1485(s), 1455(s), 1347(m), 1275(m), 1251(m), 1235(m), 1161(m), 1141(m), 1121(m)。MS(m/z)：378.1($[M+H]^+$)。

【０３６３】

〔実施例208〕

N(3)-フェニルアミノ-1-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体15(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(58μl、0.42mmol)、BOP試薬(169mg、0.38mmol)およびフェニルヒドラジン(34μl、0.34mmol)から標題化合物(105mg、80%)を得た。M.P.：205℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.51(s, 1H); 7.60～7.51(m, 2H); 7.52～7.40(m, 2H); 7.23(t, J = 7.8, 2H); 6.95(d, J = 7.8, 2H); 6.90(t, J = 7.5, 1H); 3.74(br. s, 1H); 3.41(br. s, 1H); 2.15(br. d, J = 8.7, 1H); 2.00～1.85(m, 2H); 1.70(br. d, J = 8.7, 1H); 1.32～1.20(m, 2H)。IR(KBr, cm^{-1})：3283(s), 2993(m), 2958(m), 1675(s), 1591(m), 1603(m), 1542(m), 1513(s),1497(s),1439(m), 1348(m), 1281(m), 1238(m), 1137(m), 1123(m), 1082(m), 1062(m), 889(m)。MS(m/z)：379.0($[M+H]^+$)。

【０３６４】

〔実施例209〕

N(3)-ピペリジノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および1-アミノピペリジン(37μl、0.35mmol)から標題化合物(68mg、53%)を得た。MP：78～81℃

。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.63(d, J = 8.7, 2H); 7.44(d, J = 8.7, 2H); 3.75(s, 1H); 3.67(s, 1H); 2.91(br. s, 4H); 2.11(br. d, J=8.7, 1H); 2.00(br. d, J=9.6, 2H); 1.80～1.65(m, 5H); 1.45(m, 2H); 1.20(m, 2H)。IR(KBr, cm^{-1})：3408(m), 2931(m), 2871(m), 2779(m), 1692(s), 1540(m), 1506(s), 1489(s), 1347(m), 1268(m), 1227(m), 1085(m)。MS(m/z)：371.2($[M+H]^+$)。

【０３６５】

〔実施例210〕

1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-イルピペリジノメタノン

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.39mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびピペリジン(38μl、0.38mmol)から標題化合物(80mg、65%)を得た。M.P.：96～98℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.63(d, J = 8.7, 2H); 7.41(d, J = 8.7, 2H); 3.92～3.75(m, 4H), 3.69(br. s, 1H), 3.57(s, 1H), 2.13(d, J = 6.9, 1H), 1.97(d, J = 9.0, 2H), 1.80～1.60(m, 7H), 1.24(d, J = 8.7, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：2932(s), 2861(m), 1613(s), 1503(s), 1467(m), 1422(m), 1371(m), 1352(m), 1271(m), 1246(m), 1156(w), 1132(m), 1088(m), 825(m)。MS(m/z)：356.0($[M+H]^+$)。

【０３６６】

〔実施例211〕

N(3)-シクロヘキシル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)およびシクロヘキシルアミン(39μl、0.35mmol)から標題化合物(98mg、77%)を得た。M.P.：155～158℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.64(d, J = 8.7, 2H); 7.43(d, J = 8.7, 2H); 6.76(br. d, J = 8.7, 1H); 4.02～3.87(m, 1H); 3.75(s,1H); 3.67(s,1H); 2.12(br. d, J = 8.1, 1H); 2.10～1.90(m, 4H); 1.80～1.57(m, 4H); 1.48～1.18(m, 7H)IR(KBr, cm^{-1})：3411(m), 2926(s), 2848(m), 1666(s), 1598(w), 1545(s),1505(s), 1486(s), 1349(m), 1248(w),1223(m), 1159(m),1122(m),1086(m), 829(m), 506(m)。MS(m/z)：370.3($[M+H]^+$)。

【０３６７】

〔実施例212〕

N(3)-シクロペンチル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.39mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびシクロペンチルアミン(38μl、0.38mmol)から標題化合物(95mg、77%)を得た。M.P.：176～178℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.63(d, J = 8.7, 2H); 7.43(d, J = 8.7, 2H); 6.81(d, J = 7.5, 1H); 4.38(sextet, J = 7.5, 1H); 3.76(s, 1H), 3.66(s, 1H), 2.20～1.90(d, J = 8.7, 5H); 1.8～1.40(m, 7H); 1.28～1.20(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3288(m), 2964(s), 2868(m), 1643(s), 1552(s), 1505(s), 1489(s), 1442(m), 1406(m), 1364(m), 1347(m), 1275(m), 1252(m), 1243(m), 1158(m), 1129(m), 1089(m), 1008(m), 836(m)。MS(m/z)：356.0($[M+H]^+$)。

【０３６８】

〔実施例213〕

N(3)-[(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(300mg、1.039mmol)、DMF(3ml)、Et_3N(173μl、1.25mmol)、BOP試薬(459mg、1.039mmol)およびN-メチル-N-シクロヘキシルヒドラジン(132mg、1.04mmol)から標題化合物(285mg、69%)を

得た。MP：62℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.63(d, J = 8.7, 2H); 7.62(br. s, 1H); 7.44(d, J = 9.0, 2H); 3.77(s, 1H); 3.67(s, 1H); 2.73(br. s, 3H); 2.13(br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.90(m, 4H); 1.72(br. d, J = 8.7, 1H); 1.80～1.15(m, 11H)。IR(KBr, cm^{-1})3258(m), 2930(s), 2854(s), 1678(s), 1596(m), 1544(s), 1501(s), 1447(s), 1350(s), 1274(m), 1233(m), 1159(m), 1121(m), 1090(s), 1051(m), 1006(m), 915(m), 866(m), 831(s)。MS(m/z)：399.1($[M+H]^+$)。

【０３６９】

〔実施例214〕

N(3)-フェニル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)およびアニリン(31μl、0.35mmol)から標題化合物(80mg、64%)を得た。M.P.：137～140℃。^{1}H-NMR(δppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.70(s,1H); 7.69(t, J = 9.9, 4H); 7.48(d, J = 9.0, 2H); 7.36(t, J = 7.9, 2H); 7.12(t, J = 7.4, 1H); 3.80 (s, 1H); 3.71(s,1H); 2.17(br. d, J = 9.0, 1H); 2.10～1.95(m, 2H); 1.76(br. d, J = 9.0, 1H); 1.38～1.19(m, 2H)。IR(KBr, cm^{-1})：3283(m), 2933(w), 2865(w), 1663(s), 1597(s), 1542(s), 1500(s), 1433(m), 1350(m), 1240(m), 1089(m), 833(m), 759(m), 507(w)。MS(m/z)：364.3($[M+H]^+$)。

【０３７０】

〔実施例215〕

N(3)-(3-クロロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.38mmol)、BOP試薬(162mg、0.37mmol)および3-クロロアニリン(49mg、0.38mmol)から標題化合物(110mg、78%)を得た。M.P.：158～161℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.71(br. s, 1H); 7.87(t, J = 1.8, 1H); 7.67(d, J = 8.7, 2H); 7.54(br. d, J = 8.1, 1H); 7.48(d, J = 8.7, 2H); 7.28(t, J = 8.1, 1H); 7.09(br. d, J = 8.1, 1H); 3.80(br. s, 1H); 3.71(br. s, 1H); 2.17(br. d, J = 9.0, 1H); 2.12～1.97(m, 2H); 1.76(d, J = 8.7, 1H); 1.32～1.20(m, 2H)。IR(cm^{-1}, KBr)：3295(s), 3187(w), 3059(w), 2987(m), 2960(m), 2984(m), 2866(m), 1677(s), 1593(s), 1551(m), 1497(s), 1484(s), 1410(m), 1400(m), 1355(m), 1308(m), 1297(w), 1234(m), 1220(m), 1157(w), 1141(m), 1091(m), 1077(w), 1048(w), 1008(m), 997(m)875(m), 825(m)。MS(m/z)：398.2($[M+H]^+$)。

【０３７１】

〔実施例216〕

N(3)-(4-クロロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.39mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)および4-クロロアニリン(49mg、0.39mmol)から標題化合物(80mg、58%)を得た。M.P.：182～184℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.69 (s, 1H); 7.67 (d, J = 8.7, 4H); 7.47 (d, J = 8.7, 2H); 7.32 (d, J = 8.7, 2H); 3.80 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.16 (d, J = 8.7, 1H); 2.03 (d, J = 7.2, 2H); 1.76 (d, J = 8.7, 1H); 1.26 (d, J = 7.5, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3306 (m), 2989 (w), 2971 (w), 2945 (m), 2868 (w), 1673 (s), 1660 (s), 1594 (s), 1545 (s), 1498 (s), 1407 (s), 1397 (m), 1310 (m), 1284 (m), 1240 (m), 1089 (s), 1008 (m), 828 (s)。MS (m/z)：398.0 ($[M+H]^+$)。

【０３７２】

〔実施例217〕

N(3)-(3-ブロモフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-

インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.39mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)および3-ブロモアニリン(42μl、0.38mmol)から標題化合物(90mg、59%)を得た。M.P.：176～178℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.69 (s, 1H); 8.00 (d, J = 2.1, 1H); 7.66 (d, J = 7.5, 2H); 7.61 (br. d, J = 7.5, 1H); 7.47 (d, J = 7.5, 2H); 7.25～7.17 (m, 2H); 3.80 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.16 (d, J = 8.7, 1H); 2.03 (d, J = 7.8, 2H); 1.76 (d, J = 8.7, 1H); 1.26 (d, J = 7.2, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3292 (m), 2987 (w), 2865 (w), 1675 (s), 1587 (s), 1497 (s), 1481 (s), 1409 (m), 1397 (m), 1355 (m), 1306 (m), 1233 (m), 1157 (m), 1091 (m), 874 (w), 825。

【０３７３】

〔実施例218〕

N(3)-(2-メトキシフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(153mg、0.35mmol)およびo-アニシジン(39μl、0.35mmol)から標題化合物(100mg、74%)を得た。M.P.：149～151℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：9.32 (br. s, 1H); 8.54 (dd, J = 8.1, 2.1, 1H); 7.69 (d, J = 9.0, 2H); 7.47 (d, J = 9.0, 2H); 7.10～7.02 (m, 2H); 6.92 (dd, J = 7.8, 1.5, 1H); 3.94 (s, 3H); 3.81 (br. s, 1H); 3.71 (br. s, 1H); 2.17 (d, J = 7.8, 1H); 2.02 (br. d, J = 8.4, 2H); 1.76 (d, J = 8.7, 1H); 1.40～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3380 (m), 2873 (w), 1684 (s), 1601 (m), 1541 (s), 1499 (s), 1479 (s), 1461 (s), 1349 (m), 1247 (m), 1219 (m), 1118 (m), 1089 (m), 1044(m), 1027 (m), 838 (m)。MS (m/z)：394.2 ($[M+H]^+$)。

【０３７４】

〔実施例219〕

N(3)-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.39mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)および4-tert-ブチルアニリン(62μl、0.38mmol)から標題化合物(100mg、69%)を得た。M.P.：76～78℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.65 (s,1H); 7.67 (d, J = 8.7, 2H); 7.63 (d, J = 8.7, 2H); 7.47 (d, J = 8.7, 2H); 7.37 (d, J = 9.0, 2H); 3.81 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.16 (d, J = 9.0, 1H); 2.02 (d, J = 8.4, 2H); 1.75 (d, J = 9.0, 1H); 1.33 (s, 9H); 1.40～1.20 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：2962 (m), 2868 (m), 1685 (s), 1589 (m), 1537 (s), 1519 (s), 1492 (s), 1407 (m), 1349 (m), 1243 (m), 1219 (m), 1134 (w), 1121 (w), 1091 (s), 1047 (w), 1009 (w), 830 (s)。MS (m/z)：420.1 ($[M+H]^+$)。

【０３７５】

〔実施例220〕

N(3)-ベンジル-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)およびベンジルアミン(37μl、0.35mmol)から標題化合物(67mg、51%)を得た。MP：112～115℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.61 (d, J = 9.0, 2H); 7.45～7.20 (m, 8H); 4.63 (br. d, J = 5.7, 2H); 3.78 (s, 1H); 3.68 (s,1H); 2.14 (br. d, J = 8.5, 1H); 2.05～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 8.5, 1H); 1.35～1.17 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3318 (m), 2995 (m), 2930 (m), 1652 (s), 1548 (s), 1501 (s), 1352 (m), 1275 (m), 1239 (m), 1120 (m), 1089 (m), 830 (m), 701(w), 508 (w)。MS (m/z)：378.3 ($[M+H]^+$)

。

【０３７６】

〔実施例221〕

N(3)-(2-クロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および2-クロロベンジルアミン(41μl、0.35mmol)から標題化合物(91mg、64%)を得た。M.P.：119～122℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.63 (d, J = 9.0, 2H); 7.43 (d, J = 9.0, 2H); 7.51～7.20 (m, 5H); 4.72 (d, J = 6.3, 2H); 3.76 (s,1H); 3.67 (s, 1H); 2.12 (br d, J = 8.6, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 8.6, 1H); 1.35～1.19 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3319 (m), 2955 (m), 2868 (m), 1651 (s), 1595 (m), 1547 (m), 1490 (s), 1442 (m), 1352 (m), 1277 (m), 1237 (m), 1160 (m), 1123 (m), 1091 (m), 1007 (m), 993 (m), 835 (m)。MS (m/z)：412.0 ($[M+H]^+$)。

【０３７７】

〔実施例222〕

N(3)-(4-クロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および4-クロロベンジルアミン(42μl、0.35mmol)から標題化合物(104mg、73%)を得た。M.P.：157～160℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.61 (d, J = 8.7, 2H); 7.42 (d, J = 8.7, 2H); 7.31 (s, 4H); 7.23 (br. s, 1H); 4.59 (d, J = 5.6 , 2H); 3.77 (s, 1H); 3.68 (s,1H); 2.14 (br. d, J = 8.6, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 8.6,1H); 1.35～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3324 (m), 2979 (m), 2951 (m), 2875 (m), 1649 (s), 1560 (s), 1513 (s), 1444 (m), 1406 (m), 1354 (m), 1244 (m), 1160 (m), 1144 (m), 1092 (s), 1007 (m), 980 (m), 946 (m), 835 (s), 626 (m), 509 (w)。MS (m/z)：412.0 ($[M+H]^+$)。

【０３７８】

〔実施例223〕

N(3)-(2,4-ジクロロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および2,4-ジクロロベンジルアミン(46μl、0.35mmol)から標題化合物(104mg、67%)を得た。MP：108～111℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.62 (d, J = 8.7, 2H); 7.50～7.30 (m, 4H); 7.34 (br. s, 1H); 4.70 (d, J = 6.3, 2H); 3.75 (s, 1H); 3.68 (s, 1H); 2.13 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (br d, J = 9.0, 1H); 1.40～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3294 (m), 2988 (w), 2949 (w), 1652 (s), 1554 (m), 1502 (s), 1491 (s), 1356 (m), 1252 (m), 1092 (m), 831 (s)。MS (m/z)：447.9 ($[M+H]^+$)。

【０３７９】

〔実施例224〕

N(3)-(2-ブロモベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(0.10ml、0.69mmol)、BOP試薬(0.153g、0.35mmol)および2-ブロモベンジルアミン塩酸塩(77mg、0.35mmol)から標題化合物(105mg、67%)を得た。M.P.：141～142℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60～7.50 (m, 3H); 7.50～7.22 (m, 5H); 7.14 (td, J = 7.8, 1.5, 1H); 4.70 (d, J = 6.3, 2H); 3.80 (s, 1H); 3.70 (s, 1H); 2.14 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.80 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.7, 1

H); 1.35～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3322 (m), 2954 (w), 2867 (w), 1651 (s), 1548 (m), 1503 (s), 1350 (m), 1277 (w), 1236 (w), 1091 (s), 835 (m)。MS (m/z)：458.1 ($[M+H]^+$)。

【０３８０】

〔実施例225〕

N(3)-(4-ブロモベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(0.096ml、0.69mmol)、BOP試薬(0.153g、0.35mmol)および4-ブロモベンジルアミン塩酸塩(77mg.0.35mmol)から標題化合物(118mg、64%)を得た。M.P.：181～183℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60 (d, J = 6.9 , 2H); 7.50～7.40 (m, 4H); 7.30～7.20 (m, 2H); 4.60 (br. d, J = 5.1, 2H); 3.80 (s, 1H); 3.70 (s, 1H); 2.14 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.07～1.92 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3325 (m), 2979 (m), 2950 (m), 1648 (s), 1558 (m), 1505 (s), 1489 (s), 1353 (m), 1253 (m), 1092 (m), 835 (s)。MS (m/z)：458.0 ($[M+H]^+$)。

【０３８１】

〔実施例226〕

N(3)-(4-フルオロベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および4-フルオロベンジルアミン(39μl、0.35mmol)から標題化合物(95mg、69%)を得た。M.P.：104～107℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.61 (d, J = 9.0, 2H); 7.42 (d, J = 9.0, 2H); 7.35 (dd, J = 8.6, 5.7, 2H); 7.21 (br. s, 1H); 7.02 (t, J = 8.6, 2H); 4.59 (d, J = 6.0, 2H); 3.77 (s, 1H); 3.68 (s,1H); 2.13 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.40～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3314 (m), 2968 (m), 2940 (m), 2872 (w), 1647 (s), 1554 (m), 1509 (s), 1357 (m), 1218 (m), 1091 (s), 832 (s), 626 (w), 564 (w)。MS (m/z)：396.1($[M+H]^+$)。

【０３８２】

〔実施例227〕

N(3)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および4-トリフルオロメチルベンジルアミン(49μl、0.35mmol)から標題化合物(104mg、68%)を得た。M. P.：165～168℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.67～7.57 (m, 4H); 7.48 (d, J = 8.7, 2H); 7.43 (d, J = 8.7, 2H);7.30 (br. t, J = 6.0, 1H); 4.68 (d, J = 5.7, 2H); 3.77 (s, 1H); 3.69 (s, 1H); 2.13 (br. d, J = 8.4, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 7.2, 1H); 1.30～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3323 (m), 2969 (m), 2953 (m), 2874 (w), 1648 (s), 1557 (m), 1504 (s), 1439 (m), 1406 (m), 1417 (m), 1325 (s), 1282 (m), 1245 (m), 1161 (s), 1122 (s), 1110 (s), 1092 (s), 1064 (s), 847 (m), 832 (m), 625 (w), 509 (w)。MS (m/z)：446.0 ($[M+H]^+$)。

【０３８３】

〔実施例228〕

N(3)-フェニルアミノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)およびフェニルヒドラジン(34μl、0.35mmol)から標題化合物(92mg、70%)を得た。MP：138～141

℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.55 (s, 1H); 7.67 (d, J = 8.5, 2H); 7.46 (d, J = 8.5, 2H); 7.24 (t, J = 7.5, 2H); 6.95 (d, J = 8.4, 2H); 6.90 (t, J = 7.5); 3.71 (br. s, 2H); 2.13 (br. d, J = 8.1 , 1H); 2.10～1.95 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.40～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3258 (m), 2951 (m), 1660 (s), 1603 (s), 1500 (s), 1358 (m), 1306 (m), 1277 (m), 1127 (m), 1092 (s), 892 (w), 828 (m), 749 (m), 691 (m), 510 (m)。MS (m/z)：379.0 ($[M+H]^+$)。

【０３８４】

〔実施例229〕

N(3)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.35mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(61mg、0.35mmol)から標題化合物(98mg、69%)を得た。M.P.：202～205℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.60 (s, 1H); 7.66 (d, J = 9.0, 2H); 7.47 (d, J = 9.0, 2H); 7.18 (d, J = 8.6, 2H); 6.87 (d, J = 8.6, 2H); 3.71 (s, 2H); 2.13 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.38～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3256 (m), 2995 (m), 2950 (m), 2870 (m), 1661 (s), 1595 (m), 1500 (s), 1357 (m), 1278 (m), 1236 (m), 1128 (m), 1092 (s), 894 (w), 826 (m), 658 (w), 610 (w), 503 (w)。MS (m/z)：413.0 ($[M+H]^+$)。

【０３８５】

〔実施例230〕

N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.42mmol)、BOP試薬(152mg、0.35mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(73mg、0.35mmol)から標題化合物(53mg、34%)を得た。M. P. = 180～182℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.54 (d, J = 3.0, 1H); 7.66 (d, J = 8.7, 2H); 7.47 (d, J = 8.7, 2H); 7.31 (d, J = 2.1, 1H); 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1, 1H); 6.96 (d, J = 8.7, 1H); 6.51 (d, J = 3.0, 1H); 3.71 (br. s, 2H); 2.13 (br. d, J = 7.8, 1H); 2.0 (m, 2H); 1.74 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.232～1.25 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3301 (m), 2993 (m), 2873 (m), 1674 (s), 1595 (w), 1542 (m), 1499 (s), 1352 (m), 1304 (m), 1232 (m), 1021 (m), 1049 (m), 814 (m)。

【０３８６】

〔実施例231〕

N(3)-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(200mg、0.69mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(0.193ml、1.38mmol)、BOP試薬(306mg、0.69mmol)および3,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(148mg、0.69mmol)から標題化合物(222mg、64.5%)を得た。M.P.：235～237℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (s, 1H); 7.67 (d, J = 9.0, 2H); 7.48 (d, J = 9.0, 2H); 7.28 (d, J = 8.4, 1H); 7.05 (d, J = 2.4, 1H); 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4, 1H); 6.19 (br. s, 1H); 3.70 (s, 2H); 2.14 (br. d, J = 8.5, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.7 (br. d, J = 8.5, 1H); 1.30～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3250 (m), 2995 (w), 2968 (w), 2946 (w), 2869 (m), 1667 (s), 1650 (s), 1598 (m), 1500 (s), 1475 (s), 1353 (m), 1277 (m), 1092 (m), 828 (m), 610 (w)。MS (m/z)：449.0 ($[M+H]^+$)。

【０３８７】

〔実施例232〕

N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(200mg、0.69mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(0.193ml、1.38mmol)、BOP試薬(306mg、0.69mmol)および2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(113mg、0.69mmol)から標題化合物(240mg、87%)を得た。M.P.：91℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (s, 1H); 7.65 (d, J = 7.2, 2H); 7.46 (d, J = 7.2, 2H); 6.95～7.10 (m, 3H); 6.80～6.90 (m, 1H); 6.40 (br. s, 1H); 3.70 (br. s, 2H); 2.14 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.05～1.90 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.17 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3292 (m), 2925 (m), 2870 (m), 1676 (s), 1502 (s), 1351 (m), 1276 (m), 1194 (m), 1091 (s), 831 (s)。MS (m/z)：397.0 ($[M+H]^+$)。

【０３８８】

〔実施例233〕

N(3)-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(200mg、0.69mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(0.193ml、1.38mmol)、BOP試薬(306mg、0.69mmol)および3-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(113mg、0.69mmol)から標題化合物(158mg、58%)を得た。M.P.：199℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.0, 2H); 7.50 (d, J = 9.0, 2H); 7.30～7.10 (m, 1H); 6.70～6.50 (m, 3H); 6.20 (br. s, 1H); 3.70 (s, 2H); 2.14 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.35～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3257 (m), 2952 (w), 2872 (w), 1663 (s), 1619 (m), 1597 (m), 1501 (s), 1358 (m), 1266 (m), 1092 (m), 827 (m)。MS (m/z)：397.1 ($[M+H]^+$)。

【０３８９】

〔実施例234〕

N(3)-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(200mg、0.69mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(0.193ml、1.38mmol)、BOP試薬(306mg、0.69mmol)および4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(113mg、0.69mmol)から標題化合物(179mg、65%)を得た。M.P.：212℃。^{1}H-NMR (δ ppm , $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (s, 1H); 7.70 (d, J = 9.0, 2H); 7.50 (d, J = 9.0, 2H); 7.00～6.80 (m, 4H); 3.70 (s, 2H); 2.14 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.07～1.90 (m, 2H); 1.73 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.35～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3268 (m), 2986 (w), 2950 (w), 1663 (m), 1502 (s), 1359 (m), 1214 (w), 1092 (m), 827 (m), 504 (w)。MS (m/z)：397.0 ($[M+H]^+$)。

【０３９０】

〔実施例235〕

N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(200mg、0.69mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(0.19ml、1.38mmol)、BOP試薬(306mg、0.69mmol)および2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(113mg、0.69mmol)から標題化合物(160mg、56%)を得た。M.P.：118～120℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (br. s, 1H); 7.70 (d, J = 8.7, 2H); 7.50 (d, J = 8.7, 2H); 7.10～6.70 (m, 3H); 6.25 (br. s, 1H); 3.70 (s, 2H); 2.14 (br. d, J = 8.7, 1H); 2. 08～1.95 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.35～1.20 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3422 (m), 3286 (m), 2925 (m), 2871 (w), 1666 (m), 1501 (s), 1093 (m), 961 (m), 831 (m)。MS (m/z)：417.1 ($[M+H]^+$)。

【０３９１】

〔実施例236〕

N(3)-(N',N'-ジフェニルアミノ-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(200mg、0.69mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(0.19ml、1.38mmol)、BOP試薬(306mg、0.69mmol)およびN,N-ジフェニルヒドラジン塩酸塩(113mg、0.69mmol)から標題化合物(250mg、79.4%)を得た。M.P.：193～195℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.98 (s, 1H); 7.66 (d, J = 9.0, 2H); 7.45 (d, J = 9.0, 2H); 7.40～7.20 (m, 8H); 7.00 (m, 2H); 3.74 (br. s, 1H); 3.71 (br. s, 1H); 2.14 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.05～1.95 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.30～1.18 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3232 (w), 2924 (m), 1664 (m), 1590 (m), 1497 (s), 1357 (m), 1223 (m), 1092 (m), 828 (w)。MS (m/z)：455.0 ($[M+H]^+$)。

【０３９２】

〔実施例237〕

N(3)-シクロヘキシル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびシクロヘキシルアミン(33μl、0.31mmol)から標題化合物(104mg、83%)を得た。M.P.：157～160℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)： 7.55 (s, 1H); 7.46 (d, J = 8.0, 1H); 7.37 (d, J = 8.0, 1H); 6.70 (br. d, J = 8.1, 1H); 4.05～3.85 (m, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 2.13 (d, J = 8.1, 1H); 2.00～1.85 (m, 4H); 1.70～1.58 (m, 4H); 1.46～1.15 (m, 7H)。IR (KBr, cm^{-1})： 3398 (m), 2923 (m), 2850 (m), 1658 (s), 1543 (s), 1520 (s), 1485 (m), 1343 (m), 1249 (m), 1122 (m), 1105 (m), 836 (m)。

【０３９３】

〔実施例238〕

N(3)-シクロヘキシルメチル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびシクロヘキサンメチルアミン(40μl、0.31mmol)から標題化合物(90mg、69%)を得た。M.P.：111～113℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56 (br. s, 1H); 7.45 (d, J = 8.7, 1H); 7.39 (br. d, J = 8.7, 1H); 6.88 (br. t, J = 6.3, 1H)：3.77 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 3.32～3.18 (m, 2H); 2.13 (br. d, J = 8.6, 1H); 2.00～1.50 (m, 9H); 1.25～1.11 (m, 5H); 1.00～0.80 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3291 (m), 2922 (s), 2948 (m), 1643 (s), 1553 (m), 1501 (s), 1486 (s), 1445 (m), 1351 (m), 1274 (m), 1241 (m), 1107 (m), 1074 (m), 869 (m), 831 (m), 800 (m), 623 (m)。MS (m/z)：418.1 ($[M+H]^+$)。

【０３９４】

〔実施例239〕

N(3)-(N,N-ジシクロヘキシルアミノ)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびN,N-ジシクロヘキシルヒドラジン(121mg、0.31mmol)から標題化合物(70mg、45%)を得た。M.P.：127～130℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56 (d, J = 2.1, 1H); 7.48 (d, J = 8.7, 1H); 7.35 (dd, J = 8.7, 2.1, 1H); 7.33 (br. s, 1H); 3.78 (s, 1H); 3.37 (s, 1H); 2.84 (br. s, 2H); 2.12 (br. d, J = 8.4, 1H); 1.97～1.80 (m, 6H); 1.80～1.58 (m, 6H); 1.40～1.00 (m, 13H)。IR (KBr, cm^{-1})：3328 (m), 2932 (s), 2854 (s), 1693 (s), 1537 (m), 1501 (m), 1482 (m), 1345 (m), 1229 (m), 1102 (m), 1079 (m), 867 (m), 837 (m)。MS (m/z)：501.50 ($[M+H]^+$)。

【０３９５】

〔実施例240〕
N(3)-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(42μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および4-アミノ-1,2,4-トリアゾール(26mg、0.31mmol)から標題化合物(38mg、32%)を得た。M.P.:231～233℃。^{1}H-NMR (δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz):11.95 (s, 1H); 8.72 (s, 2H); 8.0 (d, J = 2.1, 1H); 7.71 (d, J = 8.4, 1H); 7.67 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 3.58 (br. s, 1H); 3.41 (s, 1H); 2.05 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.98～1.90 (m, 2H); 1.71 (d, J = 8.7, 1H); 1.24～1.08 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1}):3125 (w), 3090 (m), 2997 (m), 2876 (m), 1699 (s), 1506 (s), 1350 (m), 1129 (m), 1065 (s), 923 (w), 826 (w)。MS (m/z):389.3 ($[M+H]^+$)。

【０３９６】
〔実施例241〕
N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および(1S)-2endo-アミノ-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン[Suchockiらにより、J. Med. Chem. 1991,34,1003～1010で記載の通りに調製した(46mg、0.34mmol)]から標題化合物(76mg、54%)を得た。M.P.:156～159℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.56 (d, J = 2.1, 1H); 7.47 (d, J = 8.4, 1H); 7.38 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 6.91 (br. d, J = 8.4, 1H); 3.76 (br. s, 2H); 3.38 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 7.5, 1H); 2.00～1.84 (m, 2H); 1.80～1.58 (m, 4H); 1.02 (m, 12H); 0.85 (s, 3H)。IR (KBr, cm^{-1}):3420 (m), 2954 (s), 2869 (m), 1677 (s), 1538 (s), 1483 (s), 1386 (m), 1229 (m), 1161 (m), 1113 (m), 1078 (s), 823 (w), 798 (w)。MS (m/z):458.10 ($[M+H]^+$)。

【０３９７】
〔実施例242〕
N(3)-(アダマンタン-1イル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(0.51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および1-アダマンチルアミン(46mg、0.31mmol)から標題化合物(108mg、76%)を得た。M.P.:201～204℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.55 (d, J = 1.8, 1H); 7.45 (d, J = 8.4, 2H); 7.37 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H); 6.60 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.35 (br. s, 1H); 2.13 (br. s, 10H); 2.02～1.80 (m, 2H); 1.70 (br. s, 7H); 1.40～1.13 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr):3400 (s), 2907 (s), 2851 (m), 1667 (s), 1542 (s), 1516 (s), 1483 (s), 1452 (m), 1359 (m), 1289 (w), 1230 (m), 1105 (m), 862 (w), 832 (m)。MS (m/z):456.3 ($[M+H]^+$)。

【０３９８】
〔実施例243〕
N(3)-フェニル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(42μl、0.30mmol)、BOP試薬(121mg、0.31mmol)およびアニリン(28μl、0.31mmol)から標題化合物(90mg、71%)を得た。M.P.:66～68℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):8.63 (br. s, 1H); 7.68 (d, J = 8.1, 2H); 7.59 (d, J = 2.1, 1H); 7.49 (d, J = 8.4, 1H); 7.41 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 7.34 (t, J = 8.1, 2H); 7.11 (t, J = 7.5, 1H); 3.81 (br. s, 1H); 3.39 (br. s, 1H); 2.16 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.05～1.86 (m, 2H); 1.73 (d, J = 8.7, 1H); 1.35～1.15 (m, 2H)。IR (KB

r, cm^{-1})：3382 (m), 2948 (m), 2869 (m), 1681 (s), 1596 (s), 1542 (s), 1500 (s), 1434 (s), 1380 (m), 1347 (m), 1321 (m), 1282 (m), 1237 (m), 1218 (m), 1159 (m), 1096 (m), 1077 (m), 810 (m)。MS (m/z)：398.1 ($[M+H]^+$)。

【０３９９】

〔実施例244〕

N(3)-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2,4-ジフルオロアニリン(31μl、0.31mmol)から標題化合物(62mg、46%)を得た。M.P.：152～155℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.79 (br. s, 1H); 8.50～8.40 (m, 1H); 7.59 (d, J = 2.1, 1H); 7.48 (d, J = 8.4, 1H); 7.41 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 6.95～6.82 (m, 2H); 3.79 (br. s, 1H); 3.40 (br. s, 1H); 2.17 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (d, J = 8.7, 1H); 1.35～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3389 (s), 2993 (m), 2874 (m), 1685 (s), 1543 (s), 1505 (s), 1428 (m), 1345 (m), 1123 (m), 1102 (m), 1085 (m), 961 (w), 852 (w), 619 (w)。MS (m/z)：434.0 ($[M+H]^+$)。

【０４００】

〔実施例245〕

N(3)-(2-フルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2-フルオロベンジルアミン(35μl、0.31mmol)から標題化合物(55mg、41%)を得た。M.P.：54℃ (溶融)。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.55 (br. s, 1H); 7.50～7.30 (m, 3H); 7.28～7.20 (m, 2H); 7.15～7.00 (m, 2H); 4.65 (br. d, J = 5.1, 2H); 3.77 (br. s, 1H); 3.37 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 7.5, 1H); 1.99～1.84 (m, 2H); 1.69 (br. d, J = 8.4, 1H); 1.28～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3419 (m), 2950 (m), 2874 (m), 1668 (s), 1548 (s), 1487 (s), 1455 (s), 1346 (m), 1275 (m), 1229 (s), 1107 (s), 832 (m)。MS (m/z)：430.10 ($[M+H]^+$)。

【０４０１】

〔実施例246〕

N(3)-(4-フルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および4-フルオロベンジルアミン(35μl、0.31mmol)から標題化合物(90mg、68%)を得た。M.P.：106～108℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.55 (d, J = 2.1, 1H); 7.41 (d, J = 8.4, 1H); 7.39～7.25 (m, 3H); 7.15 (br. t, J = 6.6, 1H); 7.00 (t, J = 8.7, 2H); 4.54 (dd, J = 17.0, 6.6, 1H); 4.59 (dd, J = 17.0, 6.6, 1H); 3.77 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.10～1.82 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.32～1.10 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3277 (m), 2951 (m), 2979 (m), 2871 (m), 1648 (s), 1551(m), 1510 (s), 1350 (m), 1273 (m), 1223 (s), 1108 (m), 1076 (w), 833 (m)。MS (m/z)：432.1($[M+H]^+$)。

【０４０２】

〔実施例247〕

N(3)-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2,4-ジフルオロベンジルアミン(36μl、0.31mmol)から標題化合物(93mg、67%)を得た。M.P

.：73～76℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz）：7.55 (d, J = 1.8, 1H); 7.40 (m, 3H); 7.20 (br. s, 1H); 6.90～6.75 (m, 2H); 4.50～4.70 (m, 2H); 3.77 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.02～1.86 (m, 2H); 1.69 (d, J = 8.7, 1H); 1.14 (br. d, J = 9.0, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3421 (w), 3283 (m), 2996 (m), 2926 (w), 1648 (s), 1552(m), 1505 (s), 1487 (s), 1455 (s), 1280 (m), 1138 (m), 1117 (m), 1098 (m), 832 (m), 964 (w), 851 (w), 832 (w)。MS (m/z)：448.10 ($[M+H]^+$)。

【０４０３】

〔実施例248〕

N(3)-(2,6-ジフルオロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(0.51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2,6-ジフルオロベンジルアミン(36mg、0.31mmol)から標題化合物(74mg、53%)を得た。M.P.：130～133℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz）：7.50～7.33 (m, 2H); 7.29～7.06 (m, 2H); 6.94～6.82 (m, 2H); 4.78～4.61 (m, 2H); 3.78 (br. s, 1H); 3.35 (br. s, 1H); 2.10 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.04～1.81 (m, 2H); 1.68 (d, J = 8.7, 1H); 1.38～1.10 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3305 (m), 2988 (w), 2971 (w), 2945 (w), 2868 (w), 1672 (s), 1660 (s), 1593 (s), 1545 (s), 1498 (s), 1406 (m), 1397 (m), 1355 (m), 1310 (w), 1240 (m), 1218 (w), 1120 (w), 1189 (s), 1048 (w), 1008 (w), 829 (s)。MS (m/z)：448.1 ($[M+H]^+$)。

【０４０４】

〔実施例249〕

N(3)-(2-クロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2-クロロベンジルアミン(37μl、0.31mmol)から標題化合物(102mg、74%)を得た。M.P.：117～120℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz）：7.55 (d, J = 2.4, 1H); 7.50～7.30 (m, 4H); 7.30～7.16 (m, 3H); 4.67 (dd, J = 17, 6.3, 1H); 4.72 (dd, J = 17.0, 6.3, 1H); 3.77 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 8.6, 1H); 2.00～1.86 (m, 2H); 1.68 (br. d, J = 8.6, 1H); 1.31～1.13 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3309 (m), 2998 (m), 2968 (m), 2951 (m), 2925 (m), 2869 (m), 1640 (s), 1564 (s), 1504 (s), 1487 (s), 1442 (m), 1346 (m), 1281 (m), 1241 (m), 1110 (m), 1056 (m), 870 (m), 832 (m)。MS (m/z)：448.1 ($[M+H]^+$)。

【０４０５】

〔実施例250〕

N(3)-(4-クロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および4-クロロベンジルアミン(37μl、0.31mmol)から標題化合物(108mg、78%)を得た。M.P.：139～142℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz）：7.56 (d, J = 2.2, 1H); 7.42 (d, 8.4, 1H); 7.36 (dd, J = 8.4, 2.2, 1H); 7.29 (s, 4H); 7.16 (br. t, J = 5.1, 1H); 4.65～4.47 (m, 2H); 3.77 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 8.6, 1H); 2.0～1.85 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.6, 1H); 1.32～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3290 (m), 2934 (m), 2869 (m), 1652 (s), 1553 (s), 1489 (s), 1436 (m), 1351 (m), 1276 (m), 1249 (m), 1142 (m), 1076 (m), 851 (m), 799 (m), 707 (m), 654 (m), 623 (m)。MS (m/z)：448.2 ($[M+H]^+$)。

【０４０６】

〔実施例251〕
N(3)-(2,4-ジクロロベンジル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2,4-ジクロロベンジルアミン(41μl、0.31mmol)から標題化合物(118mg、79%)を得た。M.P.：57～59℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56 (s, 1H); 7.45～7.37 (m, 4H); 7.27～7.20 (m, 3H); 4.60 (br. d, J = 4.8, 2H); 3.76 (s, 1H); 3.37 (s, 1H); 2.12 (br. d, J = 8.4, 1H); 2.05～1.86 (m, 2H); 1.71～1.65 (br. d, J = 8.4, 1H); 1.26～1.13 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3337 (m), 2948 (m), 2870 (m), 1737 (m), 1666 (s), 1545 (s), 1483 (s), 1381 (m), 1347 (m), 1236 (s), 1104 (s), 1078 (m), 1046 (m), 865 (m), 832 (s)。MS (m/z)：482.3 ($[M+H]^+$)。

【０４０７】
〔実施例252〕
N(3)-[S-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびS-(-)-1-フェニルエチルアミン(39μl、0.31mmol)から標題化合物(74mg、66%)を得た。M.P.：91～94℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56 (d, J = 2.1, 1H); 7.47～7.20 (m, 7H); 7.08 (d, J =7.5, 1H); 5.38～5.22 (m, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.35 (br. s, 1H); 2.11 (br. t, J = 8.7, 1H); 2.00～1.80 (m, 2H); 1.69 (br. s, 1H), 1.58 (d, J = 6.9, 3H); 1.40～1.08 (m, 1H)。MS (m/z)：426.10 ($[M+H]^+$)。

【０４０８】
〔実施例253〕
N(3)-[R-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびR-(+)-1-フェネチルアミン(33μl、0.31mmol)から標題化合物(66mg、50%)を得た。M.P.：89～92℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.55 (d, J = 2.1, 1H); 7.50～7.20 (m, 7H); 7.08 (d, J = 7.8, 1H); 5.30 (m, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.35 (br. s, 1H); 2.10 (t, J = 9.0, 1H); 2.00～1.80 (m, 2H); 169 (br. s, 1H); 1.58 (d, J = 6.9, 3H); 1.40～1.10 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3411 (m), 3247 (m), 2972 (m), 2952 (m), 2870 (m), 1638 (s), 1545 (m), 1502 (s), 1483 (s), 1448 (m), 1378 (m), 1359 (m), 1239 (m), 1262 (m), 1138 (m), 1101 (m), 1076 (m), 815 (w), 699 (m)。MS (m/z)：426.0 ($[M+H]^+$)。

【０４０９】
〔実施例254〕
N(3)-(2-フェニルエチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびフェネチルアミン(38μl、0.31mmol)から標題化合物(70mg、53%)をワックス状固体として得た。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.55 (d, J = 1.8, 1H); 7.43 (d, J = 8.4, 1H); 7.36 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H); 7.35～7.19 (m, 5H); 6.91 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.70～3.60 (m, 2H); 3.36 (br. s, 1H); 2.90 (t, J = 7.2, 2H); 2.12 (br. d, J = 8.6, 1H); 2.01～1.84 (m, 2H); 1.69 (br. d, J = 8.6, 1H); 1.31～1.13 (m, 2H)。

【０４１０】

〔実施例255〕
N(3)-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および4-フルオロフェネチルアミン(40μl、0.31mmol)から標題化合物(100mg、73%)をガラス状ペーストとして得た。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56 (d, J = 2.1, 1H); 7.41 (d, J = 8.4, 1H); 7.37 (d, J = 8.4, 2.1, 1H); 7.19 (dd, J = 8.4, 5.4, 2H); 6.98 (t, J = 8.7, 2H); 6.90 (br. t, J = 4.6, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.71～3.57 (m, 2H); 3.36 (br. s, 1H); 2.90 (t, J = 7.5, 2H); 2.12 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.02～1.86 (m, 2H); 1.69 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.31～1.13 (m, 2H)。
【０４１１】
〔実施例256〕
N(3)-フェニルアミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびフェニルヒドラジン塩酸塩(30μl、0.31mmol)から標題化合物(84mg、66%)を得た。M.P.：182～185℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.48 (br. s, 1H); 7.58 (d, J = 1.8, 1H); 7.48 (d, J = 8.5, 1H); 7.40 (dd, J = 8.5, 1.8, 1H); 7.26～7.20 (m, 3H); 7.00～6.82 (m, 3H); 3.73 (br. s, 1H); 3.40 (br. s, 1H); 2.13 (br. d, J = 8.1, 1H); 1.97～1.90 (m, 2H); 1.71 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3251 (s), 2996 (m), 2947 (m), 2870 (m), 1663 (s), 1604 (m), 1542 (m), 1498 (s), 1483 (s), 1352 (m), 1279 (m), 1230 (m), 1231 (m), 1111 (m), 1083 (m), 1060 (m), 937 (m), 899 (m), 889 (m), 867 (m)。MS (m/z)：413.0 ($[M+H]^+$)。
【０４１２】
〔実施例257〕
N(3)-[(2-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(107μl、0.77mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(55mg、0.31mmol)から標題化合物(78mg、57%)を得た。M.P.：180～183℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.49 (br. s, 1H); 7.59 (d, J = 2.4, 1H); 7.48 (d, J = 8.4, 1H); 7.41 (dd, J = 8.4, 2.4, 1H); 7.29 (d, J = 8.0, 1H); 7.14 (t, J = 7.8, 1H); 7.03 (d, J = 8.1, 1H); 6.83 (t, J = 8.0, 1H); 6.55 (br. s, 1H); 3.73 (br. s, 1H); 3.40 (br. s, 1H); 2.13 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.01～1.87 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.16 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3255 (br., m), 2959 (w), 2874 (w), 1667 (s), 1508 (s), 1346 (m), 1279 (m), 1110 (m), 1079 (m), 1066 (m), 862 (w)。MS (m/z)：448.9 ($[M+H]^+$)。
【０４１３】
〔実施例258〕
N(3)-[N-(2-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(0.51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびN-(2-クロロフェニル)-N-メチルヒドラジン塩酸塩(59mg、0.31mmol)から標題化合物(104mg、70%)を得た。M.P.：121～124℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.82 (br. s, 1H); 7.56 (d, J = 2.1, 2H); 7.45 (d, J = 8.4, 1H); 7.42 (dd, J = 8.1, 1.5, 1H); 7.38 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 7.31 (dd, J = 8.1, 1.5, 1H); 7.24 (td, J = 8.1, 1.5, 1H); 6.99 (td, J = 8.1, 1.5 1H); 3.70 (br. s, 1H); 3.37 (br. s, 4H); 2.09 (br.

d, J = 8.4, 1H); 2.00～1.82 (m, 2H); 1.67 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.30～1.10 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3404 (s), 3253 (m), 2951 (w), 2868 (w), 1654 (s), 1587 (w), 1545 (w), 1500 (s), 1484 (s), 1475 (s), 1443 (m), 1348 (w), 1276 (m), 1236 (m), 1122 (m), 1107 (m), 1052 (m), 832 (s)。MS (m/z)：461.0 ($[M+H]^+$)。

【０４１４】

〔実施例259〕

N(3)-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(200mg、0.62mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(189μl、1.36mmol)、BOP試薬(273mg、0.62mmol)および4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(110mg、0.62mmol)から標題化合物(195mg、70%)を得た。M.P.：141～144℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.47 (s, 1H); 7.59 (d, J = 1.8, 1H); 7.48 (d, J = 8.3, 1H); 7.40 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H); 7.18 (d, J = 8.7, 2H); 6.87 (d, J = 8.7, 2H); 6.17 (br. s, 1H); 3.72 (s, 1H); 3.40 (s, 1H); 2.15 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.99～1.88 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.26～1.19 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3271 (s), 2991 (m), 1667 (m), 1596 (m), 1505 (m), 1491 (m), 1348 (m), 1276 (m), 1230 (m), 1080 (m), 1065 (m), 889 (m), 824 (s)。MS (m/z)：447.0 ($[M+H]^+$)。

【０４１５】

〔実施例260〕

N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(200mg、0.62mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(189μl、1.36mmol)、BOP試薬(273mg、0.62mmol)および2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(132mg、0.62mmol)から標題化合物(205mg、69%)を得た。M.P.：187～190℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.47 (d, J = 3.0, 1H); 7.59 (d, J = 2.1, 1H); 7.47 (d, J = 8.6, 1H); 7.40 (dd, J = 8.6, 2.1, 1H); 7.30 (d, J = 2.4, 1H); 7.11 (dd, J = 8.7, 1H); 6.95 (d, J = 9.0, 1H); 6.49 (d, J = 3.0, 1H); 3.71 (s, 1H); 3.39 (s, 1H); 2.12 (br. d, J = 9.3, 1H); 1.97～1.90 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 9.3, 1H); 1.25～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3348 (m), 3191 (m), 2984 (m), 2968 (m), 2873 (w), 1661 (s), 1588 (m), 1557 (m), 1495 (s), 1343 (m), 1279 (m), 1108 (m), 1078 (m), 1068 (m), 861 (m)。

【０４１６】

〔実施例261〕

N(3)-[(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルアミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(0.51μl、0.37mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびN-(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヒドラジン(59mg、0.31mmol)から標題化合物(97mg、63%)を得た。M.P.：135～138℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.81 (br. s, 1H); 7.57 (d, J = 1.8, 1H); 7.42 (d, J = 8.3, 1H); 7.40 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H); 7.35 (d, J = 8.3, 1H); 7.31 (d, J = 2.4, 1H); 7.21 (dd, J = 8.3, 2.4, 1H); 3.69 (br. s, 1H); 3.35 (br. s, 4H); 2.09 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.00～1.80 (m, 2H); 1.67 (br. d, J = 9.0, 1H); 1.35～1.20 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3348 (s), 3081 (w), 2963 (m), 2871 (w), 1683 (s), 1586 (w), 1565 (w), 1533 (m), 1505 (s), 1482 (s), 1470 (s), 1438 (m), 1345 (m), 1122 (m), 1105 (m), 1085 (m), 1464 (s), 1049 (m), 814 (m)。MS (m/z)：495.0 ($[M+H]^+$)。

【０４１７】

〔実施例262〕

N(3)-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒド

ロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(200mg、0.619mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(189μl、1.361mmol)、BOP試薬(273mg、0.619mmol)および3,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩(132mg、0.619mmol)から標題化合物(205mg、69%)を得た。M.P.：176～179℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.48 (s, 1H); 7.59 (d, J = 2.1, 1H); 7.48 (d, J = 8.4, 1H); 7.40 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 7.26 (d, J = 8.7, 1H); 7.03 (d, J = 2.7, 1H); 6.77 (dd, J = 8.7, 2.7, 1H); 6.22 (br. s, 1H); 3.72 (br. s, 1H); 3.40 (br. s, 1H); 2.13 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.03～1.88 (m, 2H); 1.70 (br d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.16 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3314 (m), 2951 (m), 2870 (m), 1678 (s), 1602 (m), 1511 (s), 1475 (s), 1384 (m), 1339 (m), 1253 (m), 1225 (m), 1126 (s), 1062 (s), 863 (m), 819 (s)。MS (m/z)：481.0 ($[M+H]^+$)。

【０４１８】
〔実施例263〕
N(3)-[(2-ブロモフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(103μl、0.74mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(69mg、0.31mmol)から標題化合物(115mg、76%)を得た。M.P.：159 ℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (d, J = 3.3, 1H); 7.59 (d, J = 2.4,1H); 7.50～7.39 (m, 3 H); 7.20 (t, J = 7.7, 1H); 7.01 (d, J = 6.9, 1H); 6.77 (t, J = 7.5, 1H); 6.52 (d, J = 3.3, 1H); 3.73 (s, 1H); 3.40 (s, 1H); 2.14 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.02～1.91 (m, 2H); 1.70 (br d, J = 8.7, 1H); 1.30～1.19 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3256 (m), 2925 (m), 2859 (m), 1666 (s), 1505 (s), 1344 (m), 1278 (m), 1232 (m), 1110 (m), 1079 (m), 1064 (m), 742 (m)。MS (m/z)：491.0 ($[M+H]^+$)。

【０４１９】
〔実施例264〕
N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(200mg、0.62mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(0.2.0ml、1.49mmol)、BOP試薬(273mg、0.62mmol)および2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(100mg、0.62mmol)から標題化合物(96mg、72%)を得た。M.P.：131～134℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.51 (br. s, 1H); 7.59 (d, J = 2.1, 1H); 7.48 (d, J = 8.6, 1H); 7.40 (dd, J = 8.6, 2.1, 1H); 7.10～6.95 (m, 3H); 6.90～6.80 (m, 1H); 3.73 (br. s, 1H); 3.40 (br. s, 1H); 2.14 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.02～1.85 (m, 2H); 1.70 (d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3256 (br. s), 2989 (m), 2959 (m), 2873 (w), 1666 (s), 1618 (m), 1508 (s), 1456 (m), 1345 (m), 1279 (m), 1243(m), 1194 (m), 1099 (s), 1063 (m), 863 (m)。

【０４２０】
〔実施例265〕
N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(150mg、0.46mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(154μl、1.11mmol)、BOP試薬(205mg、0.46mmol)および2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(83mg、0.46mmol)から標題化合物(143mg、69%)を得た。M.P.：157～160℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (br. s, 1H); 7.59 (d, J = 1.8, 1H); 7.47 (d, J = 8.4, 1H); 7.39 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H); 7.00 (dt, J = 9.0, 5.4, 1H); 6.82 (td, J = 8.4, 2.7, 1H); 6.72 (br. t, J = 8.1, 1H); 3.72

(br. s, 1H); 3.40 (br. s, 1H); 2.13 (br. d, J = 8.4, 1H); 2.05～1.85 (m, 2H); 1.70 (d, J = 8.4, 1H); 1.30～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3358 (m), 3198 (m), 3061 (m), 2989 (m), 2874 (m), 1664 (s), 1565 (m), 1520 (s), 1468 (m), 1382 (m), 1320 (m), 1281 (m), 1262 (m), 1207 (m), 1123 (m), 1108 (m), 1077 (m), 959 (m), 798 (m)。MS (m/z)：449.0 ($[M+H]^+$)。

【０４２１】

〔実施例266〕

N(3)-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(103μl、0.74mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および3-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(50mg、0.31mmol)から標題化合物(98mg、74%)を得た。M.P.：190℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.46 (s, 1H); 7.59 (d, J = 2.4, 1H); 7.49 (d, J = 8.4, 1H); 7.40 (dd, J = 8.7, 2.4, 1H); 7.21～7.13 (m, 1H); 6.77～6.47 (m, 3H); 6.20 (br. s, 1H); 3.73 (s, 1H); 3.40 (s, 1H); 2.14 (br. d, J = 8.6, 1H); 2.02～1.88 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.6, 1H); 1.31～1.16 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3411 (s), 3277 (s), 2986 (m), 2940 (m), 2870 (m), 1670 (s), 1615 (s), 1544 (s), 1504 (s), 1469 (s), 1444 (s), 1475 (s), 1341(m), 1273 (m), 1237 (m), 1105 (m), 1081 (m), 835 (m)。MS (m/z)：431.1 ($[M+H]^+$)。

【０４２２】

〔実施例267〕

N(3)-[(3-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.32mmol)、BOP試薬(129mg、0.32mmol)および3-クロロ-2-ヒドラジノピリジン(44mg、0.31mmol)から標題化合物(50mg、36%)を得た。M.P.：95℃(溶融)。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：9.40 (br. s, 1H); 8.10 (br. d, J = 4.8, 1H); 7.60 (br. d, J = 7.8, 2H); 7.58～7.50 (m, 1H); 7.39 (br. d, J = 8.1, 2H); 6.78 (dt, J = 7.5, 2.4, 1H); 3.72 (br. s, 1H); 3.41 (br. s, 1H); 2.15 (t, J = 8.7, 1H), 2.00～1.85 (m, 2H); 1.69 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.20～1.10 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3368 (br. m), 2954 (m), 2870 (m), 1677 (s), 1591 (s), 1537 (m), 1498 (s), 1470 (s), 1406 (m), 1252 (m), 1227 (m), 1125 (s), 1080 (m), 1033 (m), 866 (w), 832 (m)。MS (m/z)：448.0 ($[M+H]^+$)。

【０４２３】

〔実施例268〕

N(5)-ピペリジノ-3-(2',4'-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.04ml、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)および1-アミノピペリジン(0.033ml、0.31mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(62mg、50%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.56 (d, J = 2.1, 1H); 7.45 (d, J = 8.4, 1H); 7.37 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 3.76 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 2.91 (br. s, 4H); 2.12 (br. d, J = 10.2, 1H); 2.04～1.82 (m, 2H); 1.81～1.56 (m, 5H); 1.50～1.38 (m, 2H); 1.34～1.10 (m, 2H)。

【０４２４】

〔実施例269〕

N(5)-ベンジル-3-(2',4'-ジクロロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載した手順の通り、中間体17(100mg、0.31mmol)、DMF(1ml)、トリエチルアミン(0.04ml、0.31mmol)、BOP試薬(136mg、0.31mmol)およびベンジルアミン(0.0

33ml、0.31mmol)を使用して標題化合物を合成し、標題化合物(94mg、74%)を得た。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$)：7.55 (d, J = 2.1, 1H); 7.42 (d, J = 8.4, 1H); 7.37～7.23 (m, 6H); 7.15 (br. s, 1H); 4.63 (dd, J = 11.0, 5.0, 1H); 4.57 (dd, J = 11.0, 5.0, 1H); 3.78 (br. s, 1H); 3.36 (br. s, 1H); 2.13 (br. d, J = 8.4, 1H); 2.04～1.82 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.4, 1H); 1.35～1.11 (m, 2H)。

【０４２５】

〔実施例270〕

N(3)-ピペリジノ-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体18(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)および1-アミノピペリジン(32μl、0.30mmol)から標題化合物(52mg、42%)を得た。M.P.：236℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.73 (d, J = 8.4, 1H); 7.58 (br. s, 1H); 7.39～7.46 (m, 2H); 7.36～7.30 (m, 1H); 3.77 (br. s, 1H); 3.35 (br. s, 1H); 2.85 (br. s, 4H); 2.15 (br. d, J = 7.8, 1H); 2.00～1.71 (m, 6H); 1.44～1.16 (m, 5H)。IR (KBr, cm^{-1})：3308 (m), 3000 (m), 2940 (s), 2864 (m), 2793 (m), 1685 (s), 1540 (s), 1511 (s), 1484 (s), 1449 (m), 1340 (w), 1229 (m), 1133 (m), 1123 (m), 1036 (m), 986 (m), 904 (m), 832 (w)。MS (m/z)：415.1 ($[M+H]^+$)。

【０４２６】

〔実施例271〕

N(3)-シクロヘキシル-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体18(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)およびシクロヘキシルアミン(39μl、0.34mmol)から標題化合物(100mg、80%)を得た。M.P.：178℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.26 (d, J = 8.1, 1H); 7.51～7.40 (m, 2H); 7.33 (br. t, J = 8.1, 1H); 6.73 (br. d, J = 8.4, 1H); 3.85～4.05 (m, 1H); 3.77 (br. s, 1H); 3.35 (br. s, 1H); 2.15 (br. d, J = 7.2, 1H); 2.00～1.85 (m, 4H); 1.80～1.65 (m, 4H); 1.50～1.14 (m, 7H)。IR (KBr, cm^{-1})：3413 (m), 2938 (s), 2854 (m), 1662 (s), 1541 (s), 1512 (s), 1480 (s), 1450 (s), 1341 (m), 1299 (m), 1222 (m), 1159 (m), 1125 (m)。MS (m/z)：414.0 ($[M+H]^+$)。

【０４２７】

〔実施例272〕

N(3)-ベンジル-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体18(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)およびベンジルアミン(32μl、0.30mmol)から標題化合物(60mg、47%)を得た。M.P.：110℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70 (d, J = 8.4, 1H); 7.45～7.16 (m, 9H); 4.61 (m, 2H); 3.79 (br. s, 1H); 3.56 (br. s, 1H); 2.16 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.05～1.80 (m, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.35～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3419 (w), 3020 (s), 2401 (w), 1661 (w), 1549 (w), 1516 (w), 1484 (w), 1427 (w), 1343 (w), 1216 (s)。MS (m/z)：422.0 ($[M+H]^+$)。

【０４２８】

〔実施例273〕

N(3)-フェニルアミノ-1-(2-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体18(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)およびフェニルヒドラジン(30μl、0.30mmol)から標題化合物(101mg、80%)を得た。M.P.：219℃

。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.51 (br. s, 1H); 7.50 (d, J = 7.8, 1H); 7.60～7.41 (m, 2H); 7.36 (br. t, J = 8.4, 1H); 7.34 (t, J = 7.8, 2H); 6.95 (d, J = 7.8, 2H); 6.89 (t, J = 7.5, 1H); 3.73 (br. s, 1H); 3.39 (br. s, 1H); 2.16 (br. d, J = 7.2, 1H); 2.00～1.85 (m, 2H); 7.70 (d, J = 8.7, 1H); 1.28～1.20 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3283 (m), 2992 (m), 2959 (m), 2863 (w), 1675 (s), 1603 (m), 1542 (m), 1511 (s), 1497 (s), 1438 (m), 1348 (m), 1281 (m), 1240 (m), 1136 (m), 1123 (m), 1084 (m), 1029 (m), 888 (m)。MS (m/z)：423.0 ($[M+H]^+$)。

【０４２９】

〔実施例274〕

N(3)-ピペリジノ-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体19 (100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)および1-アミノピペリジン(33μl、0.30mmol)から標題化合物(124mg、99%)を得た。M.P.：173℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60 (br. s, 4H); 3.70 (br. s, 1H); 3.65 (br. s, 1H); 2.90 (br. s, 4H); 2.20 (br. d, J = 7.14, 1H); 2.00 (br. d, J = 8.6, 2H); 1.90～1.60 (m, 6H); 1.30～1.20 (m, 3H)。IR (KBr, cm^{-1})：3408 (w), 3308 (w), 2929 (s), 2859 (m), 2780 (m), 1692 (s), 1591 (m), 1541 (s), 1503 (s), 1489 (s), 1440 (m), 1401 (m), 1348 (s), 1268 (m), 1226 (s), 1154 (m), 1122 (s), 1064 (m), 1006 (m), 827 (s)。MS (m/z)：415.1 ($[M+H]^+$)。

【０４３０】

〔実施例275〕

N(3)-シクロヘキシル-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体19 (100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)およびシクロヘキシルアミン(34μl、0.30mmol)から標題化合物(91mg、73%)を得た。M.P.：164℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.58 (s, 4H); 6.75 (br. d, J = 8.1, 1H); 3.93 (m, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.67 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 8.4, 1H); 2.10～1.90 (m, 4H); 1.80～1.70 (m, 3H); 1.60～1.20 (m, 8H)。IR (KBr, cm^{-1})：3410 (m), 2922 (m), 2848 (m), 1667 (s), 1591 (w), 1546 (s), 1504 (s), 1486 (s), 1450 (m), 1349 (m), 1224 (m), 1160 (m), 1122 (m), 1065 (m), 1006 (m), 827 (m)。MS (m/z)：414.1 ($[M+H]^+$)。

【０４３１】

〔実施例276〕

N(3)-ベンジル-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体19 (100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)およびベンジルアミン(33μl、0.30mmol)から標題化合物(107mg、85%)を得た。M.P.：89℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56 (br. s, 4H); 7.40～7.22 (m, 6H); 4.64 (d, J = 5.4, 2H); 3.80 (br. s, 1H); 3.68 (br. s, 1H); 2.14 (br. d, J = 8.1, 1H); 2.00 (br. d, J = 5.7, 2H); 1.74 (d, J = 8.4, 1H); 1.26～1.20 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3321 (m), 2937 (m), 2868 (m), 1649 (s), 1590 (m), 1551 (s), 1499 (s), 1455 (m), 1347 (s), 1275 (m), 1241 (m), 1121 (m), 1070 (m), 1005 (m), 975 (m), 825 (m)。MS (m/z)：422.1 ($[M+H]^+$)。

【０４３２】

〔実施例277〕

N(3)-フェニルアミノ-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体19 (100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.36mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)およびフェニルヒドラジン(29μl、0.30mmol)から標題化合物(90mg、71%)を得た。M.P.：138℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.54 (br. s, 1H); 7.61 (s, 4H); 7.24 (t, J = 7.8, 2H); 6.95 (d, J = 8.4, 2H); 6.90 (t, J = 7.2, 1H); 3.72 (br. , 2H); 2.13 (br. d, J = 8.0, 1H); 1.99 (br. d, J = 7.8, 2H); 1.73 (br. d, J = 8.0, 1H); 1.40～1.15 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3262 (m), 2948 (m), 2869 (m), 1666 (s), 1603 (s), 1591 (s), 1545 (m), 1497 (s), 1401 (m), 1357 (m), 1279 (m), 1252 (m), 1227 (m), 1124 (m), 1083 (m), 1070 (m), 1005 (m), 894 (m)。MS (m/z)：422.9 ($[M+H]^+$)。

【０４３３】

〔実施例278〕

N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体19(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(63μl、0.45mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)および2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(48mg、0.30mmol)から標題化合物(50mg、38%)を得た。M.P.：123℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.57 (br. s, 1H); 7.61 (s, 4H); 7.10～6.70 (m, 3H); 7.00～6.80 (m, 1H); 3.71 (s, 2H); 2.17 (br. d, J = 8.4, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.73 (d, J = 8.7, 1H); 1.35～1.15 (m, 2H)。MS (m/z)：441.1 ($[M+H]^+$)。

【０４３４】

〔実施例279〕

N(3)-シクロヘキシル-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体20(100mg、0.37mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(61μl、0.44mmol)、BOP試薬(178mg、0.40mmol)およびシクロヘキシルアミン(42μl、0.37mmol)から標題化合物(72mg、56%)を得た。M.P.：127℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.64～7.62 (m, 2H); 7.17 (t, J = 8.4, 2H); 6.75 (br. d, J = 7.7, 1H); 4.05～3.80 (m, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.64 (br. s, 1H); 2.20～1.90 (br. s, 5H); 1.74～1.66 (m, 5H); 1.44～1.10 (m, 6H)。IR (KBr, cm^{-1})：3352 (m), 3310 (w), 2934 (m), 2834 (m), 1656 (s), 1642 (s), 1517 (s), 1499 (s), 1451 (m), 1350 (m), 1276 (w), 1252 (w), 1223 (s), 1163 (m), 1123 (m), 842 (m)。MS (m/z)：354.1 ($[M+H]^+$)。

【０４３５】

〔実施例280〕

N(3)-ベンジル-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体20(100mg、0.37mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(61μl、0.44mmol)、BOP試薬(178mg、0.40mmol)およびベンジルアミン(39μl、0.36mmol)から標題化合物(43mg、33%)を得た。M.P.：104℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.62 (br. s, 2H); 7.38～7.00 (m, 8H); 4.63 (br. d, J = 5.1, 2H); 3.78 (br. s, 1H); 3.66 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 8.4, 1H); 1.90～2.10 (m, 2H); 1.73 (d, J = 8.4, 1H); 1.40～1.10 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3411 (m), 3009 (w), 2869 (w), 1670 (s), 1543 (s), 1500 (s), 1492 (s), 1454 (m), 1416 (m), 1349 (s), 1276 (m), 1226 (s), 1212 (s), 1164 (m), 1124 (m), 954 (w); 835 (s)。MS (m/z)：362.1 ($[M+H]^+$)。

【０４３６】

〔実施例281〕

N5-(アダマンタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体20(100mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(124μl、0.88mmol)、BOP試薬(170mg、0.38mmol)および2-アダマンチルアミン塩酸塩(103mg、0.55mmol)から標題化合物(120mg、80%)を得た。M.P.：196～198℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.69～7.63 (m, 2H); 7.17 (t, J = 8.1, 2H); 4.23 (d, J = 8.4, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.65 (br. s, 1H), 2.14～1.87 (m, 14H), 1.78～1.54 (m, 4H), 1.26～1.21 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3414 (s), 2979 (w), 2901 (s), 2851 (s), 1663 (s), 1542 (s), 1517 (s), 1488 (s), 1454 (m), 1445 (m), 1347 (w), 1255 (w), 1224 (m), 1213 (s), 1159 (m), 1126 (m),1091 (m), 953 (w), 833 (m)。MS (m/z)：406.2 ($[M+H]^+$)。

【０４３７】

〔実施例282〕

N5-(1-メチル-1-フェニルエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体20(100mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(41μl、0.40mmol)、BOP試薬(170mg、0.38mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(75mg、0.55mmol)から標題化合物(77mg、54%)を得た。M.P.：119～122℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.68～7.62 (m, 2H); 7.51～7.46 (m, 2H); 7.37～7.30 (m, 2H); 7.27～7.13 (m, 3H); 3.70 (br. s, 1H); 3.63 (br. s, 1H); 2.08 (d, J = 9.0, 1H), 1.95 (d, J = 7.8, 2H); 1.84 (s, 6H); 1.68 (d, J = 8.4, 1H), 1.23 (d, J = 12.0, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3358 (m), 2972 (m), 2927 (m), 2870 (m), 1664 (s), 1605 (w), 1542 (m), 1515 (s), 1489 (m), 1383 (w), 1357 (m), 1276 (m)1219 (m), 1136 (m), 1117 (m), 1093 (m), 1031 (w), 1088 (w), 949 (w), 858 (w), 839 (m)。MS (m/z)：390.0 ($M+H^+$)。

【０４３８】

〔実施例283〕

N5-(アダマンタン-1-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体20(100mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(41μl、0.40mmol)、BOP試薬(170g、0.38mmol)および1-アダマンチルアミン(83mg、0.54mmol)から標題化合物(127mg、85%)を得た。M.P.：189～191℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.66～7.60 (m, 2H); 7.19～7.12 (m, 2H); 6.66 (br. s, 1H); 3.74 (br. s, 1H); 3.63 (br. s, 1H); 2.15～2.10 (m, 9H); 1.97 (d, J = 8.7, 2H); 1.75～1.68 (m, 8H); 1.30～1.20 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3361 (m), 2986 (m), 2909 (s), 2849 (m), 1658 (s), 1517 (s), 1550 (s), 1493 (s), 1445 (m), 1412 (m), 1308 (w), 1289 (w), 1278 (w), 1256 (s), 1219 (s), 868 (m)。MS (m/z)：406.1 ($[M+H]^+$)。

【０４３９】

〔実施例284〕

N(3)-フェニルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体20(100mg、0.37mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(61μl、0.44mmol)、BOP試薬(178mg、0.40mmol)およびフェニルヒドラジン(36μl、0.37mmol)から標題化合物(72mg、54%)を得た。M.P.：163℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.55 (s, 1H); 7.69 (dd, J = 9.3, 5.2, 2H); 7.27～7.16 (m, 4H); 6.95 (d, J = 7.5, 2H); 6.90 (t, J = 7.2, 1H); 3.73 (br. s, 1H); 3.69 (br. s, 1H); 2.15 (br. d, J = 9.0, 1H); 2.06～1.99 (m, 2H); 1.73 (d, J = 8.7, 1H); 1.25 (br. d, J = 7.2, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3376 (m), 2991 (m), 2952 (m), 2871 (m), 1674 (s), 1604 (s), 1517 (s), 1497 (s); 1441 (m), 1350 (m), 1279 (m), 1223 (s), 1154 (m), 1127(m), 1093 (m), 1083 (m), 1066 (m), 1041 (w), 889 (m), 841 (m)。MS (m/z)：363.1 ($[M+H]^+$)。

【０４４０】
〔実施例285〕
N(3)-フェニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(44μl、0.32mmol)、BOP試薬(125mg、0.28mmol)およびフェニルヒドラジン(34μl、0.34mmol)から標題化合物(87mg、44%)を得た。M.P.：161℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.50 (br. s, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.24 (t, J = 7.8, 2H); 7.09～6.99 (m, 2H); 6.99～6.86 (m, 3H); 3.72 (br. s, 1H); 3.48 (br. s, 1H); 2.09 (br. d, J = 8.4, 1H), 1.97 (br. d, J = 9.3, 2H); 1.69 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.27 (br. d, J = 9.3, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3274 (s), 2991 (m), 2957 (m), 1672 (s), 1605 (s), 1525 (s), 1497 (s), 1441 (m), 1352 (m), 1273 (s), 1230 (m), 1146 (m), 1126 (m), 1085 (m), 966 (m), 889 (m), 851 (m)。MS (m/z)：381.0 ($[M+H]^+$)。

【０４４１】
〔実施例286〕
N(3)-[(2-クロロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(114μl、0.83mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(61mg、0.34mmol)から標題化合物(108mg、76%)を得た。M.P.：126～129℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.55 (br. s, 1H); 7.75～7.65 (m, 1H); 7.29 (d, J = 7.2, 1H); 7.14 (t, J = 8.1, 1H); 7.04 (br. t, J = 8.1, 3H); 6.83 (t, J = 6.9, 1H); 3.71 (br. s, 1H); 3.49 (br. s, 1H); 2.09 (d, J = 9.0, 1H); 1.97 (d, J = 9.0, 2H); 1.70 (d, J = 9.0, 1H); 1.26 (br. d, J = 8.4, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3247 (br. m), 2956 (m), 2873 (m), 1670 (s), 1595 (m), 1524 (s), 1494 (s), 1439 (m), 1349 (m), 1270 (s), 1254 (m), 1141(m), 1048 (m), 1034 (m), 964 (m), 887 (w), 848 (m), 750 (s)。MS (m/z)：415.10 ($[M+H]^+$)。

【０４４２】
〔実施例287〕
N(3)-[(2-ブロモフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(114μl、0.83mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(76mg、0.34mmol)から標題化合物(125mg、79%)を得た。M.P.：134～137℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.57 (br. s, 1H); 7.74～7.65 (m, 1H); 7.46 (d, J = 7.8, 1H); 7.19 (t, J = 7.8, 1H); 7.10～6.90 (m, 3H); 6.77 (t, J = 8.1, 1H); 3.72 (br. s, 1H); 3.49 (br. s, 1H); 2.12 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.97 (br. d, J = 9.0, 2H); 1.70 (br. d, J = 8.7, 1H); 1.27 (br. d, J = 9.0, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3327 (s), 3295 (m), 2969 (m), 2869 (m), 1656 (s), 1609 (m), 1594 (m), 1524 (s), 1481 (s), 1449 (m), 1353 (m), 1271 (s), 1229 (m), 1093 (s), 1071 (m), 1046 (m), 1021 (m), 846 (s)。

【０４４３】
〔実施例288〕
N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(114μl、0.83mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(55mg、0.34mmol)から標題化合物(94mg、69%)を得た。M.P.：172～175℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)： 8.54 (br. s, 1H); 7.71 (d

t, J = 8.4, 2.4, 1H); 7.10～6.96 (m, 5H); 6.90～6.80 (m, 1H); 3.72 (br. s, 1H); 3.49 (br. s, 1H); 2.11 (br. d, J = 7.2, 1H); 1.97 (d, J = 9.3, 2H); 1.71 (d, J = 9.0, 1H); 1.30～1.25 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})： 3339 (s), 2989 (m), 2871 (m), 1685 (s), 1614 (m), 1523 (s), 1498 (s), 1439 (s), 1271 (m), 1233 (m), 1192 (m), 1143(m), 1061 (m), 1027 (m), 966 (m), 862 (m)。MS (m/z)： 399.10 ($[M+H]^+$)。

【０４４４】

〔実施例289〕

N(3)-ピペリジノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(58μl、0.42mmol)、BOP試薬(166mg、0.38mmol)および1-アミノピペリジン(37μl、0.34mmol)から標題化合物(42mg、33%)を得た。M.P.：143℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72～7.61 (m, 1H); 7.58 (br. s, 1H); 7.02 (t, J = 8.4, 2H); 3.75 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H), 2.88 (br. s, 4H); 2.09 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.10～1.90 (m, 2H); 1.78～1.65 (m, 5H); 1.50～1.34 (m, 2H); 1.34～1.08 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3263 (m), 2994 (m), 2942 (m), 2872 (m), 2853 (m), 1658 (s), 1611 (m), 1521 (s), 1444 (m); 1353 (m), 1269 (s), 1233 (m), 1143 (m), 1121 (m), 1089 (m), 965 (m), 907 (m)。MS (m/z)：373.2 ($[M+H]^+$)。

【０４４５】

〔実施例290〕

N(3)-シクロヘキシル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.42mmol)、BOP試薬(166mg、0.38mmol)およびシクロヘキシルアミン(39μl、0.34mmol)から標題化合物(41mg、32%)を得た。M.P.：119℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.60 (m, 1H); 7.01 (t, J = 7.8, 2H); 6.72 (br. d, J = 8.1, 1H); 4.03～3.85 (m, 1H); 3.75 (br. s, 1H), 3.44 (br. s, 1H); 2.10～1.95 (m, 5H); 1.80～1.42 (m, 5H); 1.40～1.15 (m, 6H)。IR (KBr, cm^{-1})：3294 (m), 2995 (m), 2933 (s), 2853 (m), 1641 (s), 1610 (m), 1548 (s), 1520 (s), 1499 (s), 1451 (m), 1352 (m), 1269 (m), 1251 (m), 1239 (m), 1160 (m), 1142 (m), 1122 (m), 1090 (m), 964 (m), 851 (m)。MS (m/z)：372.1 ($[M+H]^+$)。

【０４４６】

〔実施例291〕

N(3)-(シクロヘキシルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.41mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および2-シクロヘキシルメチルアミン(44μl、0.34mmol)から標題化合物(87mg、65%)を得た。M.P.：94～97℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.67 (m, 1H); 7.01 (t, J = 8.1, 2H); 6.91 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 3.26 (t, J = 6.6, 2H); 2.08 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.05～1.85 (m, 2H); 1.83～1.50 (m, 6H); 1.26～1.18 (m, 6H); 1.05～0.85 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3379 (m), 2926 (s), 2848 (m), 1655 (s), 1556 (m), 1519 (s), 1499 (m), 1450 (m), 1271 (m), 1241 (m), 1142 (m), 1088 (m), 962 (w), 852 (w)。MS (m/z)：386.20 ($[M+H]^+$)。

【０４４７】

〔実施例292〕

N(3)-[S-(1-フェニルエチル)]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.41mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)およびS

-(-)-1-フェネチルアミン(44μl、0.34mmol)から標題化合物(85mg、63%)を得た。M.P.：54～57℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.66 (dt, J = 9.0, 5.7, 1H); 7.40～7.20 (m, 5H); 7.11 (br. d, J = 7.5, 1H); 7.00 (t, J = 8.7, 2H); 5.35～5.28 (m, 1H); 3.74 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.07 (br. t, J = 8.6, 1H); 1.94 (br. s, 2H); 1.70～1.55 (m, 4H); 1.33～1.25 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3412 (m), 3310 (w), 2971 (m), 2872 (m), 1664 (s), 1611 (m), 1523 (s), 1493 (s), 1447 (s), 1359 (m), 1271 (s), 1232 (m), 1180 (m), 1144 (s), 1121 (m), 1091 (m), 965 (m), 850 (m)。MS (m/z)：394.0 ($[M+H]^+$)。

【０４４８】

〔実施例293〕

N(3)-(R-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.38mmol)、BOP試薬(152mg、0.36mmol)およびR-1-フェニルエチルアミン(44μl、0.37mmol)から標題化合物(75mg、56%)を得た。M.P.：40～45℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72～7.60 (m, 1H); 7.46～7.19 (m, 5H); 7.15～6.90 (m, 3H); 5.31 (br. s, 1H); 3.74 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H); 2.07 (br. s, 1H); 1.95 (br. s, 2H); 1.72～1.51 (m, 4H); 1.44～1.17 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3412 (s), 3062 (m), 3029 (m), 2970 (s), 29230 (s), 2872 (m), 1663 (s), 1610 (s), 1523 (s), 1493 (s), 1447 (s), 1358 (m), 1326 (m), 1270 (s), 1252 (s), 1232 (s), 1210 (m), 1160 (s), 1143 (s), 1121 (s), 1191 (s), 965 (m)850 (m), 831(m)。MS (m/z)：394.2 (87,$[M+H]^+$); 290.2 (100)。

【０４４９】

〔実施例294〕

N(3)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.38mmol)、BOP試薬(152mg、0.36mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(56mg、0.41mmol)から標題化合物(80mg、58%)を得た。M.P.：105℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.69 (dt, J = 9.6, 6.0, 1H); 7.49 (d, J = 7.8, 2H); 7.34 (t, J = 7.8, 2H); 7.28～7.18 (m, 2H); 7.06～6.96 (m, 2H); 3.70 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H); 2.06 (br. d, J = 8.7, 1H); 2.00～1.86 (m, 2H); 1.66 (br. d, J = 8.4, 1H); 1.35～1.17 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3334 (s), 2965 (s), 2929 (s), 2873 (m), 1656 (s), 1609 (s), 1522 (s), 1495 (s), 1449 (s), 1385 (m), 1362 (m), 1326 (w), 1308 (m), 1271 (s), 1252 (s), 1237 (s), 1194 (m), 1156 (w), 1143 (m), 1121 (m), 1106 (m), 1091 (m), 965 (m)848 (m), 831(m)。MS (m/z)：408.1 (40,$[M+H]^+$); 290.3 (100)。

【０４５０】

〔実施例295〕

N5-[1-(2-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.37mmol)および2-(2-クロロフェニル)-プロプ-2-イルアミン(87mg、0.51mmol)から標題化合物(87mg、57%)を得た。M.P.：176～179℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.75～7.60 (m, 1H); 7.58 (d, J = 7.8, 1H); 7.41～7.12 (m, 4H); 7.06～6.95 (m, 2H); 3.64 (s, 1H); 3.42 (s, 1H); 2.04 (d, J = 8.4, 1H); 1.95～1.85 (m, 8H), 1.62 (d, J = 9.3, 1H), 1.23 (d, J = 9.0, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3413 (m), 2975 (m), 2871 (m), 1675 (s), 1613 (w), 1522 (s), 1491 (m), 1447 (m), 1383 (w), 1362 (w), 1270 (s), 1244 (m), 1144 (m), 1091 (w), 1037 (w), 965 (w), 853 (w), 755 (w)。MS (m/z)：442.1 ($[M+H]^+$)。

【０４５１】
〔実施例296〕
N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(120mg、0.41mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(137μl、0.99mmol)、BOP試薬(182mg、0.41mmol)および1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミン塩酸塩(77mg、0.41mmol)から標題化合物(86mg、49%)を得た。M.P.：114～117℃。^{1}H-NMR（δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：7.86～7.76 (m, 1H), 7.60 (br. t, J = 9.3, 1H); 7.29 (br. t, J = 8.1, 1H); 7.00 (d, J = 9.6, 1H); 3.63 (d, J = 9.3, 1H); 3.52 (br. s, 1H); 3.46 (br. s, 1H); 2.05～1.85 (m, 3H); 1.75～1.55 (m, 4H); 1.50～1.35 (m, 2H); 1.25～0.95 (m, 10H); 0.77 (d, J = 5.1, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3390 (m), 2952 (s), 2873 (m), 1658 (s), 1607 (w), 1520 (s), 1496 (s), 1451 (m), 1475 (m), 1368 (w), 1329 (m), 1252 (m), 1232 (m), 1158 (m), 1148 (m), 964 (m), 822 (w)。MS (m/z)：426.3 ($[M+H]^+$)。
【０４５２】
〔実施例297〕
N5-(2-クロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.41mmol)、BOP試薬(167mg、0.37mmol)および2-クロロベンジルアミン(41μl、0.34mmol)から標題化合物(100mg、68%)を得た。M.P.：102～105℃。^{1}H-NMR（δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.67～8.73 (m, 1H), 7.89～7.77 (m, 1H); 7.66～7.57 (m, 1H); 7.44 (d, J = 7.2, 1H); 7.34～7.30 (m, 4H); 4.49 (br. s, 2H); 3.55 (br. s, 1H); 3.47 (br. s, 1H); 2.00～1.92 (m, 3H); 1.66 (d, J = 8.7, 1H); 1.17～1.05 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3337 (m), 2965 (m), 2868 (w), 1657 (m), 1645 (s), 1623 (m), 1526 (s), 1271 (m), 1243 (w), 1234 (w), 1160 (m), 846 (m), 738 (w)。
【０４５３】
〔実施例298〕
N5-(4-クロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.37mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)および4-クロロ-ベンジルアミン(63μl、0.51mmol)から標題化合物(96mg、67%)を得た。M.P.：121～125℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.67～7.57 (m, 1H); 7.30～7.25 (m, 4H); 7.20～7.15 (m, 1H); 7.05～6.95 (m, 2H); 4.57 (d, J = 4.8, 2H); 3.76 (br. s, 1H); 3.45 (br. s, 1H), 2.09 (d, J = 9.0, 1H); 2.00～1.93 (m, 2H); 1.69 (d, J = 9.0, 1H); 1.28～1.24 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3310 (m), 2964 (m), 2939 (m), 2874 (m), 1644 (s), 1607 (w), 1557 (s), 1520 (s), 1491 (s), 1454 (m), 1407 (w), 1358 (m), 1326 (w), 1272 (m), 1254 (m), 1232 (m), 1160 (m), 1142 (m), 1088 (m), 1013 (m), 962 (m), 853 (m)。MS (m/z)：412.25 (100%), 414.2 ($[M+H]^+$)。
【０４５４】
〔実施例299〕
N5-(1-エチル-1-フェニルプロピル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)およびα,α-ジエチルベンジルアミン(72mg、0.44mmol)から標題化合物(85mg、86%)を得た。M.P.：45～48℃。^{1}H-NMR（δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.76～7.66 (m, 1H), 7.42～7.10 (m, 6H); 7.07～6.96 (m, 2H); 3.70 (br. s, 1H); 3.45 (br. s, 1H); 2.23 (q, J = 7.2, 4

H); 2.06 (d, J = 9.0, 1H); 1.93 (d, J = 8.4, 2H); 1.66 (d, J = 8.7, 1H); 1.26 (d, J = 5.4, 2H); 0.78 (t, J = 7.2, 6H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3407 (m), 3059 (m), 2968 (s), 2975 (s), 2935 (s), 1681 (s), 1610 (m), 1583 (s), 1524 (s), 1491 (m), 1447 (m), 1377 (w), 1327 (w), 1270 (m), 1234 (m), 1144 (m), 1091 (m), 965 (m), 850 (m), 756 (m), 698 (m)。MS (m/z)：436.0$[M+H]^+$。

【０４５５】

〔実施例300〕

N5-[(1S)-1-フェニルプロピル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および(s)-(α)-エチルベンジルアミン(51mg、0.37mmol)から標題化合物(70mg、50%)を得た。M.P.：100～103℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.71～7.62 (m, 1H), 7.39～7.25 (m, 5H); 7.23～6.96 (m, 3H); 5.05 (五重線, J = 7.8, 1H); 3.72 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H); 2.10～1.85 (m, 5H); 1.66 (d, J = 9.0, 1H); 1.27～1.19 (m, 2H); 1.00～0.92 (m, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3282 (m), 2968 (m), 2874 (m), 1641 (s), 1614 (m), 1522 (s), 1494 (s), 1454 (m), 1359 (m), 1269 (m), 1231 (m)1159 (m), 1140 (m), 1120 (m), 1094 (m), 963 (m), 847 (m), 701 (m)。MS (m/z)：290 (100%), 408.2 ($M+H^+$)。

【０４５６】

〔実施例301〕

メチル(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(510mg、1.76mmol)、DMF(4.0ml)、Et_3N(580μl、4.20mmol)、BOP試薬(777mg、1.76mmol)および(S)-(+)-2-フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩(354mg、1.76mmol)から標題化合物(420mg、55%)を得た。M.P.：72～75℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.47 (d, J = 7.5, 1H), 7.86～7.81 (m, 1H); 7.61 (t, J = 8.4, 1H); 7.45～7.29 (m, 6H); 5.65 (d, J = 6.9, 1H); 3.66 (s, 3H); 3.52 (br. s, 1H); 3.47 (br. s, 1H);1.94 (br. s, 3H); 1.67 (br. s, 1H); 1.25～1.05 (m, 2H); IR (cm^{-1}, KBr)：3412 (m), 2953 (m), 2872 (m), 1745 (s), 1674 (s), 1610 (m), 1524 (s), 1488 (s), 1452 (m), 1358 (m), 1328 (w), 1295 (w)1270 (s), 1211 (m), 1160 (m), 1144 (m), 1121 (m), 1092 (m), 965 (m), 850 (w), 698 (m)。MS (m/z)：438.2($M+H^+$)。

【０４５７】

〔実施例302〕

N5-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例191について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。実施例301(290mg、0662mmol)のTHF(3ml)溶液に$LiBH_4$(32mg、1.52mmol)を加え、混合物を終夜還流した。溶媒を蒸発後、油性残渣を水で希釈し、1N HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。FC(3：7 AcOEt/石油エーテル)により標題化合物(170mg、63%)が得られた。M.P.：91℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.71～7.61 (m, 1H); 7.46～7.29 (m, 6H); 7.00 (t, J = 8.4, 2H); 5.23 (br. q, J = 5.1, 1H), 3.98 (br. s, 2H); 3.73 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.92 (br. s, 1H); 2.14～1.93 (m, 3H); 1.69 (d, J = 8.7, 1H); 1.32～1.24 (m, 2H)。MS (m/z)： 410.1($M+H^+$)。

【０４５８】

〔実施例303〕

N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

[N5-(tert-ブチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド]

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.40mmol)、BOP試薬(165mg、0.37mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(36μl、0.34mmol)から標題化合物(31mg、26%)を得た。M.P.:109～111℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.71～7.62 (m, 1H), 7.04～6.97 (m, 2H); 6.74 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H); 2.10～2.04 (m, 1H); 2.01～1.90 (m, 2H); 1.67 (d, J = 8.4, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.33～1.19 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr):3323 (m), 2968 (m), 1652 (s), 1609 (s), 1547 (s), 1522 (s), 1495 (w), 1448 (m), 1391 (w), 1360 (m), 1272 (m)1258 (w), 1145 (w), 1109 (m), 965 (m), 849 (m)。MS (m/z):346.0($M+H^+$)。

【0459】

〔実施例304および実施例305〕

(4R,7S)および(4S,7R)N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7 -メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

調製I: 実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21a(遅く溶離するエナンチオマー、100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.41mmol)、BOP試薬(167mg、0.37mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(36μl、0.34mmol)から標題化合物(91mg、76%)を得た。HPLC:R_t(CHIRALCEL OD-Hカラム、寸法:250×4.6mm、粒径:5μ、溶離液:n-ヘキサン中0.2%イソプロパノール、流速:1ml/分)=26.59分間;e.e=92.3%。M.P.:89～92℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.72～7.60 (m, 1H), 7.04～6.96 (m, 2H); 6.74 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H); 2.07 (d, J = 8.1, 1H); 2.01～1.90 (m, 2H); 1.67 (d, J = 8.7, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.33～1.19 (m, 2H)。

【0460】

調製II: 実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21b(早く溶離するエナンチオマー、70mg、0.24mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(38μl、0.28mmol)、BOP試薬(118mg、0.26mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(25μl、0.24mmol)から標題化合物(63mg、75%)を得た。HPLC:R_t(CHIRALCEL OD-Hカラム、寸法:250×4.6mm、粒径:5μ、溶離液:n-ヘキサン中0.2%イソプロパノール、流速:1ml/分)=24.73分間;e.e.:90%。M.P.:89～90℃。実施例305は、25℃、クロロホルム(C=0.5)中でクリプトキラルであった。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.72～7.62 (m, 1H), 7.00 (t, J = 10.8, 2H); 6.74 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H); 2.07 (d, J = 8.4, 1H); 2.01～1.89 (m, 2H); 1.67 (d, J = 8.1, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.33～1.19 (m, 2H)。

【0461】

〔実施例306〕

N5-n-ペンチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)およびn-ペンチルアミン(32mg、0.37mmol)から標題化合物(50mg、40%)を得た。M.P.:75～78℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.70～7.61 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.4, 2H), 6.83 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.43～3.36 (m, 3H); 2.08 (d, J = 8.7, 1H), 2.02～1.89 (m, 2H), 1.68 (d, J = 8.7, 1H), 1.62～1.56 (m, 2H); 1.38～1.24 (m, 6H); 0.94 (t, J = 7.2, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr):3338 (m), 2960 (m), 2932 (m), 2872 (m), 2857 (m), 1648 (s), 1607 (w), 1552 (s), 1453 (s), 1519 (m), 1356 (m), 1251 (m), 1235 (m)1159 (m), 1142 (m), 1112 (w), 1144 (m), 1087 (m), 1013 (m),853 (m), 624 (m)。MS (m/z):360.1 ($M+H^+$)。

【0462】

〔実施例307〕

N5-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および2,4-ジクロロベジルアミン(66mg、0.34mmol)から標題化合物(110mg、71%)を得た。M.P.:105～108℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.69～7.60 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.8, 1H); 7.39 (d, J = 1.8, 2H); 7.29～7.19 (m, 2H); 7.00 (t, J = 8.1, 2H), 4.65 (d, J = 6.3, 2H); 3.74 (br. s, 1H); 3.45 (br. s, 1H), 2.08 (d, J = 8.4, 1H); 1.98～1.93 (m, 2H); 1.68 (d, J = 8.4, 1H); 1.56 (d, J = 8.4, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr):3394 (m), 2973 (m), 2933 (m), 2871 (m), 1660 (s), 1607 (w), 1551 (w), 1587 (m), 1519 (s), 1493 (m), 1350 (m), 1326 (w), 1270 (m)1231 (m), 1162 (m), 1142 (m), 1125 (m), 1091 (m), 1050 (m), 985 (w), 961 (m), 856 (m), 824 (m)。MS (m/z):448.1 ($M+H^+$)。

【0463】

〔実施例308〕

N5-(1-フェニルシクロプロピル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)およびα,α-シクロプロピルベンジルアミン(59mg、0.44mmol)から標題化合物(55mg、40%)を得た。M.P.:90℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.72～7.61 (m, 1H), 7.51 (br. s, 1H); 7.35～7.14 (m, 5H); 7.06～6.96 (m, 2H); 3.73 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.06 (d, J = 8.7, 1H); 2.00～1.92 (m, 2H); 1.67 (d, J = 8.7, 1H); 1.43～1.23 (m, 6H)。IR (cm^{-1}, KBr):3407 (w), 3296 (m), 3088 (w), 3056 (w), 2953 (m), 1660 (s), 1607 (m), 1522 (s), 1491 (m), 1453 (m), 1355 (m), 1322 (w), 1270 (m), 1230 (m), 1158 (m), 1142 (m), 1089 (m), 965 (m), 851 (w)。MS (m/z):406.1$[M+H]^+$。

【0464】

〔実施例309〕

N5-(2-アダマンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および2-アダマンタンアミン塩酸塩(71mg、0.37mmol)から標題化合物(123mg、84%)を得た。M.P.:159～161℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.74～7.64 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.8, 1H), 7.05～6.95 (m, 2H); 4.23 (d, J = 8.4, 1H); 3.73 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.10～1.79 (m, 13H); 1.77～1.55 (m, 7H)。IR (cm^{-1}, KBr):3414 (m), 2909 (s), 2855 (m), 1659 (s), 1614 (w), 1603 (w), 1545 (s), 1530 (s), 1494 (m), 1470 (w), 1448 (w), 1346 (w)1290 (s), 1272 (m), 1226 (m), 1154 (m), 1122 (m), 967 (m), 869 (m)。MS (m/z):424.3($M+H^+$)。

【0465】

〔実施例310〕

N5-(2-メチル-2-アダマンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.1.$0^{2,6}$]デカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(152mg、0.34mmol)および2-メチル-2-アダマンチルアミン(73mg、0.44mmol)から標題化合物(110mg、73%)を得た。M.P.:60℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz):7.71～7.63 (m, 1H), 7.02～6.95 (m, 2H); 6.82 (br. s, 1H); 3.74 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.30 (br. s, 2H); 2.04～1.79 (m, 9H); 1.73～1.62 (m, 10H); 1.25 (s, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr):3406 (m), 2920 (s), 2861 (s), 1672 (s), 1610 (m), 1543 (s), 1524 (s), 1493 (s), 1446 (s), 1377

(w), 1368 (w), 1353 (m), 1270 (s), 1256 (m), 1227 (m), 1161 (m), 1144 (m), 1105 (m),965 (m),849 (m), 815 (w), 578(m)。MS (m/z)：438.1。

【０４６６】

〔実施例311〕

N7-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-ジアザテトラシクロ[7.3.1.1^{3,11}.0^{4,8}]テトラデカ-4(8),6-ジエン-7-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(200mg、0.68mmol)、DMF(2.0ml)、Et_3N(110μl、0.82mmol)、BOP試薬(335mg、0.75mmol)および3-アミノ-1-アダマンタノール(115mg、0.68mmol)から標題化合物(185mg、55%)を得た。M.P.：180～182℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.61 (m, 1H); 7.04～6.96 (m, 2H); 6.69 (br. s, 1H); 3.72 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H), 2.30 (br. s, 2H); 2.13 (br. s, 2H); 2.10～1.94 (m, 7H); 1.73～1.51 (m, 8H); 1.33～1.19 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3418 (s), 3369 (s), 2913 (s), 2885 (s), 1651 (s), 1610 (m), 1548 (s), 1519 (s), 1495 (s), 1455 (m), 1421 (w), 1359 (m), 1341 (w), 1314 (m), 1270 (s), 1233 (s), 1145 (m), 1115 (m), 1102 (m), 1049 (w), 1032 (w), 965 (m), 846 (m)。MS (m/z)：440.1 ([M+H]$^+$)。

【０４６７】

〔実施例312〕

4-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]モルホリン

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF (1.0ml)、Et_3N(53μl、0.37mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)および4-モルホリンアミン(115mg、0.68mmol)から標題化合物(100mg、78%)を得た。M.P.：106～110℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.61 (m, 2H); 7.06～6.98 (m, 2H); 3.85 (t, J = 4.5, 4H); 3.74 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.96 (t, J = 4.5, 4H); 2.08 (d, J = 8.7, 1H); 1.97～1.94 (m, 2H); 1.69 (d, J = 9.0, 1H); 1.27～1.23 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3435 (m), 3262 (m), 3085 (w), 2954 (m), 2925 (m), 2870 (m), 1670 (s), 1614 (m), 1523 (s), 1498 (m), 1450 (m), 1387 (w), 1357 (m), 1326 (w), 1269 (s), 1232 (s), 1145 (m), 1108 (m), 1093 (m), 1002 (m), 966 (m), 847 (m)。MS (m/z)：375.2 ([M+H]$^+$)。

【０４６８】

〔実施例313〕

N(3)-(tert-ペンチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(53μl、0.37mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)およびtert-アミルアミン(60μl、0.52mmol)から標題化合物(109mg、88%)を得た。M.P.：78～80℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.71～7.61 (m, 1H); 7.04～7.02 (m, 2H); 6.66 (br. s, 1H); 3.74 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H), 2.07 (d, J = 8.4, 1H); 1.98～1.78 (m, 4H); 1.67 (d, J = 9.0, 1H); 1.41 (s, 6H); 1.26～1.20 (m, 2H); 0.91 (t, J = 7.2, 3H)。MS (m/z)：360.2 ([M+H]$^+$)。

【０４６９】

〔実施例314〕

N(3)-シクロプロパンメチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(116μl、0.83mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)およびアミノメチルシクロプロパン塩酸塩(55mg、0.51mmol)から標題化合物(101mg、85%)を得た。M.P.：113～115℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72～7.62 (m, 1H); 7.06～6.92 (m, 3H); 3.75 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H), 3.28 (t, J = 5.7, 2H); 2.08 (d,7

.8, 1H); 1.96 (br. s, 2H); 1.68 (d, J = 9.3, 1H); 1.26 (br. s, 2H); 1.06～1.02 (m, 1H); 0.52 (d, J = 7.5, 2H); 0.26 (d, J = 4.2, 2H)。MS (m/z)：344.1 ($[M+H]^+$)。

【０４７０】

〔実施例315〕

N(3)-シクロブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(116μl、0.83mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびシクロブチルアミン塩酸塩(115mg、0.68mmol)から標題化合物(92mg、77%)を得た。M.P.：123～125℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.62 (m, 1H); 7.06～6.96 (m, 3H); 4.56 (五重線, J = 7.5, 1H); 3.74 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H), 2.46～2.36 (m, 2H); 2.07 (d, J = 7.8, 1H), 2.04～1.95 (m, 5H); 1.78～1.60 (m, 2H); 1.25 (br. s, 2H)。MS (m/z)：344.2 ($[M+H]^+$)。

【０４７１】

〔実施例316〕

N(3)-(テトラヒドロ-2H-4-ピランメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびテトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン(60mg、0.51mmol)から標題化合物(103mg、77%)を得た。M.P.：107～109℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.60 (m, 1H); 7.05～6.96 (m, 3H); 4.10～3.94 (m, 2H); 3.75 (br. s, 1H); 3.46～3.29 (m, 5H), 2.12～2.02 (m, 1H); 2.00～1.62 (m, 5H); 1.44～1.20 (m, 5H)。MS (m/z)：386.0 ($[M+H]^+$)。

【０４７２】

〔実施例317〕

N(3)-シクロプロピル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびシクロプロピルアミン(36μl、0.51mmol)から標題化合物(103mg、86%)を得た。M.P.：59～61℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.62 (m, 1H); 7.00 (t, J = 9.9, 2H); 6.90 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.43 (br. s, 1H), 2.88～2.84 (m, 1H); 2.07 (d, J = 8.7, 1H); 2.02～1.90 (m, 2H); 1.68 (d, J = 8.7, 1H); 1.32～1.15 (m, 2H); 0.82 (d, J = 5.1, 2H); 0.62 (br. s, 2H)。MS (m/z)：328.0 ($[M+H]^+$)。

【０４７３】

〔実施例318〕

N(3)-(4-メチルピペラジノ)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(165mg、0.37mmol)およびN-アミノ-N-メチルピペラジン(61μl、0.51mmol)から標題化合物(97mg、72%)を得た。M.P.：154～156℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.62 (m, 1H); 7.58 (br. s, 1H); 7.08～6.96 (m, 2H); 3.74 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 3.03 (br. s, 4H); 2.76 (br. s, 4H); 2.41 (s, 3H); 2.08 (d, J = 9.3, 1H); 2.00～1.94 (m, 2H); 1.68 (d, J = 8.1, 1H); 1.30～1.24 (m, 2H)。

【０４７４】

〔実施例319〕

メチル(2R)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-フェニルエタノエート

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(300mg、1.03mmol)、DMF(3.0ml)、Et_3N(343μl、2.48mmol)、BOP試薬(502mg、1.13mmol)およびR-(-)-2-フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩(208mg、1.03mmol)から標題化合物(334mg、74%)を得た。M.P.：61～63℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.78～7.64 (m, 2H); 7.45 (d, J = 7.8, 2H); 7.40～7.31 (m, 3H); 7.04～6.95 (m, 2H); 5.76 (dd, J = 2.1, 7.2, 1H); 3.76 (2s, 3H); 3.71 (br. S, 1H); 3.44 (br. S, 1H); 2.11～2.01 (m, 1H); 1.99～1.90 (m, 2H); 1.66 (d, J = 8.7, 1H); 1.30～1.21 (m, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3411 (m), 3065 (w), 2953 (m), 2872 (w), 1744 (s), 1672 (s), 1610 (m), 1541 (s), 1523 (s), 1489 (s), 1454 (m), 1358 (m), 1328 (w), 1295 (w), 1271 (s), 1213 (m), 1160 (m), 1145 (m), 1122 (m), 1093 (w), 966 (m), 851 (m)。MS (m/z)：480.24($[M+H]^+$)。

【０４７５】

〔実施例320〕

N(3)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド：

実施例191について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。実施例319(235mg、0.54mmol)、THF(4ml)および$LiBH_4$(24mg、1.09mmol)から標題化合物(153mg、69%)を得た。M.P.：68～70℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.25 (d, J = 9.0, 1H); 7.87～7.82 (m, 1H); 7.63～7.58 (m, 1H); 7.36～7.22 (m, 6H); 5.05～4.94 (m, 2H), 3.73～3.67 (m, 2H); 3.50 (br. s, 1H); 3.45 (br. s, 1H); 2.05～1.84 (m, 3H); 1.70～1.62 (m, 1H); 1.24～1.20 (m, 2H)。MS (m/z)：452.17($M+H^+$)。

【０４７６】

〔実施例321〕

N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体16(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(52μl、0.38mmol)、BOP試薬(157mg、0.35mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(53μl、0.51mmol)から標題化合物(56mg、47%)を得た。M.P.：170～173℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.62 (d, J = 8.7, 2H); 7.43 (d, J = 8.7, 2H); 6.78 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.65 (br. s, 1H); 2.08～1.99 (m, 1H); 2.02～1.94 (m, 2H); 1.70 (d, J = 8.4, 1H); 1.47 (s, 9H); 1.28～0.99 (m, 2H)。

【０４７７】

〔実施例322〕

N(3)-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.37mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)およびテトラヒドロ-2-フラニルメチルアミン(54μl、0.51mmol)から標題化合物(82mg、64%)を得た。M.P.：91～93℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.74～7.62 (m, 1H); 7.15 (br. s, 1H); 7.08～6.94 (m, 2H); 4.12～4.00 (m, 1H); 3.94～3.86 (m, 1H); 3.80～3.68 (m, 3H); 3.50～3.30 (m, 2H), 2.10～1.85 (m, 6H); 1.72～1.58 (m, 1H); 1.25 (br. s, 3H)。MS (m/z)：374.2 ($[M+H]^+$)。

【０４７８】

〔実施例323〕

N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体20(100mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.40mmol)、BOP試薬(170g、0.38mmol)およびt-ブチルアミン(57μl、0.55mmol)から標題化合物(102mg、85%)を得た。M.P.：131～133℃

。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.66～7.60 (m, 2H); 7.20～7.12 (m, 2H); 6.78 (br. s, 1H); 3.76 (br. s, 1H); 3.63 (br. s, 1H); 2.15～2.10 (m, 1H); 2.00～1.92 (m, 2H); 1.74～1.68 (m, 1H); 1.47 (s, 9H); 1.30～1.16 (m, 2H)。MS (m/z)：328.15 ($[M+H]^+$)。

【０４７９】

〔実施例324〕

N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体19 (100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(45μl、0.33mmol)、BOP試薬(139mg、0.31mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(47μl、0.45mmol)から標題化合物(87mg、75%)を得た。M.P.：157～159℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.57 (s, 4H); 6.78 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.65 (br. s, 1H); 2.18～2.07 (m, 1H); 2.02～1.92 (m, 2H); 1.70 (d, J = 9.0, 1H); 1.47 (s, 9H); 1.28～0.99 (m, 2H)。

【０４８０】

〔実施例325〕

N(3)-(tert-ブチル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体29(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(47μl、0.34mmol)、BOP試薬(143mg、0.32mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(48μl、0.46mmol)から標題化合物(77mg、66%)を得た。205～207℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.83 (s, 1H); 7.52 (s, 2H); 6.77 (br. s, 1H); 3.75 (br. s, 1H); 3.67 (br. s, 1H); 2.11 (d, J = 8.7, 1H); 1.99 (d, 6.3, 2H); 1.71 (d, J = 8.7, 1H); 1.48 (s, 9H); 1.28～1.16 (m, 2H)。

【０４８１】

〔実施例326〕

メチル(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-2-(4-フルオロフェニル)エタノエート

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(400mg、1.37mmol)、DMF(4.0ml)、Et_3N(450μl、3.31mmol)、BOP試薬(670mg、1.51mmol)および(S)-(-)-2-(4-フルロフェニル)グリシンメチルエステル塩酸塩(302mg、1.37mmol)から標題化合物(543mg、86%)を得た。M.P.：51～52℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.78～7.68 (m, 2H); 7.44～7.41 (m, 2H); 7.06～6.95 (m, 4H); 5.63 (d, J = 6.9, 1H); 3.77, 3.76 (2s, 3H); 3.70 (brs, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.10～2.02 (m, 1H); 2.00～1.90 (m, 2H); 1.67 (d, J = 7.8, 1H); 1.30～1.19 (m, 2H)。

【０４８２】

〔実施例327〕

N(3)-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体17(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(48μl、0.34mmol)、BOP試薬(144mg、0.32mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(48μl、0.46mmol)から標題化合物(90mg、77%)を得た。129～131℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.55 (d, J = 2.4, 1H); 7.45 (d, J = 8.4, 1H); 7.37 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H); 6.71 (br. s, 1H); 3.76 (br. s, 1H); 3.34 (br. s, 1H); 2.11 (d, J = 9.0, 1H); 2.02～1.82 (m, 2H); 1.68 (d, J = 8.7, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.33～1.12 (m, 2H)。

【０４８３】

〔実施例328〕

N(3)-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(51μl、0.37mmol)、BOP試薬(160mg、0.36mmol)および4-アミノ-フェノール(56mg、0.51mmol)から標題化合物(112mg、85%)を得た。M.P.：189～191℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.56 (br. s, 1H); 7.75～7.64 (m, 1H); 7.52 (d, J = 9.3, 2H); 7.08～6.99 (m, 2H); 6.82 (d, J = 8.7, 2H); 5.30 (br. s, 1H); 3.79 (br. s, 1H); 3.47 (br. s, 1H); 2.11 (d, J = 8.7, 1H); 2.00～1.94 (m, 2H); 1.71 (d, J = 8.7, 1H); 1.32～1.22 (m, 2H)。

【０４８４】

〔実施例329〕

N(3)-(tert-ブチル)-1-(2-エトキシ,4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体30(100mg、0.31mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.34mmol)、BOP試薬(146mg、0.33mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(40μl、0.37mmol)から標題化合物(96mg、82%)を得た。M.P.：117～120℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.54～7.44 (m, 1H), 6.82～6.69 (m, 3H); 4.12～4.00 (m, 2H); 3.73 (br. s, 1H); 3.31 (br. s, 1H); 2..06 (d, J = 8.1, 1H); 1.98～1.82 (m, 2H); 1.65 (d, J = 8.4, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.38 (t, J = 6.9, 3H); 1.28～1.20 (m, 2H)。

【０４８５】

〔実施例330〕

N(3)-(2-フリルメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド：

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.41mmol)、BOP試薬(167mg、0.37mmol)およびフルフリルアミン(38μl、0.41mmol)から標題化合物(98mg、77%)を得た。M.P.：99～100℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.71～7.61 (m, 1H); 7.36 (br. s, 1H); 7.19～7.11 (m, 1H); 7.00 (t, J = 8.4, 2H); 6.30 (d, J = 7.5, 2H); 4.60 (d, J = 5.1, 2H); 3.76 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.08 (d, J = 7.5, 1H); 2.02～1.90 (m, 2H), 1.68 (d, J = 8.1, 1H); 1.32～1.22 (m, 2H)。

【０４８６】

〔実施例331〕

N(3)-(2-チオフェンメチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(57μl、0.37mmol)、BOP試薬(167mg、0.37mmol)および2-チオフェンメチルアミン(42μl、0.41mmol)から標題化合物(106mg、80%)を得た。M.P.：103～105℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.70～7.58 (m, 1H); 7.24～7.12 (m, 2H); 7.05～6.94 (m, 4H); 4.78 (d, J = 4.5, 2H); 3.77 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.08 (d, J = 6.3, 1H); 2.02～1.89 (m, 2H), 1.69 (d, J = 9.0, 1H); 1.34～1.20 (m, 2H)。

【０４８７】

〔実施例332〕

N(3)-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例191について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。実施例326(400mg、0.87mmol)、THF(6ml)および$LiBH_4$(38mg、1.75mmol)から標題化合物(288mg、76%)を得た。M.P.：116～119℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.65 (q, J = 8.4, 1H); 7.49～7.41 (m, 1H); 7.40～7.32 (m, 2H); 7.08～6.96 (m, 4H); 5.24～5.18 (m, 1H), 3.96 (d, J = 5.1, 2H); 3.72 (br. s, 1H); 3.44 (br. s, 1H); 2.12～2.02 (m, 2H); 1.99～1.92 (m, 2H); 1.68 (d, J = 8.7, 1H); 1.28～1.20 (m, 2H)。

【０４８８】
〔実施例333〕
メチル-(2S)-2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジアザトリシクロ[5.2.1.0.^{2,6}]デカ-2(6),3-ジエン-3-イルカルボキサミド]-4-メチルペンタノエート
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(104μl、0.74mmol)、BOP試薬(159mg、0.37mmol)およびL-ロイシンメチルエステル塩酸塩(75mg、0.50mmol)から標題化合物(87mg、60%)をワックス状固体として得た。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.78～7.65 (m, 1H); 7.21～7.10 (m, 1H); 7.12～6.95 (m, 2H); 4.90～4.75 (m, 1H); 3.75 (s, 4H); 3.45 (br. s, 1H); 2.12～2.02 (m, 1H); 2.00～1.90 (m, 2H); 1.80～1.60 (m, 6H); 1.34～1.18 (m, 2H), 1.02～0.90 (m, 4H)。
【０４８９】
〔実施例334〕
N(3)-(アダマンタン-1イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体21(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(50μl、0.37mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)および1-アダマンチルアミン(78mg、0.51mmol)から標題化合物(88mg、60%)を得た。M.P.：146～148℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72～7.60 (m, 1H); 7.04～6.94 (m, 2H); 6.61 (br. s, 1H); 3.73 (br. s, 1H); 3.42 (br. s, 1H); 2.20～2.03 (m, 10H); 1.98～1.92 (m, 2H); 1.80～1.52 (m, 4H); 1.44～1.19 (m, 5H)。
【０４９０】
〔実施例335a〕
N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体32a(100mg、0.34mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(55μl、0.39mmol)、BOP試薬(162mg、0.36mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(44μl、0.41mmol)から標題化合物(85mg、71%)を油として得た。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.24～7.14 (m, 2H); 7.04 (t, J = 8.4, 2H); 6.67 (br. s, 1H); 5.18 (s, 2H); 3.64 (br. s, 1H); 3.03 (br. s, 1H); 1.98～1.65 (m, 3H), 1.55 (d, J = 8.7, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.18～1.08 (m, 1H); 0.86～0.74 (m, 1H)。
【０４９１】
〔実施例335b〕
N(3)-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体32b (50mg、0.17mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(30μl、0.19mmol)、BOP試薬(80mg、0.18mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(20μl、0.19mmol)から標題化合物(40mg、67%)を得た。M.P.：130～134℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.30～7.20 (m, 2H); 6.94 (t, J = 8.7, 2H); 5.80 (d, J = 14.7, 1H); 5.72 (br. s, 1H); 5.43 (d, J = 14.4, 1H); 3.40 (br. s, 1H); 3.29 (br. s, 1H), 1.98～1.88 (m, 3H); 1.68 (d, J = 8.4, 1H); 1.42 (s, 9H); 1.21 (d, J = 9.6, 2H)。
【０４９２】
〔実施例336a〕
N(3)-(tert-ブチル)-1-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体31a (100mg、0.35mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(55μl、0.39mmol)、BOP試薬(164mg、0.37mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(56μl、0.53mmol)から標題化合物(71mg、65%)を得た。^{1}H-

NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.16 (d, J = 8.1, 2H); 7.10 (d, J = 8.1, 2H); 6.69 (br. s, 1H); 5.17 (s, 2H); 3.63 (br. s, 1H); 2.99 (br. s, 1H); 2.34 (s, 3H), 1.94～1.78 (m, 2H); 1.72～1.64 (m, 1H); 1.53 (d, J = 8.7, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.18～1.08 (m, 1H); 0.90～0.78 (m, 1H)。

【０４９３】

〔実施例336b〕

N(3)-(tert-ブチル)-2-(4-メチルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド：

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体32b(68mg、0.24mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(38μl、0.26mmol)、BOP試薬(111mg、0.25mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(38μl、0.41mmol)から標題化合物(44mg、54%)を得た。M.P.：142～144℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.18 (d, J = 7.8, 2H); 7.07 (d, J = 7.8, 2H); 5.80 (d, J = 14.7, 1H); 5.71 (br. s, 1H); 5.41 (d, J = 14.7, 1H); 3.39 (br. s, 1H); 3.28 (br. s, 1H); 2.28 (s, 3H); 1.98～1.89 (m, 3H); 1.70～1.62 (m, 1H); 1.42 (s, 9H), 1.20 (d, J = 9.0, 2H)。

【０４９４】

〔実施例401〕

N(3)-フェニル-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体22(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.30mmol)、BOP試薬(127mg、0.29mmol)およびアニリン(28μl、0.30mmol)から標題化合物(85mg、71%)を得た。M.P.：112～115℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.64 (br. s, 1H); 7.67 (d, J = 7.8, 2H); 7.59 (br. s, 1H); 7.47～7.25 (m, 4H); 7.09 (t, J = 7.5, 1H); 3.29 (d, J = 3.6, 1H); 2.22～2.08 (m, 1H); 1.83 (br. t, J = 9.3, 1H); 1.43～1.20 (m, 2H); 0.93 (s, 6H); 0.85 (s, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3274 (s), 3251 (s), 2955 (m), 2928 (s), 2869 (m), 1663 (s), 1517 (s), 1546 (s), 1533 (m), 1596 (s), 1502 (s), 1474 (m), 1436 (s), 1388 (m), 1345 (m), 1323 (s), 1252 (m), 1220 (m), 1229 (m), 1129 (m), 1117 (m), 1102 (m), 1077 (m), 1062 (s), 1014 (m), 1001 (m)。MS (m/z)：440.3 ($[M+H]^+$)。

【０４９５】

〔実施例402〕

N(3)-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体22(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.30mmol)、BOP試薬(127mg、0.29mmol)および2-フルオロフェニルヒドラジン(49mg、0.30mmol)から標題化合物(85mg、83%)を得た。M.P.：72～80℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.54 (br. s, 1H); 7.60 (br. s, 1H); 7.42 (d, J = 8.4, 1H); 7.38 (d, J = 8.7, 1H); 7.14～6.95 (m, 3H); 6.87～6.78 (m, 1H); 3.21 (d, J = 3.3, 1H); 2.20～2.06 (m, 1H); 1.82 (br. t, J = 9.0, 1H); 1.41～1.18 (m, 2H); 0.93 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 0.82 (s, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3413 (m), 2912 (s), 2845 (m), 1667 (s), 1535 (s), 1497 (s), 1478 (s), 1352 (m), 1233 (m), 1219 (m), 1162 (m), 1103 (m), 1088 (m), 996 (m), 866 (w)。MS (m/z)：473.10 ($[M+H]^+$)。

【０４９６】

〔実施例403〕

N(3)-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体22(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(127mg、0.29mmol)および3,5-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(55mg、0.31mmol)から標題化合物(90mg、67%)を

得た。M.P.：145～148℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.78 (br. s, 1H); 7.60 (d, J = 1.8, 1H); 7.45～7.35 (m, 2H); 7.10～6.98 (m, 1H); 6.86～6.70 (m, 2H); 3.22 (d, J = 3.6, 1H); 2.20～2.05 (m, 1H); 1.88～1.80 (m, 1H); 1.40～1.20 (m, 2H); 0.93, 0.88, 0.82 (3s, 9H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3339 (m), 3269 (m), 2979 (m), 2961 (m), 1678 (s), 1508 (s), 1472 (m), 1211 (m), 1132 (m), 1102 (m), 959 (m), 844 (m)。MS (m/z)：491.10 ($[M+H]^+$)。

【０４９７】

〔実施例404〕

N(3)-[(3-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体22(100mg、0.27mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(43μl、0.31mmol)、BOP試薬(127mg、0.29mmol)および3-クロロ-2-ヒドラジノピリジン(45mg、0.31mmol)から標題化合物(75mg、56%)を得た。M.P.：142～145℃。^{1}H-NMR(δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：9.88 (br. s, 1H); 8.42 (br. s, 1H); 8.00 (d, J = 9.6, 2H); 7.30～7.55 (m, 3H); 6.75 (br. s, 1H); 3.05 (br. s, 1H); 2.09 (br. s, 1H); 1.80 (br. s, 1H); 1.40～1.05 (m, 2H); 0.88, 0.86, 0.80 (3s, 9H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3339 (m), 3269 (m), 2961 (m), 2979 (m), 1678 (s), 1508 (s), 1472 (m), 1437 (m), 1312 (m), 1211 (m), 1132 (m), 1102 (m), 959 (m), 844 (m)。MS (m/z)：490.00 ($[M+H]^+$)。

【０４９８】

〔実施例405〕

N(3)-(アダマンタン-1-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体23(120mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(60μl、0.43mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)および1-アダマンチルアミン(54mg、0.36mmol)から標題化合物(120mg、71%)を得た。M.P.：162～165℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.50～7.40 (m, 1H); 7.03～6.93 (m, 2H); 6.59 (s, 1H); 3.21 (d, J = 3.6, 1H); 2.13～2.07 (m, 9H); 1.84～1.63 (m, 7H); 1.37～1.24 (m, 3H); 0.97 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 0.77 (s, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3299 (m), 2958 (m), 2910 (s), 1652 (s), 1614 (m), 1605 (m), 1548 (s), 1524 (s), 1499 (s), 1454 (m), 1358 (m), 1324 (w), 1269 (m), 1224 (s), 1202 (m), 1143 (m), 1121 (w), 1017 (w), 981 (w), 945 (w), 847 (m)。MS (m/z)：466.2 ($[M+H]^+$)。

【０４９９】

〔実施例406〕

N(3)-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体23(120mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(120μl、0.86mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)および1S,2endo-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミン塩酸塩(68mg、0.36mmol)から標題化合物(95mg、57%)を得た。M.P.：171～173℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.56～7.45 (m, 1H), 7.05～6.90 (m, 2H); 6.89 (d, J = 9.0, 1H); 3.76 (d, J = 9.0, 1H); 3.22 (t, J = 3.9, 1H); 2.19～2.06 (m, 1H); 1.86～1.62 (m, 4H); 1.54～0.74 (m, 24H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3419 (m), 2954 (s), 2871 (s), 1672 (s), 1612 (m), 1542 (s), 1521 (s), 1493 (s), 1388 (m), 1328 (w), 1318 (w), 1220 (m), 1176 (w), 1117 (s), 1087 (m), 1018 (m), 962(m), 859 (m), 791(w)。MS (m/z)：468.3 ($[M+H]^+$)。

【０５００】

〔実施例407〕

N(3)-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体23(120mg、0.36mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(60μl、0.43mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)および2-フェニルプロプ-2-イルアミン(48mg、0.36mmol)から標題化合物(107mg、66%)を得た。M.P.：114～117℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.82～7.73 (m, 1H); 7.66～7.54 (m, 2H); 7.39 (d, J = 7.8, 2H); 7.35～7.26 (m, 3H); 7.22～7.15 (m, 1H); 2.95 (br. d, J = 2.7, 1H); 2.12～2.05 (m, 1H); 1.85～1.74 (m, 1H); 1.65 (d, J = 9.6, 2H); 1.30～0.95 (m, 1H); 0.90 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 0.71 (s, 3H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3390 (m), 2973 (m), 2931 (m), 2871 (m), 1605 (w), 1583 (w), 1542 (s), 1526(s), 1494 (s), 1446 (m), 1392 (w), 1378 (w), 1360 (w), 1319 (w), 1268 (m), 1108 (m), 928 (m), 870 (m), 766 (m)。MS (m/z)：450.0 ($[M+H]^+$)。

【０５０１】

〔実施例408〕

N(3)-tert-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体23(100mg、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(46μl、0.33mmol)、BOP試薬(139mg、0.31mmol)およびtert-ブチルアミン(32mg、0.45mmol)から標題化合物(90mg、77%)を得た。M.P.：150～154℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.53～7.43 (m, 1H); 7.03～6.95 (m, 2H); 6.71 (br. s, 1H); 3.22 (d, J = 3.9, 1H); 2.13～2.06 (m, 1H); 1.84～1.76 (m, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.32～1.24 (m, 2H); 0.97, 0.90, 0.78 (3s, 9H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3402 (s), 3070 (w), 2966 (s), 2873 (m), 1671 (s), 1613 (m), 1549 (m), 1500 (s), 1472 (w), 1448 (m), 1390 (m), 1364 (m), 1322 (m), 1268 (s), 1219 (m), 1139 (s), 1116 (m), 1090 (m), 1018 (m), 961 (m), 861 (m), 846 (m)。MS (m/z)：388.2 ($[M+H]^+$)。

【０５０２】

〔実施例409〕

メチル(2R)-2-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド]-2-フェニルエタノエート

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体23(300mg、0.90mmol)、DMF(4.0ml)、Et_3N(284μl、0.33mmol)、BOP試薬(418mg、0.94mmol)および(R)-(-)-2-フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩(272mg、1.35mmol)から標題化合物(290mg、67%)を得た。M.P.：107～109℃。^{1}H-NMR (δ ppm, DMSO-d_6, 300MHz)：8.42～8.36 (m, 1H); 7.78～7.72 (m, 1H); 7.63～7.56 (m, 1H); 7.44～7.28 (m, 6H); 5.64 (d, J = 7.5, 1H); 3.65, 3.64 (2s, 3H); 3.03 (br. s, 1H); 2.12～2.02 (m, 1H); 1.84～1.76 (m, 1H); 1.26～1.20 (m, 1H); 1.12～1.00 (m, 1H); 0.91, 0.88 (2s, 6H); 0.74, 0.70 (2s, 3H)。MS (m/z)：480.24($[M+H]^+$)。

【０５０３】

〔実施例410〕

N(3)-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例192について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。実施例409(170mg、034mmol)、THF(3ml)および$LiBH_4$ (15mg、0.68mmol)から標題化合物(120mg、75%)を得た。M.P.：68～70℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.52～7.42 (m, 1H); 7.40～7.30 (m, 6H); 7.04～6.94 (m, 2H); 5.26～5.16 (m, 1H), 4.04～3.94 (m, 2H); 3.20 (d, J = 3.6, 1H); 3.02 (br. s, 1H); 2.13～2.06 (m, 1H); 1.84～1.76 (m, 1H); 1.34～1.20 (m, 2H); 0.98, 0.91 (2s, 6H); 0.79, 0.76 (2s, 3H)。MS (m/z)：452.17($M+H^+$)。

【０５０４】

〔実施例411〕

(4S,7R)-N(3)-tert-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7,8,8-トリメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-メタノ-インダゾール-3-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体23(100m

g、0.30mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(45μl、0.33mmol)、BOP試薬(139mg、0.31mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(47μl、0.45mmol)から標題化合物(65mg、56%)を得た。M.P.：173～175℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.54～7.44 (m, 1H); 7.04～6.94 (m, 2H); 6.73 (br. s, 1H); 3.22 (d, J = 3.6, 1H); 2.13～2.06 (m, 1H); 1.85～1.76 (m, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.33～1.24 (m, 2H); 0.97, 0.90, 0.78 (3s, 9H)。

【０５０５】

〔実施例501〕

N(12)-ベンジル-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体24(90mg、0.23mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(36μl、0.26mmol)、BOP試薬(103mg、0.23mmol)およびベンジルアミン(25μl、0.23mmol)から標題化合物(40mg、33%)を得た。M.P.：164～166℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)： 7.60 (s, 1H); 7.40～7.22 (m, 8H); 7.20～7.00 (m, 4H); 5.06 (s, 1H); 4.60 (d, J = 6.3, 2H); 4.28 (s, 1H); 2.00～1.70 (m, 4H)。MS (m/z)： 474.0 ([M+H]$^+$)。

【０５０６】

〔実施例502〕

N(12)-ピペリジノ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体24(90mg、0.23mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(36μl、0.26mmol)、BOP試薬(105mg、0.24mmol)および1-アミノピペリジン(26μl、0.23mmol)から標題化合物(40mg、37%)を得た。M.P.：164～166℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)： 7.61 (s, 1H); 7.44～7.32 (m, 3H); 7.16～7.05 (m, 4H); 5.02 (s, 1H); 4.27 (s, 1H); 2.83 (br. s, 4H); 2.20～1.70 (m, 8H); 1.41 (br. s, 2H)。IR (cm^{-1}, KBr)： 2934 (s), 2854 (m), 1648 (s), 1551 (m), 1509 (s), 1488 (s), 1441 (s), 1381 (m), 1355 (m), 1342 (m), 1146 (m), 1097 (m), 1070 (m), 898 (m), 818 (w)。MS (m/z)： 467.0 ([M+H]$^+$)。

【０５０７】

〔実施例503〕

N(12)-ピペリジノ-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド塩酸塩

実施例502(250mg、0.53mmol)のエーテル(5ml)溶液をHCl(10ml)で飽和させたエーテルで処理し、室温で1時間維持し、沈殿した固体を濾過して標題化合物(200mg、74%)を得た。M.P.：100～110℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)： 7.61 (s, 1H); 7.58 (br. s, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.33 (d, J = 7.5, 1H); 7.15～7.00 (m, 3H); 5.03 (br. s, 1H); 4.27 (br. s, 1H); 2.86 (br. s, 4H); 1.80～1.70 (m, 8H); 1.43 (br. s, 2H)。

【０５０８】

〔実施例504〕

N(12)-[(N'-シクロヘキシル-N'-メチル)アミノ]-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体24(100mg、0.26mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(121mg、0.27mmol)およびN-シクロヘキシル-N-メチルヒドラジン(37mg、0.29mmol)から標題化合物(70mg、55%)を得た。M.P.：127～132℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)： 7.62 (s, 1H); 7.52 (br. s, 1H); 7.42～7.20 (m, 3H); 7.20～7.00 (m, 3H); 5.05 (s, 1H); 4.28 (s, 1H); 2.69 (s, 3H); 2.82～2.55 (m, 1H); 1.96 (br. s, 2H); 1.88～1.70 (m, 6H); 1.40～1.00 (m, 6H)。IR (cm^{-1}, KBr)： 3422 (s), 2930 (s), 2854 (s), 1667 (s), 1508 (s), 1474 (s), 1381 (m), 1354 (m), 1280 (m), 1248 (w), 1134 (m), 1118 (m), 1083 (m), 1012 (m), 815 (m)。MS (m/z)： 495.1 ([M+H]$^+$)。

【０５０９】
〔実施例505〕
N(12)-{N'-[(2,4-ジクロロフェニル)-N'-メチル]アミノ}-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体24(100mg、0.26mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.29mmol)、BOP試薬(120mg、0.27mmol)およびN-(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヒドラジン(88mg、0.46mmol)から標題化合物(80mg、55%)を得た。M.P.：220～223℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.82 (s, 1H); 7.61 (d, J = 1.2, 1H); 7.42～7.24 (m, 6 H); 7.15～7.05 (m, 3H); 4.94 (s, 1H); 4.28 (s, 1H); 3.33 (s, 3H); 1.79～1.69 (m, 4H)。IR (cm^{-1}, KBr)： 3376 (s), 3005 (w), 2964 (m), 2867 (m), 1682 (s), 1546 (m), 1500 s), 1471 (s), 1352 (m), 1271 (m), 1241 (m), 1116 (m), 1100 (m), 811 (m), 759 (m)。MS (m/z)556.9 ([M+H]$^+$)。
【０５１０】
〔実施例506〕
N(12)-(アダマンタン-1イル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体24(100mg、0.26mmol)、DMF(1ml)、Et_3N(40μl、0.28mmol)、BOP試薬(121mg、0.27mmol)および1-アダマンチルアミン(43mg、0.28mmol)から標題化合物(80mg、59%)を得た。M.P.：120～124℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60 (s, 1H); 7.46～7.31 (m, 3H); 7.20～6.99 (m, 3H); 6.59 (br. s 3H); 5.04(br. s, 1H); 4.26 (br. s, 1H); 2.12 (br. s, 9H); 1.90～1.54 (m, 10H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3396 (m), 2906 (s), 2849 (s), 1670 (s), 1548 (s), 1537 (s), 1508 (s), 1483 (s), 1457 (m), 1356 (m), 1279 (w), 1167 (m), 1072 (m), 818 (m)。MS (m/z)：540.2 (100,[M+Na]$^+$), 518.2 (25,[M+H]$^+$)。
【０５１１】
〔実施例507〕
N12-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2(7),3,5,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体24(100mg、0.26mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(40μl、0.28mmol)、BOP試薬(120mg、0.27mmol)および1S, 2endo-アミノ-1,3,3-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン(43mg、0.28mmol)から標題化合物(95mg、70%)を得た。M.P.：82～85℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.60 (br., s, 1H), 7.43～7.07 (m, 6H); 6.92 (d, J = 7.8, 1H); 5.04 (br. s, 1H); 4.29 (br. s, 1H); 3.77 (br. s, 1H); 1.92～1.58 (m, 8H); 1.42～0.76 (m, 12H)。
【０５１２】
〔実施例508〕
N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4,ジクロロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体24(100mg、0.26mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(41μl、0.28mmol)、BOP試薬(120mg、0.27mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(56mg、0.41mmol)から標題化合物(70mg、53%)を得た。M.P.：190℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.61 (br. s, 1H); 7.45～7.05 (m, 12H); 4.98 (br. s, 1H); 4.26 (br. s, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.77 (s, 3H); 1.75～1.58 (m, 4H)。
【０５１３】
〔実施例509〕
N12-(1-メチル-1-フェニルエチル)-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.2.0^{2,7}.0^{9,13}]ペンタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体25 (100mg、0.28mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(44μl、0.31mmol)、BOP試薬(131mg、0.29mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(58mg、0.42mmol)から標題化合物(78mg、58%)を得た。M.P.：175～178℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.64～7.54 (m, 1H); 7.43 (d, J = 7.5, 2H); 7.35～7.02 (m, 10H); 4.98 (br. s, 1H); 4.35 (br. s, 1H); 1.81, 1.77 (2s, 6H); 1.80～1.68 (m, 4H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3403 (s), 3077 (m), 2961 (m), 2973 (m), 1665 (s), 1609 (m), 1526 (s), 1493 (s), 1471 (m), 1446 (m), 1383 (w), 1361 (w), 1328 (w), 1269 (m), 1256 (m), 1160 (m), 1146 (m), 1095 (m), 846 (m), 758 (m), 699 (m)。MS (m/z)：470.2($[M+H]^+$)。

【０５１４】

〔実施例601〕

N(12)-ベンジル-16-(4-クロロフェニル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体26 (100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(49μl、0.35mmol)、BOP試薬(130mg、0.29mmol)およびα,α-ジメチルベンジルアミン(47mg、0.35mmol)から標題化合物(90mg、67%)を得た。M.P.：84～87℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.92～7.79 (m, 2H), 7.71～7.61 (m, 1H); 7.41～7.15 (m, 8H); 6.98～6.90 (m, 2H); 4.43 (br. s, 1H); 4.36 (s, 1H); 2.88 (d, J = 7.8, 1H); 2.70 (d, J = 7.5, 1H); 1.66,1.64 (2s, 6H); IR (cm^{-1}, KBr)：3404 (m), 2974 (w), 2933 (w), 2867 (w), 1679 (s), 1608 (w), 1522 (s), 1507 (m), 1447 (m), 1382 (w), 1362 (w), 1347 (w), 1270 (m), 1257 (m), 1209 (m), 1133 (m), 1029 (w), 1006 (w), 965 (m), 847 (m), 786 (w), 761(m)。MS (m/z)：456.2($[M+H]^+$); 338.1 (100)。

【０５１５】

〔実施例602〕

N(12)-ピペリジノ-16-(4-クロロフェニル)-10-(2,4-ジクロロフェニル)-15,17-ジオキソ-10,11,16-トリアザペンタシクロ[6.5.5.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$.$0^{14,18}$]オクタデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体26 (100mg、0.18mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(30μl、0.20mmol)、BOP試薬(85mg、0.19mmol)および1-アミノピペリジン(22μl、0.20mmol)から標題化合物(35mg、31%)を得た。M.P.：150℃。^{1}H-NMR(δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.66 (s, 1H); 7.60 (br. s, 1H); 7.46～7.40 (m, 3H); 7.26～7.17 (m, 5H); 6.44 (d, J = 8.4, 2H); 5.58 (d, J = 3.3, 1H); 4.81 (d, J = 3.3, 1H); 3.58 (dd, J =8.4, 3.3, 1H); 3.46 (dd, J = 8.1, 3.3, 1H); 2.89～1.20 (m, 10H)。IR (cm^{-1}, KBr)：MS (m/z)：646.2 ($[M+H]^+$)。

【０５１６】

〔実施例701〕

N12-ベンジル-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド

実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体27(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(49μl、0.35mmol)、BOP試薬(130mg、0.29mmol)およびベンジルアミン(32μl、0.29mmol)から標題化合物(90mg、71%)を得た。M.P.：65～67℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：8.70 (br. s, 1H); 7.85～7.75 (m, 1H); 7.65 (t, J = 9.0, 1H); 7.23～7.30 (m, 8H); 6.95 (br. d, J = 2.9, 2H); 4.39～4.47 (m, 4H); 2.89 (d, J = 7.5, 1H); 2.73 (d, J = 7.5, 1H)。IR (cm^{-1}, KBr)：3404 (m), 3063 (w), 2974 (w), 2933 (w), 2867 (w), 1679 (s), 1608 (w), 1522 (s), 1507 (s), 1447 (m), 1382 (w), 1362 (w), 1347 (w), 1270 (m), 1257 (m), 1209 (m), 1133 (m), 965 (m), 847 (w), 761 (m)。MS (m/z)：428.2$[M+H]^+$。

【０５１７】

〔実施例702〕
N(12)-tert-ブチル-10-(2,4-ジフルオロフェニル)-10,11-ジアザテトラシクロ[6.5.1.$0^{2,7}$.$0^{9,13}$]テトラデカ-2,4,6,9(13),11-ペンタエン-12-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体27(100mg、0.29mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(49μl、0.35mmol)、BOP試薬(143mg、0.32mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(31μl、0.29mmol)から標題化合物(91mg、78%)を得た。M.P.：59℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.72～7.62 (m, 1H); 7.41 (d, J = 5.7, 1H); 7.32～7.26 (m, 1H); 7.07～6.92 (m, 4H); 6.65 (br. s, 1H); 4.62 (br. s, 1H); 4.29 (br. s, 1H); 2.96 (d, J = 7.5, 1H); 2.82 (d, J = 7.5, 1H); 1.43 (s, 9H)。
【０５１８】
〔実施例801〕
N5-(tert-ブチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体28 (100mg、0.32mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.35mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン(34μl、0.32mmol)から標題化合物(96mg、81%)を得た。M.P.：105～108℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.62～7.54 (m, 1H); 7.08～6.99 (m, 2H); 6.82 (br. s, 1H); 3.83 (br. s, 1H); 3.11 (br. s, 1H); 1.75 (d, J = 6.6, 4H); 1.52～1.26 (m, 4H); 1.47 (s, 9H)。
【０５１９】
〔実施例802〕
N(5)-(tert-ペンチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジアザトリシクロ[5.2.2.$0^{2,6}$]ウンデカ-2(6),4-ジエン-5-カルボキサミド
実施例101について記載したものと同様の手順で標題化合物を合成した。中間体28(100mg、0.32mmol)、DMF(1.0ml)、Et_3N(54μl、0.39mmol)、BOP試薬(159mg、0.36mmol)およびtert-アミルアミン(38μl、0.32mmol)から標題化合物(81mg、66%)を得た。M.P.：102～105℃。^{1}H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300MHz)：7.66～7.54 (m, 1H); 7.10～6.96 (m, 2H); 6.74 (br. s, 1H); 3.82 (br. s, 1H); 3.13 (br. s, 1H); 1.89～1.70 (m, 6H); 1.42 (s, 6H); 1.48～1.43 (m, 2H); 1.30～1.20 (m, 2H); 0.92 (t, J = 7.2, 3H)。MS (m/z)：374.1 ($[M+H]^+$)。
【０５２０】
〔プロトコル〕
I. 脳膜を用いたラットCB1受容体結合のインビトロプロトコル
本アッセイにおいては、[^{3}H]SR141716A (5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N-(1-ピペリジル)ピラゾール-3-カルボキサミド)を、CB1受容体に親和性を有する非標識リガンドによって置換されうるラット脳膜製剤中に存在するCB1受容体に結合させるために使用した。
【０５２１】
アッセイを、Thomas et al., 1998 (JPET 285： 285-292)の修正法に従って実施した。全反応混合物(250ml)は、Tris-BSA緩衝液(1.5% BSAを含む50mM Tris、pH7.4)または非標識SR141716A (1 mM)または試験サンプル(1mM)、[^{3}H] SR141716A (2nM)および100mgのラット脳膜を含んでいた。非特異的結合を、1mMのSR141716Aによって定義した。このアッセイ混合物を、37℃で1時間インキュベートした。この反応を、次いで、真空下の、Whatman GF/B-96マイクロフィルタープレートを用いた急速ろ過によって停止した。シンチレーションカクテルを添加し、放射能計数を、Topcountベータシンチレーションカウンターを用いて測定した。
【０５２２】
標準および試験サンプルを、エタノールまたはDMSOのいずれかを1%の最終濃度で含むアッセイ緩衝液で希釈した。
【０５２３】

試験リガンドによる置換百分率(%)を、特異的結合値を比較することによって計算した。本アッセイの結果を下記の表IIに示した。

【０５２４】

II. hCB1-CHO膜を用いたインビトロアッセイのプロトコル

本アッセイにおいては、[^{3}H]-CP-55,940 ((-)-3-[2-ヒドロキシル-4-(1,1-ジメチルヘプチル)-フェニル]-4-[3-ヒドロキシプロピル]シクロヘキサン-1-オール)を、CB1受容体への親和性を有する非標識リガンドによって置換されうるCHO細胞(hCB1-CHO細胞株を組織内で産生した)からの膜上に発現したヒトCB1受容体、に結合する放射性リガンドとして用いた。

【０５２５】

アッセイを、Ross et al.,1999 (Br. J. Pharmacol. 128, 735-743)の修正法に従って実施した。反応物を、200μlの全体積で、PEI (ポリ(エチレンイミン))(0.2 %)でプレコートしたMillipore GFB(Glass Fibre-B)フィルタープレート中に用意した。試験化合物の1mM原液をDMSO中に調製し、300nMの最終濃度で試験した。非特異的結合を、0.5 μM CP-55,940によって測定した。全反応混合物は、Tris-BSA緩衝液(0.1 % BSAを含む、50mM Tris、5mM $MgCl_2$、1mM EDTA、pH7.4)、非標識CP-55,940 (0.5 μM)、または試験サンプル, [^{3}H]-CP-55, 940 (0.75 nM)、および50μgのヒトCB1受容体製剤を含有した。(試験化合物を含むまたは含まない)アッセイ混合物を37℃で1時間インキュベートした。反応を、真空下での急速ろ過によって停止させ、フィルター上の放射能を液体シンチレーション計数によって測定した。アッセイの結果を下記の表IIに示す。

【０５２６】

III. 脾臓膜を用いたラットCB2受容体結合のインビトロプロトコル

本アッセイにおいては、[^{3}H]CP55,940を、CB2受容体に親和性を有する非標識リガンドによって置換できるラット脾臓膜製剤に存在するCB2受容体、に結合するために使用した。

【０５２７】

アッセイを、Rinaldi-Carmona et al., 1998 (JPET 284： 644-650)の修正法に従って実施した。全反応混合物(250 ml)は、Tris-BSA緩衝液(1.5 % BSAを含む50 mM Tris、pH7.4)または非標識SR144528 (N-[(1S)-エンド-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-(4-メチル-ベンジル)-ピラゾール-3-カルボキサミド])(1 mM)または試験サンプル(300nM)、[^{3}H]CP55,940 (1 nM)、および100mgのラット脳膜を含んでいた。非特異的結合を、1mMのSR144528によって定義した。アッセイ混合物を、37℃で1時間インキュベートした。反応を、次いで、真空下でのWhatman GF/B-96マイクロフィルタープレートを用いた急速ろ過によって停止させた。シンチレーションカクテルを添加し、放射能計数を、Topcountベータシンチレーションカウンターを用いて測定した。

【０５２８】

標準および試験サンプルを、エタノールまたはDMSOのいずれかを1%の最終濃度で含むアッセイ緩衝液で希釈した。

【０５２９】

試験リガンドによる置換百分率(%)を、特異的結合値を比較することによって計算した。本アッセイの結果を下記の表IIに示す。

【０５３０】

IV. hCB2-CHO膜を用いたインビトロアッセイのプロトコル

本アッセイにおいては、[^{3}H]-CP-55,940を、CB2受容体に親和性を有する非標識リガンドによって置換できる、CHO細胞(hCB2-CHO細胞株を組織内で産生した)からの膜上に発現したヒトCB2受容体、に結合する放射性リガンドとして使用した。

【０５３１】

アッセイを、Ross et al.,1999 (Br. J. Pharmacol. 128, 735-743)の修正法に従って実施した。反応物を、200μlの全体積で、PEI (0.2 %)でプレコートしたMillipore GFBフ

ィルタープレート中に用意した。試験化合物の1mM原液をDMSO中で調製し、300nMの最終濃度で試験した。非特異的結合を、0.5 μM CP-55,940によって測定した。全反応混合物は、Tris-BSA緩衝液(0.1 % BSAを含む、50mM Tris、5mM $MgCl_2$、1mM EDTA、pH7.4)、非標識CP-55,940 (0.5 μM)または試験サンプル、[^{3}H]-CP-55,940 (0.75 nM)および25～50μgのヒトCB2受容体製剤を含んでいた。(試験化合物を含むまたは含まない)アッセイ混合物を30℃で1時間インキュベートした。反応を、真空下での急速ろ過によって停止させ、フィルター上の放射能を液体シンチレーション計数によって測定した。

【０５３２】

試験リガンドによる置換百分率(%)を、特異的結合値を比較することによって計算した。本アッセイの結果を下記の表IIに示す。

【０５３３】

V. 神経障害性痛覚過敏モデル-部分的坐骨神経結紮(Seltzerのモデル)

本プロトコルを、0.01、0.1、0.3、および1mg/kg(I.P.)の実施例294の化合物、ならびに100mg/kg (I.P.)のガバペンチンを用いて、神経障害性痛覚過敏の軽減における、実施例294の化合物の能力を評価するために実施した。Seltzer法は、同様に、一般的に、Seltzer et al., Pain 1990, 43：205-18に記載されている。

【０５３４】

1. ラットを、ケタミン/キシラジン(40/5mg/kg/ml、i.p.)を用いて麻酔した。麻酔導入後、左大腿を剃り消毒した。
2. 左坐骨神経を、大腿の中央部において小切開により露出した。
3. 神経を支持筋肉組織から引き離した。
4. 神経の太さの半分を、総坐骨神経の分岐の直後を、7.0絹縫合糸を用いてきつく結紮した。
5. 創傷を、筋肉および皮膚縫合によって閉じ、ポビドンを塗布した。
6. 動物を、結紮後12から15日間回復させた。
7. 機械的痛覚過敏を、足圧力法(paw pressure technique)(Ugo Basile Analgesymeter, Cat. No. 37215, Comerio, Italy)を用いて、ラット神経障害性疼痛のモデルにおいて試験した。
8. 足撤退閾値を、同側および対側後足の両方について、薬物または媒体投与の前(投薬前)と0.5および1時間後(投薬後)に記録した。
9. カットオフを、150g圧力に設定し、エンドポイントを足退却または発声とした。

【０５３５】

〔データ分析〕

退却潜時閾値(threshold withdrawal latency)(実験未使用、投薬前および投薬後)は、平均値±SEMとして表される。Walker KM, Urban LA, Medhurst SJ, Patel S, Panesar M, Fox AJ and Mcintyre P., "The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain", J. Pharmacol. Expt. Ther. 304： 56-62, 2003を参照されたい。神経障害性の機械的痛覚過敏の逆転割合(percent reversal)を、次の公式に従って、撤退潜時閾値から計算した。

逆転(%)=（同側の投薬後-同側の投薬前／対側の投薬前-同側の投薬前）×100%

【０５３６】

データ統計分析を、一元配置分散分析(one-way ANOVA)および続いてのGraphPad Prismソフトウエアを用いる事後Tukey's testによって、逆転割合値について実施した。

【０５３７】

結果を図1に示す。実施例294の化合物の1mg/kgは、本モデルにおいて神経障害性痛覚過敏を有意に反転させた。

【０５３８】

VI. 坐骨神経への慢性結紮損傷(CCI)モデル(CCIモデル)

本プロトコルを、0.1mg/kg(p.o.)の実施例294の化合物、および100mg/kg (i.p.)のガバペンチンを用いて、神経障害性痛覚過敏症の軽減における実施例294の化合物の能力を評

価するために実施した。本方法は、同様に、一般的に、Miletic G and Miletic V, "Long-term changes in sciatic-evoked A-fiber dorsal horn field potentials accompany loose ligation of the sciatic nerve in rats," Pain 84：353-359, 2000に記載されている。

1．ラットを、ケタミン/キシラジン(40/5mg/kg、i.p.)を用いて麻酔した。麻酔導入後、左大腿を剃り消毒した。

2．左坐骨神経を、大腿の中央部において小切開により露出した。

3．神経を支持筋肉組織から引き離した。

4．Ethicon 4-0クロミック縫合糸(Johnson & Johnson)の4つのゆるい結紮を、1mm間隔で総坐骨神経の分岐後の神経の周りに置いた。

5．創傷を、筋肉および皮膚縫合によって閉じ、ポビドンを塗布した。

6．動物を、結紮の7日後に実験に使用した。

7．機械的痛覚過敏を、足圧力法(Ugo Basile Analgesymeter, Cat. No. 37215, Comerio, Italy)を用いて、ラット神経障害性疼痛のモデルにおいて試験した。

8．足撤退閾値を、同側および対側後足の両方について、薬物または媒体投与の前(投薬前)と0.5および1時間後(投薬後)に記録した。

9．カットオフを、150g圧力に設定し、エンドポイントを足退却または発声とした。

データ分析を、プロトコルVに記載のように実施した。結果を図2に示す。

【０５３９】

VII．マウスにおけるテイルフリック(Tail-Flick)鎮痛試験

テイルフリック潜時(基礎の)を、媒体、WIN 55212-2 (CB1受容体アゴニスト)(3mg/kg i.p.)または実施例294 (0.3、1、もしくは3mg/kg i.p.)を処置した実験未使用のマウスで、湯浴(Julabo, Germany)を用いて55℃で測定した。Murielle R., Barth F., Congy C., Martinez S., Oustric D., Perio A., Poncelet M., Maruani J., Arnone M., Finance O., Soubrie P., and Le'Fur G., "SR147778 (5-(4-Bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-N-(1-piperidinyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide), a New Potent and Selective Antagonist of the CB1 Cannabinoid Receptor：Biochemical and Pharmacological Characterization," J. Pharmacol. Exp. Ther., 310： 905-914, 2004を参照されたい。マウスに、媒体、標準または試験薬物の腹腔内(i.p.)注射を行った。投薬後1、3、6、12、および18時間におけるテイルフリック潜時(反応)を測定することによって、無痛覚を評価した。カットオフ潜時を、10秒に設定し、エンドポイントを、尾のテイルフリック反応とした。

【０５４０】

〔データ分析〕

テイルフリック潜時(基礎および反応)値を、平均 ±SEMとして表した。最大の無痛覚(%MPE)を、次の公式に従って計算した。

最大可能な無痛覚効果(%)=((反応潜時-基礎潜時)／(カットオフ潜時-基礎潜時))×100

【０５４１】

データ分析を、一元配置分散分析およびそれに続いての事後Tukey's testによってパーセントMPE値について実施した。結果を図3に示す。

【０５４２】

VIII．GTPγS結合アッセイ(ラット小脳膜におけるCB1機能分析)のプロトコル

このGTPγS結合アッセイにおいては、全体、基礎、および非特異的結合を測定した。Griffin G., Atkinson P.J., Showalter V.M., Martin B.R. and Abood M.E., "Evaluation of cannabinoid receptor agonists and antagonists using the Guanosine-5'-O-(3-(^{35}S)thio)-triphosphate binding assay in rat cerebellar membranes," J Pharmacol Exp Ther 285： 553-560, 1998を参照されたい。放射性リガンドの0.2nM濃度において、全体結合用の3ウエル、基礎結合用の3ウエル、および非特異的結合用の3ウエルを使用した。基礎結合を、50μM GDP (グアノシン二リン酸)によって定義し、非特異的結合を、10μ

M非標識GTPγSによって定義した。10μgラット小脳膜、50μMのGDP、 WIN-55212-2または試験化合物(1μMもしくは300nM)、10μM非標識GTPγS、および0.2nMの[^{35}S]GTPγSを、96ウエルプレート中に添加し、反応混合物の最終体積を、GTPγS緩衝液(50mM Tris、3mM無水$MgCl_2$、0.2mM EGTAおよび100mM NaCl pH 7.4)を用いて200μlにした。プレートを30℃で1時間インキュベートした。次いで、反応を、Whatman GF/B-96マイクロフィルタープレートを用いたろ過によって止めた。Tris-HClを用いて3回洗浄した。脳膜に結合した放射能を、フィルターディスク上に保持し、これにシンチレーション液を添加した(Microscint PS)。次いで、Beta Liquidシンチレーションカウンター(Packard Instruments, IL, USA)を使用して、プレートを放射能計数について読んだ。

【０５４３】

ラット小脳膜は次の通り調製した。

1．ラットを犠牲にし、全脳を取り出し、できるだけ速く小脳を分離して氷上に保つ。
2．小脳の重量を測定し、30mlの均質化緩衝液(1mM EDTAおよび5%ショ糖を含む50mM Tris-HCL、pH 7.5)中で、低温状態でホモジナイザーを用いてホモジナイズする。
3．ホモジナイズした小脳を、18000rpm (38000 g)で、15分間、4℃で遠心分離する。
4．沈殿物を、1mM EDTAを含む5mlの50mM Tris-HCL中に再懸濁し、氷上に30分間保つ。
5．均一な懸濁を確実にするために、この膜をインスリン用注射筒に通す。
6．この膜を、18000rpmで、4℃で20分間遠心分離する。
7．この沈殿物を、3mlのGTPγS緩衝液中で再構成し、タンパク質をBCAアッセイによって判断し、タンパク質の1000μgのアリコートでこの膜を貯蔵する。

【０５４４】

〔CB1アゴニストおよびアンタゴニスト活性スクリーニングアッセイ〕

試験化合物を、1μMまたは300nMの最終濃度で、1μMのWIN 55,212-2の不在下および存在下で、GTPγS結合アッセイに記載したものと同じ方法でスクリーニングした。

【０５４５】

あるアゴニストは、GTPγS結合を基礎以上に活性化させる。

【０５４６】

あるアゴニストは、WIN-55212-2(CB1アゴニスト)を阻害し、基礎結合を著しく改変することなくGTPγS結合の活性化を誘発する。

【０５４７】

あるインバースアゴニストは、基礎GTPγS結合を減少させ、かつ/またはアゴニスト(WIN-55212-2)により誘発された刺激作用の100%を超える阻害を生ずる。

【０５４８】

ある部分アゴニストは、通常、基礎を上回る部分的な活性化のみを生じ、同様に、GTPγS結合のアゴニスト(WIN-55212-2)により誘発された活性化を阻害する。

【０５４９】

〔データ分析〕

1μM WIN 55,212-2の不在下または存在下での、1μMまたは300nM濃度の各試験化合物による、GTPγS結合の活性化パーセントを、それを基礎の特異的結合(基礎結合 － 非特異的結合)値と比較することによって計算した。

【０５５０】

結果を下記の表IIIに示す。

【０５５１】

IX．CB1およびCB2受容体に対するアゴニストおよびアンタゴニスト活性測定のためのアッセイ

1．CHO細胞に発現したCB1/CB2受容体のアンタゴニズム

h-CB1/CHOまたはh-CB2/CHO細胞を、10% FBS (Hyclone)、1% ペニシリン-ストレプトマイシン溶液および400μg/mlのG418 (Sigma)を用いたHAM's F12 DMEM培地(Sigma)中で培養した。96ウエルプレートに1ウエル当たり5000細胞を播種し、24時間37℃で、5% CO_2中でインキュベートした。アッセイの当日に、0.1% 脂肪酸不含(FAF)BSA (Sigma)を含む温か

いKrebs緩衝液で細胞を洗浄し、1mM IBMXを含む同じ緩衝液中に再懸濁した。FAFBSA + IBMX + Krebs緩衝液中に希釈した、試験アンタゴニストまたは対照化合物(CB1用のAM 251 (1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-N-(1-ピペリジル)ピラゾール-3-カルボキサミド)およびCB2用のSR 144528)を、細胞に添加し、10分間室温でインキュベートした。CP 55,940 (CB1試験用の30nMの最終濃度およびCB2試験用の10nMの最終濃度)を、細胞に添加し、続いてフォルスコリン(10μM最終濃度)を添加し、30分間室温でインキュベートした。インキュベーションの最後に、細胞を、cAMP測定キット(estimation kit)からの溶解試薬を用いて溶解し、cAMPを、製造者の使用説明書(DiscoveRX)に記載された化学発光法によって定量した。EC_{50}値を、PRISMソフトウエアを使用する非線形回帰分析によって、用量反応曲線から計算した。

【０５５２】

2. CHO細胞に発現したCB1/CB2受容体のアゴニズム

h-CB1/CHOまたはCB2/CHO細胞を、10% FBS (Hyclone)、1%ペニシリン-ストレプトマイシン溶液および400μg/mlのG418(Sigma)を含むHAM's F12 DMEM培地(Sigma)中で培養した。96ウエルプレートの1ウエル当たり96ウエルプレートの1ウエル当たり5000細胞を播種し、24時間37℃で、5% CO_2中でインキュベートした。アッセイの当日に、0.1%脂肪酸を含まない(FAF)BSA (Sigma)を含む温かいKrebs緩衝液で細胞を洗浄し、1mM IBMXを含む同じ緩衝液中に再懸濁した。FFB+IBMX+ Krebs緩衝液中に希釈した、試験化合物または対照化合物としてのCP 55,940 (CB1試験用の30nMの最終濃度およびCB2試験用の10nMの最終濃度)を、細胞に添加し、続いてホルスコリン(10uMの最終濃度)を添加し、30分間室温でインキュベートした。インキュベーションの最後に、細胞を、cAMP測定キットからの溶解試薬を用いて溶解し、cAMPを、製造者の使用説明書(DiscoveRX)に記載された化学発光法によって定量した。EC_{50}値を、PRISMソフトウエアを使用した非線形回帰分析によって用量反応曲線から計算した。

結果を下記の表IVに示す。

【０５５３】

【表６Ａ】

表 II

実施例 No.	置換%			
	プロトコル I	プロトコル II	プロトコル III	プロトコル IV
101	28.8	5.75	--	0
102	27.3	18.56	--	0.74
103	22.2	0	--	6.99
104	--	5.41	--	20.24
105	--	15.03	--	22.35
106	78.6	15.07	--	75.06
107	97.4	82.49@1	--	--

【表６Ｂ】

108	82.5	23.19	--	37.15
109	--	8.36	--	63.05
110	--	37.69	--	60.7
111	110.6	32.19	--	--
112	59.9	25.76	--	--
113	55.9	27.70	--	17.02
114	--	25.27	--	31.67
115	--	39.62	--	--
116	24.9	1.85	--	--
117	--	80.08	59.8	--
118	--	45.43	--	61.23
119	--	89.21	85.2	--
120	30.4	15.43	--	9.18
121	65.4	3.01	--	29.8
122*	66.4	80.08	--	--
123	89.0	--	--	47.63
124	80.1	66.41	--	--
125	52.7	22.07	--	5.04
126	118.0	--	--	--
127	85.3	--	--	--
128	83	37.28	--	--
129	65.2	19.78	--	62.85
130	60.6	12.32	--	--
131	85.2	22.78	--	10.84
132	64.5	16.09	--	3.94
133	59.7	65.9@1	--	--
134	89.6	63.68	--	--
135	20.5	10.05	--	6.48
136	31.3	1.01	--	15.44
137	76.7	50.75	--	--
138	--	79.4	--	67.99
139	62.4	--	--	--
140	50.4	57.85	--	15.79
141	17	--	--	--
142	25	--	--	9.86
143	102.2	81.7	--	--
144	--	40.13	---	69.24
145	--	54.01	--	75.88
146	--	60.51	--	68.16
147	--	39.9	--	37.14
148	--	75.56	--	79.21
149	--	82.67	--	--
150	--	78.72	--	--
151	--	92.43	--	69.16
152	--	84.24	--	60.26
153	--	96.92	--	99.46
154	--	96.1	--	70.19
155	--	96.65	--	72.38

【表６Ｃ】

156	--	86.37	--	89.29
157	--	84.84	--	88.5
158	--	70.12	--	95.4
158a	--	--	--	94.62
159	--	81.31	--	97.65
160	10.0	7.32	--	20.75
161	27.9	22.54	--	39.35
162	38.9	9.52	--	33.8
163	--	17.3	--	14.46
164	8.2	19.15	--	13.15
165	14.2	6.64	--	45.27
166	--	8.7@1	--	18.16
167	61.3	44.72	--	24.59
168	37	11.47	--	--
169	19	29.65	--	--
170	40.0	29.49	--	27.16
171	0	19.37	--	0.56
172	59.2	--	--	25.11
173	67.1	--	--	--
174	76.4	21.69	--	22.53
175	66	25.7	--	18.48
176	65.6	39.34	--	30.48
177	75.6	--	--	15.26
178	47	--	--	6.04
179	48	30.88	--	18.21
180	40.6	28.65	--	13.19
181	16.4	--	--	--
182	39.9	19.35	--	12.78
183	45.9	17.24	--	18.23
184	41	3.24	--	8.76
185	--	51.98	--	60.66
186	17.2	16.13	--	59.06
187	6.0	15.66	--	0.7
188	19.5	12.5	--	36.01
189a	7	21.2	--	0.81
189b	3	24.03	--	2.56
190a	--	--	--	0
190b	--	100	--	96.07
191	--	78.71	--	62.18
192	--	--	--	19.12
201	9.0	24.91	--	19.79
202	28.2	16.53	--	70.13
203	-10.4	56.51	--	--
204	-10.3	23.84	--	10.53
205	-12.7	22.27	--	15.93
206	27.4	15.15	--	71.87
207	-1.2	9.39	--	--
208	-1.2	--	--	0

【表６Ｄ】

209	23.5	30.35	--	50.52
210	12.6	11.58	--	17.69
211	27.6	19.47	--	80.4
212	68.4	72.25	--	--
213	48.5	17.57	--	71.8
214	10.1	9.01	--	41.3
215	--	1.38	--	--
216	32.2	34.03	--	20.74
217	20.5	38.55	--	10.74
218	29.9	44.41	--	--
219	33.7	59.57	--	--
220	29.5	17.92	--	25.29
221	68.6	0	--	75.66
222	39.4	--	--	15.72
223	52.1	21.5	--	59.5
224	81.6	42.62	--	--
225	31.1	46.8	--	--
226	38.4	72.08	--	--
227	25.3	3.51	--	--
228	16.1	0	--	9.4
229	47.1	0.01	--	24.6
230	87.2	72.54@ 1μm	--	--
231	31.9	30.79	--	--
232	49.7	1.15	--	13.76
233	73.2	10.79	--	46.22
234	36.3	3.33	--	10.64
235	46.8	80.94	--	--
236	75.5	55.25	--	--
237	65.6	80.77	--	--
238	73.9	24.52	--	--
239	23.5	8.09	--	77.12
240	1.5	0	--	7.98
241	92.5	87.5	--	--
242	--	84.89	--	--
243	23.5	1.74	--	--
244	--	1.7	--	88.35
245	--	30.82	--	84.79
246	46.0	--	--	30.44
247	--	22.75	--	79.12
248	--	40.11	--	--
249	47.7	--	--	--
250	27.1	6.46	--	27.93
251	42.3	20.93	--	60.18
252	99.8	74.52	--	--
253	63.0	43.16	--	--
254	9.1	--	--	--
255	23.9	--	--	--
256	63.3	7.71	--	--

【表６Ｅ】

257	73.5	30.69	--	83.94
258	--	61.78	--	--
259	18.3	2.72	--	33.33
260	84.4	30.22	--	80.22
261	--	34.15	--	--
262	-1.6	21.54	--	32.58
263	69.1	26.73	--	79.04
264	85.6	60.85@ 1 μm	--	--
265	31.6	25.85	--	70.16
266	34.5	23.00	--	61.98
267	90.0	60.43	--	--
268	41.0	74.52	--	--
269	47.7	57.25	--	--
270	-14.6	18.04	--	8.62
271	11.7	17.7	--	45.96
272	-4.5	13.99	--	18.37
273	-5.9	8.94	--	26.25
274	25.7	7.83	--	35.42
275	38.8	7.02	--	72.28
276	25.3	3.97	--	14.11
277	-12.8	5.41	--	22.13
278	--	26.86	--	--
279	62.0	44.84	--	--
280	33.0	40.37	--	--
281	--	--	--	97.11
282	--	--	--	92.31
283	--	58.84	--	94.79
284	13.7	25.15	--	0.9
285	61.9	53.9@1μm	--	--
286	--	32.35	--	--
287	--	36.8	--	--
288	--	1.05	--	60.78
289	71.3	40.2	--	--
290	80.3	70.03	--	--
291	--	64.44	--	--
292	--	69.79	--	--
293	--	51.88	--	--
294	110.7	78.08	--	--
295	--	93	--	100
296	--	94.62	--	95.88
297	--	71.92	--	70.29
298	--	28.07	--	11.25
299	--	86.48	--	77.61
300	--	54.93	--	90.14
301	--	82.54	--	82.09
302	--	2.43	--	71.77
303	--	9.41	--	89.67

【表６Ｆ】

304	--	--	--	--
305	--	--	--	--
306	--	3.56	--	62.9
307	--	26.11	--	70.32
308	--	91.26	--	86.58
309	--	92.57	--	98.49
310	--	96.75	--	94.25
311	--	69.58	--	94.38
312	--	10.97	--	4.47
313	--	65.99	--	98.17
314	--	23.25	--	64.87
315	--	36.78	--	64.23
316	--	13.83	--	66.65
317	--	--	--	16.92
318	--	--	--	30.99
319	--	88.02	--	86.68
320	--	39.42	--	67.77
321	--	11.78	--	92.91
322	--	16.74	--	43.44
323	--	4.25	--	82.49
324	--	7.23	--	88.53
325	--	50.42	--	99.64
326	--	73.99	--	99.18
327	--	70.23	--	99.99
328	--	2.00	--	64.39
329	--	11.58	--	88.50
330	--	--	--	64.88
331	--	--	--	75.26
332	--	--	--	70.06
333	--	--	--	100.00
334	--	--	--	100.00
335a	--	--	--	96.49
335b	--	--	--	8.70
336b	--	--	--	26.46
401	--	12.04	--	--
402	--	16.52	--	2.66
403	--	26.52	--	13.35
404	--	24.34	--	23.79
405	--	63.21	--	87.87
406	--	72.49	--	94.3
407	--	87.28	--	88.44
408	--	24.93	--	61.92
409	--	85.98	--	65.34
410	--	--	--	15.5
411	--	--	--	49.68
501	82.5	70.15	--	--
502	81.3	52.76	--	--
503	81.2	56.25	--	--

【表６Ｇ】

504	79.7	62.9	--	--
505	90.6	77.51	--	--
506	--	0	--	52.4
507	--	76.33	--	91.7
508	--	95.97	--	67.67
509	--	93.35	--	67.18
601	2.8	--	--	0.99
602	4.1	--	--	16.4
701	--	46.7	--	28.34
702	--	--	--	33.00
802	--	81.33	--	100.00

【０５５４】

【表７Ａ】

表 III

プロトコル VIII		
実施例 No.	本来の活性化%	WIN-55212-2 により誘発された活性化の阻害%
106	-10.0 %	65.3 %
107	4.0 %	71.5 %
111	6.1 %	101.1 %
121	16.0 %	81.3 %
122	1.2 %	59.3 %
123	13.5 %	99.1 %
126	-7.9 %	104.1 %
127	18.0 %	100.2 %
131	-1.7 %	86.0 %
132	7.2 %	89.2 %
137	13.0 %	76.0 %
139	-8.5 %	109.1 %
140	24.9 %	71.9 %
143	43.1 %	45.0 %
170	17.5 %	80.3 %
172	-18.3 %	115.3 %
173	1.3 %	99.5 %
174	-20.8 %	75.5 %
177	9.7 %	109.1 %
178	-0.7 %	88.0 %
179	7.8 %	89.7 %
180	10.0 %	87.9 %
183	13.0 %	72.5 %
184	9.5 %	75.9 %
212	-13.8 %	97.4 %
221	-16.7 %	95.7 %
224	5.0 %	78.1 %
230	42.4 %	99.4 %
233	-16.3 %	79.5%
236	8.0 %	83.0 %

【表７Ｂ】

237	7.1 %	74.7 %
238	0.4 %	59.1 %
246	0.7 %	98.9 %
256	-21.5 %	69.7 %
257	-5.1 %	48.3 %
260	38.0 %	78.8 %
264	-0.1 %	94.5 %
268	29.1 %	55.3 %
269	6.0 %	91.4 %
290	3.8 %	35.3 %
501	53.7 %	40.1 %
502	1.8 %	91.1 %
503	1.5 %	92.0 %
505	15.6 %	94.4 %
上記実施例は 1μM で試験した		
117	4.4 %	55.7 %
119	46.0 %	38.9 %
134	-6.0 %	58.1 %
162	-29.2 %	72.0 %
241	54.7 %	32.9 %
242	33.4 %	22.9 %
252	48.2	58.8
253	-9.3 %	79.9 %
267	12.3 %	43.6 %
294	102.8%	9.8 %
上記実施例は 300nM で試験した		

【０５５５】

【表８Ａ】

表IV

実施例 No.	機能アッセイデータ			
	hCB1		hCB2	
	アゴニズム	アンタゴニズム	アゴニズム	アンタゴニズム
106	NT		0%	50.90%
109	NT		10uMで61.64%	NT
117	18.87 nM -IC_{50}	14.91%	NT	
119	38.33 nM-IC_{50}	10uMで18.42%	NT	
122*	NT	10uMで40.66%	NT	
134	10uMで75.61%	10uMで17.53%	NT	
140	10uMで48.88%	10uMで19.31%	NT	
149	10uMで79.86%	10uMで15.98%	NT	
150	10uMで61.1%	10uMで42.93%	NT	
186	10uMで29.4%	10uMで0%	8.51nM IC_{50}	10uMで21%
202	10uMで0%	10uMで0%	16.79	0
206	NT	NT	10.52 nM IC_{50}	10uMで15.96%
211	10uMで16.87	10uMで0%	40.65 nM IC_{50}	10uMで20.33%
212	NT	10uMで39.13%	NT	
213	10uMで0%	10uMで0%	12.67 nM IC_{50}	10uMで22.05%
219	NT	10uMで33.4%	NT	
221	10uMで0%	10uMで0%	36.43 nM IC_{50}	10uMで30.07%
223	NT	10uMで0%	1.49 nM IC_{50}	10uMで24.37%
226	NT	10uMで71.03%	NT	
235	NT	10uMで59.85%	NT	
238	NT		10uMで55.05%	10uMで24.54%
239	NT		42.52 nM IC_{50}	10uMで64.1%
244	10uMで0%	10uMで61.52%	5.66 nM IC_{50}	10uMで25.33%
245	10uMで0%	10uMで70.67%	50.42 nM IC_{50}	10uMで32.91%
247	10uMで0%	10uM75.31%	5.44 nM IC_{50}	10uMで29.24%
251	10uMで37%	10uMで0%	40.24 nM IC_{50}	10uMで40.78%
257	0	0	3.7 nM IC_{50}	10uMで37.53%
260	0	0	4.1 nM IC50	10uMで34.83%

【表８Ｂ】

263	10uMで16.19%	1uMで72.13%	2.5 nM IC_{50}	10uMで27.08%
265	NT		23.11 nM IC_{50}	10uMで27.24%
266	10uMで12.14%	0	14 nM IC_{50}	10uMで27.71%
268	1uMで50.9%			
275	10uMで16.42%	10uMで0%	4.49 nM IC_{50}	10uMで19.14%
288	10uMで0%	10uMで55.26%	4.76 nM IC_{50}	10uMで17.13%
302	10uMで19%	NT	9.75 nM IC_{50}	10uMで0%
303	857 nM IC_{50}	10uMで0%	0.61 nM IC_{50}	10uMで17.6%
304	10uMで55%	10uMで0%	0.93 nM IC_{50}	10uMで51.60%
305	10uMで20%	10uMで0%	2.16 nM IC_{50}	10uMで37.45%
306			11.95 nM IC_{50}	10uMで14.36%
307			0.81 nM IC50	10uMで21.64%
314	10uMで3.41%	10uMで0%	8.52 nM IC_{50}	10uMで22.88%
315	10uMで12.59%	10uMで1%	0.16-1.76 nM IC_{50}	10uMで16.09%
316	10uMで18.53%	10uMで2%	1.2-4.27 nM IC_{50}	10uMで37.63%
320	10uMで29.08%	10uMで0%	0.76-1.25 nM IC_{50}	10uMで22.48%
323	10uMで0%	10uMで0%	14.12 nM IC_{50}	10uMで18.03%
408	NT		16.05 nM IC_{50}	NT
506	NT		10uMで0%	10uMで80.15%

NT=未試験

【０５５６】

本発明を、特定の実施形態を参照して記載したが、これらの実施形態は、本発明の原理および応用を例証するにすぎないことを理解されたい。したがって、例証となる実施形態に対して多数の変更形態を作製することができ、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲から逸脱することなく他の構成を考案することができることを理解されたい。

【０５５７】

本出願に引用した全ての刊行物、特許、および特許出願は、それぞれの個別の刊行物、特許、および特許出願が、具体的かつ個別に、参照により本明細書に組み込まれるように指示されていたのと同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【０５５８】

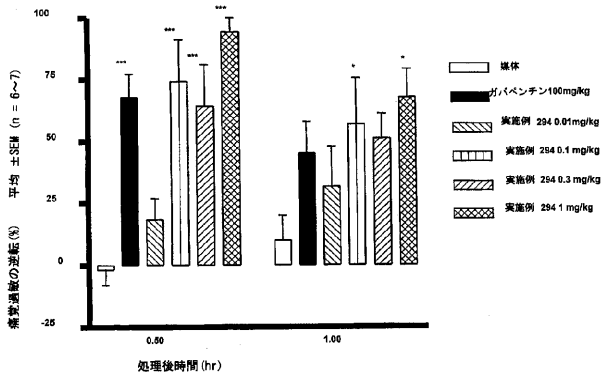
【図１】媒体、100mg/kgガバペンチンまたは実施例294の化合物の0.01、0.1、0.3、もしくは1 mg/kgを含む投薬の0.5および1時間後にSeltzerモデル(プロトコルV)で測定した神経障害性痛覚過敏の平均逆転割合(±SEM)の棒グラフである。

【図２】媒体、100mg/kgガバペンチンまたは実施例294の化合物の0.1mg/kgを含む投薬の0.5および1時間後に、坐骨神経モデルへの慢性結紮損傷(プロトコルVI)によって測定した神経障害性痛覚過敏の平均逆転割合(±SEM)の棒グラフである。

【図３】媒体、3mg/kg(i.p.)WIN 55212-2または実施例294の化合物の0.3、1、もしくは3mg/kg(i.p.)を含む投薬の1、3、6、12、および18時間後に、テイルフリック法(プロトコルVII)によって測定した最大可能な無痛覚(MPE)の平均百分率(±SEM)の棒グラフである。

【図１】

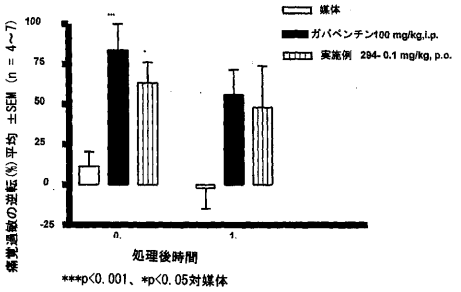
Figure 1



*p<0.05、**p<0.001対媒体

【図２】

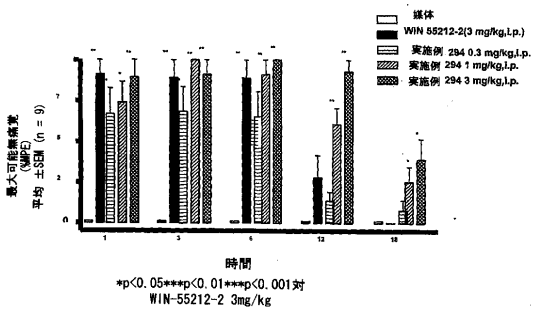
Figure 2



***p<0.001、*p<0.05対媒体

【図３】

Figure 3



*p<0.05**p<0.01***p<0.001対
WIN-55212-2 3mg/kg

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/001437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D231/54 A61K31/416

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)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHIN-ICHI NAGAI, NORIICHI ODA, ISOO ITO, YOSHIHISA KUDO: "SYNTHESIS OF PYRAZOLONE DERIVATIVES. XXXV. SYNTHETIC AND PHARMACOLOGICAL STUDIES ON SOME (4S,7R)-4,7-METHANO-1H-INDAZOLES" CHEM. PHARM. BULL., vol. 27, no. 8, 1979, pages 1764-1770, XP001247532 Compounds 4a,4b	1-4,7, 11-15, 17-19, 30-32,48
X	H. EGG, K. ZUR NODDEN: "p-Toluol- und Methansulfonamide substituierter Pyrazolcarbonsäuren" MONATSHEFTE FÜR CHEMIE, vol. 100, 1969, pages 1256-1259, XP009073555 Compound 11	1-4,6, 13-15,17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 document 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	Date of mailing of the international search report
12 October 2006	02/11/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rudolf, Manfred

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/001437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; 1982, XP002402588 Database accession no. 16616 (BRN) & Wallach, Steindorff; Justus Liebigs Ann. Chem. ; 329, 1903, 130 abstract	1-3,6, 13-15,17
X	O. WALLACH, A. STEINDORFF: "Zur Kenntnis der Terpene und der ätherischen Öle; I. Über die Umwandlung cyklischer Ketone in Pyrazolbasen" JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., vol. 329, 1903, pages 109-133, XP009073554 pages 129-130	1-3,6, 13-15,17
A	WO 01/58869 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LEFTHERIS KATERINA [US]; ZHAO RULIN [US]) 16 August 2001 (2001-08-16) Formula (I), page 2, lines 1-17	1-51
A	WO 01/32629 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; MILLAN JOSEPH [FR]; OUSTRI) 10 May 2001 (2001-05-10) Formula I	1-51
A	WO 01/32663 A2 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; MART) 10 May 2001 (2001-05-10) Formula I	1-51
P,A	WO 2006/030124 A (SANOFI AVENTIS [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; RINALDI) 23 March 2006 (2006-03-23) Formula (I), page 2, lines 3-5 page 40, line 34 - page 43, line 11	1-51

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/001437

Box 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. [X] Claims Nos.: 33-41,45-47
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 33-41, 45-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

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 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2006/001437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0158869 A2	16-08-2001	AU	3495801 A	20-08-2001
		CA	2399791 A1	16-08-2001
		EP	1254115 A2	06-11-2002
		JP	2004502642 T	29-01-2004
WO 0132629 A	10-05-2001	AT	270663 T	15-07-2004
		AU	1285801 A	14-05-2001
		DE	60012040 D1	12-08-2004
		DE	60012040 T2	31-03-2005
		EP	1230222 A1	14-08-2002
		FR	2800372 A1	04-05-2001
		HU	0204143 A2	28-05-2003
		JP	2003513077 T	08-04-2003
		US	6916838 B1	12-07-2005
WO 0132663 A2	10-05-2001	AT	287408 T	15-02-2005
		AU	1286001 A	14-05-2001
		DE	60017582 D1	24-02-2005
		DE	60017582 T2	23-03-2006
		EP	1230244 A2	14-08-2002
		FR	2800375 A1	04-05-2001
		HU	0203509 A2	28-03-2003
		JP	2003513099 T	08-04-2003
		US	6906080 B1	14-06-2005
WO 2006030124 A	23-03-2006	FR	2875230 A1	17-03-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D 487/04	138	
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K 31/454		
A61K 31/416	*(2006.01)*	A61K 31/416		
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K 31/5377		
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K 31/4439		
A61K 31/4196	*(2006.01)*	A61K 31/4196		
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K 31/496		
A61K 31/4162	*(2006.01)*	A61K 31/4162		
A61P 1/14	*(2006.01)*	A61P 1/14		
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P 3/00		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 3/10		
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P 27/02		
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P 25/18		
A61P 25/08	*(2006.01)*	A61P 25/08		
A61P 25/30	*(2006.01)*	A61P 25/30		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 25/28		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00		
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P 21/00		
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 11/00		
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P 25/14		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P 37/06		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 29/00		
A61P 25/02	*(2006.01)*	A61P 25/02	101	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P 25/00		
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P 7/00		
A61P 25/32	*(2006.01)*	A61P 25/32		
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P 25/24		
A61P 25/22	*(2006.01)*	A61P 25/22		
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P 17/06		
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P 17/02		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P 19/02		
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P 29/00	101	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P 7/06		
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P 21/04		
A61P 27/16	*(2006.01)*	A61P 37/08		
A61P 27/14	*(2006.01)*	A61P 27/16		
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P 27/14		
A61P 31/18	*(2006.01)*	A61P 17/04		
A61P 37/04	*(2006.01)*	A61P 31/18		
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P 37/04		
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P 31/04		
A61P 19/06	*(2006.01)*	A61P 31/12		
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P 19/06		
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P 1/04		
A61P 25/06	*(2006.01)*	A61P 19/10		
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P 25/06		
A61P 5/14	*(2006.01)*	A61P 1/02		

Ａ６１Ｐ 13/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 5/14	
Ａ６１Ｐ 25/34	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 13/02	
Ａ６１Ｐ 25/36	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/34	
Ａ６１Ｐ 27/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/36	
Ａ６１Ｐ 1/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 27/06	
Ａ６１Ｐ 15/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 43/00	１０７
Ａ６１Ｐ 25/20	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 1/08	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 15/08	
Ａ６１Ｐ 33/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 9/00	
Ａ６１Ｐ 3/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 25/20	
Ａ６１Ｐ 9/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 13/12	
Ａ６１Ｐ 9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 33/00	
Ａ６１Ｐ 1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 3/06	
Ａ６１Ｐ 15/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 9/12	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 9/10	
		Ａ６１Ｐ 9/10	１０１
		Ａ６１Ｐ 1/16	
		Ａ６１Ｐ 15/00	
		Ａ６１Ｐ 9/10	１０３
		Ａ６１Ｐ 35/00	

(31)優先権主張番号 344/MUM/2006
(32)優先日 平成18年3月9日(2006.3.9)
(33)優先権主張国 インド(IN)
(31)優先権主張番号 60/744,071
(32)優先日 平成18年3月31日(2006.3.31)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 689/MUM/2006
(32)優先日 平成18年5月3日(2006.5.3)
(33)優先権主張国 インド(IN)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 メヤパン・ムサパラニアパン
インド・ナヴィ・ムンバイ－４００・７０９・コパーカイン・セクター・７・プロット・２１・マンジュシュリー・シーエイチエス・フラット・３０１
(72)発明者 ゴパラン・バラサブラマニアン
インド・セクンデラバド－５００・００３・アレクサンダー・ロード・（番地なし）・サイラム・タワーズ・フォース・フロア・１－１－１５１／１
(72)発明者 スリニヴァス・グラパリ
インド・ヴァシ・４００・７０６・セクター・２８・ナーマダ・コーパレイティヴ・ハウジング・ソサエティ・プロット・ナンバー・５９・フラット・ナンバー・３
(72)発明者 ニーリマ・カイラトカー－ジョシ
インド・ターン－４００・６０２・パンチパカディ・ニア・ハリ・ニワス・バクティ・マンディー

ル・ロード・（番地なし）・ディヴ・プラヤ・コーパレイティブ・ハウジング・ソサエティ・Ｃ１０１
(72)発明者 シュリダー・ナラヤナン
インド・ターン（ウェスト）－４００・６０７・チタルサー－マンパダ・ニア・ハイド・パーク・（番地なし）・スリャ・タワー・３０４

Ｆターム(参考) 4C050 AA03 AA08 BB05 CC04 DD10 EE03 FF03 GG03 HH01 HH04
4C063 AA01 BB02 BB09 CC22 CC41 CC73 CC75 CC78 CC92 DD12
DD22 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC37 BC50 BC60 BC73 CB03 GA02
GA04 GA07 GA08 GA09 GA12 MA02 MA05 NA14 ZA01 ZA02
ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA14 ZA15 ZA16 ZA18 ZA21 ZA22
ZA33 ZA34 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67
ZA68 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08
ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB32 ZB33 ZB35 ZB37
ZC06 ZC21 ZC31 ZC33 ZC35 ZC39 ZC42 ZC52 ZC54 ZC55