

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年5月6日(06.05.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/050191 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 229/00 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 403/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07D 409/04 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/005679

(22) 国際出願日: 2009年10月28日(28.10.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
61/109,332 2008年10月29日(29.10.2008) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6-29 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中嶋久士 (NAKASHIMA, Hisashi) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 荒木崇彰 (ARAKI, Takaaki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 小神野孝尚 (OGAMINO, Takahisa) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 五味宣明 (GOMI, Noriaki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 金子靖 (KANEKO, Yasushi) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 安部一豊 (ABE, Kazutoyo) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 扇谷忠明 (OHGIYA, Tadaaki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

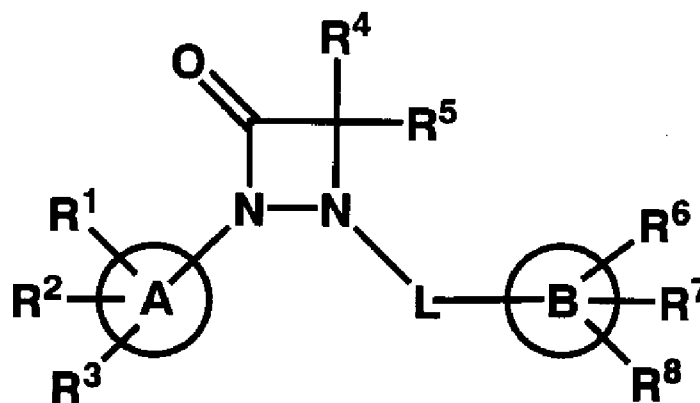
(74) 代理人: 廣田雅紀, 外 (HIROTA, Masanori et al.); 〒1070052 東京都港区赤坂二丁目8番5号若林ビル3階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,

[続葉有]

(54) Title: 1,2-DIAZETIDIN-3-ONE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL AGENT COMPRISING SAME

(54) 発明の名称: 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体及びこれを含有する医薬



(1)

(57) Abstract: Disclosed is a novel compound which is useful as a prophylactic or therapeutic agent for diseases associated with 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (particularly diabetes, insulin resistance, diabetic complications, obesity, dyslipidemia, hypertension, fatty liver or metabolic syndrome). Specifically disclosed is a 1,2-diazetidin-3-one derivative represented by general formula (1), a salt thereof, or a solvate of the compound or the salt.

(57) 要約: 【課題】 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の関与する疾患 (特に、糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドローム) の予防又は治療薬として有用な新規化合物の提供。【解決手段】 次の一般式 (1) で表される、1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

WO 2010/050191 A1



PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体及びこれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の阻害活性を有する新規な1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（以下11 β -HSDと略記する）1は細胞内で不活性型グルココルチコイド（コルチゾンあるいは11-デヒドロコルチコステロン）を活性型グルココルチコイド（コルチゾールあるいは11 β -コルチコステロン）へ変換する酵素であり、皮下脂肪、内臓脂肪をはじめ肝臓、中枢神経等に発現が認められる（非特許文献1、2）。一方、細胞内には活性型グルココルチコイドを不活性型へ変換する酵素11 β -HSD2も存在している。活性型グルココルチコイドは、細胞中で11 β -HSD1の作用により不活性な前駆体から変換されることによって作用を発揮する。グルココルチコイドは脂肪細胞の分化に関与すること及びインスリンが寄与する糖脂質代謝を阻害することが報告されている（非特許文献3）。脂肪組織での11 β -HSD1活性及び発現レベルはボディーマス指数（BMI）やインスリン抵抗性と正の相関を示す（非特許文献4）。更に脂肪組織特異的に11 β -HSD1を過剰発現したトランスジェニックマウスでは、内臓脂肪型肥満、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧、脂肪肝などメタボリックシンドロームの主要な要因を合わせもつ表現型を示すことが報告されている（非特許文献5、6）。一方、11 β -HSD1ノックアウトマウスでは、不活性型から活性型に変換できないことから高脂肪食負荷による肝の糖新生酵素群の誘導が起こらず、肥満による高血糖に対して抑制的に働くこと（非特許文献7）、血中トリグリセリドの低下、HDL

コレステロールの上昇、インスリン抵抗性の改善が認められること（非特許文献 8）が報告されている。これらのことから、 11β -HSD 1 により過剰に産生された活性型グルココルチコイドは、糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症（高脂血症）、高血圧、脂肪肝などの代謝性疾患、又はこれらの代謝性疾患が重複するメタボリックシンドロームの病態発症の原因となることが考えられ、 11β -HSD 1 選択的阻害剤は前述した病態の治療、又は予防に有益であると考えられる。

[0003] これまでに、 11β -HSD 1 活性の阻害を目的とした化合物の報告が数多くなされている。例えば、スピロ構造を有する化合物（特許文献 1～4）、アダマンタン誘導体（特許文献 5）、スルホンアミド誘導体（特許文献 6）、ピラゾール誘導体（特許文献 7）、イソオキサゾール誘導体（特許文献 8）、トリアゾール誘導体（特許文献 9）、テトラゾール誘導体（特許文献 10）、ピリジン誘導体（特許文献 11）、ピリミジン誘導体（特許文献 12）、ピペリジン誘導体（特許文献 13）、ピリダジン誘導体（特許文献 14）、ピロリジン誘導体（特許文献 15）、チアゾール誘導体（特許文献 16）、チオフェン誘導体（特許文献 17）、ラクタム誘導体（特許文献 18）等が報告されている。

[0004] 一方、本発明に関連する 1, 2-ジアゼチジン-3-オン骨格は、あまり研究がなされていない骨格であり、開示のある文献のほとんどは合成及び反応に関するものである。生物活性に関する情報はさらに少なく、例えば抗真菌剤として有用であるという記載（特許文献 19）、白血病細胞の分化剤に有用であるという記載（非特許文献 9）、抗腫瘍剤として有用であるという記載（特許文献 20）があるのみである。従って、1, 2-ジアゼチジン-3-オン骨格を有する化合物が 11β -HSD 1 活性を阻害するといった記載や示唆はなく、加えて 1, 2-ジアゼチジン-3-オン骨格化合物が糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療剤として有用であることはまったく知られていなかった。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第WO 2005/110992号パンフレット
特許文献2：国際公開第WO 2006/040329号パンフレット
特許文献3：国際公開第WO 2006/053024号パンフレット
特許文献4：国際公開第WO 2006/055752号パンフレット
特許文献5：国際公開第WO 2005/108368号パンフレット
特許文献6：国際公開第WO 2006/134467号パンフレット
特許文献7：国際公開第WO 2006/132436号パンフレット
特許文献8：国際公開第WO 2006/132197号パンフレット
特許文献9：国際公開第WO 2007/007688号パンフレット
特許文献10：国際公開第WO 2007/029021号パンフレット
特許文献11：国際公開第WO 2006/010546号パンフレット
特許文献12：国際公開第WO 2006/000371号パンフレット
特許文献13：国際公開第WO 2005/046685号パンフレット
特許文献14：国際公開第WO 2007/003521号パンフレット
特許文献15：国際公開第WO 2004/037251号パンフレット
特許文献16：国際公開第WO 2006/051662号パンフレット
特許文献17：国際公開第WO 2004/112779号パンフレット
特許文献18：国際公開第WO 2006/049952号パンフレット
特許文献19：米国特許US 4826971号公報
特許文献20：特開昭60-239420号公報

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：J. Mol. Endocrinol., 37:327-340 (2006)
非特許文献2：Endocr. Rev., 25:831-866 (2004)
非特許文献3：臨床医vol. 30 No. 9, : 1782-1787 (2004)
非特許文献4：J. Clin. Endocrinol. Metab., 88: 2738-2744 (2003)
非特許文献5：Science 294: 2166-2170 (2001)

非特許文献6 : J. Clin. Invest. 112:83-90 (2003)

非特許文献7 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:14924-14929 (1997)

非特許文献8 : J. Biol. Chem., 276: 41293-41301 (2001)

非特許文献9 : Agricultural and Biological Chemistry, 50, : 1757-1764 (1986)

発明の開示

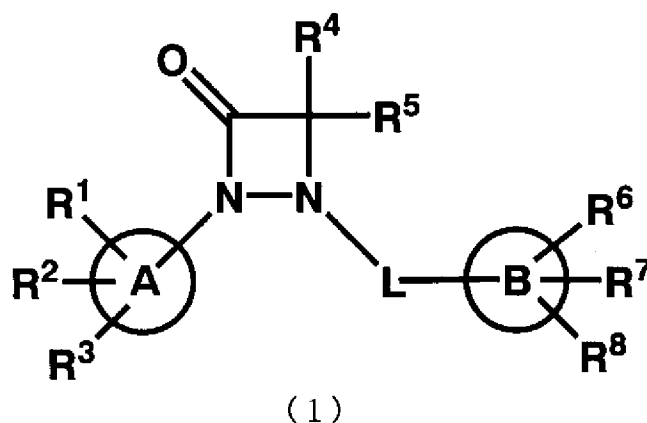
発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、 11β -HSD1を選択的に阻害し、医薬品として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

[0008] 本発明者らは、 11β -HSD1を選択的に阻害する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記式(1)で表される1,2-ジアゼチジン-3-オン骨格を有する化合物が 11β -HSD1を選択的に阻害する化合物であることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、

[1] 次の一般式(1) :

[0009] [化1]



[0010] [式中、A環は、飽和 C_{3-10} 炭素環基を示し、

B環は、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリーール基又は5-14員ヘテロアリーール基を示し、

R^1 、 R^2 、 R^3 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^4 、 R^5 は、同一または異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^6 、 R^7 、 R^8 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、
 ニトロ基、シアノ基、（スルホニル基又はアシル基で置換してもよい）アミ
 ノ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、（ C_{1-6} アルコキシ基で置
 換してもよい） C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-6} アルカノイル
 オキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基又は C_{1-6}
 アルキルスルホニル基を示すか、又は R^6 と R^7 が一緒になって C_{1-3} アルキレ
 ンジオキシ基を形成してもよく、

L は、単結合、 C_{1-6} アルキレン鎖、 C_{2-6} アルケニレン鎖、－（ C_{1-6} アル
 キレン）－ O －、－ CO － X －又は－ SO_2 － Y －を示し、

X は、単結合、－ N （ R^9 ）－、－（ C_{1-6} アルキレン）－ O －、－（ C_{1-6}
 アルキレン）－ O －（ C_{1-6} アルキレン）－又は－（ C_{1-6} アルキレン）－ S
 －を示し、

R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアシル基を示し、

Y は、単結合又は C_{1-6} アルキレン鎖を示す]

で表される、1，2－ジアゼチジン－3－オン誘導体、若しくはその塩、又
 はそれらの溶媒和物、

[0011] [2] 一般式（1）のA環における飽和 C_{3-10} 炭素環基が、「 C_{3-8} シクロ
 アルキル基」又は「 C_{4-10} 架橋環状炭化水素基」である、前記[1]記載の
 1，2－ジアゼチジン－3－オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶
 媒和物、

[0012] [3] 一般式（1）で表される化合物が、

1－ベンジル－4－メチル－2－（アダマンタン－2－イル）－1，2－ジ
 アゼチジン－3－オン、

1－（4－クロロベンジル）－4－メチル－2－（アダマンタン－2－イル
 ）－1，2－ジアゼチジン－3－オン、

1－ベンジル－4，4－ジメチル－2－（アダマンタン－2－イル）－1，
 2－ジアゼチジン－3－オン、

1- (4-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (4-メチルベンジル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (4-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3, 4-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (2, 3-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (2, 5-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3, 5-ジメトキシベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (2-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (3-ニトロベンジル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (2-メチルベンジル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-(4-ニトロベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-(3-メチルベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(3-ブロモベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(3-ヨードベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2, 6-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-ブロモベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-ヨードベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2-クロロ-6-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(2-ニトロベンジル) - 2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(ビフェニル-2-イルメチル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-エチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-メトキシベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 4-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-ブromoベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-メトキシベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 4-ジメチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 5-ジメチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-フルオロ-2-メチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-[2-(メチルチオ)ベンジル] - 2-(アダマン

タン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
trans-1-(2-クロロベンジル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
trans-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロベンジル)-2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロヘキシル-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロヘキシル-1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロベンジル)-2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-

ルー 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-(ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-(ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-(ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-(ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-(ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロベンジル)-2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロヘプチル-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロヘプチル-1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロヘプチル-4, 4-

ージメチルー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ー(シクロヘキサー2ーエンー1ーイル)ー4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ーシクロヘキシルー4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
4ー[2ー(2ークロロベンジル)ー3, 3ージメチルー4ーオキソー1, 2ージアゼチジンー1ーイル] アダマンタンー1ーカルボキサミド、
4, 4ージメチルー1ー(フェニルカルボニル)ー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1ー{[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ー[(4ーブromoフェニル)カルボニル]ー4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
4, 4ージメチルー1ー[(3ーメチルフェニル)カルボニル]ー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ー[(3ーブromoフェニル)カルボニル]ー4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
4, 4ージメチルー1ー[(4ーメチルフェニル)カルボニル]ー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
4, 4ージメチルー1ー[(2ーメチルフェニル)カルボニル]ー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ー[(3, 5ージクロロフェニル)カルボニル]ー4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ー[(2ーフルオロフェニル)カルボニル]ー4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ー[(2ーブromoフェニル)カルボニル]ー4, 4ージメチルー2ー(アダマンタンー2ーイル)ー1, 2ージアゼチジンー3ーオン、
1ー[(2ーヨードフェニル)カルボニル]ー4, 4ージメチルー2ー(ア

ダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-
(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(5-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメ
チル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン
、
1 - [(2-エチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2- (ア
ダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(3-クロロフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2- (ア
ダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)カルボニル] -
4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジ
ン-3-オン、
1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル) - 4, 4-ジメ
チル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン
、
1 - [(2-アミノフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2- (ア
ダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(2-ヒドロキシフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-
(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(4-アミノフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2- (ア
ダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (ナフタレン-1-イルカルボニル) - 2- (ア
ダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロヘキシル-1- [(2, 5-ジメチルフェニル)カルボニル] -
4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(3-クロロフェニル)カルボニル] - 2-シクロオクチル-4, 4
-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルカルボニル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2, 4-ジメチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2, 5-ジメチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2-ブロモ-5-クロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-{[2-(メチルチオ)フェニル]カルボニル}-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-{[2-(メチルチオ)フェニル]カルボニル}-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-フェニル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-アミノフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(2-ニトロフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-

ーイル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-
ーイル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(2-メチルフェニル)-2-(アダマンタン-2-
ーイル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(3-メチルフェニル)-2-(アダマンタン-2-
ーイル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマン
タン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 4, 4-ジメチル-2-
(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-フルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-
2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-フルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-
2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3, 5-ジクロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンチ
ル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-
2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-
2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-
2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 3-ジクロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタ
ン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 3-ジメチルフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタ
ン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタ

ン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2, 5-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (1-ベンゾチオフェン-3-イル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (ナフタレン-1-イル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [4 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [3 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [2 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-1 - (2-メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-1 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1 - (ナフタレン-1-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2 - (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 1 - (2-メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2 - (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 1 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2 - (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1

ー（ナフタレンー１－イル）ー１， ２－ジアゼチジンー３－オン、
t r a n s－２－（５－ヒドロキシアダマンタンー２－イル）ー４， ４－ジ
メチルー１－フェニルー１， ２－ジアゼチジンー３－オン、
t r a n s－１－（２－クロロフェニル）ー２－（５－ヒドロキシアダマン
タンー２－イル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジンー３－オン、
t r a n s－２－（５－ヒドロキシアダマンタンー２－イル）ー１－（４－
メトキシフェニル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジンー３－オン
、
t r a n s－１－（２， ３－ジクロロフェニル）ー２－（５－ヒドロキシア
ダマンタンー２－イル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジンー３－
オン、
t r a n s－１－（２－ヒドロキシフェニル）ー２－（５－ヒドロキシアダ
マンタンー２－イル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジンー３－オ
ン、
t r a n s－１－（４－アミノフェニル）ー２－（５－ヒドロキシアダマン
タンー２－イル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジンー３－オン、
t r a n s－２－（５－ヒドロキシアダマンタンー２－イル）ー４， ４－ジ
メチルー１－（ナフタレンー１－イル）ー１， ２－ジアゼチジンー３－オン
、
t r a n s－１－（４－フルオロナフタレンー１－イル）ー２－（５－ヒド
ロキシアダマンタンー２－イル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジ
ンー３－オン、
c i s－２－（５－ヒドロキシアダマンタンー２－イル）ー１－（４－メト
キシフェニル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジンー３－オン、
c i s－２－（５－ヒドロキシアダマンタンー２－イル）ー４， ４－ジメチ
ルー１－（２－メチルフェニル）ー１， ２－ジアゼチジンー３－オン、
c i s－１－（２－ヒドロキシフェニル）ー２－（５－ヒドロキシアダマン
タンー２－イル）ー４， ４－ジメチルー１， ２－ジアゼチジンー３－オン、

c i s - 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 1 - (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン

、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - [2 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

1- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル)-4, 4-ジメチル-2-
(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (3-フェニルプロピル)-2- (アダマンタン-
2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- [(E)-2-フェニルエテニル]-2- (アダマン
タン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (2-フェニルエチル)-2- (アダマンタン-2
-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
trans-4- [2- (ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-
-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン
酸、
trans-4- [2- (ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-
-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキ
サミド、
cis-4- [2- (ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-オ
キソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸、
cis-4- [2- (ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-オ
キソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキサ
ミド、
trans-4- [2- (2, 3-ジクロロフェニル)-3, 3-ジメチル
-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カル
ボキサミド、又は、
cis-4- [2- (2, 3-ジクロロフェニル)-3, 3-ジメチル-4
-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキ
サミド

である前記 [1] 又は [2] 記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体
、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、

[0013] [4] 前記 [1] ~ [3] 記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、

若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物、

[0014] [5] 前記 [1] ~ [3] 記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 阻害剤、

[0015] [6] 前記 [1] ~ [3] 記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療剤、

[0016] [7] 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 阻害用の製剤を製造するための、前記 [1] ~ [3] の何れかに記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用 (use)、

[0017] [8] 糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療のための製剤を製造するための前記 [1] ~ [3] 記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用 (use)、

[0018] [9] 前記 [1] ~ [3] 記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 阻害方法 (method)、

[0019] [10] 前記 [1] ~ [3] 記載の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療方法 (method)、

に関する。

発明の効果

[0020] 本発明の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、優れた 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 阻害作用を示し、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 の関与する疾患（特に、糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドローム）の予防又は治療薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0021] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0022] (式 (1) で表される 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体)

本明細書で使用するとき、「飽和炭素環」とは、単結合のみで形成された単環状、架橋環状、又はスピロ環状炭化水素基を意味する。「飽和 C₃₋₁₀炭素環基」としては、具体的には、例えば「C₃₋₈シクロアルキル基」、「C₄₋₁₀架橋環状炭化水素基」、「C₅₋₁₀スピロ環状炭化水素基」等が挙げられる。「C₃₋₈シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基が挙げられる。「C₄₋₁₀架橋環状炭化水素基」としては例えば、ビスシクロブチル基、ビスシクロペンチル基、ビスシクロヘキシル基、ビスシクロヘプチル基、ビスシクロオクチル基、ビスシクロノニル基、ビスシクロデシル基又はアダマンチル基等が挙げられる。「C₅₋₁₀スピロ環状炭化水素基」としては、例えば、スピロペンチル基、スピロヘキシル基、スピロヘプチル基、スピロオクチル基、スピロノニル基又はスピロデシル基等が挙げられる。

[0023] 本明細書で使用するとき、「シクロアルケニル」とは、環を構成する単結合の 1 つまたは複数個が二重結合になった環状のアルキル基を意味する。従って、「C₃₋₈シクロアルケニル基」とは、例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基又はシクロオクテニル基等の炭素数 3 ~ 8 個の単環状シクロアルケニル基等が挙げられる。

[0024] 本明細書で使用するとき、「アリール」とは、単環状または縮合環状の芳

香族炭化水素環を意味する。従って、「 C_{6-14} アリール基」とは、例えば、フェニル基、ナフチル基（ナフタレンー1-イル基、ナフタレンー2-イル基）、アントリル基、アズレニル基、フルオレニル基又はフェナントリル基等が挙げられる。また、「 C_{6-10} アリール基」とは、例えば、フェニル基、ナフチル基（ナフタレンー1-イル基、ナフタレンー2-イル基）又はアズレニル基等が挙げられる。

[0025] 本明細書で使用する時、「5-14員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~4個の複素原子を含む5~14員の単環芳香族複素環基又は縮合芳香族複素環基を意味する。単環芳香族複素環基としては、例えば、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、ピロールー1-イル基、ピロールー2-イル基、ピロールー3-イル基、ピリジンー2-イル基、ピリジンー3-イル基、ピリジンー4-イル基、ピラジンー2-イル基、ピリミジンー2-イル基、ピリミジンー4-イル基、ピリミジンー5-イル基、ピリダジンー3-イル基、ピリダジンー4-イル基、イミダゾールー1-イル基、イミダゾールー2-イル基、イミダゾールー4-イル基、ピラゾールー1-イル基、ピラゾールー3-イル基、ピラゾールー4-イル基、チアゾールー2-イル基、チアゾールー4-イル基、チアゾールー5-イル基、オキサゾールー2-イル基、オキサゾールー4-イル基、オキサゾールー5-イル基、イソオキサゾールー3-イル基、イソオキサゾールー4-イル基、イソオキサゾールー5-イル基、1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル基、1, 2, 3-トリアゾールー1-イル基、1, 2, 3-トリアゾールー4-イル基、1, 2, 4-トリアゾールー1-イル基、1, 2, 4-トリアゾールー3-イル基、1, 2, 4-トリアゾールー4-イル基、テトラゾールー1-イル基、テトラゾールー5-イル基等が挙げられる。縮合芳香族複素環基としては、例えば、ベンゾフランー2-イル基、ベンゾフランー3-イル基、ベンゾフランー4-イル基、ベンゾフランー5-イル基、ベンゾフランー6-イル基、ベンゾフランー7-イル基、ベンゾチオフェンー2-

イル基、ベンゾチオフェン-3-イル基、ベンゾチオフェン-4-イル基、ベンゾチオフェン-5-イル基、ベンゾチオフェン-6-イル基、ベンゾチオフェン-7-イル基、キノキサリン-2-イル基、キノキサリン-5-イル基、キノキサリン-6-イル基、インドール-1-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、インドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基、イソインドール-1-イル基、イソインドール-2-イル基、イソインドール-4-イル基、イソインドール-5-イル基、イソベンゾフラン-1-イル基、イソベンゾフラン-4-イル基、イソベンゾフラン-5-イル基、クロメン-2-イル基、クロメン-3-イル基、クロメン-4-イル基、クロメン-5-イル基、クロメン-6-イル基、クロメン-7-イル基、クロメン-8-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-2-イル基、ベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、キノリン-2-イル基、キノリン-3-イル基、キノリン-4-イル基、キノリン-5-イル基、キノリン-6-イル基、キノリン-7-イル基、キノリン-8-イル基、イソキノリン-1-イル基、イソキノリン-3-イル基、イソキノリン-4-イル基、イソキノリン-5-イル基、イソキノリン-6-イル基、イソキノリン-7-イル基、イソキノリン-8-イル基等が挙げられる。

[0026] 本明細書で使用するとき、「ハロゲン」とは、ハロゲン基を意味し、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等である。

[0027] 本明細書で使用するとき、「アルキル」は、直鎖又は分枝状の飽和炭化水素基を意味する。従って、「 C_{1-6} アルキル基」とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基又はイソヘキシル基等が挙げられる。

[0028] 本明細書で使用するとき、「(スルホニル基又はアシル基で置換してもよい) アミノ基」における「スルホニル」とは、置換あるいは無置換の C_{1-6} アルキル基がスルホニル基(SO_2)に結合した基、又は置換あるいは無置換の C_{6-10} アリール基がスルホニル基(SO_2)に結合した基を意味する。従って、「スルホニル基」とは、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、p-フルオロフェニルスルホニル基又は1-ナフタレンスルホニル基等が挙げられる。

[0029] 本明細書で使用するとき、「アシル」とは、飽和または不飽和の炭化水素基がカルボニル基(CO)に結合した、分岐してもよい脂肪族アシル基、又は芳香族アシル基を意味する。脂肪族アシル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基又はクロトノイル基等が挙げられる。また、芳香族アシル基としては、ベンゾイル基、 α -ナフトイル基、 β -ナフトイル基のようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル基又は4-クロロベンゾイル基のようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基又は4-トルオイル基のようなアルキル化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイル基のようなアルコキシカルボニル化アリールカルボニル基又は4-フェニルベンゾイル基のようなアリール化アリールカルボニル基を挙げることができる。

[0030] 本明細書で使用するとき、「(スルホニル基又はアシル基で置換してもよい) アミノ基」とは、無置換のアミノ基又は、窒素原子上に前記スルホニル基又は前記アシル基が同一または異なって1~2個結合したアミノ基を意味し、例えば、無置換のアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基又はジ(アセチル)アミノ基等のアシル化アミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピ

ルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、ペンチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、p-トルエンスルホニルアミノ基、p-クロロベンゼンスルホニルアミノ基、p-フルオロベンゼンスルホニルアミノ基又はジ（メチルスルホニル）アミノ基等のスルホニル化アミノ基を挙げることができる。

[0031] 本明細書で使用するとき、「ハロアルキル」は、同一若しくは異なった1個～置換可能な最大数のハロゲン原子で置換されているアルキル基である。従って、「ハロC₁₋₆アルキル基」とは、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、モノクロロメチル基、モノブロモメチル基、モノヨードメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。

[0032] 本明細書で使用するとき、「アルコキシ」は、直鎖又は分枝状のアルコキシ基を意味する。従って、「C₁₋₆のアルコキシ基」とは、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0033] 本明細書で使用するとき、「(C₁₋₆アルコキシ基で置換してもよい) C₁₋₆アルコキシ基」とは、無置換C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆アルコキシ基で置換されているC₁₋₆アルコキシ基を意味し、C₁₋₆アルコキシ基で置換されているC₁₋₆アルコキシ基としては、メトキシメチルオキシ基、エトキシメチルオキシ基又はエトキシエチルオキシ基等が挙げられる。

[0034] 本明細書で使用するとき、「アルカノイルオキシ」とは、アルカノイル基（飽和脂肪族アシル基）が酸素原子に結合した基を意味する。従って、「C₂₋₆アルカノイルオキシ基」とは、例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基又はヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。

- [0035] 本明細書で使用するとき、「アルキルチオ」とは、直鎖または分岐鎖状のアルキル基が硫黄原子に結合した基を意味する。従って、「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、ヘキシルチオ基又はイソヘキシルチオ基等が挙げられる。
- [0036] 本明細書で使用するとき、「アルキルスルフィニル」とは、直鎖または分岐鎖状のアルキル基がスルフィニル基 (SO) に結合した基を意味する。従って、「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」とは、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、イソペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基又はイソヘキシルスルフィニル基等が挙げられる。
- [0037] 本明細書で使用するとき、「アルキルスルホニル」とは、直鎖または分岐鎖状のアルキル基がスルホニル基 (SO_2) に結合した基を意味する。従って、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」とは、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基又はイソヘキシルスルホニル基が挙げられる。
- [0038] 本明細書で使用するとき、「アルキレン」とは、直鎖又は分岐を有する2価の炭化水素鎖を意味する。従って、「 C_{1-6} アルキレン鎖」としては、例えば、メチレン鎖、エチレン鎖、プロピレン鎖、メチルエチレン鎖、ブチレン鎖、1,2-ジメチルエチレン鎖、ペンチレン鎖、1-メチルブチレン鎖、2-メチルブチレン鎖又はヘキシレン鎖等が挙げられる。
- [0039] 本明細書で使用するとき、「 C_{1-3} アルキレンジオキシ基」とは、例えば、

メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、1, 3-プロピレンジオキシ基又は2, 2-プロピレンジオキシ基等を挙げることができる。

[0040] 本明細書で使用する時、「アルケニレン」とは、前記のアルキル鎖の結合のいずれか1カ所以上に炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分岐鎖の2価の炭化水素鎖を意味する。従って、「C₂₋₆アルケニレン鎖」としては、例えば、エテニレン鎖、プロペニレン鎖、メチルビニレン鎖、ブテニレン鎖、1, 2-ジメチルビニレン鎖、ペンテニレン鎖、1-メチルブテニレン鎖、2-メチルブテニレン鎖又はヘキセニレン鎖等が挙げられる。

[0041] 本明細書で使用する時、「-(C₁₋₆アルキレン)-O-」とは、前記C₁₋₆アルキレンと酸素原子が結合した鎖を意味し、例えば、-(メチレン)-O-、-(エチレン)-O-、-(プロピレン)-O-、-(ブチレン)-O-、-(ペンチレン)-O-、又は-(ヘキシレン)-O-等が挙げられる。

[0042] 本明細書で使用する時、「-(C₁₋₆アルキレン)-O-(C₁₋₆アルキレン)-」とは、酸素原子の両端に前記C₁₋₆アルキレンが結合した鎖を意味し、例えば、-(メチレン)-O-(メチレン)-、-(エチレン)-O-(エチレン)-、-(メチレン)-O-(エチレン)-、-(エチレン)-O-(メチレン)-、-(プロピレン)-O-(プロピレン)-、-(ブチレン)-O-(ブチレン)-、-(ペンチレン)-O-(ペンチレン)-、又は-(ヘキシレン)-O-(ヘキシレン)-等が挙げられる。

[0043] 本明細書で使用する時、「-(C₁₋₆アルキレン)-S-」とは、前記C₁₋₆アルキレンと硫黄原子が結合した鎖を意味し、例えば、-(メチレン)-S-、-(エチレン)-S-、-(プロピレン)-S-、-(ブチレン)-S-、-(ペンチレン)-S-、又は-(ヘキシレン)-S-等が挙げられる。

[0044] 一般式(1)中、A環の飽和C₃₋₁₀炭素環基としては、C₃₋₈シクロアルキル基、C₄₋₁₀架橋環状炭化水素基が好ましい。C₃₋₈シクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基がより

好ましい。 C_{4-10} 架橋環状炭化水素基としては、ビスクロヘプチル基（ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基等）、トリシクロデシル基（アダマンチル基等）が好ましい。

[0045] 一般式(1)中、B環の C_{3-8} シクロアルキル基としては、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましく、シクロプロピル基、シクロヘキシル基がより好ましい。

[0046] 一般式(1)中、B環の C_{3-8} シクロアルケニル基としては、2-シクロヘキセン-1-イル基が好ましい。

[0047] 一般式(1)中、B環の C_{6-14} アリール基としては、 C_{6-10} アリール基が好ましく、フェニル基、ナフチル基（ナフタレン-1-イル基、ナフタレン-2-イル基等）がより好ましい。

[0048] 一般式(1)中、B環の5-14員ヘテロアリール基としては、キノキサリニル基（キノキサリン-2-イル基等）、ベンゾチオフェニル基（ベンゾチオフェン-3-イル基等）、ピリジニル基（ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基等）が好ましい。

[0049] 一般式(1)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 における、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましい。

[0050] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましい。

[0051] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、（スルホニル基又はアシル基で置換してもよい）アミノ基としては、無置換のアミノ基、アセチルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、p-フルオロフェニルスルホニルアミノ基、ジ（メチルスルホニル）アミノ基が好ましい。

[0052] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、 C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、イソプロピル基がより好ましい。

[0053] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、ハロ C_{1-6} アルキル基としては、ハロ C_{1-4} アルキル基が好ましく、トリフルオロメチル基がより好ましい。

- [0054] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、(C_{1-6} アルコキシ基で置換してもよい) C_{1-6} アルコキシ基としては、(C_{1-4} アルコキシ基で置換してもよい) C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、メトキシ基、メトキシメチルオキシ基がより好ましい。
- [0055] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、 C_{6-10} アリール基としては、フェニル基が好ましい。
- [0056] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、 C_{2-6} アルカノイルオキシ基としては、 C_{2-4} アルカノイルオキシ基が好ましく、アセトキシ基がより好ましい。
- [0057] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、 C_{1-6} アルキルチオ基としては、 C_{1-4} アルキルチオ基が好ましく、メチルチオ基がより好ましい。
- [0058] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、 C_{1-6} アルキルスルホニル基としては、 C_{1-4} アルキルスルホニル基が好ましく、メチルスルホニル基がより好ましい。
- [0059] 一般式(1)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 における、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基が好ましい。
- [0060] 一般式(1)中、Lにおける、 C_{1-6} アルキレン鎖としては、 C_{1-4} アルキレン鎖が好ましく、メチレン鎖、エチレン鎖、プロピレン鎖がより好ましい。
- [0061] 一般式(1)中、Lにおける、 C_{2-6} アルケニレン鎖としては、 C_{2-4} アルケニレン鎖が好ましく、エテニレン鎖、プロペニレン鎖がより好ましい。
- [0062] 一般式(1)中、Xにおける、 $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-O-$ としては、 $-CH_2-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$ が好ましい。
- [0063] 一般式(1)中、Xにおける、 $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-O-(C_{1-6}\text{アルキレン})-$ としては、 $-CH_2-O-CH_2-$ が好ましい。
- [0064] 一般式(1)中、Xにおける、 $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-S-$ としては、 $-CH_2-S-$ が好ましい。
- [0065] 一般式(1)中、Yにおける、 C_{1-6} アルキレン鎖としては、 C_{1-4} アルキ

レン鎖が好ましく、メチレン鎖がより好ましい。

[0066] 本発明の一般式(1)で示される1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体において、特に好ましい組み合わせとして、 R^4 、 R^5 の少なくとも一つがメチル基であり、Lが単結合、 C_{1-6} アルキレン鎖、 C_{1-6} アルケニレン鎖又は-CO-である1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体若しくは塩、又はそれらの溶媒和物があげられる。

[0067] 本発明の一般式(1)で示される1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体として、以下の化合物、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物が特に好ましい。

1-ベンジル-4-メチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(4-クロロベンジル)-4-メチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-ベンジル-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(4-クロロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-(4-メチルベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(4-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2, 3-ジフルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマン

タン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2, 5-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (3-ニトロベンジル) - 2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (2-メチルベンジル) - 2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (4-ニトロベンジル) - 2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (3-メチルベンジル) - 2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3-ブromoベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3-ヨードベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2, 6-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-

2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-ブロモベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-ヨードベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2, 5-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-クロロ-4-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-クロロ-6-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (2-ニトロベンジル) - 2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [4-フルオロ-2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (ビフェニル-2-イルメチル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-エチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-メトキシベンジル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (4-ブロモベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (3-メトキシベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2, 4-ジメチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2, 5-ジメチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (3-フルオロ-2-メチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1- [2- (メチルチオ) ベンジル] - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1- (ナフタレン-1-イルメチル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1- (ナフタレン-2-イルメチル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1- (2-クロロベンジル) - 2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1- (2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 2- (5-ヒド

ロキシアダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2-クロロベンジル) - 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘキシル-1 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘキシル-1 - (2, 5-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2-クロロ-4-フルオロベンジル) - 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2-クロロベンジル) - 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-1 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-1 - (2, 5-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2-クロロ-4-フルオロベンジル) - 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2 - (ビスクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 1 - (2-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2 - (ビスクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 1 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2 - (ビスクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 1 - (2, 5-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2- (ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1- (2-クロロ-4-フルオロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2- (ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1- (2-クロロ-5-フルオロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-クロロベンジル) -2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘプチル-1- (2, 3-ジクロロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘプチル-1- (2, 5-ジクロロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-クロロ-4-フルオロベンジル) -2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-クロロ-5-フルオロベンジル) -2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (シクロヘキサ-2-エン-1-イル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4- [2- (2-クロロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキサミド、

4, 4-ジメチル-1- (フェニルカルボニル) -2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- [(4-ブromoフェニル) カルボニル] -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(3-ブロモフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(3, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2-ブロモフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2-ヨードフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
、
1-[(2-エチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(2-アミノフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(2-ヒドロキシフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(4-アミノフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルカルボニル) - 2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘキシル-1-[(2, 5-ジメチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(3-クロロフェニル)カルボニル] - 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(2-アミノフェニル)カルボニル] - 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルカルボニル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(2, 4-ジメチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1 - [(2, 5-ジメチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-
- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(2-ブロモ-5-クロロフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2-
- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - { [2 - (メチルチオ) フェニル] カルボニル} - 2
- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1 - { [2 - (メチルチオ) フェニル]
カルボニル} - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-フェニル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1,
2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (4-アミノフェニル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-
イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (2-ニトロフェニル) - 2 - (アダマンタン-2-
イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (2-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-
イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-
イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (2-メチルフェニル) - 2 - (アダマンタン-2-
イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - (3-メチルフェニル) - 2 - (アダマンタン-2-
イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマン
タン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 4, 4-ジメチル-2 -
(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - (3-フルオロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-
2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

- 1- (4-フルオロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (3, 5-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンチル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (4-メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (3-メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (2-メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (2, 3-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (2, 3-ジメチルフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (2, 4-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (2, 5-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- (1-ベンゾチオフェン-3-イル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 4, 4-ジメチル-1- (ナフタレン-1-イル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- [4- (メトキシメトキシ) フェニル] - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 4, 4-ジメチル-1- (4-ヒドロキシフェニル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
- 1- [3- (メトキシメトキシ) フェニル] - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- [2- (メトキシメトキシ) フェニル] -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-ヒドロキシフェニル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-1- (2-メトキシフェニル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-1- (2, 3-ジクロロフェニル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1- (ナフタレン-1-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1- (2-メトキシフェニル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1- (2, 3-ジクロロフェニル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1- (ナフタレン-1-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1-フェニル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1- (2-クロロフェニル) -2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -1- (4-メトキシフェニル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

、

trans-1- (2, 3-ジクロロフェニル) -2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1- (2-ヒドロキシフェニル) -2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オ

ン、

t r a n s - 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン

、

t r a n s - 1 - (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 1 - (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン

、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - [2 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

1 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

4 , 4 - ジメチル - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

4 , 4 - ジメチル - 1 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

4 , 4 - ジメチル - 1 - (2 - フェニルエチル) - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オン、

t r a n s - 4 - [2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボン酸、

t r a n s - 4 - [2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボキ

サミド、

c i s - 4 - [2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボン酸、

c i s - 4 - [2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボキサミド、

t r a n s - 4 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボキサミド、

c i s - 4 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボキサミド。

[0068] 本発明の一般式(1)で示される1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体において不斉炭素原子が存在する場合には光学異性体が存在するが、本発明はそれらすべての光学異性体及びラセミ体などの混合物を包含する。

[0069] 本発明は一般式(1)で示される1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体又はその薬学的に許容される酸付加塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。

[0070] 一般式(1)で示される1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体の製薬学的に許容される塩としては、具体的には、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等)や有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等)との酸付加塩、無機塩基(ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アンモニア等)や有機塩基(トリアルキルアミン等)との塩基付加塩等が挙げられる。

[0071] 一般式(1)で示される1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体やその製

薬学的に許容される塩の溶媒和物としては、水和物や各種の溶媒和物（例えば、エタノールなどのアルコールとの溶媒和物）が挙げられる。

[0072] (式 (I) で表される 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法)

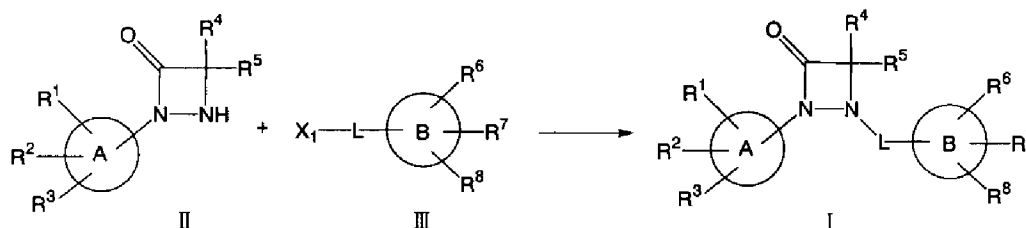
本発明の一般式 (1) で示される 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は以下に示す方法又は類似の方法により製造することができる。

1. 式 (I) で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法

一般式 (II) で示される環式アミン類と一般式 (III) で示される反応性誘導体を反応させると、目的の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体 (I) を製造することができる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

[0073] [化2]



[0074] (式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A環、B環、Lは、前記と同じものを示し、X¹は水酸基、ホルミル基又はハロゲン原子を示す。)

[0075] LがC₁₋₆アルキレン鎖又はC₁₋₆アルケニレン鎖で、かつX¹がハロゲン原子である反応性誘導体 (III) と環式アミン化合物 (II) との反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン (DMA P)

、コリジン、ルチジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノネン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、トリエチルアミン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、*N*-メチルモルホリン、トリメチルアミン等の有機塩基類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20~150℃、好ましくは0~100℃にて、5分~48時間、好ましくは2時間~24時間反応させることによって目的の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体 (I) が得られる。また、LがC₁₋₆アルケニレン鎖の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体 (I) は環式アミン化合物 (II) と、対応する骨格を有するアルデヒド体との還元的アミノ化の手法を用いることにより得ることもできる。また、LがC₁₋₆アルケニレン鎖の場合は、一般的な接触水素化反応を用いて対応するC₁₋₆アルキレン鎖へと変換することもできる。

[0076] Lが-CO-X- (但し、Xは単結合、-(C₁₋₆アルキレン)-O-、-(C₁₋₆アルキレン)-O-(C₁₋₆アルキレン)-又は-(C₁₋₆アルキレン)-S-) で、かつ、X¹がハロゲン原子である反応性誘導体 (III) と環式アミン化合物 (II) との反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエ

ン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分 $\sim$ 24時間、好ましくは1時間 $\sim$ 12時間反応させることによって目的の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体(I)が得られる。

[0077] Lが $-\text{CO}-\text{X}-$ （但し、Xは単結合、 $-(\text{C}_{1-6}\text{アルキレン})-\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{アルキレン})-$ 又は $-(\text{C}_{1-6}\text{アルキレン})-\text{S}-$ ）でかつX¹が水酸基である反応性誘導体(III)と環式アミン化合物(II)との反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、縮合促進剤の存在下又は非存在下において縮合剤を用いて行うことが出来る。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等を使用することができ、塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭

酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属類等を使用することができる。縮合促進剤としては特に制限はないが、DMA P、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (H O A t)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t)、3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (H O D h b t)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド (H O N B)、ペンタフルオロフェノール (H O P f p)、N-ヒドロキシフタルイミド (H O P h t)、N-ヒドロキシコハク酸イミド (H O S u) 等を使用することができる。縮合剤としては特に制限はないが、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (D I P C I)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (W S C I)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (W S C · H C l)、シアノリン酸ジエチル (D E P C)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト (B O P)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリリス (ピロリジニルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト (P y B O P)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) 等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20~100℃、好ましくは0~40℃にて、5分~30時間、好ましくは2時間~20時間反応させることによって目的の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体 (I) が得られる。また、この時用いられるカルボン酸誘導体 (III) は酸ハロゲン化物へと誘導後、環式アミン化合物 (II) と反応させることもできる。

[0078] L が $-SO_2-Y-$ でかつ X^1 がハロゲン原子である反応性誘導体 (III) と環式アミン化合物 (II) との反応は、溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリド

ン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分 $\sim$ 24時間、好ましくは5時間 $\sim$ 12時間反応させることによって目的の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体(I)が得られる。

[0079] Lが単結合でかつX¹がハロゲン原子である反応性誘導体(III)と環式アミン化合物(II)との反応は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアリールハライドとアミン類の反応手法を適用することができる。その際、マイクロウェーブ照射を行っても良い。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等を使用することができる。金属触媒

としては、例えば、酢酸パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジパラジウム (0)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等を単独で用いても良いが、(2-ビフェニル) ジ-*tert*-ブチルホスフィンや(2-ビフェニル) ジシクロヘキシルホスフィン、トリメチルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン等の配位子を組み合わせで使用することもできる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0~180℃、好ましくは80~160℃にて5分~72時間、好ましくは10分~24時間反応させることによって目的物が得られる。また、マイクロウェーブを照射する場合においては0~180℃、好ましくは80~120℃にて1分~12時間、好ましくは1分~2時間反応させることによって目的の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体 (I) が得られる。

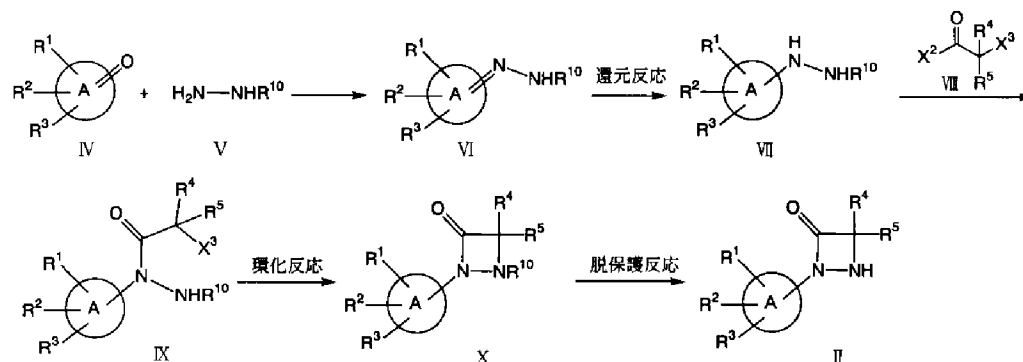
[0080] なお、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸が水酸基、又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。R⁶、R⁷、R⁸がニトロ基の場合、通常ニトロ基の還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、R⁶、R⁷、R⁸がC₁₋₆アルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常硫黄原子の酸化反応を用いて、酸化することもできる。

[0081] 2. 式 (II) で表される化合物、若しくは、その塩、又は、それらの溶媒和物の製造方法

上記製造法で用いる環式アミン化合物 (II) は、文献公知の方法、又はそれに準じて、例えば、下記反応式に従って製造することができる。

[0082]

[化3]



[0083] (式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、A環は、前記と同じものを示し、R¹⁰はアミノ基の保護基を示し、X²、X³はハロゲン原子を示す。)

[0084] カルボニル化合物(IV)とヒドラジン誘導体(V)の反応は、溶媒中、酸触媒の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸触媒は特に制限はないが、例えば、トルエンスルホン酸、3塩化アルミニウム、四塩化チタニウム、チタニウムテトライソプロポキシド、スカンジウムトリフラート、イットリビウムトリフラート等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～150℃、好ましくは15～90℃にて、5分～24時間、好ましくは30分～15時間反応させることによってイミン誘導体(VI)が得られる。

[0085] 上記の方法で得られた化合物イミン誘導体(VI)の還元反応は、溶媒中、還元剤の存在下にて行うことができる。還元剤は特に制限はないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。また、添加剤として酸を用いることができる。用いる酸としては特に制限はないが、酢酸、トルエンスルホン酸、三塩

化アルミニウム、四塩化チタニウム、チタニウムテトライソプロポキシド、スカンジウムトリフラート、イットリビウムトリフラート等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 60^{\circ}\text{C}$ にて、5分 $\sim$ 24時間、好ましくは30分 $\sim$ 15時間反応させることによってヒドラジン誘導体(VII)が得られる。

[0086] 上記の方法で得られたヒドラジン誘導体(VII)と反応性誘導体(VIII)の縮合反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分 $\sim$ 24時間、好ましくは1時間 $\sim$ 12時間反応させることによってアミド誘導体(IX)が得られる。

[0087] 上記の方法で得られたアミド誘導体(IX)の環化反応は、溶媒中、塩基又は酸の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、アセトニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化ア

ルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等を使用することができる。酸は特に制限はないが、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分～24時間、好ましくは30分～12時間反応させることによって環式化合物(X)が得られる。

[0088] 上記の方法で得られた環式化合物(X)の保護基R¹⁰の脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。保護基は特に制限は無いが、例えば、ベンジル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基(Fmoc基)、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基(Trtec基)、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル基(Teoc基)、*t*-ブチルオキシカルボニル基(Boc基)、アリルオキシカルボニル基(Alloc基)、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、アリル基、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基(SEM基)、4-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、ベンゼンスルホニル基、*o*-ニトロベンゼンスルホニル基を使用することができ、特に、Fmoc基、Boc基、Cbz基が望ましい。

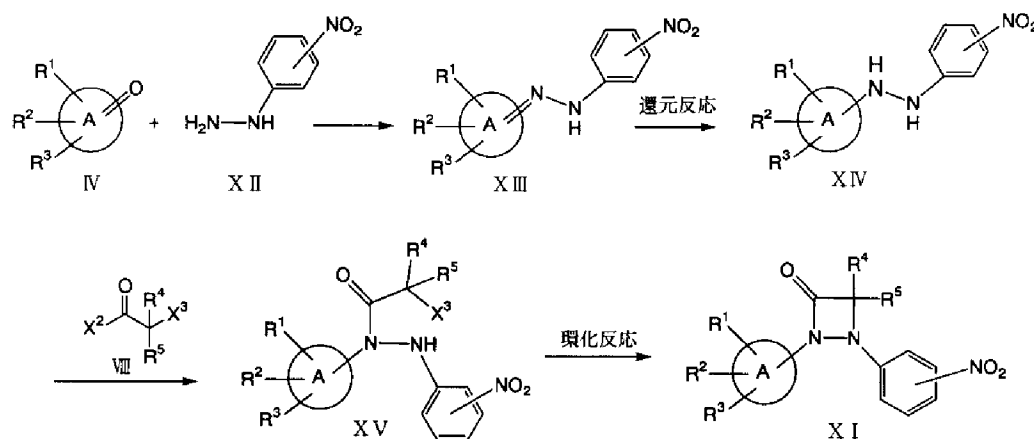
[0089] 上記の化合物(IV)は市販されている試薬を用いても良い。市販されている試薬としては、2-アダマンタノン、5-ヒドロキシ-2-アダマンタノン、5-クロロ-2-アダマンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノ

ン、シクロオクタノン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-オンなどがあるが、これに限定されるものではない。

[0090] 上記の化合物 (IV) は公知の方法にて製造することもできる。例えば、A がアダマンタン環で、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれかひとつがメトキシカルボニル基の場合、米国公開公報 US 2006/0148871 号パンフレット記載の方法を参照することができる。

[0091] また、化合物 (I) のうち、式 (XI) で表される化合物は以下に示す方法によっても製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0092] [化4]



[0093] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A環は、前記と同じものを示し、 X^2 、 X^3 はハロゲン原子を示す。)

[0094] カルボニル化合物 (IV) とヒドラジン誘導体 (XII) の反応は、溶媒中、酸触媒の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸触媒は特に制限はないが、例えば、トルエンスルホン酸、3 塩化アルミニウム、四塩化チタニウム、チタニウムテトライソプロポキシド、スカンジウムトリフラート、イットリビウムトリフラート等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは

15～90℃にて、5分～24時間、好ましくは30分～15時間反応させることによってイミン誘導体（XIII）が得られる。なおヒドラジン誘導体（XII）はAldrich社より市販されているものを使用することができる。

[0095] 上記の方法で得られた化合物イミン誘導体（XIII）の還元反応は、溶媒中、還元剤の存在下にて行うことができる。還元剤は特に制限はないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20～150℃、好ましくは15～60℃にて、5分～24時間、好ましくは30分～15時間反応させることによってヒドラジン誘導体（XIV）が得られる。

[0096] 上記の方法で得られたヒドラジン誘導体（XIV）と反応性誘導体（VIII）の縮合反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMAP、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20～100℃、好ましくは15～80℃にて、5

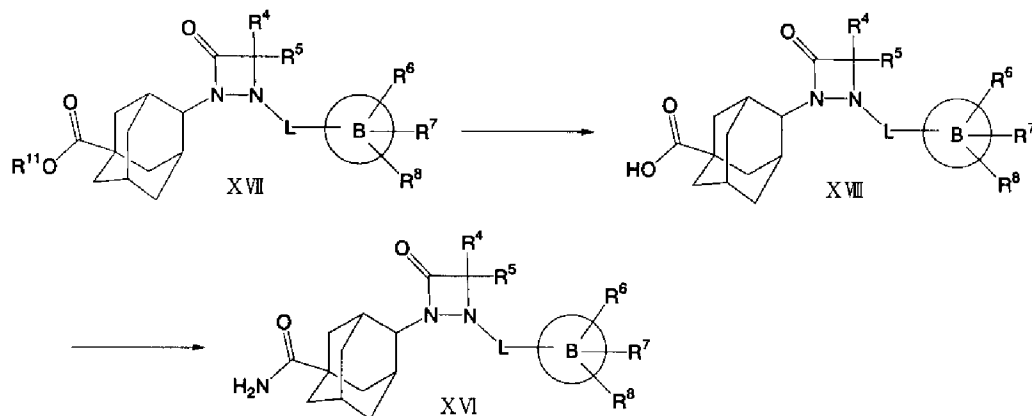
分～24時間、好ましくは5時間～12時間反応させることによってアミド誘導体(XV)が得られる。

[0097] 上記の方法で得られたアミド誘導体(XV)の環化反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、アセトニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20～100℃、好ましくは15～80℃にて、5分～24時間、好ましくは30分～12時間反応させることによって環式化合物(XI)が得られる。なお、置換基であるニトロ基は通常のニトロ基の還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、そうして得られたアミノ基は、一般的なアシル化、スルホニル化の条件下にて、さらに修飾することもできる。

[0098] また、化合物(I)のうち、式(XVI)で表される化合物は、以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0099]

[化5]



[0100] (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、B環、Lは、前記と同じものを示し、 R^{11} は低級アルキル基を示す。)

[0101] カルボン酸エステル誘導体 (XVII) を通常の加水分解反応に処し、カルボン酸誘導体 (XVIII) が得られる。本反応は、溶媒中、塩基又は酸の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、トリメチルシリロキシカリウム等を使用することができる。酸は特に制限はないが、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 80^\circ\text{C}$ にて5分～1日、好ましくは30分～13時間反応させることによってカルボン酸誘導体 (XVIII) が得られる。

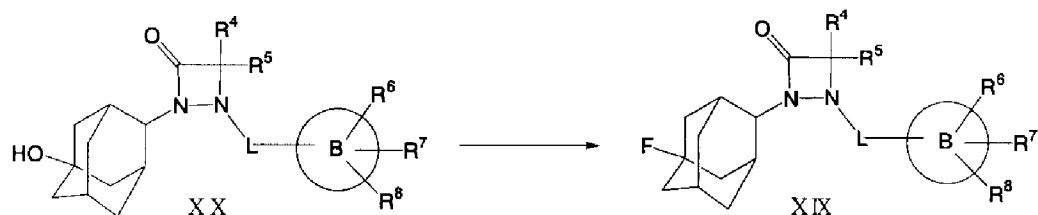
[0102] カルボン酸誘導体 (XVIII) とアンモニアとの脱水縮合反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、縮合促進剤の存在下又は非存在下において縮合剤を用いて行うことが出来る。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ア

セトニトリル、プロピオニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、水等を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属等を使用することができる。縮合促進剤としては特に制限はないが、DMA P、HOA t、HOB t、HOD h b t、HONB、HOP f p、HOP h t、HOS u等を使用することができる。縮合剤としては特に制限はないが、DCC、DIPCI、WSC I、WSC・HCI、DEPC、BOP、PyBOP、TBTU等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20~100℃、好ましくは0~40℃にて5分~1日、好ましくは30分~12時間反応させることによって目的の化合物(XVI)が得られる。なお、R⁶、R⁷、R⁸が水酸基、又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。R⁶、R⁷、R⁸がニトロ基の場合、通常ニトロ基の還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、R⁶、R⁷、R⁸がC₁₋₆アルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常硫黄原子の酸化反応を用いて、酸化することもできる。

[0103] また、化合物(I)のうち、式(XIX)で表される化合物は、以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0104]

[化6]



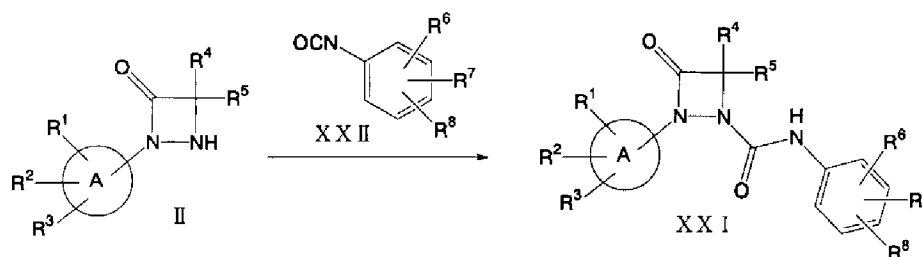
[0105] (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、B環、Lは、前記と同じものを示す。)

[0106] アダマンチル基上に水酸基を有する化合物 (XX) をフッ素化剤と反応させることにより、目的の化合物 (XIX) が得られる。本反応は、溶媒中、フッ素化剤の存在下で行うことができる。フッ素化剤としては特に制限はないが、例えば、(ジエチルアミノ) スルファー トリフルオリド、フッ化カリウム、ピリジニウム ポリ (ハイドロゲンフルオリド) 等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ にて5分～1日、好ましくは1時間～12時間反応させることによって目的の化合物 (XIX) が得られる。なお、 R^6 、 R^7 、 R^8 が水酸基又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。 R^6 、 R^7 、 R^8 がニトロ基の場合、通常ニトロ基の還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、 R^6 、 R^7 、 R^8 が C_{1-6} アルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常硫黄原子の酸化反応を用いて、酸化することもできる。

[0107] また、化合物 (I) のうち、式 (XXI) で表される化合物は、以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0108]

[化7]



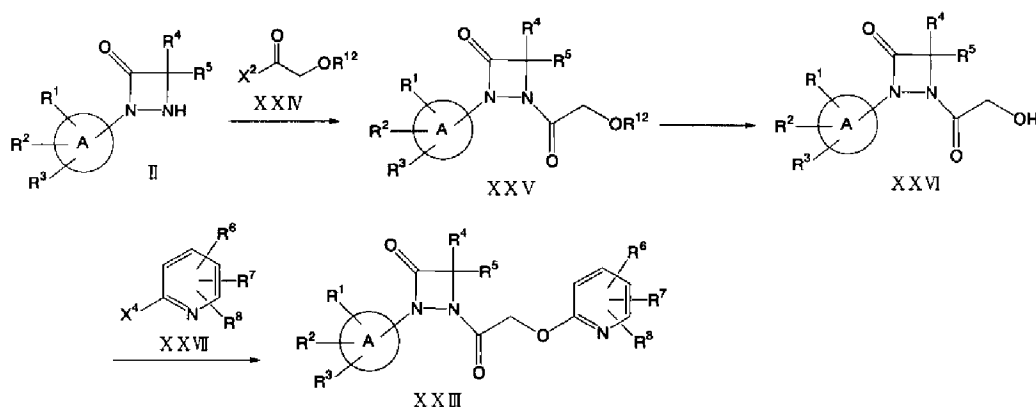
[0109] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A環は、前記と同じものを示す。)

[0110] アミン化合物(II)とイソシアネート(XXII)との反応は、溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMAP、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 40^\circ\text{C}$ にて、5分～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることによって目的の1,2-ジアゼチジン-3-オン誘導体(XXI)が得られる。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 が水酸基又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。 R^6 、 R^7 、 R^8 がニトロ基の場合、通常のカリウム還元反応を用いて、アミノ基へ

と変換することもできる。また、 R^6 、 R^7 、 R^8 が C_{1-6} アルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常の硫黄原子の酸化反応を用いて、酸化することもできる。

[0111] また、化合物（I）のうち、式（XXIII）で表される化合物は、以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0112] [化8]



[0113] （式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A環、 X^2 は、前記と同じものを示し、 R^{12} は保護基を示し、 X^4 はハロゲン原子を示す。）

[0114] アミン化合物（II）と反応性誘導体（XXIV）との反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ま

しくは15～80℃にて、5分～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることによって目的の誘導体（XXV）が得られる。なお、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸が水酸基、又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。R⁶、R⁷、R⁸がニトロ基の場合、通常のニトロ基の還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、R⁶、R⁷、R⁸がC₁₋₆アルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常の硫黄原子の酸化反応を用いて、酸化することもできる。

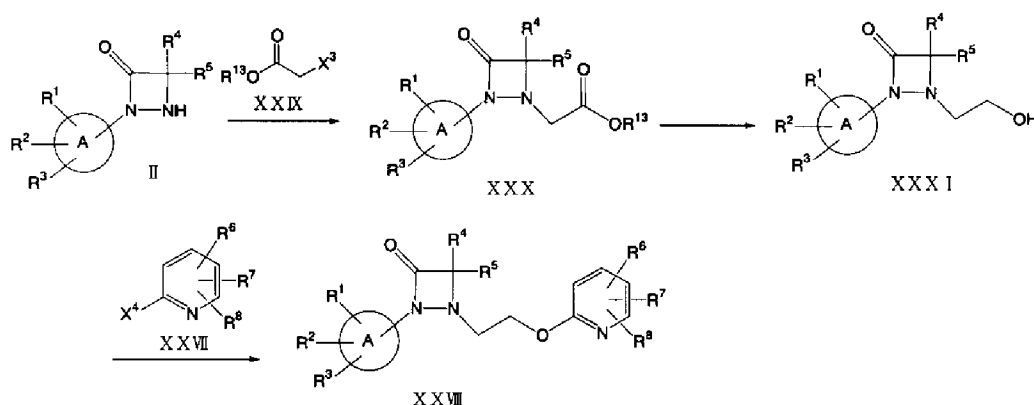
[0115] 上記の方法で得られた環式化合物（XXV）の保護基R¹²の脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。保護基は特に制限は無いが、例えば、メチル基、メトキシメチル基、ベンジロキシメチル基、*t*-ブチル基、アリル基、ベンジル基を使用することができ、特にベンジル基が望ましい。

[0116] 上記の方法で得られた環式化合物（XXVI）と反応性誘導体（XXVII）との反応は、溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMAPI、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン等の有機塩基類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸ア

ルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分～48時間、好ましくは1時間～12時間反応させることによって目的の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体(XXI)が得られる。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 が水酸基又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。 R^6 、 R^7 、 R^8 がニトロ基の場合、通常のアミノ基の還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、 R^6 、 R^7 、 R^8 が C_{1-6} アルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常のアミノ基の酸化反応を用いて、酸化することもできる。

[0117] また、化合物(I)のうち、式(XXVII)で表される化合物は、以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0118] [化9]



[0119] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A環、 X^3 、 X^4 は、前

記と同じものを示し、 R^{13} は低級アルキル基を示す。)

[0120] アミン化合物 (II) と反応性誘導体 (X X IX) との反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン等の有機塩基類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20~150℃、好ましくは0~80℃にて、5分~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることによって目的の誘導体 (X X X) が得られる。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 が水酸基又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。 R^6 、 R^7 、 R^8 がニトロ基の場合、通常ニトロ基の還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、 R^6 、 R^7 、 R^8 が C_{1-6} ア

ルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常の硫黄原子の酸化反応を用いて、酸化することもできる。

[0121] 得られた誘導体（XXX）の還元反応は、溶媒中、還元剤の存在下にて行うことができる。還元剤は特に制限はないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 60^{\circ}\text{C}$ にて、5分～24時間、好ましくは30分～10時間反応させることによって目的の誘導体（XXX I）が得られる。

[0122] 上記の方法で得られた誘導体（XXX I）と反応性誘導体（XXVII）との反応は、溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン等の有機塩基類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリ

ウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分～48時間、好ましくは1時間～12時間反応させることによって目的の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体(XVII)が得られる。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 が水酸基、又はアミノ基の場合、それぞれの置換基は一般的に用いられる保護基にて保護、脱保護をすることができる。また、それぞれの水酸基、アミノ基は一般的に用いられる、アシル化、スルホニル化の条件で修飾することもできる。 R^6 、 R^7 、 R^8 がニトロ基の場合、通常のカリウムの還元反応を用いて、アミノ基へと変換することもできる。また、 R^6 、 R^7 、 R^8 が C_{1-6} アルキルチオ基の場合、対応する硫黄原子は通常のカリウムの酸化反応を用いて、酸化することもできる。

[0123] 前記の各反応で得られた中間体及び目的物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、ろ過、中和、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、蒸留、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次反応に供することもできる。

[0124] さらに、各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用した常法を適用して単離できる。たとえばラセミ混合物は、例えば、酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法、又は、光学活性カラムクロマトグラフィーを用いた方法等の一般的なラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば、分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0125] (使用態様)

本発明の医薬組成物は、一般式（１）で示される 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、その製薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するものであって、本発明の化合物を単独で用いてもよいが、通常は薬学的に許容される担体、及び／又は希釈剤を配合して使用される。

[0126] 本発明の 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、又は、静脈内注射剤、筋肉注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与が挙げられる。また、このような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の製薬上許容される担体、すなわち、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等を適宜組み合わせて医薬組成物として調製できる。

[0127] 本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式（１）で表わされる 1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体として、1日 0.1 ~ 1000 mg、好ましくは 1 ~ 300 mg を、一回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与し得る。

実施例

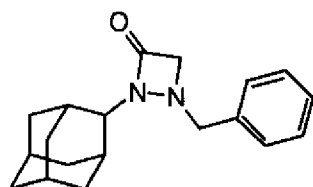
[0128] 次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0129] 実施例 1

1-ベンジル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

[0130]

[化10]



[0131] 工程 1 : ベンジル 2- (アダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートの製造

アルゴン雰囲気下、2-アダマンタノン (1.00 g, 6.70 mmol) のエタノール溶液 (40 mL) に室温にてベンジルカルバゼート (1.11 g, 6.70 mmol) を加え、80℃にて12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、ベンジル 2- (アダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレート (2.03 g, quant.) を白色結晶性粉末として得た。

[0132] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60–2.01 (m, 12H), 2.77 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.31–7.41 (m, 5H), 7.69 (s, 1H).

[0133] 工程 2 : ベンジル 2- (アダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

アルゴン雰囲気下、ベンジル 2- (アダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレート (1.60 g, 5.40 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (54 mL) に室温にて水素化シアノホウ素ナトリウム (370 mg, 5.90 mmol) を加え、さらに p-トルエンスルホン酸一水和物 (190 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下し、同温度にて5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、ベンジル 2- (アダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレート (1.54 g, 94.9%) を白色結晶性粉末として得た。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–2.09 (m, 13H), 2.54 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.32–7.39 (m, 5H).

[0135] 工程3：ベンジル 2-（2-クロロアセチル）-2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレートの製造

アルゴン雰囲気下、2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレート（800 mg, 2.66 mmol）のジクロロメタン溶液（30 mL）に0℃にて炭酸水素ナトリウム（450 mg, 5.40 mmol）、クロロ酢酸クロリド（300 mg, 2.66 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、ベンジル 2-（2-クロロアセチル）-2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレート（726 mg, 72.4%）を白色結晶性粉末として得た。

[0136] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.56-1.93 (m, 12H), 2.29-2.54 (m, 2H), 3.98 (d, J= 13.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J= 13.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H).

[0137] 工程4：ベンジル 2-（アダマンタン-2-イル）-3-オキソー1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

アルゴン雰囲気下、ベンジル 2-（2-クロロアセチル）-2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレート（726 mg, 1.93 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に0℃にて、カリウム-*t*-ブトキシド（238 mg, 2.12 mmol）を加え、同温度にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）にて精製し、ベンジル 2-（アダマンタン-2-イル）-3-オキソー1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレート（463 mg, 70.4%）を無色油状物として得た。

[0138] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.47-2.04 (m, 12H), 2.17 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.35-7.37 (m, 5H).

[0139] 工程5：2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オ

ンの製造

ベンジル 2-（アダマンタン-2-イル）-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレート（100 mg, 0.29 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5 mL）に10%パラジウム炭素（触媒量）を加え、水素雰囲気下、室温にて10時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）にて精製し、2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（34.0 mg, 56.8%）を無色油状物として得た。

[0140] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46–2.10 (m, 12H), 2.55 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 4.25 (s, 2H).

[0141] 工程6：1-ベンジル-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

アルゴン雰囲気下、2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（10.2 mg, 0.05 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（1 mL）に室温にて炭酸カリウム（28.0 mg, 0.100 mmol）、ベンジルブロミド（35.0 mg, 0.100 mmol）を加え、同温度にて24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）にて精製し、表題化合物（7.60 mg, 48.6%）を無色油状物として得た。

[0142] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56–1.91 (m, 10H), 2.17–2.26 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 3.50 (d, J =12.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J =13.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 4.12 (d, J =13.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J =12.0 Hz, 1H), 7.30–7.35 (m, 5H).

[0143] IR (ATR); 2917, 1736, 1322, 731 cm^{-1} .

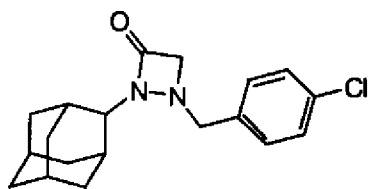
[0144] EI-MS m/z ; 296 (M^+).

[0145] 実施例 2

1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

ベンジルブロミドの代わりに 4 - クロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[0146] [化11]



[0147] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.55–1.88 (m, 10H), 2.13–2.24 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 3.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

[0148] IR (ATR) ; 2915, 2852, 1736, 1322, 1100, 714 cm^{-1} .

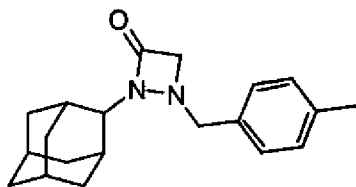
[0149] EI-MS m/z ; 330 (M^+).

[0150] 実施例 3

1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

ベンジルブロミドの代わりに 4 - メチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[0151] [化12]



[0152] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52–1.91 (m, 10H), 2.16–2.19 (m, 1H), 2.22–2.26 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.49 (s, 1H), 3.45 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 4.09 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=7.8$ Hz, 2H).

[0153] IR (ATR); 2908, 1757, 1288, 1230, 774 cm^{-1} .

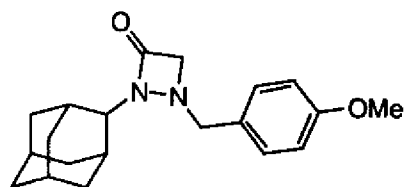
[0154] EI-MS m/z ; 310 (M^+).

[0155] 実施例 4

1 – (4 – メトキシベンジル) – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

ベンジルブロミドの代わりに 4 – メトキシベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[0156] [化13]



[0157] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59–1.90 (m, 10H), 2.14–2.25 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 3.43 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.07 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).

[0158] IR (ATR); 2912, 2852, 1758, 1511, 1248, 1039, 775 cm^{-1} .

[0159] EI-MS m/z ; 326 (M^+).

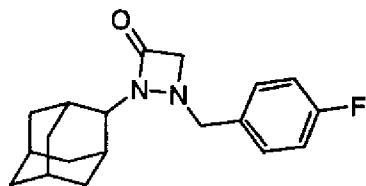
[0160] 実施例 5

1 – (4 – フルオロベンジル) – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

ベンジルブロミドの代わりに 4 – フルオロベンジルブロミドを用いて実施

例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[0161] [化14]



[0162] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.64–1.91 (m, 10H), 2.13–2.25 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.47 (s, 1H), 3.47 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 5.7, 8.6$ Hz, 2H).

[0163] IR (ATR); 2912, 1758, 1731, 1510, 1223, 823 cm^{-1} .

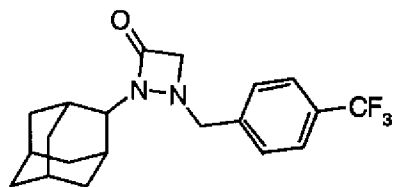
[0164] EI-MS m/z ; 314 (M^+).

[0165] 実施例 6

2-(アダマンタン-2-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンジルブロミドの代わりに4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[0166] [化15]



[0167] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.60–1.93 (m, 10H), 2.14–2.25 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.47 (s, 1H), 3.54 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

[0168] IR (ATR); 2915, 1758, 1742, 1325, 1166, 1118, 1066, 733 cm^{-1} .

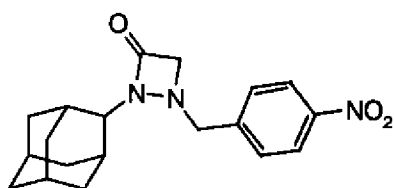
[0169] EI-MS m/z ; 364 (M^+).

[0170] 実施例 7

1-(4-ニトロベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンジルブロミドの代わりに4-ニトロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[0171] [化16]



[0172] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.60–1.90 (m, 10H), 2.14–2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 3.52 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 4.20 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).

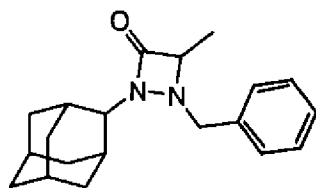
[0173] IR (ATR); 2911, 1736, 1524, 1344, 734 cm^{-1} .

[0174] EI-MS m/z ; 341 (M^+).

[0175] 実施例 8

1-ベンジル-4-メチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0176] [化17]



[0177] 工程 1: t-ブチル 2-(アダマンタン-2-イルイリデン) ヒドラジンカル

ボキシレートの製造

ベンジルカルバゼートの代わりに *t*-ブチルカルバゼートを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、*t*-ブチル 2-（アダマンタン-2-イリデン）ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (s, 9H), 1.60–2.01 (m, 12H), 2.74 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 7.44 (s, 1H).

[0179] 工程 2: *t*-ブチル 2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレートの製造

t-ブチル 2-（アダマンタン-2-イリデン）ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、*t*-ブチル 2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 9H), 1.66–2.06 (m, 13H), 2.51 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 6.30 (s, 1H).

[0181] 工程 3: *t*-ブチル 2-（2-クロロプロパノイル）-2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレートの製造

クロロ酢酸クロリドの代わりに、2-クロロプロピオニルクロリドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、*t*-ブチル 2-（2-クロロプロパノイル）-2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 9H), 1.54–2.02 (m, 16H), 2.33 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.72 (s, 1H).

[0183] 工程 4: 2-（アダマンタン-2-イル）-4-メチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

t-ブチル 2-（2-クロロプロパノイル）-2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレート（200 mg, 0.560 mmol）のジクロロメタン溶液（3 mL）に室温にてトリフルオロ酢酸（3 mL）を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製し、
 ２－（アダマンタン－２－イル）－４－メチルー１，２－ジアゼチジン－３
 －オン（６６．３ｍｇ，５３．７％）を無色油状物として得た。

[0184] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.48 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.63–2.05 (m, 12H),
 2.26 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 4.44 (q, $J=7.1$ Hz, 1H).

[0185] 工程５：１－ベンジル－４－メチルー２－（アダマンタン－２－イル）－１，
 ２－ジアゼチジン－３－オンの製造

２－（アダマンタン－２－イル）－４－メチルー１，２－ジアゼチジン－
 ３－オンを用いて実施例１の工程６と同様に反応・処理し、表題化合物を無
 色油状物として得た。

[0186] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.13 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.64–1.90 (m, 10H),
 2.17–2.27 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.47 (s, 1H), 3.53 (d, $J=11.7$ Hz,
 1H), 3.67 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 4.34 (d, $J=11.7$ Hz, 1H),
 7.29–7.35 (m, 5H).

[0187] IR (ATR); 2909, 2853, 1752, 1452, 731 cm^{-1} .

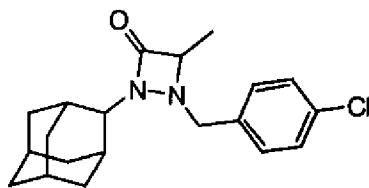
[0188] EI-MS m/z ; 310 (M^+).

[0189] 実施例 9

１－（４－クロロベンジル）－４－メチルー２－（アダマンタン－２－イル）
 ）－１，２－ジアゼチジン－３－オンの製造：

ベンジルブロミドの代わりに４－クロロベンジルブロミドを用いた他は実
 施例 8 の工程 2 以降と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として
 得た。

[0190] [化18]



[0191] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.62–1.90 (m, 10H)

), 2.15–2.24 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 3.51 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.62 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 4.30 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H).

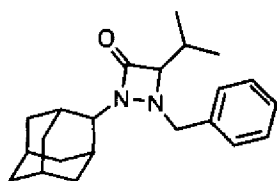
[0192] IR (ATR); 2909, 2853, 1752, 1491, 756 cm^{-1} .

[0193] EI-MS m/z ; 345 (M^+).

[0194] 実施例 1 O

1-ベンジル-4-(プロパン-2-イル)-2-(アダマンタン-2-イル)-2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0195] [化19]



[0196] 工程 1: ベンジル 2-(2-ブロモ-3-メチルブタノイル)-2-(アダマンタン-2-イル)ヒドラジincarボキシレートの製造

クロロ酢酸クロリドの代わりに、2-ブロモイソバレリルクロリドを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(2-ブロモ-3-メチルブタノイル)-2-(アダマンタン-2-イル)ヒドラジincarボキシレートを無色油状物として得た。

[0197] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.55–2.30 (m, 15H), 3.99 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.36–7.40 (m, 5H).

[0198] 工程 2: ベンジル 2-(アダマンタン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2-(2-ブロモ-3-メチルブタノイル)-2-(アダマンタン-2-イル)ヒドラジincarボキシレートをを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(アダマンタン-2-イル)-4-(

プロパン-2-イル)-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[0199] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.55–1.80 (m, 10H), 2.19–2.02 (m, 1H), 2.22–2.17 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.23 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.34–7.37 (m, 5H).

[0200] 工程3: 2-(アダマンタン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル 2-(アダマンタン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートをを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、2-(アダマンタン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを無色油状物として得た。

[0201] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.62–2.38 (m, 15H), 3.73 (s, 1H), 4.15 (d, $J=7.1$ Hz, 1H).

[0202] 工程4: 1-ベンジル-4-(プロパン-2-イル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-(アダマンタン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0203] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.57–1.87 (m, 11H), 2.17–2.27 (m, 2H), 2.38–2.42 (m, 2H), 3.44–3.51 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 4.27 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 5H).

[0204] IR (ATR): 2913, 2851, 1753, 1742, 737 cm^{-1} .

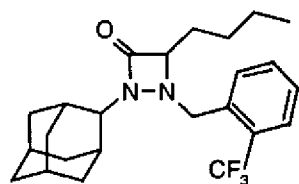
[0205] EI-MS m/z : 338 (M^+).

[0206] 実施例11

4-ブチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[2-(トリフルオロ

メチル) ベンジル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0207] [化20]



[0208] 工程 1: ベンジル 2-(2-ブロモヘキサノイル)-2-(アダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

クロロ酢酸クロリドの代わりに、2-ブロモヘキサノイルブロミドを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(2-ブロモヘキサノイル)-2-(アダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0209] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82-0.95 (m, 3H), 1.22-2.36 (m, 20H), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.65-6.89 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 5H).

[0210] 工程 2: ベンジル 2-(アダマンタン-2-イル)-4-ブチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2-(2-ブロモヘキサノイル)-2-(アダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートをを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(アダマンタン-2-イル)-4-ブチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[0211] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.32-2.13 (m, 18H), 2.28 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H).

[0212] 工程 3: 2-(アダマンタン-2-イル)-4-ブチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル 2-（アダマンチル-2-イル）-4-ブチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、2-（アダマンタン-2-イル）-4-ブチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを無色油状物として得た。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.35-1.47 (m, 4H), 1.63-2.40 (m, 17H), 3.73 (s, 1H), 4.37 (t, $J=7.9$ Hz, 1H).

[0214] 工程 4: 4-ブチル-2-（アダマンタン-2-イル）-1-〔2-（トリフルオロメチル）ベンジル〕-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

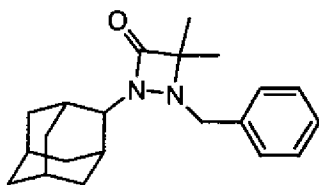
2-（アダマンタン-2-イル）-4-ブチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2-（トリフルオロメチル）ベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0215] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.73 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.18-0.99 (m, 4H), 1.93-1.52 (m, 12H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 3.65 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.70 (br, 1H), 3.83 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

[0216] 実施例 1 2

1-ベンジル-4, 4-ジメチル-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0217] [化21]



[0218] 工程 1: ベンジル 2-（2-ブロモイソブチリル）-2-（アダマンタン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレートの製造

クロロ酢酸クロリドの代わりに、2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-（2-ブロモイ

ソブチリル) - 2 - (アダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレート
を無色油状物として得た。

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (s, 6H), 1.62-1.98 (m, 13H), 2.37 (s, 1H), 4.17-4.37 (m, 1H), 5.09-5.27 (m, 2H), 6.79-7.00 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 5H).

[0220] 工程2: ベンジル 2 - (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチルー
3-オキソー-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2 - (2-ブロモイソブチリル) - 2 - (アダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを用いて実施例1の工程4と同様に反応・処理し、ベンジル 2 - (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチルー3-オキソー-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 6H), 1.62-2.03 (m, 12H), 2.38 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.34-7.41 (m, 5H).

[0222] 工程3: 2 - (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル 2 - (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチルー3-オキソー-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、2 - (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンを無色油状物として得た。

[0223] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.63-2.13 (m, 13H), 2.54 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.97 (s, 1H).

[0224] 工程4: 1-ベンジル-4, 4-ジメチルー2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2 - (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0225] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53-1.89 (m,

10H), 2.13–2.14 (m, 1H), 2.29–2.32 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.87 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 7.24–7.40 (m, 5H).

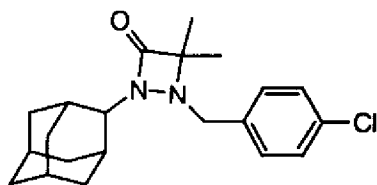
[0226] EI-MS m/z; 324 (M⁺).

[0227] 実施例 1 3

1 – (4 – クロロベンジル) – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

実施例 1 2 の工程 3 で製造した 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 4 – クロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0228] [化22]



[0229] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.24 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.57–1.89 (m, 10H), 2.12–2.14 (m, 1H), 2.29–2.35 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.84 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 8.6 Hz, 2H).

[0230] EI-MS m/z; 359 (M⁺).

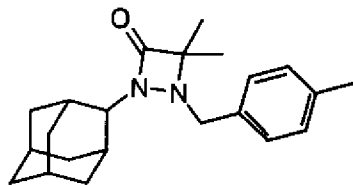
[0231] 実施例 1 4

4, 4 – ジメチル – 1 – (4 – メチルベンジル) – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 4 – メチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0232]

[化23]



[0233] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.57–1.89 (m, 10H), 2.13–2.16 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 6H), 3.58 (s, 1H), 3.82 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=7.8$ Hz, 2H).

[0234] IR (ATR); 2909, 2853, 1751, 808 cm^{-1} .

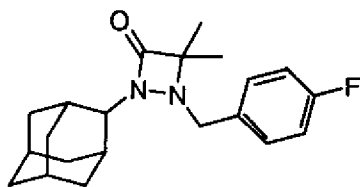
[0235] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

[0236] 実施例 15

1- (4-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 4-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0237] [化24]



[0238] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.55–1.89 (m, 10H), 2.07–2.11 (m, 1H), 2.20–2.28 (, 2H), 2.38 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.85 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J=5.8, 8.8$ Hz, 2H).

[0239] IR (ATR); 2924, 2905, 1743, 1731, 1510, 1224, 811 cm^{-1} .

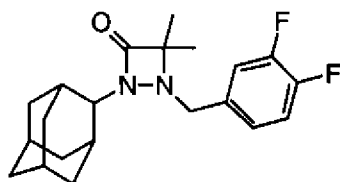
[0240] EI-MS m/z ; 342 (M^+).

[0241] 実施例 1 6

1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 3, 4 - ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0242] [化25]



[0243] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.58–1.90 (m, 10H), 2.12 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.08–7.14 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H).

[0244] IR (ATR); 2908, 1725, 1520, 1291, 1206, 774 cm^{-1} .

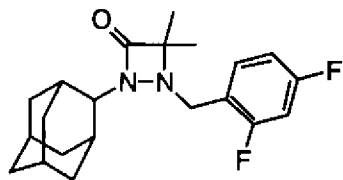
[0245] EI-MS m/z ; 360 (M^+).

[0246] 実施例 1 7

1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 2, 4 - ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0247] [化26]



[0248] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.58–1.89 (m, 10H), 2.11 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.97 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 6.76–6.81 (m, 1H), 6.87 (dt, $J=1.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (q, $J=7.8$ Hz, 1H).

[0249] IR (ATR); 2916, 1733, 1506, 1276, 1139, 962 cm^{-1} .

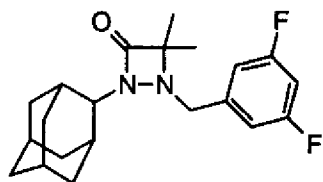
[0250] FAB-MS m/z ; 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0251] 実施例 18

1 – (3, 5 – ジフルオロベンジル) – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 3, 5 – ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0252] [化27]



[0253] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.60–1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.86 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 6.68–6.73 (m, 1H), 6.94–6.96 (m, 2H).

[0254] IR (ATR); 2909, 1733, 1593, 1113, 850 cm^{-1} .

[0255] FAB-MS m/z ; 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

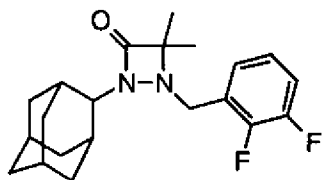
[0256] 実施例 19

1 – (2, 3 – ジフルオロベンジル) – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチ

ジン-3-オンと2, 5-ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0257] [化28]



[0258] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.60–1.90 (m, 10H), 2.12 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 1H).

[0259] IR (ATR); 2915, 1734, 1487, 1280, 781 cm^{-1} .

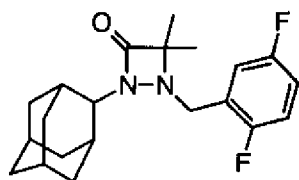
[0260] FAB-MS m/z ; 361 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0261] 実施例20

1-(2, 5-ジフルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 5-ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0262] [化29]



[0263] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.58–1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.89–7.02 (m, 2H), 7.29–7.33 (m, 1H).

[0264] IR (ATR); 2917, 1735, 1492, 1237, 818 cm^{-1} .

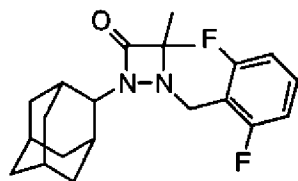
[0265] FAB-MS m/z ; 361 $(M+H)^+$.

[0266] 実施例 2 1

1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 2, 6 - ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0267] [化30]



[0268] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.52–1.87 (m, 10H), 1.99 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.28 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.85–6.91 (m, 2H), 7.21–7.29 (m, 1H).

[0269] IR (ATR); 2910, 1743, 1470, 1046, 797 cm^{-1} .

[0270] FAB-MS m/z ; 361 $(M+H)^+$.

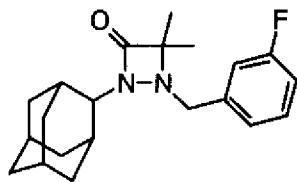
[0271] 実施例 2 2

1 - (3 - フルオロベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 3 - フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0272]

[化31]



[0273] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.57–1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.87 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.92–6.97 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H).

[0274] IR (ATR): 2918, 1732, 1335 1254, 782 cm^{-1} .

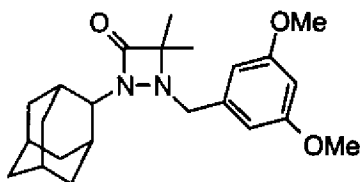
[0275] FAB-MS m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0276] 実施例 23

1 – (3, 5 –ジメトキシベンジル) – 4, 4 –ジメチル – 2 – (アダマントアン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

2 – (アダマントアン – 2 – イル) – 4, 4 –ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 3, 5 –ジメトキシベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0277] [化32]



[0278] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.59–1.89 (m, 10H), 2.15 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.81 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H).

[0279] IR (ATR); 2916, 1740, 1598, 1202, 1145, 829 cm^{-1} .

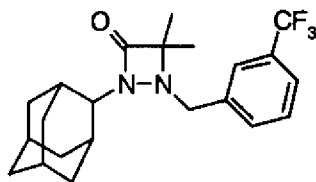
[0280] EI-MS m/z ; 384 (M^+).

[0281] 実施例 2 4

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0282] [化33]



[0283] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.53–1.90 (m, 10H), 2.14 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.95 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

[0284] IR (ATR); 2911, 1728, 1328, 1165, 1126, 1076 cm^{-1} .

[0285] EI-MS m/z ; 392 (M^+).

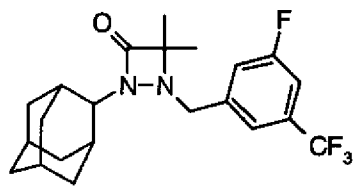
[0286] 実施例 2 5

1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油

状物として得た。

[0287] [化34]



[0288] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.57–1.91 (m, 10H), 2.13 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.32 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H).

[0289] IR (ATR); 2918, 1737, 1340, 1144, 868 cm^{-1} .

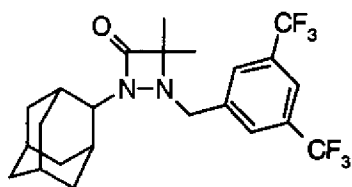
[0290] EI-MS m/z ; 410 (M^+).

[0291] 実施例 26

1 – [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] – 4, 4-ジメチルー2 – (アダマンタン-2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2 – (アダマンタン-2-イル) – 4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0292] [化35]



[0293] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.53–1.91 (m, 10H), 2.13 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H),

7.79 (s, 1H), 7.88 (s, 2H).

[0294] IR (ATR); 2914, 1748, 1278, 1166, 1130, 897 cm^{-1} .

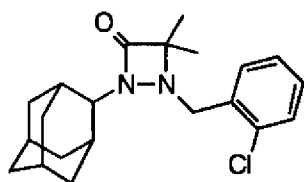
[0295] EI-MS m/z ; 460 (M^+).

[0296] 実施例 27

1-(2-クロロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0297] [化36]



[0298] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.57-1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.29 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.07 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

[0299] EI-MS m/z ; 358 (M^+).

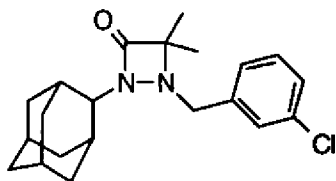
[0300] 実施例 28

1-(3-クロロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと3-クロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0301]

[化37]



[0302] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.56–1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.85 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 3H), 7.42 (s, 1H).

[0303] IR (ATR); 2908, 1734, 1334, 1078, 783 cm^{-1} .

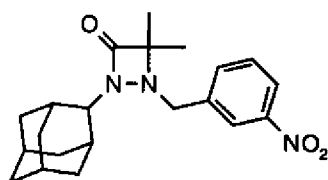
[0304] EI-MS m/z ; 358 (M^+).

[0305] 実施例 29

4, 4-ジメチルー1-(3-ニトロベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-ニトロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[0306] [化38]



[0307] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.57–1.91 (m, 10H), 2.12–2.16 (m, 3H), 2.25–2.35 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.01 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

[0308] IR (ATR); 2909, 1749, 1529, 1349, 755 cm^{-1} .

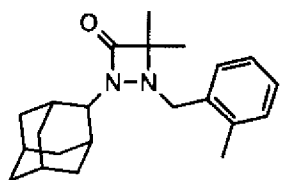
[0309] EI-MS m/z ; 369 (M^+).

[0310] 実施例 30

4, 4-ジメチル-1-(2-メチルベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-メチルベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0311] [化39]



[0312] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.44–1.48 (m, 4H), 1.60–1.87 (m, 9H), 2.04–2.07 (m, 2H), 2.27–2.42 (m, 5H), 3.54 (s, 1H), 3.94 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.12–7.26 (m, 3H), 7.45 (m, 1H).

[0313] IR (ATR); 2890, 1731, 1474, 1334, 743 cm^{-1} .

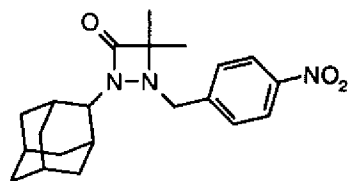
[0314] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

[0315] 実施例 31

4, 4-ジメチル-1-(4-ニトロベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと4-ニトロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色結晶性粉末として得た。

[0316] [化40]



[0317] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.56–1.91 (m, 10H), 2.12–2.35 (m, 4H), 3.59 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[0318] IR (ATR); 2913, 1731, 1522, 1345, 732 cm^{-1} .

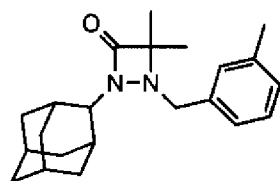
[0319] EI-MS m/z ; 369 (M^+).

[0320] 実施例 3 2

4, 4-ジメチルー1-(3-メチルベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-メチルベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0321] [化41]



[0322] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.57–1.89 (m, 10H), 2.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.21–2.39 (m, 6H), 3.57 (s, 1H), 3.84 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.18–7.19 (m, 3H).

[0323] IR (ATR); 2910, 1749, 1335, 780 cm^{-1} .

[0324] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

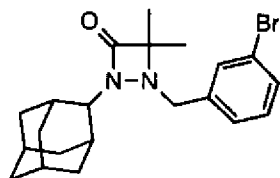
[0325] 実施例 3 3

1-(3-ブロモベンジル)-4, 4-ジメチルー2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-ブロモベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と

同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0326] [化42]



[0327] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.56–1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.25–2.36 (m, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.85 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 7.18 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H).

[0328] IR (ATR); 2908, 1750, 1247, 779 cm^{-1} .

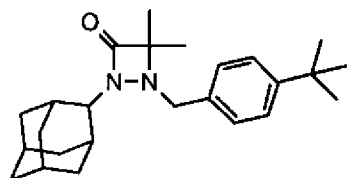
[0329] EI-MS m/z ; 402 (M^+).

[0330] 実施例 3 4

1-(4-*t*-ブチルベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと4-*t*-ブチルベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0331] [化43]



[0332] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.47–1.87 (m, 10H), 2.09–2.39 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.87 (d, $J=20.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=20.0$ Hz, 1H), 7.27–7.36 (m, 4H).

[0333] IR (ATR); 2912, 1766, 1752, 823 cm^{-1} .

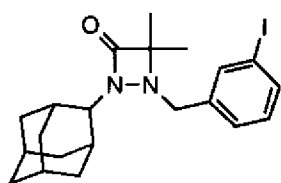
[0334] EI-MS m/z ; 380 (M^+).

[0335] 実施例 3 5

1- (3-ヨードベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-ヨードベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0336] [化44]



[0337] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.55–1.90 (m, 10H), 2.12 (d, 12.2 Hz, 1H), 2.25–2.35 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.82 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H).

[0338] IR (ATR); 2907, 1748, 778 cm^{-1} .

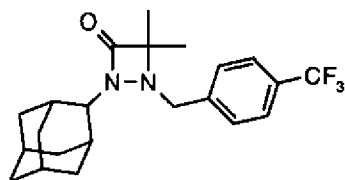
[0339] EI-MS m/z ; 450 (M^+).

[0340] 実施例 3 6

4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0341] [化45]



[0342] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.55–1.90 (m, 10H), 1.23 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.25–2.37 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.94 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, 14.2 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H).

[0343] IR (ATR); 2917, 1743, 1731, 1322, 1161, 1129, 1069, 826 cm^{-1} .

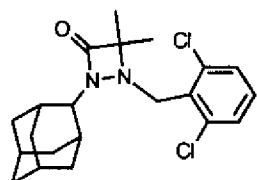
[0344] EI-MS m/z ; 392 (M^+).

[0345] 実施例 37

1-((2,6-ジクロロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オン)の製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2,6-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0346] [化46]



[0347] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.38–1.82 (m, 17H), 2.32 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 4.12 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.25 (d, 13.7 Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H).

[0348] IR (ATR); 2929, 1746, 1434, 1323, 1190, 1086, 784, 762 cm^{-1} .

[0349] EI-MS m/z ; 393 (M^+).

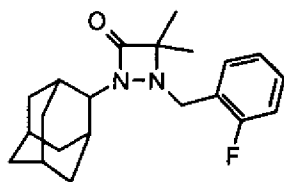
[0350] 実施例 38

1-((2-フルオロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オン)の製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6

と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0351] [化47]



[0352] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.57–1.89 (m, 10H), 2.13 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 7.02 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.56 (t, $J=7.4$ Hz, 1H).

[0353] IR (ATR); 2917, 1732, 1333, 1229, 1098, 756 cm^{-1} .

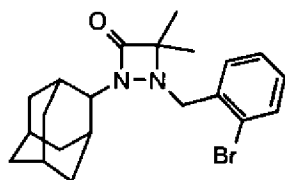
[0354] EI-MS m/z ; 342 (M^+).

[0355] 実施例 39

1-(2-ブロモベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-ブロモベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0356] [化48]



[0357] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.57–1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.06 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

[0358] IR (ATR); 2911, 1761, 1244, 1025, 762 cm^{-1} .

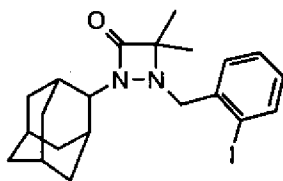
[0359] EI-MS m/z ; 402 (M^+).

[0360] 実施例 40

1-(2-ヨードベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-ヨードベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0361] [化49]



[0362] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.54-1.89 (m, 10H), 2.12 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.29 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.99 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

[0363] IR (ATR); 2915, 1740, 1327, 1015, 764 cm^{-1} .

[0364] EI-MS m/z ; 450 (M^+).

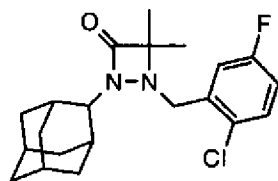
[0365] 実施例 41

1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0366]

[化50]



[0367] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.53–1.87 (m, 10H), 2.05–2.38 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 23.2$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 23.2$ Hz, 1H), 6.88–6.95 (m, 1H), 7.26–7.33 (m, 1H), 7.39–7.43 (dd, $J = 14.2, 3.9$ Hz, 1H).

[0368] IR (ATR); 2910, 1761, 1473, 1245, 1150, 1077, 817 cm^{-1} .

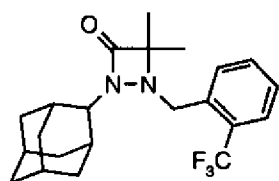
[0369] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

[0370] 実施例 4 2

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0371] [化51]



[0372] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (s, 3H), 1.49–1.91 (m, 13H), 2.13–2.38 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 4.14–4.23 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

[0373] IR (ATR); 2911, 1755, 1455, 1312, 1160, 1119, 1037, 771 cm^{-1} .

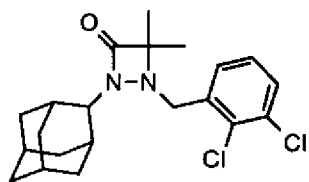
[0374] EI-MS m/z ; 392 (M^+).

[0375] 実施例 4 3

1- (2, 3-ジクロロベンジル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 3-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0376] [化52]



[0377] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.58-1.90 (m, 10H), 2.11-2.23 (m, 3H), 2.39 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.08 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H).

[0378] IR (ATR); 2916, 1736, 784 cm^{-1} .

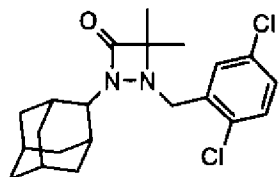
[0379] EI-MS m/z ; 392 (M^+).

[0380] 実施例 4 4

1- (2, 5-ジクロロベンジル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 5-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0381] [化53]



[0382] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.23 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.66–1.91 (m, 10H), 2.12–2.37 (m, 4H), 3.62 (s, 1H), 4.02 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J= 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.27–7.29 (m, 1H), 7.66 (d, J= 2.2 Hz, 1H).

[0383] IR (ATR); 2909, 1753, 1464, 1244, 1092, 1043, 812 cm^{-1} .

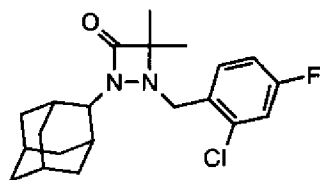
[0384] EI-MS m/z ; 392 (M^+).

[0385] 实施例 45

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0386] [1E54]



[0387] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.23 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.58–1.90 (m, 10H), 2.12 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 2.25–2.29 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 4.01 (d, 15.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 15.1 Hz, 1H), 6.96–7.01 (m, 1H), 7.11 (dd, J= 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.62–7.65 (m, 1H).

[0388] IR (ATR); 2909, 1752, 1604, 1490, 1232, 906, 857, 753 cm^{-1} .

[0389] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

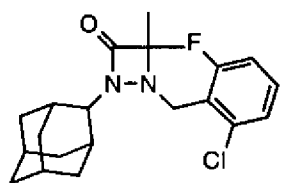
[0390] 实施例 46

1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチ

ジン-3-オンと2-クロロ-6-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0391] [化55]



[0392] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.27 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.56–1.91 (m, 11H), 2.31 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 6.96–7.00 (m, 1H), 7.19–7.22 (m, 2H).

[0393] IR (ATR); 2910, 1746, 1453, 1240, 784 cm^{-1} .

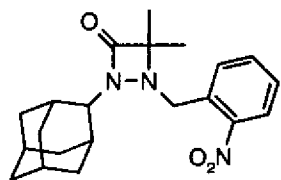
[0394] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

[0395] 実施例47

4,4-ジメチル-1-(2-ニトロベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-ニトロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[0396] [化56]



[0397] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.47–1.93 (m, 10H), 2.03–2.14 (m, 2H), 2.26–2.31 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 4.27 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.88 (dt, $J=7.8,$

1.2 Hz, 1H).

[0398] IR (ATR); 2909, 1750, 1527, 1361, 729 cm^{-1} .

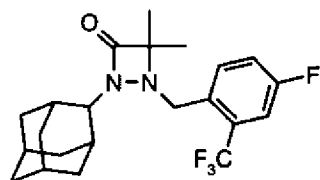
[0399] EI-MS m/z ; 369 (M^+).

[0400] 実施例 4 8

1-〔4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル〕-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0401] [化57]



[0402] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.58-1.86 (m, 10H), 2.11-2.36 (m, 4H), 3.59 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H).

[0403] IR (ATR); 2910, 1748, 750, 702 cm^{-1} .

[0404] EI-MS m/z ; 410 (M^+).

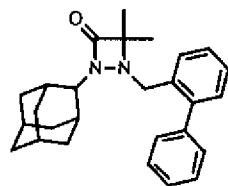
[0405] 実施例 4 9

1-(ビフェニル-2-イルメチル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-フェニルベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0406]

[化58]



[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52–1.85 (m, 10H), 2.03–2.20 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.78 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.22–7.44 (m, 8H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.72–7.74 (m, 1H).

[0408] IR (ATR); 2911, 1755, 1316, 1216, 1163, 1048, 907, 743 cm^{-1} .

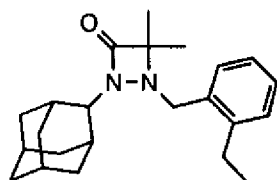
[0409] EI-MS m/z ; 400 (M^+).

[0410] 実施例 5 O

1 – (2 – エチルベンジル) – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマントナン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

2 – (アダマントナン – 2 – イル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 2 – エチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0411] [化59]



[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.65–1.75 (m, 7H), 1.82–1.88 (m, 3H), 2.07–2.11 (m, 2H), 2.28 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.71 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.99 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.13–7.24 (m, 3H), 7.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

[0413] IR (ATR); 2908, 1751, 1452, 758 cm^{-1} .

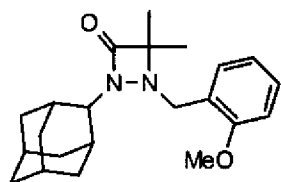
[0414] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

[0415] 実施例 5 1

1- (2-メトキシベンジル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-メトキシベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0416] [化60]



[0417] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.53–1.89 (m, 10H), 2.15 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[0418] IR (ATR); 2909, 1749, 1243, 754 cm^{-1} .

[0419] EI-MS m/z ; 354 (M^+).

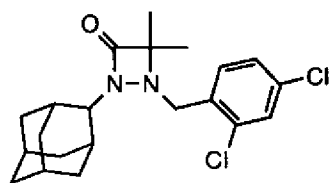
[0420] 実施例 5 2

1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 4-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0421]

[化61]



[0422] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.22 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.58–1.90 (m, 10H), 2.12 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.39 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[0423] IR (ATR); 2910, 1752, 1468, 755 cm^{-1} .

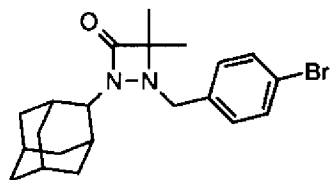
[0424] EI-MS m/z ; 393 (M^+).

[0425] 実施例 5 3

1-((4-ブロモベンジル)アミノ)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)ピロリジン-1(2H)-オン の製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと 4-ブロモベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0426] [化62]



[0427] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.24 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53–1.90 (m, 10H), 2.15 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.24–2.37 (m, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

[0428] IR (ATR); 2922, 1769, 1246, 1217, 809, 772 cm^{-1} .

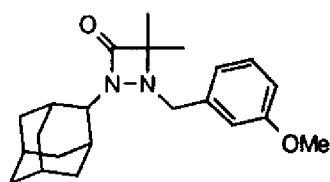
[0429] EI-MS m/z ; 402 (M^+).

[0430] 実施例 5 4

1 - (3 - メトキシベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 3 - メトキシベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0431] [化63]



[0432] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.57–1.89 (m, 10H), 2.13–2.17 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.32–2.39 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.95–6.97 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0433] IR (ATR) : 2907, 1743, 1604, 1267, 1176, 1043, 780 cm^{-1} .

[0434] EI-MS m/z : 354 (M^+).

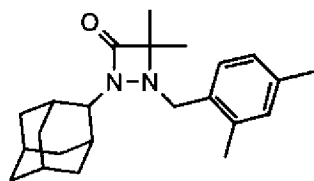
[0435] 実施例 5 5

1 - (2, 4 - ジメチルベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

2 - (アダマンタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 2, 4 - ジメチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0436]

[化64]



[0437] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.25 (s, 3H), 1.43–1.50 (m, 4H), 1.56–1.74 (m, 6H), 1.82–1.87 (m, 3H), 2.07–2.13 (m, 2H), 2.26–2.34 (m, 7H), 2.42 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 6.94–6.96 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[0438] IR (ATR); 2909, 1750, 816, 754 cm^{-1} .

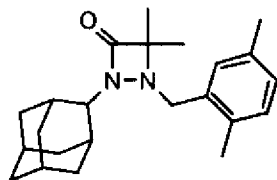
[0439] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

[0440] 実施例 5 6

1 – (2, 5 – ジメチルベンジル) – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 2, 5 – ジメチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0441] [化65]



[0442] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.27 (s, 3H), 1.43–1.47 (m, 4H), 1.57–1.72 (m, 6H), 1.82–1.87 (m, 3H), 2.08–2.12 (m, 2H), 2.27–2.33 (m, 7H), 2.41 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H).

[0443] IR (ATR); 2901, 1732, 1328, 808, 755 cm^{-1} .

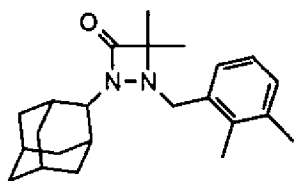
[0444] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

[0445] 実施例 5 7

1- (2, 3-ジメチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 3-ジメチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0446] [化66]



[0447] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.44-1.47 (m, 4H), 1.55-1.71 (m, 6H), 1.81-1.87 (m, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 2.25-2.34 (m, 7H), 2.42 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H).

[0448] IR (ATR); 2904, 1730, 1473, 1334, 777 cm^{-1} .

[0449] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

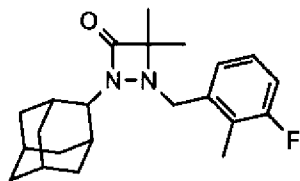
[0450] 実施例 5 8

1- (3-フルオロ-2-メチルベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2- (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-フルオロ-2-メチルベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0451]

[化67]



[0452] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.40–1.49 (m, 4H), 1.57–1.65 (m, 6H), 1.82–1.88 (m, 3H), 2.06–2.11 (m, 2H), 2.28–2.33 (m, 4H), 2.40 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.95 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.08–7.13 (m, 1H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

[0453] IR (ATR): 2905, 1731, 1472, 1334, 1240, 783 cm^{-1} .

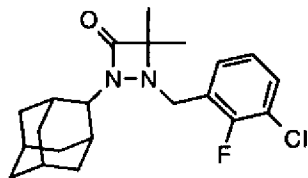
[0454] EI-MS m/z : 356 (M^+).

[0455] 実施例 59

1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと3-クロロ-2-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0456] [化68]



[0457] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.56–1.90 (m, 10H), 2.13 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.25–2.36 (m, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.87 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.41 (s, 1H).

[0458] IR (ATR); 2908, 1733, 1334, 783 cm^{-1} .

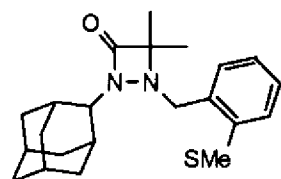
[0459] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

[0460] 実施例 60

4, 4-ジメチル-1-[2-(メチルチオ)ベンジル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-(メチルチオ)ベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0461] [化69]



[0462] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.54-1.76 (m, 7H), 1.82-1.88 (m, 3H), 2.09-2.31 (m, 3H), 2.43-2.52 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 4.00 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.53 (d, $J=7.3$ Hz, 1H).

[0463] IR (ATR); 2910, 1748, 747 cm^{-1} .

[0464] EI-MS m/z ; 370 (M^+).

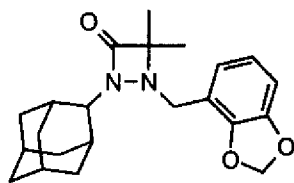
[0465] 実施例 61

1-(1, 3-ベンゾジオキサール-4-イルメチル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 3-(メチレンジオキシ)ベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0466]

[化70]



[0467] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.61–1.87 (m, 10H), 2.10–2.40 (m, 4H), 3.62 (s, 1H), 3.92 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.72–6.84 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H).

[0468] IR (ATR): 2915, 1742, 1457, 1246, 1060, 928, 774 cm^{-1} .

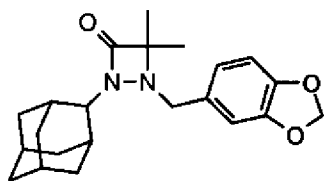
[0469] EI-MS m/z : 368 (M^+).

[0470] 実施例 6 2

1 – (1, 3 – ベンゾジオキソール – 5 – イルメチル) – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 3, 4 – (メチレンジオキシ) ベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を褐色油状物として得た。

[0471] [化71]



[0472] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.60–1.89 (m, 10H), 2.11–2.14 (m, 1H), 2.25–2.39 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H).

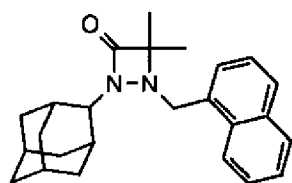
[0473] IR (ATR); 2908, 1730, 1491, 1444, 1250, 1039, 930, 811 cm^{-1} .

[0474] 実施例 6 3

4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-2-(アダマント-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマント-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと1-(ブロモメチル)ナフタレンを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0475] [化72]



[0476] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.54–1.87 (m, 10H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.40–4.52 (m, 2H), 7.39–7.56 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.84–7.88 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H).

[0477] IR (ATR); 2908, 1749, 1241, 793, 776 cm^{-1} .

[0478] EI-MS m/z : 374 (M^+).

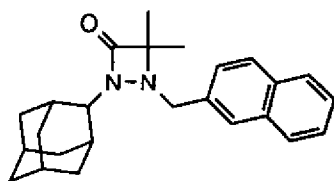
[0479] 実施例 6 4

4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-2-(アダマント-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマント-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-(ブロモメチル)ナフタレンを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0480]

[化73]



[0481] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.51–1.91 (m, 10H), 2.16–2.43 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 20.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 20.3$ Hz, 1H), 7.43–7.55 (m, 3H), 7.78–7.82 (m, 4H).

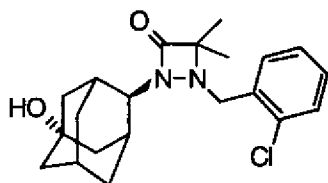
[0482] IR (ATR): 2904, 1770, 819, 736 cm^{-1} .

[0483] FAB-MS m/z : 374 (M^+).

[0484] 実施例 65

trans-1-(2-クロロベンジル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0485] [化74]



[0486] 工程 1: ベンジル 2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートの製造

2-アダマンタノンの代わりに5-ヒドロキシー-2-アダマンタノンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0487] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.58–1.99 (m, 11H), 2.31 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.33–7.42 (m, 5H), 7.66 (br, 1H).

[0488] 工程 2: ベンジル *trans*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-

イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例1の工程2と同様に反応・処理し、生じた2つの幾何異性体をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、ベンジル *trans*-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

[0489] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.31 (d, J= 12.0 Hz, 2H), 1.72 (d, J= 6.6 Hz, 7H), 2.00-2.08 (m, 5H), 3.11 (s, 1H), 3.93 (br, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.24 (br, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H).

[0490] 工程3: ベンジル *trans*-2- (2-ブロモイソブチリル) -2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル *trans*-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートと2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例1の工程3と同様に反応・処理し、ベンジル *trans*-2- (2-ブロモイソブチリル) -2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0491] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.48 (d, J= 11.7 Hz, 2H), 1.60-1.95 (m, 16 H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.58 (br, 1H), 4.11 (br, 0.4H), 4.31 (br, 0.6H), 5.07-5.30 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 5H).

[0492] 工程4: ベンジル *trans*-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル *trans*-2- (2-ブロモイソブチリル) -2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例1の工程4と同様に反応・処理し、ベンジル *trans*-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色非晶質固体として得た

。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43–1.97 (m, 11H), 1.49 (s, 6H), 2.15 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.34–7.39 (m, 5H).

[0494] 工程5: *trans*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル *trans*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の工程5と同様に反応・処理し、*trans*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンを淡黄色非晶質固体として得た。

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49–2.05 (m, 18H), 2.17 (s, 1H), 2.57 (br, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.88 (br, 1H).

[0496] 工程6: *trans*-1-(2-クロロベンジル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0497] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.49–1.74 (m, 9H), 2.12 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.21 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 4.06 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 7.18–7.31 (m, 2H), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

[0498] IR (ATR): 3676, 2923, 1736, 1354, 1116, 750 cm^{-1} .

[0499] EI-MS m/z : 374 (M^+).

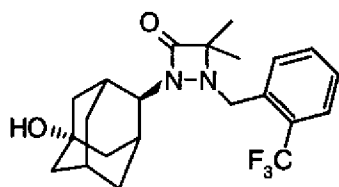
[0500] 実施例66

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジ

メチルー 1－[2－（トリフルオロメチル）ベンジル]－1, 2－ジアゼチジン－3－オンの製造：

2－クロロベンジルブロミドの代わりに2－（トリフルオロメチル）ベンジルブロミドを用いて実施例 6 5 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0501] [化75]



[0502] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.51–1.77 (m, 9H), 2.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[0503] IR (ATR) : 2927, 1736, 1313, 1161, 1115, 771 cm^{-1} .

[0504] EI-MS m/z : 408 (M^+).

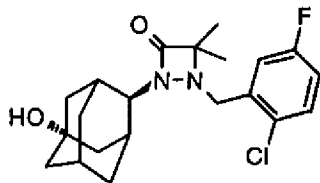
[0505] 実施例 6 7

trans－1－（2－クロロ－5－フルオロベンジル）－2－（5－ヒドロキシアダマンタン－2－イル）－4, 4－ジメチルー 1, 2－ジアゼチジン－3－オンの製造：

2－クロロベンジルブロミドの代わりに2－クロロ－5－フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 6 5 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色非晶質固体として得た。

[0506]

[化76]



[0507] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.52–1.78 (m, 9H), 2.05 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.18–2.21 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 3.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.1, 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 2.9, 9.5$ Hz, 1H).

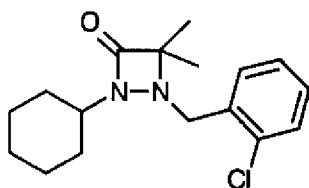
[0508] IR (ATR): 3650, 2925, 1736, 1474, 1264, 1115, 756 cm^{-1} .

[0509] EI-MS m/z : 392 (M^+).

[0510] 実施例 6 8

1 – (2 – クロロベンジル) – 2 – シクロヘキシル – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

[0511] [化77]



[0512] 工程 1 : ベンジル 2 – シクロヘキシリデンヒドラジンカルボキシレートの製造

2 – アダマンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、ベンジル 2 – シクロヘキシリデンヒドラジンカルボキシレートを淡黄色結晶性粉末として得た。

[0513] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62–1.74 (m, 6H), 2.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.32–7.41 (m, 5H), 7.68 (s, 1H).

[0514] 工程 2 : ベンジル 2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレートの製造
ベンジル 2-シクロヘキシリデンヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレートを白色結晶性粉末として得た。

[0515] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13–2.12 (m, 10H), 3.13–3.22 (m, 1H), 5.25 (dd, $J=12.1, 14.3$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.35–7.40 (m, 5H).

[0516] 工程 3 : ベンジル 2-(2-ブロモイソブチリル)-2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレートと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(2-ブロモイソブチリル)-2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレートを白色油状物として得た。

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05–2.04 (m, 10H), 2.01 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.11 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.00 (br, 1H), 7.34–7.36 (m, 5H).

[0518] 工程 4 : ベンジル 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2-(2-ブロモイソブチリル)-2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[0519] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.14–1.28 (m, 3H), 1.43–1.81 (m, 5H), 1.46 (s, 6H), 2.03–2.06 (m, 2H), 3.54 (dt, $J=3.8, 11.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.34–7.40 (m, 5H).

[0520] 工程 5 : 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル 2-(2-ブロモイソブチリル)-2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、

2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを淡黄色油状物として得た。

[0521] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12–1.92 (m, 10H), 1.47 (s, 6H), 3.56 (dt, $J = 3.8, 11.1$ Hz, 1H), 3.92 (br, 1H).

[0522] 工程6: 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0523] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07–1.21 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.33–1.42 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.55–1.62 (m, 1H), 1.73–1.85 (m, 3H), 1.94–2.02 (m, 2H), 3.12 (tt, $J = 3.8, 11.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.18–7.29 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H).

[0524] IR (ATR): 2934, 1762, 1649, 1446, 1335, 1051, 755 cm^{-1} .

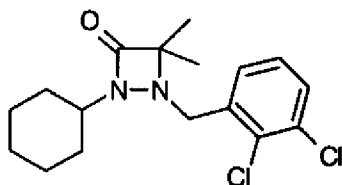
[0525] FAB-MS m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0526] 実施例69

2-シクロヘキシル-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例68の工程5で製造した2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 3-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0527] [化78]



[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08–1.21 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35–1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.59–1.60 (m, 1H), 1.74–1.85 (m, 3H), 1.94–2.03 (m, 2H), 3.13 (tt, $J = 3.7, 11.7$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[0529] IR (ATR): 2934, 1763, 1650, 1451, 1333, 1154, 1047, 777 cm^{-1} .

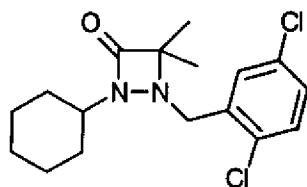
[0530] FAB-MS m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0531] 実施例 7 O

2-シクロヘキシル-1-(2,5-ジクロロベンジル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロヘキシル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2,5-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0532] [化79]



[0533] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06–1.22 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35–1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.56–1.64 (m, 1H), 1.71–1.84 (m, 3H), 1.94–2.03 (m, 2H), 3.15 (tt, $J = 3.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.25–7.34 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0534] IR (ATR): 2933, 1763, 1650, 1464, 1333, 1093, 812 cm^{-1} .

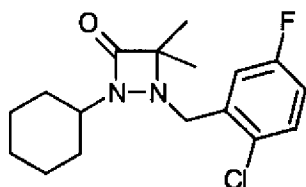
[0535] FAB-MS m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0536] 実施例 7 1

1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロヘキシル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0537] [化80]



[0538] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06–1.23 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.36–1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.58–1.62 (m, 1H), 1.75–1.84 (m, 3H), 1.94–2.04 (m, 2H), 3.18 (tt, $J = 3.7, 11.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 2.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.1, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 2.9, 9.8$ Hz, 1H).

[0539] IR (ATR): 2935, 1763, 1651, 1470, 1266, 1050, 813 cm^{-1} .

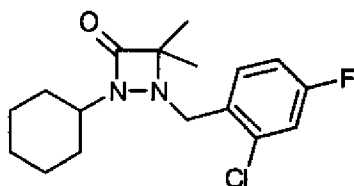
[0540] FAB-MS m/z : 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0541] 実施例72

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0542] [化81]



[0543] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08–1.20 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.36–1.43 (m, 1H), 1.51–1.60 (m, 1H), 1.73–1.83 (m, 3H), 1.93–2.03 (m, 2H), 3.18 (tt, $J = 3.7, 11.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 2.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.1, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 2.9, 9.8$ Hz, 1H).

01 (m, 2H), 3.11 (tt, $J = 3.7, 11.5$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 2.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 6.2, 8.5$ Hz, 1H).

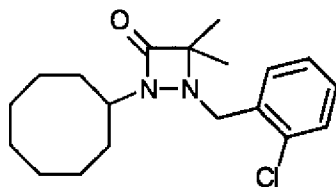
[0544] IR (ATR); 2934, 1763, 1605, 1491, 1233, 1043, 906 cm^{-1} .

[0545] FAB-MS m/z ; 325 ($M+H$)⁺.

[0546] 実施例 7 3

1 - (2-クロロベンジル) - 2-シクロオクチル - 4, 4-ジメチル - 1, 2-ジアゼチジン - 3-オンの製造:

[0547] [化82]



[0548] 工程 1: ベンジル 2-シクロオクチリデンヒドラジンカルボキシレートの製造

2-アダマンタノンの代わりにシクロオクタノンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-シクロオクチリデンヒドラジンカルボキシレートを白色結晶性粉末として得た。

[0549] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.43–1.56 (m, 6H), 1.69–1.78 (m, 4H), 2.28 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.33–7.42 (m, 5H), 7.70 (s, 1H).

[0550] 工程 2: ベンジル 2-シクロオクチルヒドラジンカルボキシレートの製造
ベンジル 2-シクロオクチリデンヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-シクロオクチルヒドラジンカルボキシレートを白色結晶性粉末として得た。

[0551] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.41–2.05 (m, 14H), 3.40–3.47 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.36–7.42 (m, 5H).

[0552] 工程 3 : ベンジル 2- (2-ブロモイソブチリル) -2-シクロオクチルヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2-シクロオクチルヒドラジンカルボキシレートと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (2-ブロモイソブチリル) -2-シクロオクチルヒドラジンカルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[0553] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-2.01 (m, 20H), 4.50 (br, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.91 (br, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H).

[0554] 工程 4 : ベンジル 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2- (2-ブロモイソブチリル) -2-シクロオクチルヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[0555] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (s, 6H), 1.49-2.04 (m, 14H), 3.76 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 5H).

[0556] 工程 5 : 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを淡黄色油状物として得た。

[0557] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.89 (m, 20H), 3.78 (quint, 1H), 3.80 (br, 1H).

[0558] 工程 6 : 1- (2-クロロベンジル) -2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・

処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0559] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.29–1.52 (m, 8H), 1.33 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.63–1.76 (m, 3H), 1.87–2.00 (m, 2H), 2.04–2.13 (m, 1H), 3.15–3.22 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 7.19–7.27 (m, 2H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

[0560] IR (ATR); 2924, 1759, 1468, 1276, 1051, 753 cm^{-1} .

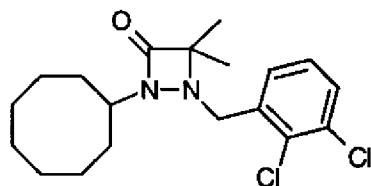
[0561] EI-MS m/z ; 334 (M^+).

[0562] 実施例 7 4

2-シクロオクチルー1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 7 3 の工程 5 で製造した 2-シクロオクチルー4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2, 3-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0563] [化83]



[0564] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.29–1.53 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.63–1.78 (m, 3H), 1.88–2.00 (m, 2H), 2.04–2.13 (m, 1H), 3.16–3.23 (m, 1H), 4.04 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

[0565] IR (ATR); 2925, 1760, 1422, 1275, 1048, 779 cm^{-1} .

[0566] EI-MS m/z ; 368 (M^+).

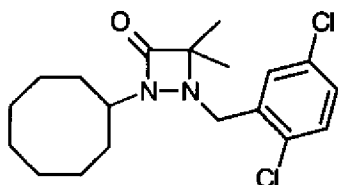
[0567] 実施例 7 5

2-シクロオクチルー1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチ

ルー 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2, 5-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0568] [化84]



[0569] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.55 (m, 8H), 1.33 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.64–1.78 (m, 3H), 1.89–2.00 (m, 2H), 2.03–2.12 (m, 1H), 3.17–3.24 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0570] IR (ATR): 2925, 1759, 1464, 1275, 1092, 813 cm^{-1} .

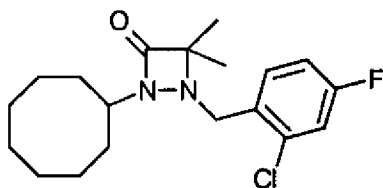
[0571] EI-MS m/z : 368 (M^+).

[0572] 実施例 7 6

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色結晶性粉末として得た。

[0573] [化85]



[0574] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29–1.55 (m, 8H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s,

3H), 1.61–1.78 (m, 3H), 1.86–1.99 (m, 2H), 2.03–2.12 (m, 1H), 3.15–3.21 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 2.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 6.2, 8.5$ Hz, 1H).

[0575] IR (ATR); 2926, 1746, 1494, 1231, 1048, 891 cm^{-1} .

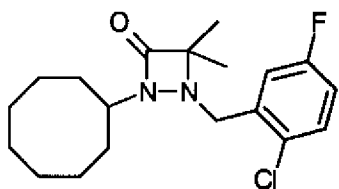
[0576] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

[0577] 実施例 77

1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0578] [化86]



[0579] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.28–1.56 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.65–1.78 (m, 3H), 1.89–2.00 (m, 2H), 2.10–2.13 (m, 1H), 3.21–3.28 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 2.9, 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.3, 8.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 3.2, 9.5$ Hz, 1H).

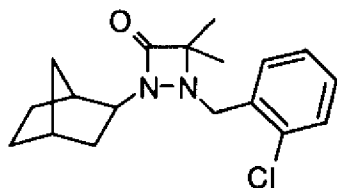
[0580] IR (ATR); 2926, 1760, 1471, 1267, 1148, 1051, 812 cm^{-1} .

[0581] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

[0582] 実施例 78

2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-(2-クロロベンジル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0583] [化87]



[0584] 工程 1 : ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートの製造

2-アダマンタノンの代わりにビスクロ [2. 2. 1] -2-ヘプタノンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[0585] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.24-1.53 (m, 4H), 1.65-1.82 (m, 3H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 6H).

[0586] 工程 2 : ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートをを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを淡黄色結晶性粉末として得た。

[0587] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.08-2.68 (m, 10H), 3.52-3.62 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.50-6.75 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 5H).

[0588] 工程 3 : ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -2- (2-ブロモイソブチリル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -2- (2-ブロモイソブチリル) ヒドラジンカルボ

キシレートを白色結晶性粉末として得た。

[0589] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09–2.20 (m, 15H), 2.76–2.80 (m, 1H), 4.43–4.58 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.94–7.02 (m, 1H), 7.28–7.44 (m, 5H).

[0590] 工程4: ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -2- (2-ブロモイソブチリル) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例1の工程4と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[0591] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 2H), 1.43–1.64 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.81–1.89 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 4.01–4.06 (m, 1H), 5.16 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.33–7.41 (m, 5H).

[0592] 工程5: 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の工程5と同様に反応・処理し、2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを淡黄色油状物として得た。

[0593] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.85 (m, 14H), 2.26 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 3.80–3.90 (m, 2H).

[0594] 工程6: 2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1- (2-クロロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2- (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4, 4-ジメチル

ー 1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0595] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19–1.56 (m, 11H), 1.70–1.83 (m, 2H), 2.00–2.39 (m, 3H), 3.44–3.63 (m, 1H), 3.99–4.15 (m, 2H), 7.18–7.25 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

[0596] IR (ATR); 2962, 1736, 1469, 1346, 1052, 758 cm^{-1} .

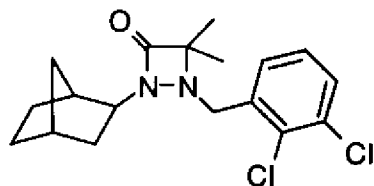
[0597] EI-MS m/z ; 318 (M^+).

[0598] 実施例 79

2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-(2,3-ジクロロベンジル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 78 の工程 5 で製造した 2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと 2,3-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0599] [化88]



[0600] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21–1.56 (m, 11H), 1.64–1.83 (m, 2H), 2.00–2.40 (m, 3H), 3.43–3.63 (m, 1H), 4.02–4.13 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[0601] IR (ATR); 2959, 1753, 1421, 1338, 1180, 1046, 779 cm^{-1} .

[0602] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

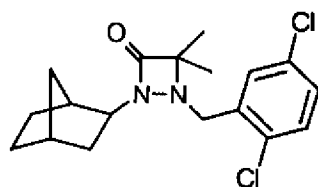
[0603] 実施例 80

2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-(2,5-ジク

ロロベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

2 - (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 2, 5 - ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0604] [化89]



[0605] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21–1.57 (m, 11H), 1.70–1.86 (m, 2H), 2.01–2.43 (m, 3H), 3.41–3.63 (m, 1H), 3.95–4.10 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 2.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).

[0606] IR (ATR): 2959, 1753, 1464, 1339, 1092, 1042, 812 cm^{-1} .

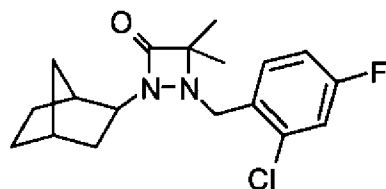
[0607] EI-MS m/z : 352 (M^+).

[0608] 実施例 8 1

2 - (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

2 - (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0609] [化90]



[0610] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19–1.53 (m, 11H), 1.67–1.83 (m, 2H), 2.00–2.37 (m, 3H), 3.40–3.61 (m, 1H), 3.95–4.10 (m, 2H), 6.99 (dt, $J = 2.6, 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.61–7.66 (m, 1H).

[0611] IR (ATR); 2958, 1753, 1605, 1491, 1232, 1042, 906, 857 cm^{-1} .

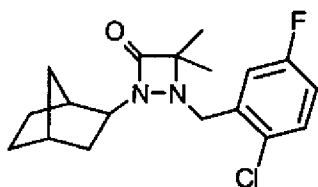
[0612] EI-MS m/z ; 336 (M^+).

[0613] 実施例 8 2

2-（ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル）-1-（2-クロロ-5-フルオロベンジル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-（ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0614] [化91]



[0615] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21–1.57 (m, 11H), 1.64–1.86 (m, 2H), 2.01–2.43 (m, 3H), 3.42–3.63 (m, 1H), 3.96–4.11 (m, 2H), 6.92 (dt, $J = 5.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 5.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).

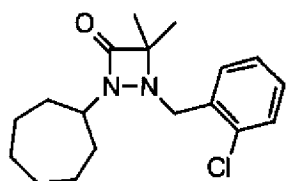
[0616] IR (ATR); 2958, 1754, 1471, 1265, 1148, 1049, 813 cm^{-1} .

[0617] EI-MS m/z ; 336 (M^+).

[0618] 実施例 8 3

1-（2-クロロベンジル）-2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0619] [化92]



[0620] 工程 1 : ベンジル 2-シクロヘプチルヒドラジンカルボキシレートの製造
2-アダマンタノンの代わりにシクロヘプタノンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理して得た、ベンジル 2-シクロヘプチリデンヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-シクロヘプチルヒドラジンカルボキシレートを白色結晶性粉末として得た。

[0621] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40–2.07 (m, 12H), 3.32 (s, 1H), 5.25 (dd, $J = 12.0, 15.6$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.36–7.41 (m, 5H).

[0622] 工程 2 : ベンジル 2-(2-ブロモイソブチリル)-2-シクロヘプチルヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2-シクロヘプチルヒドラジンカルボキシレートと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(2-ブロモイソブチリル)-2-シクロヘプチルヒドラジンカルボキシレートを黄色油状物として得た。

[0623] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47–2.13 (m, 12H), 2.02 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.41 (br, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.00 (br, 1H), 7.30–7.38 (m, 5H).

[0624] 工程 3 : ベンジル 2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2-(2-ブロモイソブチリル)-2-シクロヘプチルヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[0625] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.33–2.10 (m, 12H), 1.49 (s, 6H), 3.63–3.73 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.33–7.42 (m, 5H).

[0626] 工程 4: 2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを無色油状物として得た。

[0627] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41–1.99 (m, 18H), 3.73 (sept, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.84 (br, 1H).

[0628] 工程 5: 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0629] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.21–1.43 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.56–1.73 (m, 3H), 1.96–2.06 (m, 3H), 3.15–3.26 (m, 1H), 4.02 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 7.17–7.28 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=1.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=1.8, 7.4$ Hz, 1H).

[0630] IR (ATR): 2927, 1759, 1464, 1268, 1051, 755 cm^{-1} .

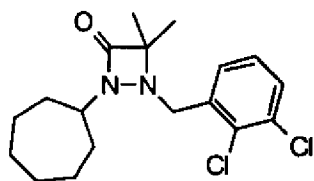
[0631] EI-MS m/z : 320 (M^+).

[0632] 実施例 8 4

2-シクロヘプチル-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 8 3 の工程 4 で製造した 2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2, 3-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0633] [化93]



[0634] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.49 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.60–1.71 (m, 3H), 1.99–2.06 (m, 3H), 3.18–3.26 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[0635] IR (ATR): 2928, 1760, 1422, 1267, 1047, 778 cm^{-1} .

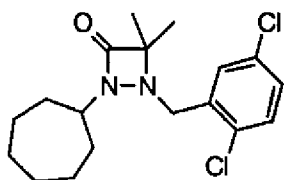
[0636] EI-MS m/z : 354 (M^+).

[0637] 実施例 85

2-シクロヘプチル-1-(2,5-ジクロロベンジル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロヘプチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2,5-ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0638] [化94]



[0639] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23–1.55 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.58–1.73 (m, 3H), 1.98–2.06 (m, 3H), 3.19–3.26 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

[0640] IR (ATR): 2928, 1761, 1463, 1266, 1091, 1043, 813 cm^{-1} .

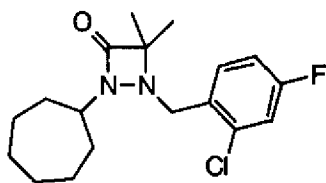
[0641] EI-MS m/z : 354 (M^+).

[0642] 実施例 8 6

1-((2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロヘプチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オン)の製造:

2-シクロヘプチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0643] [化95]



[0644] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.49 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.60–1.72 (m, 3H), 1.97–2.06 (m, 3H), 3.15–3.26 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 6.2, 8.6$ Hz, 1H).

[0645] IR (ATR): 2929, 1760, 1491, 1233, 1043, 906, 858 cm^{-1} .

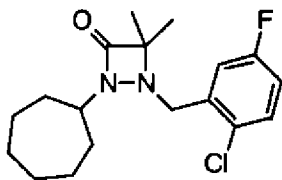
[0646] EI-MS m/z : 338 (M^+).

[0647] 実施例 8 7

1-((2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロヘプチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オン)の製造:

2-シクロヘプチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0648] [化96]



[0649] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.25–1.50 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.61–1.71 (m, 3H), 2.02–2.07 (m, 3H), 3.21–3.32 (m, 1H), 3.99 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J=3.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=5.3, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=3.2, 9.7$ Hz, 1H).

[0650] IR (ATR); 2929, 1760, 1469, 1265, 1148, 1050, 812 cm^{-1} .

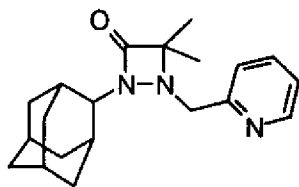
[0651] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

[0652] 実施例 8 8

4, 4-ジメチルー1-(ピリジン-2-イルメチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 12 の工程 3 で製造した 2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2-(ブロモメチル)ピリジン ハイドロブロミドを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[0653] [化97]



[0654] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.50–1.89 (m, 10H), 2.13 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.26–2.35 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 4.11 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 7.17–7.20 (m, 1H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J=1.7, 7.7$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=4.6$ Hz, 1H).

[0655] IR (ATR); 2912, 1734, 1429, 1336, 774 cm^{-1} .

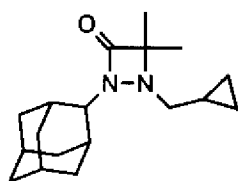
[0656] EI-MS m/z ; 325 (M^+).

[0657] 実施例 8 9

1-(シクロプロピルメチル)-4, 4-ジメチルー2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-（アダマンタン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンとシクロプロピルメチルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0658] [化98]



[0659] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.143–0.271 (m, 2H), 0.527–0.589 (m, 2H), 0.730–0.783 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.55–1.74 (m, 6H), 1.82–1.87 (m, 4H), 2.08–2.11 (m, 1H), 2.20–2.23 (m, 1H), 2.37–2.44 (m, 3H), 2.90 (dd, $J = 12.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H).

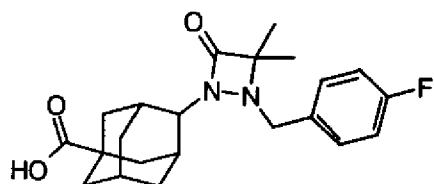
[0660] IR (ATR): 2908, 1752, 1452, 1018, 772 cm^{-1} .

[0661] EI-MS m/z : 354 (M^+).

[0662] 実施例90

4-〔2-（4-フルオロベンジル）-3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル〕アダマンタン-1-カルボン酸の製造:

[0663] [化99]



[0664] 工程1: ベンジル 2-（5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イリデン）ヒドラジンカルボキシレートの製造

米国公開公報US2006/0148871号パンフレット記載の方法で製造したメチル 4-アダマンタノン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の工程1と同様に反応・処理し、ベンジル 2-（5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イリデン）ヒドラジンカルボキシレートを淡黄色

油状物として得た。

[0665] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55–2.22 (m, 13H), 3.66 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.33–7.42 (m, 5H), 7.73 (s, 1H).

[0666] 工程 2: ベンジル 2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イルリデン) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0667] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28–2.24 (m, 13H), 3.12 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.30–7.35 (m, 5H).

[0668] 工程 3: ベンジル 2- (2-ブロモイソブチリル) -2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (2-ブロモイソブチリル) -2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[0669] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59–2.07 (m, 19H), 2.50 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.34–7.37 (m, 5H).

[0670] 工程 4: ベンジル 2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2- (2-ブロモイソブチリル) -2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル 2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[0671] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49–2.52 (m, 19H), 3.64 (s, 3H), 3.97–3.99 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.38–7.40 (m, 5H).

[0672] 工程5: メチル 4- (3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル) アダマンタン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル 2- (5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、メチル 4- (3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル) アダマンタン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[0673] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40–2.42 (m, 19H), 3.68–3.70 (m, 4H).

[0674] 工程6: メチル 4- [2- (4-フルオロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートの製造

メチル 4- (3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル) アダマンタン-1-カルボキシレートと4-フルオロベンジルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、メチル 4- [2- (4-フルオロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23–2.47 (m, 19H), 3.50 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.97–6.99 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 2H).

[0676] 工程7: 4- [2- (4-フルオロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸の製造

メチル 4- [2- (4-フルオロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレート (40.0 mg, 0.100 mmol) のテトラヒドロフラン-メタ

ノール溶液（１：１，１ｍＬ）に室温にて２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、８０℃にて３０分間攪拌した。反応溶液を４Ｍ塩酸で中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）にて精製し、表題化合物（２４．５ｍｇ，６３．４％）を白色結晶性粉末として得た。

[0677] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25–1.26 (m, 3H), 1.37–1.38 (m, 3H), 1.52–2.45 (m, 13H), 3.53 (s, 1H), 3.87 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=5.1, 8.9$ Hz, 2H).

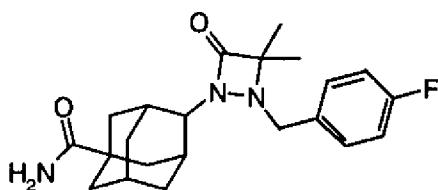
[0678] IR (ATR); 2920, 1722, 1694, 1609, 1222, 1080, 829 cm^{-1} .

[0679] EI-MS m/z ; 386 (M^+).

[0680] 実施例 9 1

４－〔２－（４－フルオロベンジル）－３，３－ジメチルー４－オキソ－１，２－ジアゼチジン－１－イル〕アダマンタン－１－カルボキサミドの製造：

[0681] [化100]



[0682] 実施例 9 0 で製造した ４－〔２－（４－フルオロベンジル）－３，３－ジメチルー４－オキソ－１，２－ジアゼチジン－１－イル〕アダマンタン－１－カルボン酸（２０．０ｍｇ，０．０５２０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１ｍＬ）に室温にてヒドロキシベンゾトリアゾール－水和物（１２．０ｍｇ，０．０８９０ｍｍｏｌ）、WSC・HCl（２０．０ｍｇ，０．１００ｍｍｏｌ）、３０％アンモニア水溶液（０．１ｍＬ）を加え、同温度にて３０分間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層ク

ロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（5.00mg, 24.9%）を白色結晶性粉末として得た。

[0683] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27–1.28 (m, 3H), 1.37–1.38 (m, 3H), 1.52–2.55 (m, 13H), 3.36 (s, 0.4H), 3.55 (s, 0.6H), 3.86 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.00–4.08 (m, 1H), 6.98–7.05 (m, 2H), 7.33–7.38 (m, 2H).

[0684] IR (ATR); 3350, 2917, 2858, 1740, 1661, 1509, 1222, 755 cm^{-1} .

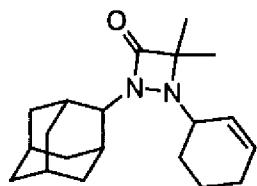
[0685] EI-MS m/z ; 385 (M^+).

[0686] 実施例 9 2

1-（シクロヘキサ-2-エン-1-イル）-4,4-ジメチル-2-（アダマンタン-2-イル）-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 1 2 の工程 3 で製造した 2-（アダマンタン-2-イル）-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと 3-ブロモシクロヘキセンを用いて実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0687] [化101]



[0688] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45–2.51 (m, 26H), 3.49–3.63 (m, 2H), 5.79–5.85 (m, 2H).

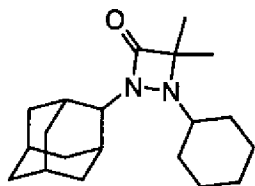
[0689] EI-MS m/z ; 314 (M^+).

[0690] 実施例 9 3

1-シクロヘキシル-4,4-ジメチル-2-（アダマンタン-2-イル）-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0691]

[化102]



[0692] 1-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オン (3.20 mg, 0.0100 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) に 10%パラジウム炭素 (触媒量) を加え、水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、表題化合物 (3.2 mg, quant.) を無色油状物として得た。

[0693] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16-1.88 (m, 26H), 2.10-2.12 (m, 1H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 3.51 (s, 1H).

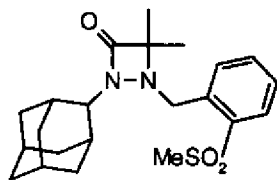
[0694] IR (ATR): 2907, 2854, 1758 cm^{-1} .

[0695] EI-MS m/z : 316 (M^+).

[0696] 実施例 94

4,4-ジメチル-1-[2-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0697] [化103]



[0698] 実施例 60 で製造した 4,4-ジメチル-1-[2-(メチルチオ)ベンジル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オン (7.20 mg, 0.0186 mmol) のメタノール溶液に室温にて五塩化タンタル (3.30 mg, 0.00930 mmol) と過酸化水素水 (

5. 70 mg, 0.0558 mmol) を順次加え、同温度にて36.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：5）にて精製し、表題化合物（2.40 mg, 32.0%）を白色結晶性粉末として得た。

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.58–2.47 (m, 14H), 3.31 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.94 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 7.47–7.61 (m, 3H), 8.10 (d, $J=10.4$ Hz, 1H).

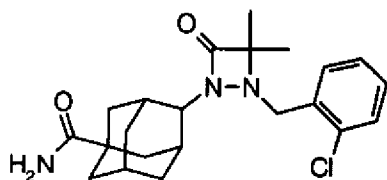
[0700] IR (ATR); 2909, 1747, 1307, 1151, 750 cm^{-1} .

[0701] EI-MS m/z ; 402 (M^+).

[0702] 実施例 95

4-〔2-（2-クロロベンジル）-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル〕アダマンタン-1-カルボキサミドの製造：

[0703] [化104]



[0704] 工程 1：メチル 4-〔2-（2-クロロベンジル）-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル〕アダマンタン-1-カルボキシレートの製造

実施例 90 の工程 5 で製造したメチル 4-（3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル）アダマンタン-1-カルボキシレートと 2-クロロベンジルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 6 と同様に反応・処理し、メチル 4-〔2-（2-クロロベンジル）-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル〕アダマンタン-1-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[0705] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46–2.55 (m, 19H), 3.58 (s, 1H), 4.06 (d,

$J = 16.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.20–7.65 (m, 4H).

[0706] 工程 2 : 4- [2- (2-クロロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸の製造

メチル 4- [2- (2-クロロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 90 の工程 7 と同様に反応・処理し、4- [2- (2-クロロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸を無色油状物として得た。

[0707] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.56–2.58 (m, 13H), 3.58 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 7.19–7.37 (m, 3H), 7.62–7.64 (m, 1H).

[0708] 工程 3 : 4- [2- (2-クロロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキサミドの製造

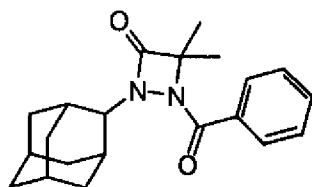
4- [2- (2-クロロベンジル) -3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸を用いて実施例 91 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色非晶質固体として得た。

[0709] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29–1.26 (m, 3H), 1.47–1.44 (m, 3H), 2.58–1.50 (m, 13H), 3.61–3.42 (m, 1H), 4.18–3.95 (m, 2H), 5.29 (br, 2H), 7.30–7.18 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H).

[0710] 実施例 96

4, 4-ジメチル-1- (フェニルカルボニル) -2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0711] [化105]



[0712] 実施例 12 の工程 3 で製造した 2-（アダマンタン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（33.6 mg, 0.140 mmol）のジクロロメタン溶液（2 mL）に室温にて、ベンゾイルクロリド（40.0 mg, 0.280 mmol）、トリエチルアミン（56.6 mg, 0.560 mmol）、DMAP（触媒量）を順次加え、同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、表題化合物（40.4 mg, 85.3%）を白色結晶性粉末として得た。

[0713] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 1.69–1.92 (m, 10H), 2.07–2.10 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 7.47 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.3$ Hz, 2H).

[0714] IR (ATR); 2915, 1770, 1675, 1397, 1310, 1306, 1264, 698 cm^{-1} .

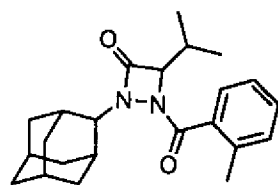
[0715] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

[0716] 実施例 97

1-〔（2-メチルフェニル）カルボニル〕-4-（プロパン-2-イル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

実施例 10 の工程 3 で製造した 2-（アダマンタン-2-イル）-4-（プロパン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2-メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例 96 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0717] [化106]



[0718] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J=6.8$ Hz,

z, 3H), 1.62–1.91 (m, 13H), 2.14 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.43 (s, 3H),
4.32 (d, J= 4.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 7.19–7.42 (m, 4H).

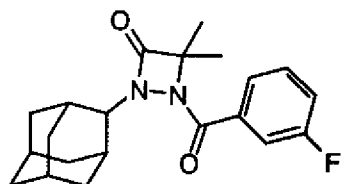
[0719] EI-MS m/z; 366 (M⁺).

[0720] 実施例 9 8

1 – [(3-フルオロフェニル)カルボニル] – 4, 4-ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン – 3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3-フルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0721] [化107]



[0722] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.42 (s, 6H), 1.68–1.89 (m, 10H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.55–7.57 (m, 1H).

[0723] IR (ATR); 2910, 1773, 1679, 1588, 1442, 1307, 1263, 768 cm⁻¹.

[0724] EI-MS m/z; 356 (M⁺).

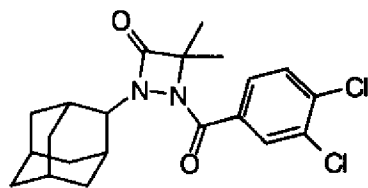
[0725] 実施例 9 9

1 – [(3, 4-ジクロロフェニル)カルボニル] – 4, 4-ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン – 3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3, 4-ジクロロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0726]

[化108]



[0727] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.43 (s, 6H), 1.64–2.07 (m, 12H), 2.38 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H).

[0728] IR (ATR); 2912, 1774, 1678, 1306, 1032, 762 cm^{-1} .

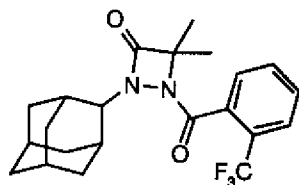
[0729] EI-MS m/z ; 407 (M^+).

[0730] 実施例 100

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0731] [化109]



[0732] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.38 (s, 6H), 1.70–1.90 (m, 10H), 2.04–2.09 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 7.63–7.84 (m, 4H).

[0733] IR (ATR); 2910, 1776, 1680, 1311, 1164, 1143, 772, 681 cm^{-1} .

[0734] EI-MS m/z ; 406 (M^+).

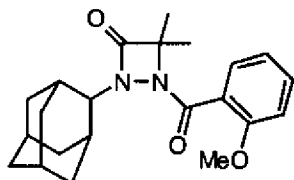
[0735] 実施例 101

1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(

アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-メトキシベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0736] [化110]



[0737] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (s, 6H), 1.69–1.90 (m, 10H), 2.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 6.96–7.00 (m, 2H), 7.44–7.48 (m, 2H).

[0738] IR (ATR): 2923, 1780, 1667, 1280, 1018, 942, 769 cm^{-1} .

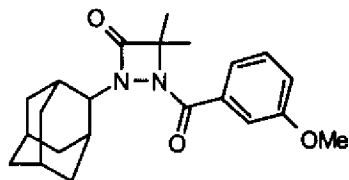
[0739] FAB-MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0740] 実施例102

1-[(3-メトキシフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3-メトキシベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0741] [化111]



[0742] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.68–1.92 (m, 10H), 2.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (s, 1H), 7.11 (dt, $J = 2.4, 7.1$ Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 3H).

[0743] IR (ATR); 2908, 1773, 1669, 1298, 1264, 1039, 774 cm^{-1} .

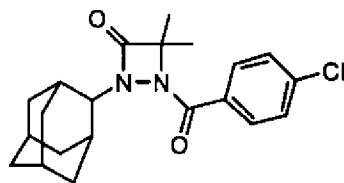
[0744] FAB-MS m/z ; 369 ($M+H$)⁺.

[0745] 実施例 103

1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに4-クロロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0746] [化112]



[0747] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.41 (s, 6H), 1.68–1.92 (m, 10H), 2.06 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 7.44–7.47 (m, 2H), 7.71–7.74 (m, 2H).

[0748] IR (ATR); 2929, 1777, 1668, 1306, 1087, 852, 776 cm^{-1} .

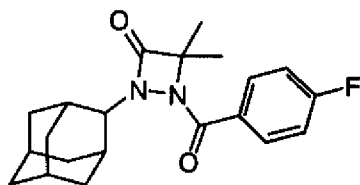
[0749] FAB-MS m/z ; 373 ($M+H$)⁺.

[0750] 実施例 104

1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0751] [化113]



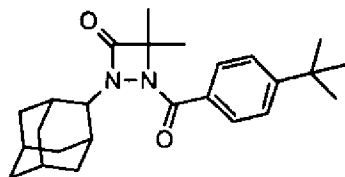
[0752] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 1.68–1.89 (m, 10H), 2.04–2.09 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J = 5.7, 8.6$ Hz, 2H).

[0753] EI-MS m/z : 356 (M^+).

[0754] 実施例 105

1-[(4-*t*-ブチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:
ベンゾイルクロリドの代わりに4-*t*-ブチルベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0755] [化114]



[0756] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 1.68–1.91 (m, 10H), 2.06–2.10 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

[0757] IR (ATR): 2912, 1764, 1673, 1314, 702 cm^{-1} .

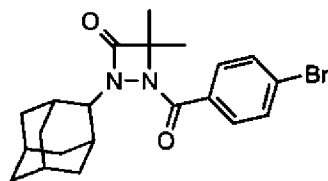
[0758] EI-MS m/z : 394 (M^+).

[0759] 実施例 106

1-[(4-ブロモフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:
ベンゾイルクロリドの代わりに4-ブロモベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0760]

[化115]



[0761] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.40 (s, 6H), 1.68–1.92 (m, 10H), 2.05–2.07 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 7.60–7.66 (m, 4H).

[0762] IR (ATR); 2923, 1777, 1672, 1395, 1318, 1260, 773 cm^{-1} .

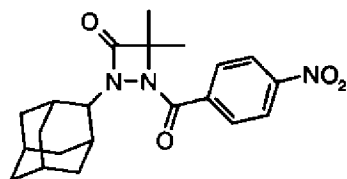
[0763] EI-MS m/z ; 416 (M^+).

[0764] 実施例 107

4, 4-ジメチルー1-[(4-ニトロフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに4-ニトロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色結晶性粉末として得た。

[0765] [化116]



[0766] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.42 (s, 6H), 1.71–1.94 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H).

[0767] IR (ATR); 2928, 1778, 1673, 1603, 1522, 1346, 1305, 1260, 743 cm^{-1} .

[0768] EI-MS m/z ; 383 (M^+).

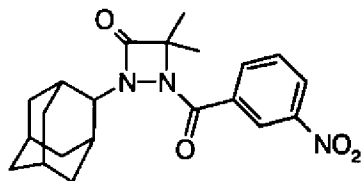
[0769] 実施例 108

4, 4-ジメチルー1-[(3-ニトロフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3-ニトロベンゾイルクロリドを用いて実

施例 96 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0770] [化117]



[0771] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.45 (s, 6H), 1.62–1.94 (m, 10H), 2.07 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

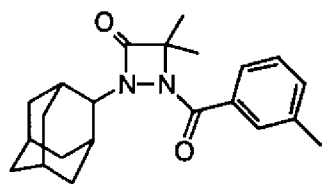
[0772] IR (ATR); 2913, 1775, 1678, 1531, 1347, 963, 714 cm^{-1} .

[0773] 実施例 109

4, 4-ジメチルー 1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに 3-メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例 96 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0774] [化118]



[0775] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.39 (s, 6H), 1.67–1.88 (m, 10H), 2.07 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 5H), 4.33 (s, 1H), 7.30–7.40 (m, 2H), 7.54–7.57 (m, 2H).

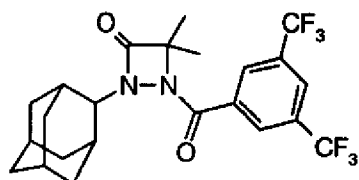
[0776] IR (ATR); 2911, 1774, 1666, 1308, 963, 770 cm^{-1} .

[0777] 実施例 110

1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}-4, 4-ジメチルー 2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0778] [化119]



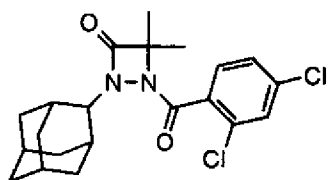
[0779] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.43 (s, 6H), 1.61–1.91 (m, 10H), 2.06 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.22 (s, 2H).

[0780] IR (ATR); 2913, 1777, 1680, 1280, 1178, 1134, 908 cm^{-1} .

[0781] 実施例 1 1 1

1-[(2, 4-ジクロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:
ベンゾイルクロリドの代わりに2, 4-ジクロロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0782] [化120]



[0783] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.38 (s, 6H), 1.70–1.91 (m, 10H), 2.03–2.07 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.47–7.53 (m, 2H).

[0784] IR (ATR); 2917, 1781, 1683, 1307, 945 cm^{-1} .

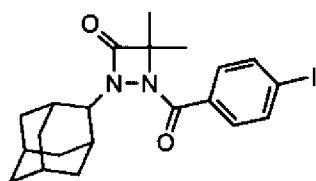
[0785] EI-MS m/z ; 407 (M^+).

[0786] 実施例 1 1 2

1-[(4-ヨードフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに4-ヨードベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0787] [化121]



[0788] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 1.68–1.91 (m, 10H), 2.04–2.07 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

[0789] IR (ATR): 2907, 1670, 1581, 1305, 772 cm^{-1} .

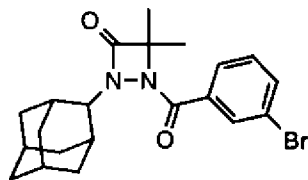
[0790] FAB-MS m/z : 464 (M^+).

[0791] 実施例 1 1 3

1-[(3-ブロモフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3-ブロモベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0792] [化122]



[0793] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 1.69–1.92 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70–7.73 (m, 2H), 7.90–7.91 (m, 1H).

[0794] IR (ATR); 2916, 1779, 1660, 1312, 720 cm^{-1} .

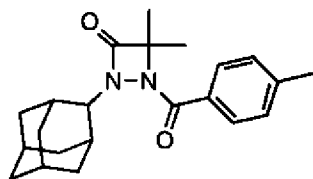
[0795] FAB-MS m/z ; 417 (M^+).

[0796] 実施例 1 1 4

4, 4-ジメチルー1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに4-メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0797] [化123]



[0798] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.39 (s, 6H), 1.63-1.90 (m, 10H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.42 (m, 5H), 4.32 (s, 1H), 7.25 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=12.4$ Hz, 2H).

[0799] IR (ATR); 2923, 1769, 1668, 1607, 1454, 1397, 1313, 766 cm^{-1} .

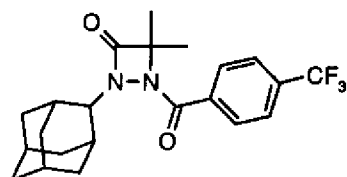
[0800] FAB-MS m/z ; 352 (M^+).

[0801] 実施例 1 1 5

4, 4-ジメチルー2-(アダマンタン-2-イル)-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0802] [化124]



[0803] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.70–1.93 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

[0804] IR (ATR); 2923, 1770, 1672, 1325, 1168, 1128, 1065, 865 cm^{-1} .

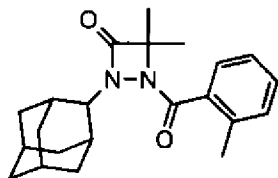
[0805] FAB-MS m/z ; 406 (M^+).

[0806] 実施例 116

4, 4-ジメチルー1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0807] [化125]



[0808] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 6H), 1.61–1.92 (m, 10H), 2.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.45–2.47 (m, 5H), 4.38 (s, 1H), 7.22–7.29 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).

[0809] IR (ATR); 2911, 1770, 1671, 1454, 1398, 1321, 752 cm^{-1} .

[0810] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

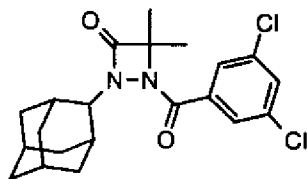
[0811] 実施例 117

1-[(3, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチルー2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0812]

[化126]



[0813] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.44 (s, 6H), 1.70–1.93 (m, 10H), 2.05 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H).

[0814] IR (ATR); 2917, 1772, 1679, 1567, 1296, 1260, 747 cm^{-1} .

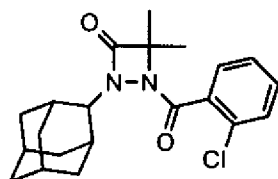
[0815] FAB-MS m/z ; 407 (M^+).

[0816] 実施例 1 1 8

1 – [(2-クロロフェニル)カルボニル] – 4, 4-ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン – 3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0817] [化127]



[0818] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.37 (s, 6H), 1.70–1.92 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.42–7.55 (m, 3H).

[0819] IR (ATR); 2912, 1774, 1678, 1319, 756 cm^{-1} .

[0820] FAB-MS m/z ; 372 (M^+).

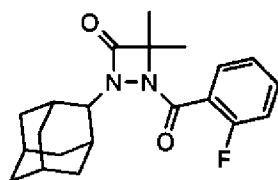
[0821] 実施例 1 1 9

1 – [(2-フルオロフェニル)カルボニル] – 4, 4-ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン – 3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-フルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

。

[0822] [化128]



[0823] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.40 (s, 6H), 1.66–1.92 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 7.15–7.27 (m, 2H), 7.50–7.53 (m, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H).

[0824] IR (ATR); 2916, 1773, 1678, 1320, 775, 762 cm^{-1} .

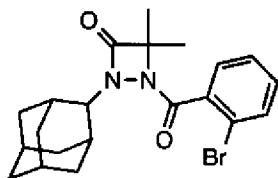
[0825] FAB-MS m/z ; 356 (M^+).

[0826] 実施例120

1-[(2-ブロモフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-ブロモベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0827] [化129]



[0828] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.40 (s, 6H), 1.67–1.91 (m, 10H), 2.06–2.09 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.34–7.41 (m, 2H), 7.52–7.55 (m, 1H), 7.69–7.71 (m, 1H).

[0829] IR (ATR); 2913, 1772, 1670, 1314, 785, 758 cm^{-1} .

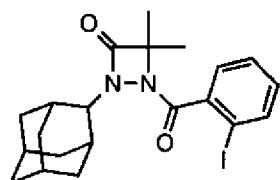
[0830] FAB-MS m/z ; 416 (M^+).

[0831] 実施例 1 2 1

1-[(2-ヨードフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-ヨードベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0832] [化130]



[0833] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 1.65–1.92 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 7.20 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H).

[0834] IR (ATR): 2912, 1771, 1658, 1314, 754 cm^{-1} .

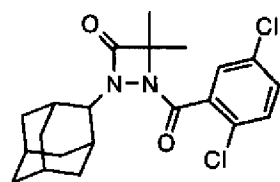
[0835] FAB-MS m/z : 464 (M^+).

[0836] 実施例 1 2 2

1-[(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2,5-ジクロロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0837] [化131]



[0838] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 1.72–1.93 (m, 10H), 2.05–2.0

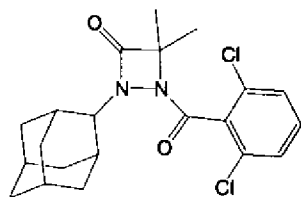
7 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 7.41–7.43 (m, 2H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H).

[0839] IR (ATR); 2908, 1771, 1661, 1395, 1102, 817 cm^{-1} .

[0840] 実施例 1 2 3

1 – [(2, 6 –ジクロロフェニル) カルボニル] – 4, 4 –ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造：
ベンゾイルクロリドの代わりに2, 6 –ジクロロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0841] [化132]



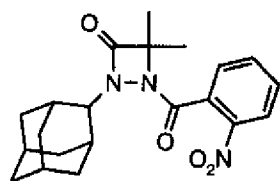
[0842] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 6H), 1.69–1.93 (m, 10H), 2.08–2.12 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 7.27–7.41 (m, 3H).

[0843] IR (ATR); 2908, 1774, 1658, 1430, 795 cm^{-1} .

[0844] 実施例 1 2 4

4, 4 –ジメチル – 1 – [(2 –ニトロフェニル) カルボニル] – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造：
ベンゾイルクロリドの代わりに2 –ニトロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0845] [化133]



[0846] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 1.71–1.91 (m, 10H), 2.02–2.0

5 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.64–7.73 (m, 3H), 7.93–7.96 (m, 1H).

[0847] IR (ATR); 2907, 1777, 1674, 1538, 1360, 1320, 789, 742 cm^{-1} .

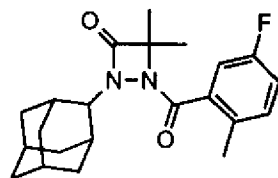
[0848] FAB-MS m/z ; 383 (M^+).

[0849] 実施例 1 2 5

1 – [(5 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) カルボニル] – 4, 4 – ジメチルー 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに 5 – フルオロ – 2 – メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0850] [化134]



[0851] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.36 (s, 6H), 1.71–1.93 (m, 10H), 2.06 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.44 (m, 5H), 4.37 (s, 1H), 7.12 (dt, $J = 8.3$ 2.7 Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 2H).

[0852] IR (ATR); 2917, 1772, 1674, 1498, 1398, 1225, 830, 789 cm^{-1} .

[0853] EI-MS m/z ; 370 (M^+).

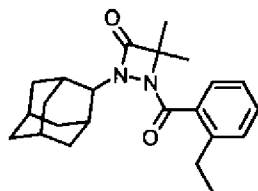
[0854] 実施例 1 2 6

1 – [(2 – エチルフェニル) カルボニル] – 4, 4 – ジメチルー 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに 2 – エチルベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0855]

[化135]



[0856] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.71–1.91 (m, 10H), 2.08 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.82 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43–7.47 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H).

[0857] IR (ATR): 2913, 1770, 1664, 1315, 944, 758 cm^{-1} .

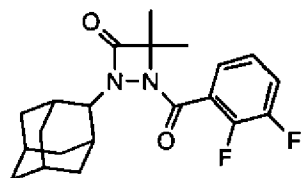
[0858] FAB-MS m/z : 366 (M^+).

[0859] 実施例 1 2 7

1 – [(2, 3-ジフルオロフェニル)カルボニル] – 4, 4-ジメチルー
2 – (アダマンタン-2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造
:

ベンゾイルクロリドの代わりに2, 3-ジフルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0860] [化136]



[0861] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.70–1.91 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.32–7.39 (m, 2H).

[0862] IR (ATR): 2913, 1775, 1670, 1480, 1323, 1271, 756 cm^{-1} .

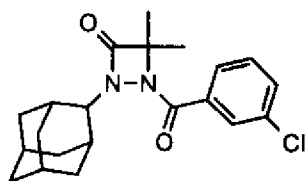
[0863] FAB-MS m/z : 374 (M^+).

[0864] 実施例 1 2 8

1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3-クロロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0865] [化137]



[0866] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 1.62–1.89 (m, 10H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H).

[0867] IR (ATR): 2916, 1780, 1663, 1313, 768, 742 cm^{-1} .

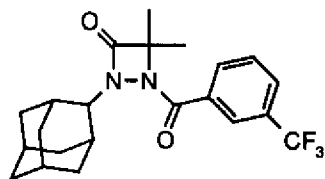
[0868] FAB-MS m/z : 372 (M^+).

[0869] 実施例 1 2 9

4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル]-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0870] [化138]



[0871] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 1.67–1.90 (m, 10H), 2.04–2.0

9 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

[0872] IR (ATR); 2986, 1774, 1666, 1344, 1312, 1164, 1132, 1071, 758, 707 cm^{-1} .

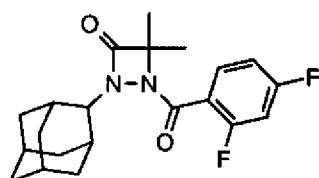
[0873] FAB-MS m/z ; 406 (M^+).

[0874] 実施例 130

1-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチルー
2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造
:

ベンゾイルクロリドの代わりに2,4-ジフルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0875] [化139]



[0876] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.40 (s, 6H), 1.73–1.90 (m, 10H), 2.03–2.07 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.90–7.00 (m, 2H), 7.59–7.67 (m, 1H).

[0877] IR (ATR); 2917, 1774, 1666, 1618, 972, 854, 773 cm^{-1} .

[0878] FAB-MS m/z ; 374 (M^+).

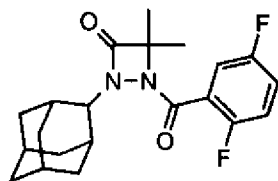
[0879] 実施例 131

1-[(2,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチルー
2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造
:

ベンゾイルクロリドの代わりに2,5-ジフルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末とし

て得た。

[0880] [化140]



[0881] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.43 (s, 6H), 1.67–1.92 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 7.13–7.25 (m, 2H), 7.28–7.34 (m, 1H).

[0882] IR (ATR); 2919, 1775, 1686, 1494, 1321, 844, 758 cm^{-1} .

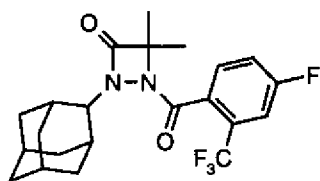
[0883] FAB-MS m/z ; 374 (M^+).

[0884] 実施例 132

1 – [(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル) カルボニル] – 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0885] [化141]



[0886] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.39 (s, 6H), 1.71–1.92 (m, 10H), 2.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.33 (dt, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.73–7.77 (m, 1H).

[0887] IR (ATR); 2919, 1779, 1677, 1307, 1265, 1189, 1164, 862 cm^{-1} .

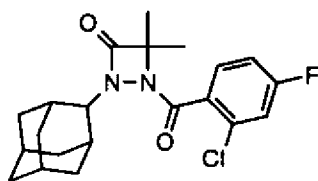
[0888] EI-MS m/z ; 424 (M^+).

[0889] 実施例 1 3 3

1-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0890] [化142]



[0891] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (s, 6H), 1.70–1.91 (m, 10H), 2.05–2.07 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.54–7.58 (m, 1H).

[0892] IR (ATR): 2909, 1775, 1674, 1601, 1318, 1263, 1219 cm^{-1} .

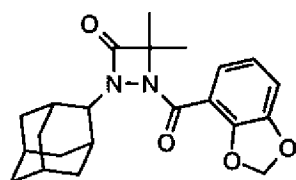
[0893] FAB-MS m/z : 390 (M^+).

[0894] 実施例 1 3 4

1-(1,3-ベンゾジオキサール-4-イルカルボニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2,3-メチレンジオキシベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0895] [化143]



[0896] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 6H), 1.68–1.90 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.85–6.90 (m, 1H), 6.96–6.98 (m, 1H), 7.09–7.11 (m, 1H).

[0897] IR (ATR); 2916, 1776, 1670, 1450, 1302, 1253, 1051, 931, 765 cm^{-1} .

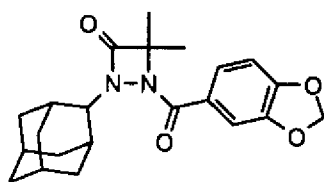
[0898] FAB-MS m/z ; 382 (M^+).

[0899] 実施例 135

1- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに3, 4-メチレンジオキシベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0900] [化144]



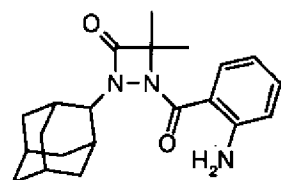
[0901] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.58–1.90 (m, 10H), 2.04–2.09 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.87 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=12.0, 2.4$ Hz, 1H).

[0902] IR (ATR); 2919, 1772, 1670, 1487, 1439, 1359, 1298, 1096, 1038 cm^{-1} .

[0903] 実施例 136

1- [(2-アミノフェニル) カルボニル] -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0904] [化145]



[0905] 実施例 1 2 4 で製造した 4, 4-ジメチルー 1- [(2-ニトロフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (16.7 mg, 0.0436 mmol) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液に 10%パラジウム炭素 (触媒量) を加え、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、表題化合物 (14.8 mg, 96.1%) を白色結晶性固体として得た。

[0906] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 1.68–1.92 (m, 10H), 2.06–2.09 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.64–6.70 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H).

[0907] IR (ATR): 3363, 2922, 1771, 1618, 1453, 1397, 1321, 1263, 750 cm^{-1} .

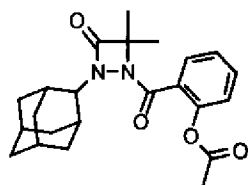
[0908] FAB-MS m/z : 353 (M^+).

[0909] 実施例 1 3 7

2- { [4, 4-ジメチルー 3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル アセタートの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに α -アセチルサリチロイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0910] [化146]



[0911] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (s, 6H), 1.69–1.91 (m, 10H), 2.03–2.06 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz,

z, 1H), 7.66 (dd, J= 7.8, 1.7 Hz, 1H).

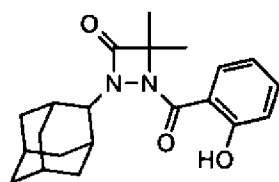
[0912] IR (ATR); 2921, 1769, 1679, 1183, 1168, 906, 754 cm^{-1} .

[0913] FAB-MS m/z; 396 (M^+).

[0914] 実施例 1 3 8

1-[(2-ヒドロキシフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0915] [化147]



[0916] 実施例 1 3 7 で製造した 2-{[4,4-ジメチル-3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル アセタート (15.0 mg, 0.0378 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン溶液に飽和重曹水 (0.5 mL) を滴下し、室温にて 4.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、表題化合物 (9.80 mg, 73.7%) を白色結晶性粉末として得た。

[0917] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (s, 6H), 1.66-1.91 (m, 10H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 6.91 (dt, J= 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J= 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dt, J= 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H).

[0918] IR (ATR); 2918, 1770, 1645, 1603, 1480, 1255, 761 cm^{-1} .

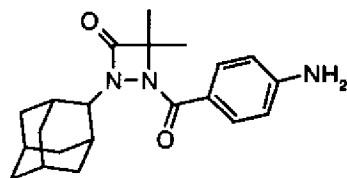
[0919] FAB-MS m/z; 354 (M^+).

[0920] 実施例 1 3 9

1-[(4-アミノフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 107 で製造した 4, 4-ジメチル-1-[(4-ニトロフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例 136 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0921] [化148]



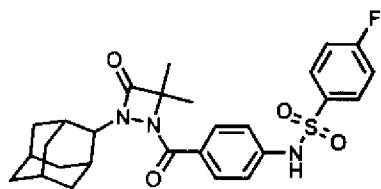
[0922] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 1.61–1.89 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 6.67 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=12.4$ Hz, 2H).

[0923] IR (ATR): 3352, 2910, 1760, 1602, 1311, 1177, 769 cm^{-1} .

[0924] 実施例 140

1-[(4-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノフェニル)カルボニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0925] [化149]



[0926] 実施例 139 で製造した 1-[(4-アミノフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (5.00 mg, 0.0141 mmol) のジクロロメタン溶液に、室温にて 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (3.30 mg, 0.0169 mmol)、トリエチルアミン (2.90 mg, 0.0282 mmol) を順次加え、50℃にて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ク

ロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、表題化合物（3.30mg, 45.8%）を白色結晶性粉末として得た。

[0927] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.68–1.90 (m, 10H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 7.13 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 7.92–7.97 (m, 4H).

[0928] IR (ATR); 2925, 1770, 1675, 1592, 1492, 1380, 1242, 1175, 1154, 1083, 914, 835 cm^{-1} .

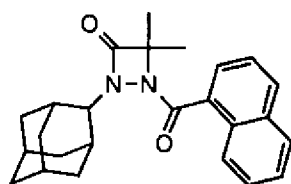
[0929] FAB-MS m/z ; 511 (M^+).

[0930] 実施例 141

4,4-ジメチルー1-(ナフタレン-1-イルカルボニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに1-ナフトイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0931] [化150]



[0932] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (s, 6H), 1.61–1.92 (m, 10H), 2.11–2.16 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.48–7.59 (m, 3H), 7.81–7.89 (m, 2H), 8.01 (d, 12.2 Hz, 1H), 8.45 (d, $J=11.2$ Hz, 1H).

[0933] IR (ATR); 2916, 1779, 1657, 1307, 813, 787 cm^{-1} .

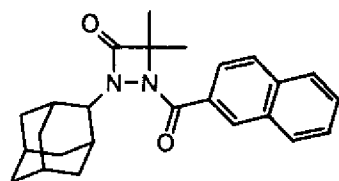
[0934] FAB-MS m/z ; 388 (M^+).

[0935] 実施例 142

4,4-ジメチルー1-(ナフタレン-2-イルカルボニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-ナフトイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0936] [化151]



[0937] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.43 (s, 6H), 1.72–1.95 (m, 10H), 2.11–2.14 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.56–7.64 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.90–7.97 (m, 3H), 8.31 (s, 1H).

[0938] IR (ATR); 3363, 2922, 1771, 1618, 750 cm^{-1} .

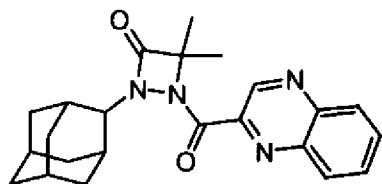
[0939] FAB-MS m/z ; 388 (M^+).

[0940] 実施例 1 4 3

4, 4-ジメチルー1-(キノキサリン-2-イルカルボニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに2-キノキサロイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色結晶性粉末として得た。

[0941] [化152]



[0942] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.53 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.73–1.92 (m, 9H), 2.11–2.15 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.88–7.94 (m, 2H), 8.16–8.21 (m, 2H).

[0943] IR (ATR); 2912, 1771, 1654, 1392, 1364, 942, 788 cm^{-1} .

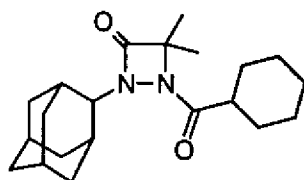
[0944] EI-MS m/z ; 390 (M^+).

[0945] 実施例 1 4 4

1-（シクロヘキシルカルボニル）-4, 4-ジメチル-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

ベンゾイルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色結晶性粉末として得た。

[0946] [化153]



[0947] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.15–1.34 (m, 3H), 1.51–2.04 (m, 26H), 2.28 (s, 2H), 4.21 (s, 1H).

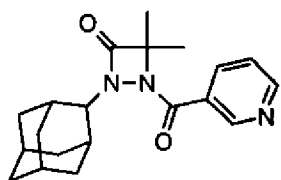
[0948] IR (ATR) ; 2907, 1770, 1692, 1088, 765 cm^{-1} .

[0949] 実施例 1 4 5

4, 4-ジメチル-1-（ピリジン-3-イルカルボニル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

ベンゾイルクロリドの代わりにニコチノイルクロリド塩酸塩を用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色結晶性粉末として得た。

[0950] [化154]



[0951] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.44 (s, 6H), 1.70–1.90 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 7.43–7.46 (m, 1H), 8.06–8.10 (m, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

[0952] IR (ATR) ; 2903, 1791, 1682, 1584, 1302, 1235, 747 cm^{-1} .

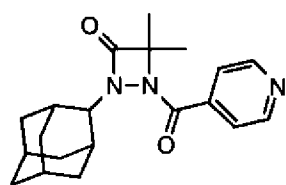
[0953] FAB-MS m/z ; 339 (M^+).

[0954] 実施例 1 4 6

4, 4-ジメチルー1-(ピリジン-4-イルカルボニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりにイソニコチノイルクロリド塩酸塩を用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色結晶性粉末として得た。

[0955] [化155]



[0956] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 6H), 1.70–1.93 (m, 10H), 2.04–2.07 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 2H), 8.80 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 2H).

[0957] IR (ATR): 2914, 1774, 1675, 1561, 1317 cm^{-1} .

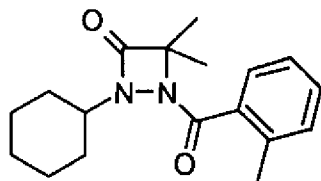
[0958] FAB-MS m/z : 339 (M^+).

[0959] 実施例 1 4 7

2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチルー1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 6 8 の工程 5 で製造した 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 2-メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0960] [化156]



[0961] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21–1.35 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.63–1.67

(m, 2H), 1.74–1.85 (m, 3H), 2.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 3.75–3.86 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[0962] IR (ATR); 2932, 1782, 1673, 1308, 948, 750 cm^{-1} .

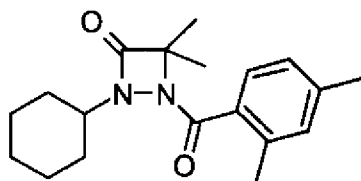
[0963] EI-MS m/z ; 300 (M^+).

[0964] 実施例 148

2-シクロヘキシル-1-[(2,4-ジメチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロヘキシル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2,4-ジメチルベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0965] [化157]



[0966] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.16–1.35 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.63–1.66 (m, 2H), 1.73–1.85 (m, 3H), 2.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.72–3.83 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[0967] IR (ATR); 2930, 1781, 1674, 1307, 956, 776 cm^{-1} .

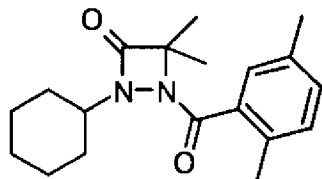
[0968] FAB-MS m/z ; 315 ($M+H$) $^+$.

[0969] 実施例 149

2-シクロヘキシル-1-[(2,5-ジメチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロヘキシル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2,5-ジメチルベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0970] [化158]



[0971] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20–1.31 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.61–1.67 (m, 2H), 1.74–1.85 (m, 3H), 2.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.72–3.83 (m, 1H), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.29 (s, 1H).

[0972] IR (ATR): 2927, 1773, 1662, 1317, 1047, 962, 836 cm^{-1} .

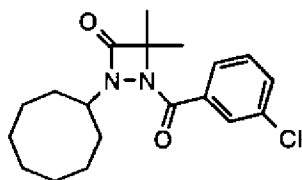
[0973] EI-MS m/z : 314 (M^+).

[0974] 実施例 150

1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 73 の工程 5 で製造した 2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと 3-クロロベンゾイルクロリドを用いて実施例 96 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0975] [化159]



[0976] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (s, 6H), 1.49–1.64 (m, 8H), 1.73–1.80 (m, 2H), 2.03–2.18 (m, 4H), 3.90–4.00 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.53–7.57 (m, 1H), 7.60–7.64 (m, 1H), 7.70 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0977] IR (ATR): 2925, 1787, 1659, 1572, 1302, 1274, 1252, 777, 759 cm^{-1} .

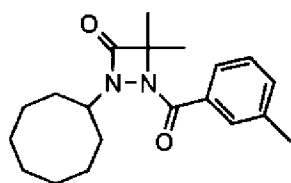
[0978] FAB-MS m/z : 348 (M^+).

[0979] 実施例 151

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと3-メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0980] [化160]



[0981] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.29–1.77 (m, 16H), 1.98–2.21 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 3.94 (br, 1H), 7.25–7.54 (m, 4H).

[0982] IR (ATR); 2922, 1775, 1676, 1311, 755 cm^{-1} .

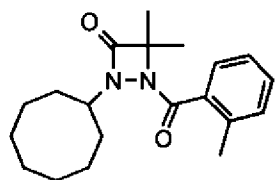
[0983] FAB-MS m/z ; 328 (M^+).

[0984] 実施例152

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-メチルベンゾイルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[0985] [化161]



[0986] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (s, 6H), 1.57–1.79 (m, 10H), 2.01–2.24 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 4.06 (br, 1H), 7.20–7.29 (m, 2H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H).

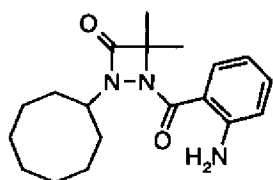
[0987] IR (ATR); 2926, 1771, 1670, 1388, 1313, 751 cm^{-1} .

[0988] FAB-MS m/z ; 328 (M^+).

[0989] 実施例 153

1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[0990] [化162]



[0991] 工程 1: 2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1-[(2-ニトロフェニル)カルボニル]-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

実施例 73 の工程 5 で製造した 2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと 2-ニトロベンゾイルクロリドを用いて実施例 96 と同様に反応・処理し、2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1-[(2-ニトロフェニル)カルボニル]-1,2-ジアゼチジン-3-オンを淡黄色油状物として得た。

[0992] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.25–2.09 (m, 20H), 4.19 (s, 1H), 7.52–7.82 (m, 4H).

[0993] 工程 2: 1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1-[(2-ニトロフェニル)カルボニル]-1,2-ジアゼチジン-3-オン (22.3 mg, 0.0620 mmol) のメタノール溶液に 10%パラジウム炭素 (触媒量) を加え、水素雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、表題化合物 (14.7 mg, 72.1%) を無色油状物として得た。

[0994] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (s, 6H), 1.47–1.59 (m, 8H), 1.74–1.82 (m, 2H), 2.05–2.20 (m, 4H), 3.81–3.91 (m, 1H), 5.35 (br, 2H), 6.63–6.70 (m, 2H), 7.24–7.31 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H).

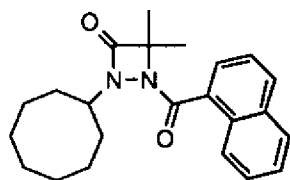
[0995] IR (ATR); 3460, 3350, 2925, 1754, 1659, 1617, 1301, 1247, 752 cm^{-1} .

[0996] 実施例 1 5 4

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルカルボニル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと1-ナフトイルクロリドを用いて実施例 9 6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[0997] [化163]



[0998] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 6H), 1.45–1.73 (m, 8H), 1.75–1.89 (m, 2H), 2.11–2.27 (m, 4H), 4.15 (br, 1H), 7.47–7.62 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.89–7.91 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

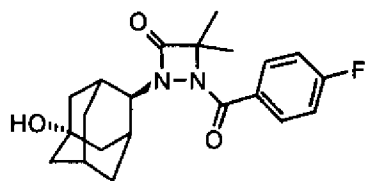
[0999] IR (ATR); 2925, 1777, 1669, 1299, 1252, 786, 753 cm^{-1} .

[1000] 実施例 1 5 5

trans-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 6 5の工程 5で製造したtrans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて実施例 9 6と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1001] [化164]



[1002] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 1.40 (s, 6H), 1.56 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.79–1.85 (m, 6H), 1.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 3.21 (br, 1H), 7.09–7.18 (m, 2H), 7.76–7.82 (m, 2H).

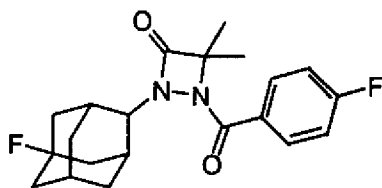
[1003] IR (ATR); 3440, 2925, 1767, 1663, 1229, 1117, 860 cm^{-1} .

[1004] EI-MS m/z ; 372 (M^+).

[1005] 実施例 156

1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-(5-フルオロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1006] [化165]



[1007] アルゴン雰囲気下、実施例 155 で製造した *trans*-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オン (4.00 mg, 0.0100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に 0°C にて (ジエチルアミノ) スルファートリフルオリド (24.2 mg, 0.150 mmol) を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (4.20 mg, quant.) を無色油状物として得た。

[1008] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.41 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 1.84–1.92 (m,

4H), 2.20–2.26 (m, 3H), 2.95–3.00 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.80 (dd, J=5.4, 8.8 Hz, 2H).

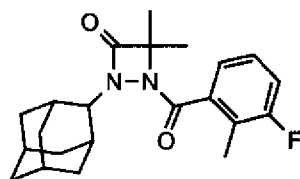
[1009] IR (ATR); 2931, 1772, 1677, 1602, 1507, 1308, 1297, 1230, 779 cm^{-1} .

[1010] EI-MS m/z ; 374 (M^+).

[1011] 実施例 157

1-[(3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1012] [化166]



[1013] 実施例 12 の工程 3 で製造した 2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オン (50.0 mg, 0.213 mmol) のジクロロメタン溶液に室温にて 3-フルオロ-2-メチル安息香酸 (32.8 mg, 0.213 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (82.6 mg, 0.639 mmol)、PyBOP (133 mg, 0.256 mmol) を加え、同温度にて 18 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、表題化合物 (6.90 mg, 8.70%) を白色結晶性固体として得た。

[1014] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.35 (s, 6H), 1.71–1.92 (m, 10H), 2.06 (d, J=13.2 Hz, 2H), 2.38–2.44 (m, 5H), 4.38 (s, 1H), 7.16–7.25 (m, 3H), 7.33 (dd, J=7.1, 1.5 Hz, 1H).

[1015] IR (ATR); 2915, 1771, 1671, 1317, 760 cm^{-1} .

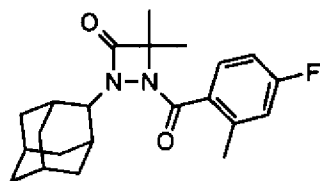
[1016] FAB-MS m/z ; 370 (M^+).

[1017] 実施例 1 5 8

1-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに4-フルオロ-2-メチル安息香酸を用いて実施例 1 5 7 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1018] [化167]



[1019] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (s, 6H), 1.71–1.91 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 6.93 (dt, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.5$, 2.4 Hz, 1H), 7.55–7.58 (m, 1H).

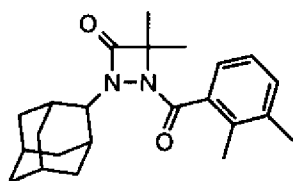
[1020] IR (ATR): 2918, 1772, 1677, 1312, 1238, 964, 772 cm^{-1} .

[1021] 実施例 1 5 9

1-[(2,3-ジメチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに2,3-ジメチル安息香酸を用いて実施例 1 5 7 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1022] [化168]



[1023] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 6H), 1.68–1.91 (m, 10H), 2.07–2.1

0 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.13 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.6 Hz, 1H).

[1024] IR (ATR); 2912, 1777, 1666, 1317, 960, 769 cm^{-1} .

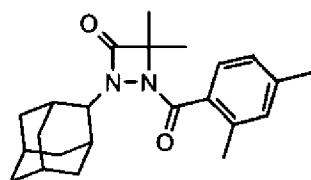
[1025] FAB-MS m/z; 366 (M^+).

[1026] 実施例 160

1-[(2,4-ジメチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに2,4-ジメチル安息香酸を用いて実施例157と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1027] [化169]



[1028] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.33 (s, 6H), 1.67-1.92 (m, 10H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (m, 5H), 4.36 (s, 1H), 7.03 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1H).

[1029] IR (ATR); 2919, 1770, 1670, 1396, 1310 cm^{-1} .

[1030] FAB-MS m/z; 366 (M^+).

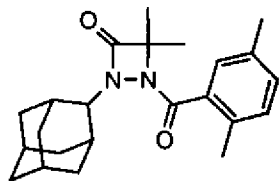
[1031] 実施例 161

1-[(2,5-ジメチルフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに2,5-ジメチル安息香酸を用いて実施例157と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1032]

[化170]



[1033] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.33 (s, 6H), 1.68–1.93 (m, 10H), 2.08–2.11 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H).

[1034] IR (ATR); 2922, 1771, 1318, 783 cm^{-1} .

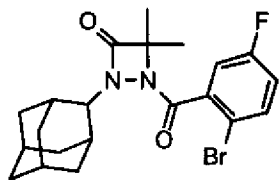
[1035] FAB-MS m/z ; 366 (M^+).

[1036] 実施例 1 6 2

1 – [(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)カルボニル] – 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-フルオロ安息香酸を用いて実施例 1 5 7 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1037] [化171]



[1038] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.42 (s, 6H), 1.72–1.92 (m, 10H), 2.04–2.08 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.08–7.13 (m, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H).

[1039] IR (ATR); 2916, 1773, 1655, 1261, 828 cm^{-1} .

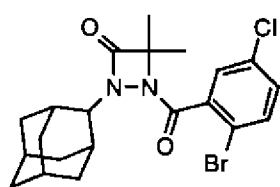
[1040] FAB-MS m/z ; 434 (M^+).

[1041] 実施例 1 6 3

1-[(2-ブロモ-5-クロロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチルー2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-クロロ安息香酸を用いて実施例157と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1042] [化172]



[1043] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.72–1.90 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[1044] IR (ATR): 2908, 1772, 1660, 1101, 815 cm^{-1} .

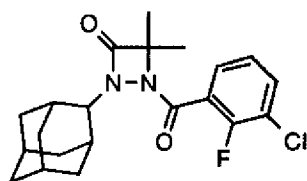
[1045] FAB-MS m/z : 450 (M^+).

[1046] 実施例164

1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)カルボニル]-4,4-ジメチルー2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに3-クロロ-2-フルオロ安息香酸を用いて実施例157と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1047] [化173]



[1048] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.40 (s, 6H), 1.70–1.91 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 7.19 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.47–7.51 (m, 1H), 7.57–7.60 (m, 1H).

[1049] IR (ATR); 2913, 1775, 1663, 1454, 1323, 749 cm^{-1} .

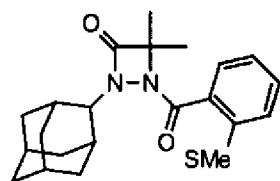
[1050] FAB-MS m/z ; 391 (M^+).

[1051] 実施例 1 6 5

4, 4-ジメチルー1-〔〔2-(メチルチオ)フェニル〕カルボニル〕-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに2-(メチルチオ)安息香酸を用いて実施例 1 5 7 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1052] [化174]



[1053] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.38 (s, 6H), 1.69–1.91 (m, 10H), 2.07–2.09 (m, 2H), 2.42–2.49 (m, 5H), 4.42 (s, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 1H).

[1054] IR (ATR); 2912, 1762, 1671, 1312, 1258, 945, 796, 770 cm^{-1} .

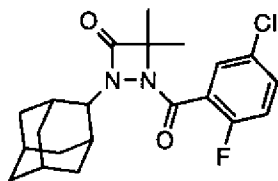
[1055] FAB-MS m/z ; 384 (M^+).

[1056] 実施例 1 6 6

1-〔〔5-クロロ-2-フルオロフェニル〕カルボニル〕-4, 4-ジメチルー2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに5-クロロ-2-フルオロ安息香酸を用いて実施例 1 5 7 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1057] [化175]



[1058] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.42 (s, 6H), 1.70–1.92 (m, 10H), 2.05–2.08 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 7.14 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.54–7.56 (m, 1H).

[1059] IR (ATR); 2917, 1774, 1686, 1482, 1397, 1307, 1260, 962, 843, 743 cm^{-1} .

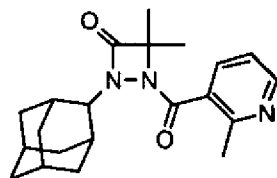
[1060] FAB-MS m/z ; 390 (M^+).

[1061] 実施例 167

4, 4-ジメチルー1-[(2-メチルピリジン-3-イル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに2-メチルニコチン酸を用いて実施例157と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1062] [化176]



[1063] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.34 (s, 6H), 1.71–1.92 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.44–2.50 (m, 5H), 4.39 (s, 1H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

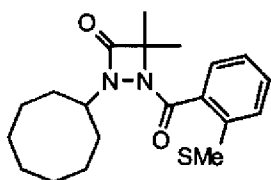
[1064] IR (ATR); 2913, 1770, 1668, 1316, 736 cm^{-1} .

[1065] 実施例 168

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-[[2-(メチルチオ)フェニル]カルボニル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例73の工程5で製造した2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと2-メチルチオ安息香酸を用いて実施例157と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1066] [化177]



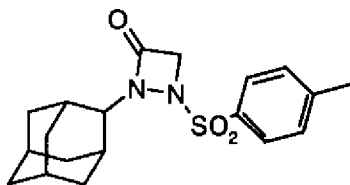
[1067] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 6H), 1.43-1.67 (m, 8H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.98-2.23 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 4.03 (br, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 2H).

[1068] IR (ATR): 2923, 1777, 1672, 1435, 1311, 1252, 751 cm^{-1} .

[1069] 実施例169

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1070] [化178]



[1071] 実施例1の工程5で製造した2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (5.00 mg, 0.0240 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に室温にてジイソプロピルエチルアミン (9.30 mg, 0.0720 mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド (6.80 mg, 0.0360 mmol) を加え、同温度にて12時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

ムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製し、表題化合物（７．４０ｍｇ，８３．３％）を白色結晶性粉末として得た。

[1072] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.62–2.03 (m, 12H), 2.52 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.45 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H).

[1073] IR (ATR); 2903, 1782, 1352, 1164, 604 cm^{-1} .

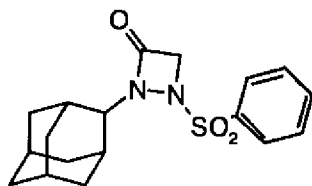
[1074] EI-MS m/z ; 360 (M^+).

[1075] 実施例 170

１－（フェニルスルホニル）－２－（アダマンタン－２－イル）－１，２－ジアゼチジン－３－オンの製造：

p-トルエンスルホニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 169 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1076] [化179]



[1077] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.53–2.00 (m, 12H), 2.57 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 4.25 (br, 2H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

[1078] IR (ATR); 2010, 1780, 1349, 1325, 1173, 1087, 760, 735, 691 cm^{-1} .

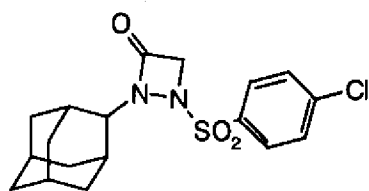
[1079] 実施例 171

１－〔（４－クロロフェニル）スルホニル〕－２－（アダマンタン－２－イル）－１，２－ジアゼチジン－３－オンの製造：

p-トルエンスルホニルクロリドの代わりに４－クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 169 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色

結晶性粉末として得た。

[1080] [化180]



[1081] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.52–2.00 (m, 12H), 2.57 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.25 (br, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)

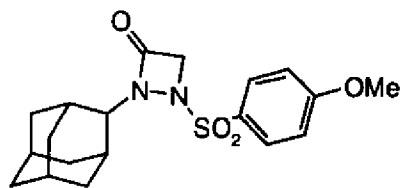
[1082] IR (ATR); 2908, 1778, 1362, 1179, 1165, 1088, 759 cm^{-1} .

[1083] 実施例 172

1 – [(4-メトキシフェニル)スルホニル] – 2 – (アダマンタン-2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

p-トルエンスルホニルクロリドの代わりに4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 169と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1084] [化181]



[1085] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.52–2.00 (m, 12H), 2.59 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 4.21 (br, 2H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)

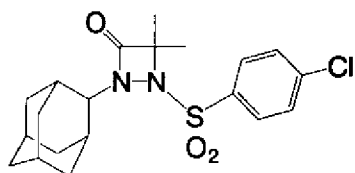
[1086] IR (ATR); 2905, 1777, 1596, 1356, 1266, 1161, 1089, 1019, 697 cm^{-1} .

[1087] 実施例 173

1 – [(4-クロロフェニル)スルホニル] – 4, 4-ジメチル-2 – (アダマンタン-2-イル) – 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 12 の工程 5 で製造した 2-（アダマンタン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 169 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色結晶性粉末として得た。

[1088] [化182]



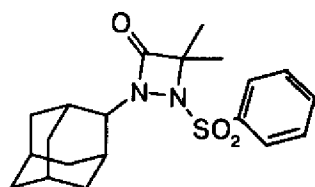
[1089] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.39–1.42 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.59–1.84 (m, 8H), 1.65 (s, 3H), 2.08–2.11 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 7.87–7.90 (m, 2H).

[1090] 実施例 174

4, 4-ジメチル-1-（フェニルスルホニル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

2-（アダマンタン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンとベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 169 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色結晶性粉末として得た。

[1091] [化183]



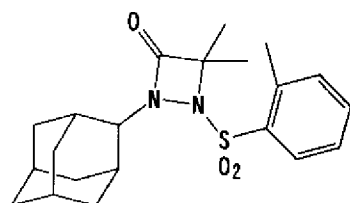
[1092] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.28–1.37 (m, 2H), 1.53–1.85 (m, 14H), 2.03–2.09 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 7.54–7.67 (m, 3H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

[1093] 実施例 175

4, 4-ジメチル-1-〔（2-メチルフェニル）スルホニル〕-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと α -トルエンスルホニルクロリドを用いて実施例169と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1094] [化184]



[1095] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.48–1.79 (m, 16H), 2.03–2.07 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

[1096] IR (ATR): 2908, 1770, 1333, 1160, 761 cm^{-1} .

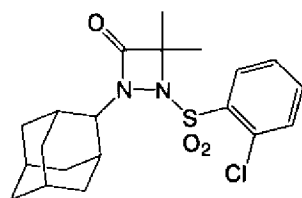
[1097] FAB-MS m/z : 388 (M^+).

[1098] 実施例176

1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例169と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1099] [化185]



[1100] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.53–1.69 (m, 7H), 1.80–1.86 (m, 9H), 2.08 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.58–7.61 (m, 2H), 8.13–8.15 (m, 1H).

[1101] IR (ATR); 2905, 1774, 1342, 1158, 1045, 769 cm^{-1} .

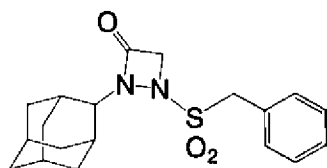
[1102] FAB-MS m/z ; 408 (M^+).

[1103] 実施例 177

1- (ベンジルスルホニル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

p-トルエンスルホニルクロリドの代わりにベンジルスルホニルクロリドを用いて実施例 169 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1104] [化186]



[1105] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52–2.00 (m, 12H), 2.46 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.41–7.43 (m, 5H).

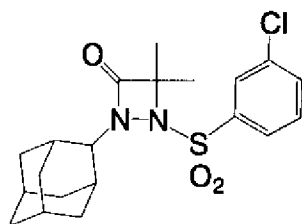
[1106] IR (ATR); 2901, 1773, 1349, 1158, 773, 695 cm^{-1} .

[1107] 実施例 178

1- [(3-クロロフェニル)スルホニル] - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 12 の工程 5 で製造した 2- (アダマンタン-2-イル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 3-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 169 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1108] [化187]



[1109] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.56–1.59 (m, 3H), 1.78–1.84 (m, 11H), 2.08–2.12 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63–7.65 (m, 1H), 7.83–7.84 (m, 1H), 7.93 (t, $J=1.7$ Hz, 1H).

[1110] IR (ATR); 2910, 1773, 1352, 1164, 792 cm^{-1} .

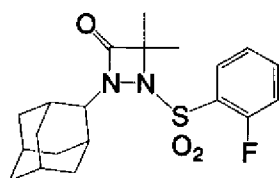
[1111] FAB-MS m/z ; 408 (M^+).

[1112] 実施例 179

1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-(アダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例169と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1113] [化188]



[1114] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.63–1.78 (m, 11H), 1.83 (s, 1H), 2.08–2.13 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.31–7.42 (m, 1H), 7.65–7.71 (m, 1H), 7.92–8.00 (m, 1H).

[1115] IR (ATR); 2909, 1767, 1596, 1476, 1167, 1155, 767, 701 cm^{-1} .

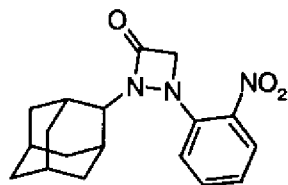
[1116] FAB-MS m/z ; 392 (M^+).

[1117] 実施例 180

1-(2-ニトロフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1118]

[化189]



[1119] 工程 1 : 1-(アダマンタン-2-イリデン)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンの製造

ベンジルカルバゼートの代わりに2-ニトロフェニルヒドラジンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、1-(アダマンタン-2-イリデン)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンを褐色結晶性粉末として得た。

[1120] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71-2.10 (m, 12H), 2.75 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 10.83 (s, 1H).

[1121] 工程 2 : 1-(アダマンタン-2-イル)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンの製造

1-(アダマンタン-2-イリデン)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、1-(アダマンタン-2-イル)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンを黄色油状物として得た。

[1122] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-2.12 (m, 14H), 3.07 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 6.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H).

[1123] 工程 3 : 1-(2-ブロモアセチル)-1-(アダマンタン-2-イル)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンの製造

1-(アダマンタン-2-イル)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンとブロモ酢酸ブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、1-(2-ブロモアセチル)-1-(アダマンタン-2-イル)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンとして得た。

2-ニトロフェニル) ヒドラジンを黄色油状物として得た。

[1124] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56–1.90 (m, 13H), 2.54 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.59 (s, 1H).

[1125] 工程4: 1-(2-ニトロフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

1-(2-ブロモアセチル)-1-(アダマンタン-2-イル)-2-(2-ニトロフェニル) ヒドラジンを用いて実施例1の工程4と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1126] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57–2.52 (m, 14H), 3.71 (s, 1H), 4.12 (br, 1H), 5.10 (br, 1H), 7.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58–7.67 (m, 2H).

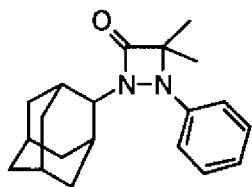
[1127] IR (ATR): 2907, 2360, 2342, 1761, 1603, 1513, 1344, 752 cm^{-1} .

[1128] EI-MS m/z : 327 (M^+).

[1129] 実施例181

4, 4-ジメチル-1-フェニル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1130] [化190]



[1131] アルゴン雰囲気以下、実施例12の工程3で製造した2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (50.0 mg, 0.213 mmol) のトルエン溶液 (1 mL) に室温にて酢酸パラジウム (II) (1.00 mg, 0.00445 mmol)、トリ-*t*-ブチルホスフィン (0.700 mg, 0.00346 mmol)、*t*-ブト

キシナトリウム (30.8 mg, 0.320 mmol)、ブロモベンゼン (67.0 mg, 0.427 mmol)、を順次加え、マイクロウェーブ照射下、110℃にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) にて精製し、表題化合物 (42.0 mg, 64.4%) を淡黄色非晶質固体として得た。

[1132] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80–1.95 (m, 18H), 2.24 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 7.00 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H).

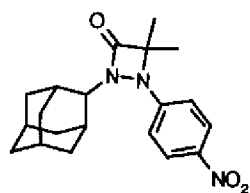
[1133] IR (ATR); 2923, 1754, 1323, 775 cm^{-1} .

[1134] EI-MS m/z ; 310 (M^+).

[1135] 実施例 182

4,4-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1136] [化191]



[1137] 工程 1: 1-(アダマンタン-2-イリデン)-2-(4-ニトロフェニル)ヒドラジンの製造

ベンジルカルバゼートの代わりに4-ニトロフェニルヒドラジンを用いて、実施例1の工程1と同様に反応・処理し、1-(アダマンタン-2-イリデン)-2-(4-ニトロフェニル)ヒドラジンを褐色結晶性粉末として得た。

[1138] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.84–2.17 (m, 12H), 2.70 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.13 (d, $J=9.1$ Hz, 2H).

[1139] 工程 2 : 1 - (アダマンタン-2-イル) - 2 - (4-ニトロフェニル) ヒドラジンの製造

1 - (アダマンタン-2-イリデン) - 2 - (4-ニトロフェニル) ヒドラジンを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、1 - (アダマンタン-2-イル) - 2 - (4-ニトロフェニル) ヒドラジンを黄色油状物として得た。

[1140] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-2.27 (m, 14H), 2.98 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.87 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

[1141] 工程 3 : 2-ブロモ-N-(アダマンタン-2-イル) - 2-メチル-N'-(4-ニトロフェニル) プロパンヒドラジドの製造

1 - (アダマンタン-2-イル) - 2 - (4-ニトロフェニル) ヒドラジンと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、2-ブロモ-N-(アダマンタン-2-イル) - 2-メチル-N'-(4-ニトロフェニル) プロパンヒドラジドを黄色油状物として得た。

[1142] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.90 (m, 13H), 2.46 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.68 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

[1143] 工程 4 : 4, 4-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル) - 2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-ブロモ-N-(アダマンタン-2-イル) - 2-メチル-N'-(4-ニトロフェニル) プロパンヒドラジドを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1144] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (s, 6H), 1.64-1.89 (m, 10H), 2.15-2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2H).

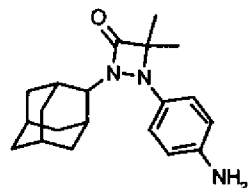
[1145] IR (ATR): 2913, 1764, 1591, 1514, 1341, 1110, 754 cm^{-1} .

[1146] EI-MS m/z : 355 (M^+).

[1147] 実施例 1 8 3

1- (4-アミノフェニル)-4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1148] [化192]



[1149] 実施例 182 で製造した 4, 4-ジメチル-1- (4-ニトロフェニル)-2- (アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (15.3 mg, 0.0430 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) に 10% パラジウム炭素 (触媒量) を加え、水素雰囲気下、室温にて 20 分間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) にて精製し、表題化合物 (14.2 mg, quant.) を無色油状物として得た。

[1150] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (br, 3H), 1.43–1.89 (m, 14H), 2.17–2.28 (m, 2H), 2.61 (br, 1H), 3.69 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

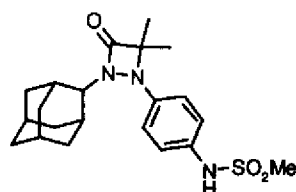
[1151] IR (ATR): 3342, 2908, 2853, 2359, 1744, 1655, 1545, 1508, 1221, 750 cm^{-1} .

[1152] EI-MS m/z : 325 (M^+).

[1153] 実施例 184

N- {4- [4, 4-ジメチル-3-オキソ-2- (アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] フェニル} メタンスルホンアミドの製造:

[1154] [化193]



[1155] アルゴン雰囲気下、実施例 183 で製造した 1- (4-アミノフェニル) -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン (30.0 mg, 0.0920 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に室温にてトリエチルアミン (18.6 mg, 0.184 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (15.8 mg, 0.138 mmol) を加え、同温度にて 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (6.80 mg, 18.3%) を褐色非晶質固体として得た。

[1156] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 6H), 1.52–1.84 (m, 12H), 2.19–2.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[1157] IR (ATR); 2912, 2360, 2342, 1740, 1505, 1328, 1155, 968, 754 cm^{-1} .

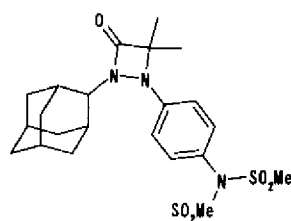
[1158] EI-MS m/z ; 403 (M^+).

[1159] 実施例 185

1- [(N, N-ビスメタンスルホニル) -4-アミノフェニル] -4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

メタンスルホニルクロリドを大過剰量用いること以外は実施例 184 と同様に反応・処理し、表題化合物を褐色非晶質固体として得た。

[1160] [化194]



[1161] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 6H), 1.54–1.84 (m, 11H), 2.19–2.36 (m, 3H), 3.41 (s, 6H), 3.74 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30

(d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

[1162] IR (ATR); 2912, 1757, 1500, 1368, 1353, 1161, 977, 904, 758 cm^{-1} .

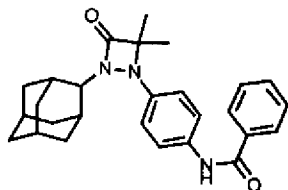
[1163] EI-MS m/z ; 481 (M^+).

[1164] 実施例 186

N-{4-[4,4-ジメチル-3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-1-イル]フェニル}ベンズアミドの製造:

メタンスルホニルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを用いて、実施例 184 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色非晶質固体として得た。

[1165] [化195]



[1166] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.23 (br, 6H), 1.62–2.25 (m, 14H), 3.76 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45–7.57 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H).

[1167] IR (ATR); 3308, 2912, 2855, 1740, 1652, 1602, 1530, 1506, 1407, 1316, 846, 754, 706 cm^{-1} .

[1168] EI-MS m/z ; 429 (M^+).

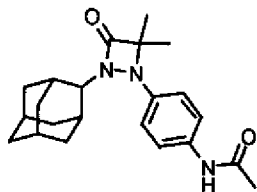
[1169] 実施例 187

N-{4-[4,4-ジメチル-3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-1-イル]フェニル}アセトアミドの製造:

メタンスルホニルクロリドの代わりにアセチルクロリドを用いて、実施例 184 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色非晶質固体として得た。

[1170]

[化196]



[1171] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (br, 6H), 1.51–2.08 (m, 14H), 2.18 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

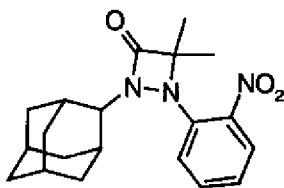
[1172] IR (ATR): 3309, 2911, 2855, 1742, 1668, 1540, 1507, 1314, 848, 752 cm^{-1} .

[1173] EI-MS m/z : 367 (M^+).

[1174] 実施例 188

4, 4-ジメチルー1-(2-ニトロフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1175] [化197]



[1176] 工程 1: 2-ブロモ-N-(アダマンタン-2-イル)-2-メチルーN'-(2-ニトロフェニル)プロパンヒドラジドの製造

実施例 180 の工程 1~2 で製造した 1-(アダマンタン-2-イル)-2-(2-ニトロフェニル)ヒドラジンと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、2-ブロモ-N-(アダマンタン-2-イル)-2-メチルーN'-(2-ニトロフェニル)プロパンヒドラジドを黄色油状物として得た。

[1177] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56–1.98 (m, 19H), 2.54 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 6.86–6.89 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz,

1H), 9.78 (s, 1H).

[1178] 工程 2 : 4, 4-ジメチルー 1-(2-ニトロフェニル)-2-(アダマントナン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-ブロモ-N-(アダマントナン-2-イル)-2-メチルー N'-(2-ニトロフェニル)プロパンヒドラジドを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1179] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.09 (s, 3H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.60-1.88 (m, 9H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 7.29 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.0 Hz, 1H).

[1180] IR (ATR); 2911, 2856, 1762, 1530, 1381, 1361, 1100, 764 cm⁻¹.

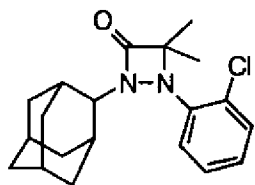
[1181] EI-MS m/z; 355 (M⁺).

[1182] 実施例 189

1-(2-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルー 2-(アダマントナン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに 1-ブロモ-2-クロロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

[1183] [化198]



[1184] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.99 (s, 3H), 1.55-1.93 (m, 11H), 1.79 (s, 3H), 2.20 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 2.32 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 7.06 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 7.6 Hz, 1H).

[1185] IR (ATR); 2911, 1751, 1468, 1039, 767 cm⁻¹.

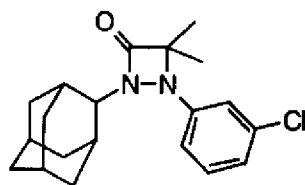
[1186] EI-MS m/z ; 344 (M^+).

[1187] 実施例 190

1-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-3-クロロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1188] [化199]



[1189] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05–2.55 (m, 20H), 3.74 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[1190] IR (ATR); 2911, 1762, 1590, 1471, 1072, 752 cm^{-1} .

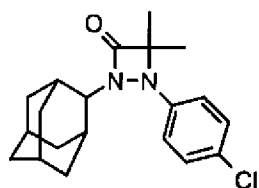
[1191] EI-MS m/z ; 344 (M^+).

[1192] 実施例 191

1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1193] [化200]



[1194] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80–2.52 (m, 20H), 3.73 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

[1195] IR (ATR); 2911, 1760, 1485, 1090, 842, 756 cm^{-1} .

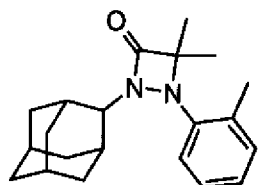
[1196] EI-MS m/z ; 344 (M^+).

[1197] 実施例 192

4, 4-ジメチル-1-(2-メチルフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに2-ブロモトルエンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1198] [化201]



[1199] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (s, 3H), 1.47–1.90 (m, 11H), 1.70 (s, 3H), 2.18–2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13–7.22 (m, 3H).

[1200] IR (ATR); 2910, 1751, 1451, 1330, 773 cm^{-1} .

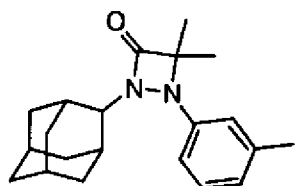
[1201] EI-MS m/z ; 324 (M^+).

[1202] 実施例 193

4, 4-ジメチル-1-(3-メチルフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに3-ブロモトルエンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1203] [化202]



[1204] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85–2.51 (m, 20H), 2.35 (s, 3H), 3.75 (s,

1H), 6.80–6.82 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[1205] IR (ATR); 2911, 1760, 1453, 1322, 787 cm^{-1} .

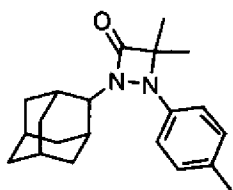
[1206] EI-MS m/z ; 324 (M^+).

[1207] 実施例 194

4, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに4-ブロモトルエンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1208] [化203]



[1209] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.85–2.75 (m, 20H), 2.32 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H).

[1210] IR (ATR); 2911, 1759, 1506, 1322, 837 cm^{-1} .

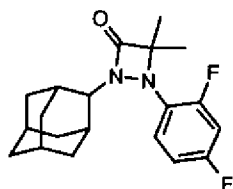
[1211] EI-MS m/z ; 324 (M^+).

[1212] 実施例 195

1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1213] [化204]



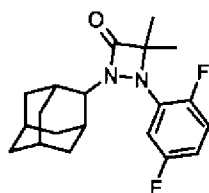
[1214] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00–2.32 (m, 19H), 2.55–2.64 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 6.83–6.88 (m, 2H), 7.06–7.12 (m, 1H).

[1215] 実施例 196

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1216] [化205]



[1217] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06–2.27 (m, 19H), 2.65–2.70 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.70–6.76 (m, 1H), 6.81–6.86 (m, 1H), 6.99–7.05 (m, 1H).

[1218] IR (ATR); 2910, 1770, 1496, 1244, 1159, 1004, 762 cm^{-1} .

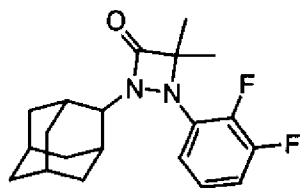
[1219] EI-MS m/z ; 346 (M^+).

[1220] 実施例 197

1-(2,3-ジフルオロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2,3-ジフルオロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[1221] [化206]



[1222] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02–2.55 (m, 20H), 3.71 (s, 1H), 6.75–6.77 (m, 1H), 6.85–6.89 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.8, 18.6$ Hz, 1H).

[1223] IR (ATR); 2913, 1760, 1511, 1211, 1100, 772 cm^{-1} .

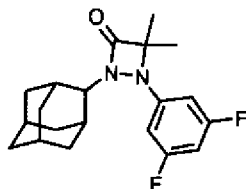
[1224] EI-MS m/z ; 346 (M^+).

[1225] 実施例 198

1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-3, 5-ジフルオロベンゼンを用いて実施例 181と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[1226] [化207]



[1227] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26–1.91 (m, 18H), 2.18 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 6.52–6.60 (m, 3H).

[1228] IR (ATR); 2916, 1758, 1621, 1456, 1113, 821 cm^{-1} .

[1229] EI-MS m/z ; 346 (M^+).

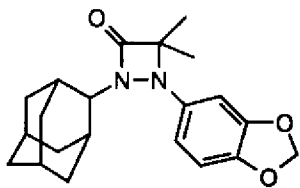
[1230] 実施例 199

1-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-3, 4-(メチレンジオキシ)ベンゼンを用いて実施例 181と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

[1231]

[化208]



[1232] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (s, 3H), 1.57–1.90 (m, 14H), 2.04–2.20 (m, 2H), 2.50–2.65 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H).

[1233] IR (ATR); 2909, 1755, 1482, 1241, 1037, 755 cm^{-1} .

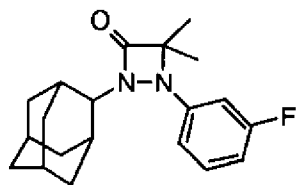
[1234] EI-MS m/z ; 354 (M^+).

[1235] 実施例 200

1-(3-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-3-フルオロベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1236] [化209]



[1237] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15–1.50 (m, 3H), 1.56–1.91 (m, 14H), 2.20–2.54 (m, 3H), 3.75 (s, 1H), 6.71–6.84 (m, 3H), 7.25–7.31 (m, 1H).

[1238] IR (ATR); 2912, 1758, 1613, 1485, 1148, 862 cm^{-1} .

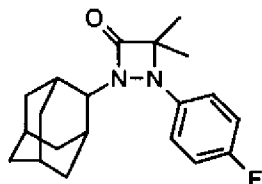
[1239] EI-MS m/z ; 328 (M^+).

[1240] 実施例 201

1-(4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに１－ブロモ－４－フルオロベンゼンを用いて実施例１８１と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1241] [化210]



[1242] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85–1.20 (m, 3H), 1.42–1.90 (m, 14H), 2.02–2.30 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 6.98–7.05 (m, 4H).

[1243] IR (ATR): 2911, 1759, 1501, 1212, 1100, 845 cm^{-1} .

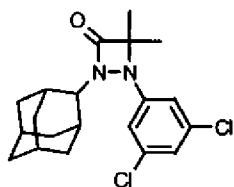
[1244] EI-MS m/z : 328 (M^+).

[1245] 実施例２０２

１－（３，５－ジクロロフェニル）－４，４－ジメチル－２－（アダマンチル）－１，２－ジアゼチジン－３－オンの製造：

ブロモベンゼンの代わりに１－ブロモ－３，５－ジクロロベンゼンを用いて実施例１８１と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1246] [化211]



[1247] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21–2.32 (m, 24H), 3.72 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.12 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H).

[1248] IR (ATR): 2914, 1757, 1582, 1312, 843, 759 cm^{-1} .

[1249] EI-MS m/z : 379 (M^+).

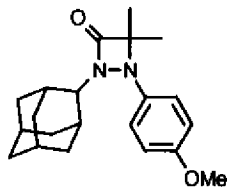
[1250] 実施例２０３

１－（４－メトキシフェニル）－４，４－ジメチル－２－（アダマンタン－

2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-4-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[1251] [化212]



[1252] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69–1.12 (m, 3H), 1.59–1.90 (m, 14H), 2.04–2.22 (m, 2H), 2.63 (br, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[1253] IR (ATR): 2910, 1755, 1504, 1244, 1036, 841, 731 cm^{-1} .

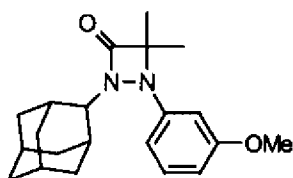
[1254] EI-MS m/z : 340 (M^+).

[1255] 実施例204

1-(3-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-3-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[1256] [化213]



[1257] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22–1.91 (m, 18H), 2.23 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.67–6.68 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1258] IR (ATR): 2911, 1759, 1601, 1484, 1153, 1047, 753 cm^{-1} .

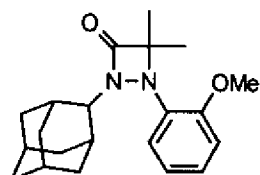
[1259] EI-MS m/z : 340 (M^+).

[1260] 実施例 205

1-(2-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を褐色油状物として得た。

[1261] [化214]



[1262] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (s, 3H), 1.57–1.78 (m, 10H), 2.11 (s, 1H), 2.24 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01–7.07 (m, 2H).

[1263] IR (ATR): 2910, 1758, 1491, 1454, 1244, 753 cm^{-1} .

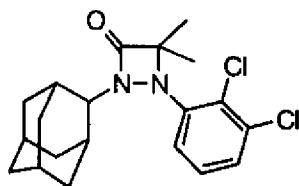
[1264] EI-MS m/z : 340 (M^+).

[1265] 実施例 206

1-(2,3-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2,3-ジクロロベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1266] [化215]



[1267] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (s, 3H), 1.55–1.61 (m, 2H), 1.69–1.77

(m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.87–1.91 (m, 3H), 2.69 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 1.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.19–7.26 (m, 2H).

[1268] IR (ATR); 2915, 1755, 1576, 1446, 1057, 753 cm^{-1} .

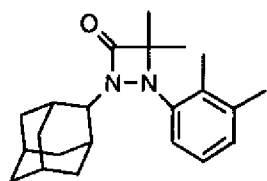
[1269] EI-MS m/z ; 378 (M^+).

[1270] 実施例 207

1-((2,3-ジメチルフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オン)の製造:

ブロモベンゼンの代わりに3-ブロモ- α -キシレンを用いて実施例 181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1271] [化216]



[1272] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.66–1.76 (m, 7H), 1.84–1.90 (m, 4H), 2.19–2.22 (m, 4H), 2.27–2.31 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[1273] IR (ATR); 2912, 1757, 754 cm^{-1} .

[1274] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

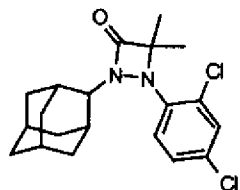
[1275] 実施例 208

1-((2,4-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オン)の製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2,4-ジクロロベンゼンを用いて実施例 181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1276]

[化217]



[1277] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (s, 3H), 1.56–1.62 (m, 3H), 1.68–1.74 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.87–1.91 (m, 3H), 2.14 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[1278] IR (ATR): 2912, 2855, 1764, 1468, 1102, 756 cm^{-1} .

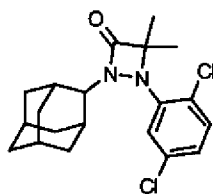
[1279] EI-MS m/z : 378 (M^+).

[1280] 実施例 209

1-(2,5-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2,5-ジクロロベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1281] [化218]



[1282] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (s, 3H), 1.50–1.76 (m, 8H), 1.79 (s, 3H), 1.87–1.91 (m, 3H), 2.14 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[1283] IR (ATR): 2910, 2854, 1768, 1466, 806 cm^{-1} .

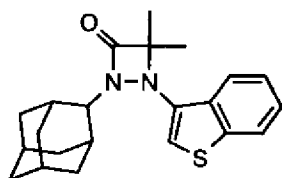
[1284] EI-MS m/z : 378 (M^+).

[1285] 実施例 210

1-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに3-ブロモベンゾチオフェンを用いて実施例 181と同様に反応・処理し、表題化合物を赤褐色油状物として得た。

[1286] [化219]



[1287] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.72–1.91 (m, 10H), 2.10–2.34 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.73–7.75 (m, 1H), 7.79–7.82 (m, 1H).

[1288] IR (ATR): 2912, 1759, 755 cm^{-1} .

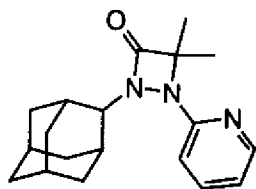
[1289] EI-MS m/z : 366 (M^+).

[1290] 実施例 211

4,4-ジメチル-1-(ピリジン-2-イル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに2-ブロモピリジンを用いて実施例 181と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1291] [化220]



[1292] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (s, 6H), 1.63–1.92 (m, 10H), 2.19 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 4.11 (s, 1H).

[1293] IR (ATR): 2910, 1753, 1430, 1295, 796 cm^{-1} .

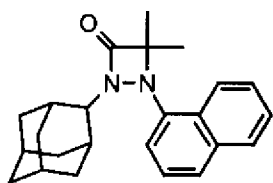
[1294] EI-MS m/z ; 311 (M^+).

[1295] 実施例 2 1 2

4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモナフタレンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[1296] [化221]



[1297] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.81 (s, 3H), 1.53-1.57 (m, 3H), 1.64-1.93 (m, 11H), 2.28 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H).

[1298] IR (ATR); 2912, 1756, 1390, 775, 753 cm^{-1} .

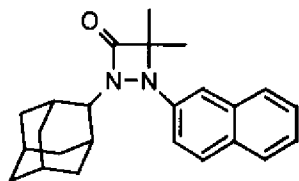
[1299] EI-MS m/z ; 360 (M^+).

[1300] 実施例 2 1 3

4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-2-イル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに2-ブロモナフタレンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1301] [化222]



[1302] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.46-2.31 (m, 20H), 3.89 (s, 1H), 7.14 (s,

1H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.48 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.78–7.82 (m, 3H).

[1303] IR (ATR); 2924, 1754, 860, 754 cm^{-1} .

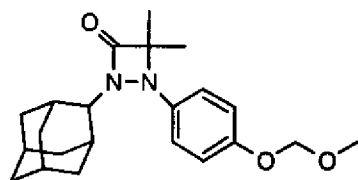
[1304] EI-MS m/z ; 360 (M^+).

[1305] 実施例 2 1 4

1 – [4 – (メトキシメトキシ) フェニル] – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに 1 – ブロモ – 4 – (メトキシメトキシ) ベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[1306] [化223]



[1307] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.89 (s, 3H), 1.61–2.31 (m, 17H), 3.50 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.97–7.21 (m, 4H).

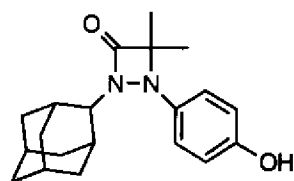
[1308] IR (ATR); 2913, 1752, 1502, 1150, 1078, 991, 843 cm^{-1} .

[1309] EI-MS m/z ; 370 (M^+).

[1310] 実施例 2 1 5

4, 4 – ジメチル – 1 – (4 – ヒドロキシフェニル) – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

[1311] [化224]



[1312] 実施例 2 1 4 で製造した 1 – [4 – (メトキシメトキシ) フェニル] – 4

, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (62.5 mg, 0.169 mmol) のメタノール溶液に氷冷下にて濃塩酸 (0.3 mL) を加え、50°C で30分間攪拌した。反応液に氷冷下にて飽和塩化アンモニア水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。減圧濃縮で得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) にて精製し、表題化合物 (38.0 mg, 68.8%) を白色結晶性固体として得た。

[1313] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (br, 3H), 1.59–1.93 (m, 14H), 2.01 (s, 1H), 2.17–2.32 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 6.67 (br, 1H), 6.83 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H).

[1314] IR (ATR); 3302, 2913, 1724, 1507, 1453, 1219, 843, 754 cm^{-1} .

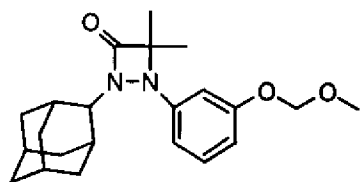
[1315] EI-MS m/z ; 326 (M^+).

[1316] 実施例 216

1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)ベンゼンを用いて実施例 181と同様に反応・処理し、表題化合物を赤褐色油状物として得た。

[1317] [化225]



[1318] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.26–2.31 (m, 20H), 3.48 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.62–6.69 (m, 2H), 6.78–6.81 (m, 1H), 7.22 (t, $J=11.6$ Hz, 1H).

[1319] IR (ATR); 2909, 1760, 1597, 1483, 1148, 1077, 1016, 755 cm^{-1} .

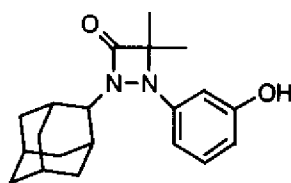
[1320] EI-MS m/z ; 370 (M^+).

[1321] 実施例 2 1 7

1- (3-ヒドロキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 2 1 6 で製造した 1- [3- (メトキシメトキシ) フェニル]-4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例 2 1 5 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[1322] [化226]



[1323] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.73–2.31 (m, 20H), 3.80 (s, 1H), 6.48–6.65 (m, 3H), 7.06–7.34 (m, 2H).

[1324] IR (ATR): 2924, 1754, 860, 754 cm^{-1} .

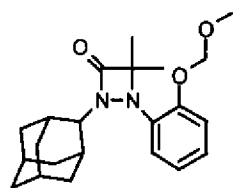
[1325] EI-MS m/z : 326 (M^+).

[1326] 実施例 2 1 8

1- [2- (メトキシメトキシ) フェニル]-4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに 1-ブロモ-2- (メトキシメトキシ) ベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[1327] [化227]



[1328] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.70–1.78 (m,

7H), 1.86–1.91 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 2.22 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.00–7.10 (m, 4H).

[1329] IR (ATR); 2910, 1759, 1489, 1240, 1155, 993, 754 cm^{-1} .

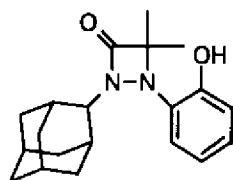
[1330] EI-MS m/z ; 370 (M^+).

[1331] 実施例 2 1 9

1 – (2 – ヒドロキシフェニル) – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

実施例 2 1 8 で製造した 1 – [2 – (メトキシメトキシ) フェニル] – 4, 4 – ジメチル – 2 – (アダマンタン – 2 – イル) – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンを用いて実施例 2 1 5 と同様に反応・処理し、表題化合物を緑色非晶質固体として得た。

[1332] [化228]



[1333] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.00 (s, 3H), 1.54–1.97 (m, 14H), 2.10 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.89–6.96 (m, 2H), 7.09–7.13 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H).

[1334] IR (ATR); 3266, 2910, 1726, 1592, 1455, 758 cm^{-1} .

[1335] EI-MS m/z ; 326 (M^+).

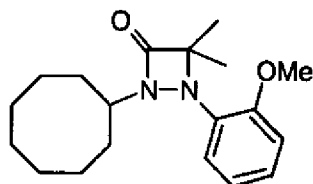
[1336] 実施例 2 2 0

2 – シクロオクチル – 1 – (2 – メトキシフェニル) – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンの製造:

実施例 7 3 の工程 5 で製造した 2 – シクロオクチル – 4, 4 – ジメチル – 1, 2 – ジアゼチジン – 3 – オンと 1 – ブロモ – 2 – メトキシベンゼンを用

いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1337] [化229]



[1338] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (s, 3H), 1.43–1.65 (m, 14H), 1.77–1.86 (m, 1H), 1.95–2.16 (m, 1H), 2.18–2.35 (m, 1H), 3.22–3.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96–6.99 (m, 2H), 7.04–7.09 (m, 1H).

[1339] IR (ATR); 2925, 1767, 1492, 1246, 1028, 745 cm^{-1} .

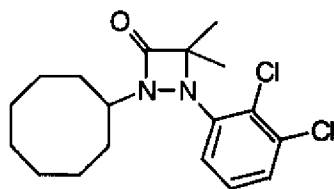
[1340] EI-MS m/z ; 316 (M^+).

[1341] 実施例 221

2-シクロオクチル-1-(2,3-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2,3-ジクロロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1342] [化230]



[1343] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (s, 3H), 1.41–1.65 (m, 8H), 1.73 (s, 1H), 1.74–1.85 (m, 2H), 1.90–2.07 (m, 2H), 2.15–2.20 (m, 1H), 2.25–2.34 (m, 1H), 3.18–3.25 (m, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.20–7.25 (m, 2H).

[1344] IR (ATR); 2926, 1771, 1576, 1445, 1274, 1056, 788 cm^{-1} .

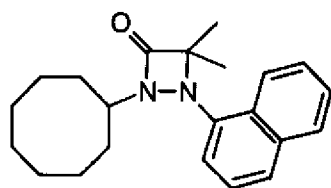
[1345] EI-MS m/z ; 354 (M^+).

[1346] 実施例 2 2 2

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)-
1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン
と 1-ブロモナフタレンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表
題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1347] [化231]



[1348] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.82 (s, 3H), 1.40–1.62 (m, 8H), 1.71–1.90
(m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.97–2.11 (m, 2H), 2.23–2.41 (m, 2H), 3.35–3.
41 (m, 1H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.45–7.53 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz,
1H), 7.84–7.86 (m, 1H), 8.22–8.24 (m, 1H).

[1349] IR (ATR); 2925, 1764, 1390, 1278, 775 cm^{-1} .

[1350] EI-MS m/z ; 336 (M^+).

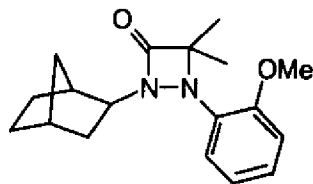
[1351] 実施例 2 2 3

2-(ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-1-(2-メトキシ
フェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 7 8 の工程 5 で製造した 2-(ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-
2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 1-ブ
ロモ-2-メトキシベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、
表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1352]

[化232]



[1353] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (s, 3H), 1.27–1.34 (m, 2H), 1.55–1.91 (m, 8H), 2.03–2.28 (m, 2H), 2.60–2.75 (m, 1H), 3.63–3.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.10–7.09 (m, 2H).

[1354] IR (ATR): 2954, 1760, 1492, 1245, 1027, 748 cm^{-1} .

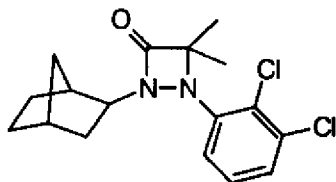
[1355] EI-MS m/z : 300 (M^+).

[1356] 実施例 2 2 4

2-（ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル）-1-（2, 3-ジクロロフェニル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

2-（ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2, 3-ジクロロベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[1357] [化233]



[1358] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (s, 3H), 1.26–1.35 (m, 2H), 1.51–1.61 (m, 4H), 1.73–2.01 (m, 5H), 2.20–2.30 (m, 1H), 2.54–2.71 (m, 1H), 3.50–3.78 (m, 1H), 7.06–7.14 (m, 1H), 7.18–7.26 (m, 2H).

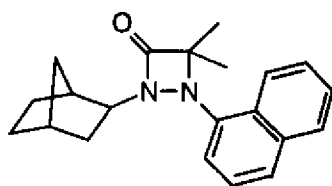
[1359] IR (ATR): 2969, 1755, 1574, 1420, 1335, 1053, 784 cm^{-1} .

[1360] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

[1361] 実施例 2 2 5

2-（ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル）-4, 4-ジメチルー
1-（ナフタレン-1-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：
2-（ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル）-4, 4-ジメチルー
-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモナフタレンを用いて実施例
1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[1362] [化234]



[1363] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.24–1.32 (m, 2H),
1.47–1.65 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 3H), 1.92–1.97 (m, 1H), 1.9
9–1.97 (m, 1H), 2.31–2.36 (m, 1H), 2.51–2.81 (m, 1H), 3.64–3.92 (m, 1
H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.42–7.51 (m, 3H) 7.62–7.65 (m, 1H), 7.83–7.86
(m, 1H).

[1364] IR (ATR) 2967, 1753, 1389, 808, 778 cm^{-1} .

[1365] EI-MS m/z ; 320 (M^+).

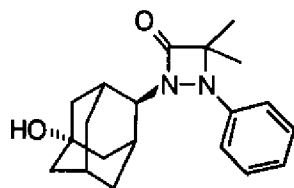
[1366] 実施例 2 2 6

t r a n s-2-（5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル）-4, 4-ジ
メチルー1-フェニルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

実施例 6 5 の工程 5 で製造した *t r a n s*-2-（5-ヒドロキシアダマ
ンタン-2-イル）-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オン
を用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物とし
て得た。

[1367]

[化235]



[1368] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.77–1.95 (m, 17H), 2.16 (s, 1H), 2.19 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

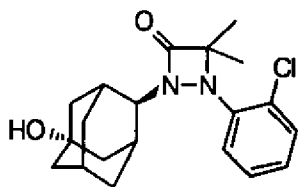
[1369] EI-MS m/z ; 326 (M^+).

[1370] 実施例 2 2 7

trans-1-(2-クロロフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2-クロロベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1371] [化236]



[1372] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.99 (s, 3H), 1.42–1.79 (m, 12H), 2.11–2.25 (m, 4H), 2.89 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

[1373] EI-MS m/z ; 360 (M^+).

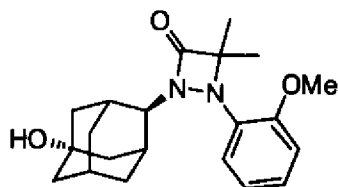
[1374] 実施例 2 2 8

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-1-(2-

メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1375] [化237]



[1376] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (s, 3H), 1.39–1.80 (m, 12H), 2.16–2.32 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[1377] IR (ATR): 3422, 2926, 2859, 2359, 2746, 1492, 1456, 1245, 1120, 1027, 754 cm^{-1} .

[1378] EI-MS m/z : 356 (M^+).

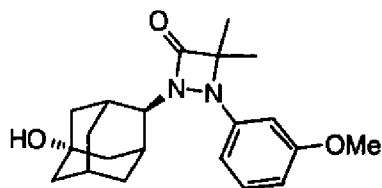
[1379] 実施例229

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-1-(3-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-3-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1380]

[化238]



[1381] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.99–1.86 (m, 15H), 2.12–2.30 (m, 4H), 2.60 (br, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.3$ Hz, 1H).

[1382] IR (ATR); 3404, 2925, 2859, 1747, 1602, 1485, 1286, 1152, 753 cm^{-1} .

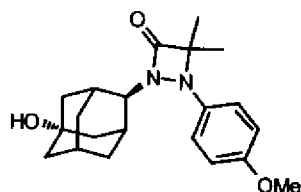
[1383] EI-MS m/z ; 356 (M^+).

[1384] 実施例 230

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチルー1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチルー1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-4-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1385] [化239]



[1386] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.87 (br, 3H), 1.46–1.71 (m, 12H), 2.08–2.32 (m, 4H), 2.81 (br, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.87 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

[1387] IR (ATR) 3408, 2925, 2858, 1745, 1504, 1244, 1117, 1034, 844, 756 cm^{-1} .

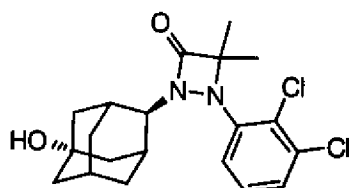
[1388] EI-MS m/z ; 356 (M^+).

[1389] 実施例 2 3 1

trans-1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2,3-ジクロロベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1390] [化240]



[1391] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.01 (s, 3H), 1.43-1.75 (m, 9H), 1.81 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 4H), 2.88 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H).

[1392] IR (ATR); 3391, 2927, 2858, 1755, 1576, 1446, 1355, 1116, 754 cm^{-1} .

[1393] EI-MS m/z ; 394 (M^+).

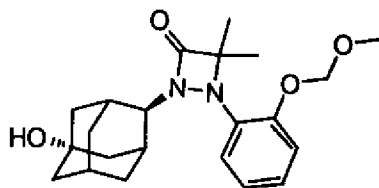
[1394] 実施例 2 3 2

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-1-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2-(メトキシメトキシ)ベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1395]

[化241]



[1396] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.99 (s, 3H), 1.41–1.44 (m, 1H), 1.56–1.59 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.73–1.80 (m, 7H), 2.13–2.25 (m, 4H), 2.93 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.02–7.10 (m, 4H).

[1397] IR (ATR); 3418, 2928, 1748, 1489, 1239, 1155, 1117, 1079, 993, 925, 750 cm^{-1} .

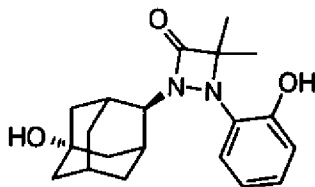
[1398] EI-MS m/z ; 386 (M^+).

[1399] 実施例 2 3 3

trans-1-(2-ヒドロキシフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 2 3 2 で製造した *trans*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-1-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例 2 1 5 と同様に反応・処理し、表題化合物を緑色非晶質固体として得た。

[1400] [化242]



[1401] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.01 (s, 3H), 1.47–1.65 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.73–1.77 (m, 4H), 2.02–2.20 (m, 4H), 2.72 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.91–6.97 (m, 2H), 7.13 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

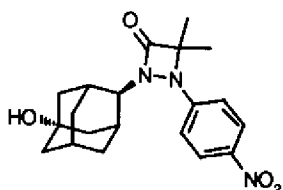
[1402] EI-MS m/z ; 342 (M^+).

[1403] 実施例 2 3 4

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチルー1-(4-ニトロフェニル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチルー1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-4-ニトロベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[1404] [化243]



[1405] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.35 (s, 6H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.69-1.86 (m, 7H), 2.09-2.25 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J=8.2$ Hz, 2H).

[1406] IR (ATR); 3382, 2927, 2859, 1757, 1592, 1515, 1342, 1310, 1111, 752 cm^{-1} .

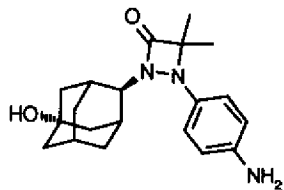
[1407] EI-MS m/z ; 371 (M^+).

[1408] 実施例 2 3 5

trans-1-(4-アミノフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチルー1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 2 3 4 で製造した *trans*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチルー1-(4-ニトロフェニル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例 1 8 3 と同様に反応・処理し、表題化合物を褐色油状物として得た。

[1409] [化244]



[1410] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.88 (br, 3H), 1.25–1.76 (m, 12H), 2.09–2.26 (m, 4H), 2.80 (br, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.28 (br, 2H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[1411] IR (ATR); 3351, 2919, 2856, 2360, 2342, 1743, 1653, 1549, 1513, 1223, 1114, 1083, 752 cm^{-1} .

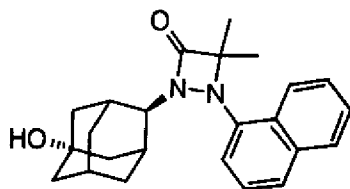
[1412] EI-MS m/z ; 341 (M^+).

[1413] 実施例 236

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチルー1-(ナフタレン-1-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例65の工程5で製造した *trans*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチルー1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモナフタレンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1414] [化245]



[1415] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.80 (s, 3H), 1.37–1.83 (m, 9H), 1.86 (s, 3H), 2.22–2.31 (m, 4H), 2.98 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 7.22–7.24 (m, 1H), 7.45–7.52 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84–7.87 (m, 1H), 8.25–8.27 (m, 1H).

[1416] IR (ATR); 3545, 2922, 1749, 1731, 1358, 1121, 804, 778 cm^{-1} .

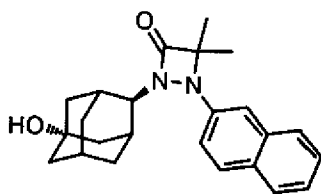
[1417] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

[1418] 実施例 237

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1-(ナフタレン-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと2-ブロモナフタレンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1419] [化246]



[1420] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.83–1.80 (m, 15H), 2.12–2.30 (m, 4H), 2.88 (br, 1H), 3.70 (s, 1H), 7.14 (br, 1H), 7.41–7.51 (m, 3H), 7.79–7.82 (m, 3H).

[1421] IR (ATR); 3420, 2925, 2859, 1748, 1353, 1116, 750 cm^{-1} .

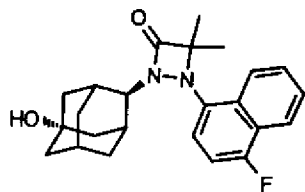
[1422] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

[1423] 実施例 238

trans-1-(4-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-4-フルオロナフタレンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1424] [化247]



[1425] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.81 (s, 3H), 1.44–1.45 (m, 1H), 1.55–1.62 (m, 1H), 1.70–1.81 (m, 7H), 1.84 (s, 3H), 2.13–2.28 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 7.12–7.20 (m, 2H), 7.55–7.61 (m, 2H), 8.09–8.13 (m, 1H), 8.26–8.28 (m, 1H).

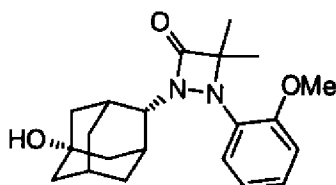
[1426] IR (ATR): 3401, 2926, 2859, 1746, 1460, 1391, 754 cm^{-1} .

[1427] EI-MS m/z : 394 (M^+).

[1428] 実施例 239

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

[1429] [化248]



[1430] 工程 1 : ベンジル c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

実施例 65 の工程 1 で製造したベンジル 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イリデン) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、生じた 2 つの幾何異性体をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、ベンジル c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

[1431] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.67–1.74 (m, 6H), 2.04–2.11 (m, 6H), 3.03 (s, 1H), 3.85 (br, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.30–7.37 (m, 5H).

[1432] 工程2: ベンジル *cis*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートの製造
ベンジル *cis*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートと2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例1の工程3と同様に反応・処理し、ベンジル *cis*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートを無色油状物として得た。

[1433] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50–2.22 (m, 20H), 2.61 (br, 1H), 4.03 (br, 0.25H), 4.23 (br, 0.75H), 5.07–5.28 (m, 2H), 7.34–7.38 (m, 5H).

[1434] 工程3: ベンジル *cis*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル *cis*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例1の工程4と同様に反応・処理し、ベンジル *cis*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

[1435] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 6H), 1.60–2.01 (m, 12H), 2.13 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.35–7.39 (m, 5H).

[1436] 工程4: *cis*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル *cis*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の工程5と同様に反応・処理し、*cis*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼ

チジン-3-オンを淡黄色非晶質固体として得た。

[1437] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49–1.75 (m, 18H), 1.99 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.38–2.76 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.87 (br, 1H).

[1438] 工程5: *cis*-1-(2-クロロベンジル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

cis-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1439] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (s, 3H), 1.51–1.73 (m, 13H), 1.90–2.45 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=8.1$ Hz, 1H).

[1440] IR (ATR): 3413, 2919, 2857, 2360, 2342, 1755, 1492, 1454, 1246, 1120, 1099, 1027, 758 cm^{-1} .

[1441] EI-MS m/z : 356 (M^+).

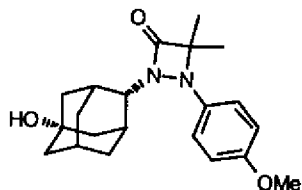
[1442] 実施例240

cis-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例239の工程4で製造した*cis*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-4-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1443]

[化249]



[1444] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (s, 3H), 1.51–1.75 (m, 13H), 2.10–2.33 (m, 3H), 2.86 (br, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.87 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

[1445] IR (ATR): 3423, 2922, 2858, 2360, 1743, 1504, 1243, 1115, 1099, 1035, 834, 753 cm^{-1} .

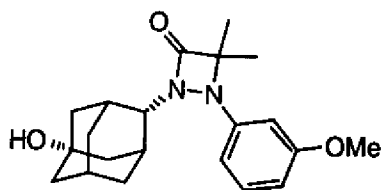
[1446] EI-MS m/z : 356 (M^+).

[1447] 実施例 2 4 1

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチルー 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチルー 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 1 - ブロモ - 3 - メトキシベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1448] [化250]



[1449] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.54–2.35 (m, 13H), 2.67 (br, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 1H).

[1450] IR (ATR): 3388, 2972, 2927, 2359, 2342, 1735, 1602, 1485, 1149, 1124,

982, 787 cm^{-1} .

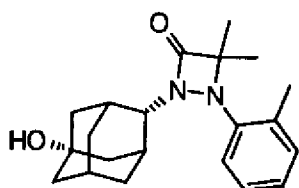
[1451] EI-MS m/z ; 356 (M^+).

[1452] 実施例 2 4 2

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 2 - ブロモトルエンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1453] [化251]



[1454] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.90 (s, 3H), 1.44-1.68 (m, 9H), 1.70 (s, 3H), 2.10-2.27 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H).

[1455] IR (ATR); 3229, 2915, 2856, 2360, 1756, 1113, 1099, 768 cm^{-1} .

[1456] EI-MS m/z ; 340 (M^+).

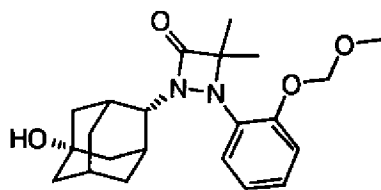
[1457] 実施例 2 4 3

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 1 - [2 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 1 - ブロモ - 2 - (メトキシメトキシ) ベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1458]

[化252]



[1459] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.83 (s, 3H), 1.54–2.20 (m, 14H), 2.29–2.33 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.03–7.11 (m, 4H).

[1460] IR (ATR); 3407, 2922, 2858, 1758, 1489, 1453, 1242, 1155, 1118, 1079, 987, 927, 758 cm^{-1} .

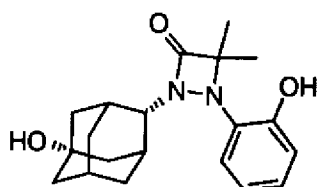
[1461] EI-MS m/z ; 386 (M^+).

[1462] 実施例 2 4 4

c i s - 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

実施例 2 4 3 で製造した c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 1 - [2 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンを用いて実施例 2 1 5 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1463] [化253]



[1464] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.00 (s, 3H), 1.46–1.49 (m, 1H), 1.59–1.65 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 2.07–2.29 (m, 4H), 2.77 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.91–6.97 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

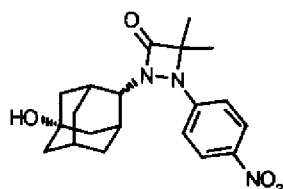
[1465] EI-MS m/z ; 342 (M^+).

[1466] 実施例 2 4 5

c i s-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造
:

c i s-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 1-ブロモ-4-ニトロベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

[1467] [化254]



[1468] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.35 (s, 6H), 1.61-1.73 (m, 9H), 2.14 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2H).

[1469] IR (ATR); 3400, 2923, 2859, 1758, 1591, 1513, 1340, 1111, 1099, 851, 755 cm^{-1} .

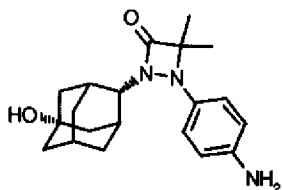
[1470] EI-MS m/z ; 371 (M^+).

[1471] 実施例 2 4 6

c i s-1-(4-アミノフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造
:

実施例 2 4 5 で製造した *c i s*-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例 1 8 3 と同様に反応・処理し、表題化合物を褐色油状物として得た。

[1472] [化255]



[1473] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (br, 3H), 1.42–1.77 (m, 11H), 2.10–2.33 (m, 5H), 2.85 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.60 (br, 2H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[1474] IR (ATR); 3333, 2918, 2857, 2360, 2341, 1741, 1652, 1509, 1113, 754 cm^{-1} .

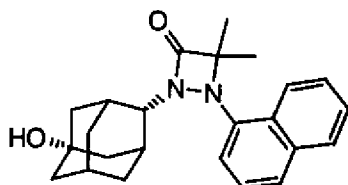
[1475] EI-MS m/z ; 341 (M^+).

[1476] 実施例 2 4 7

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチルー 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

実施例 2 3 9 の工程 4 で製造した c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチルー 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 1 - ブロモナフタレンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1477] [化256]



[1478] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80 (s, 3H), 1.43–1.80 (m, 9H), 1.87 (s, 3H), 2.10–2.36 (m, 4H), 3.05 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.44–7.54 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84–7.87 (m, 1H), 8.26–8.28 (m, 1H).

[1479] IR (ATR); 3409, 2923, 2858, 1744, 1390, 1115, 776, 752 cm^{-1} .

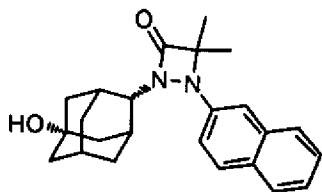
[1480] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

[1481] 実施例 248

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 2 - ブロモナフタレンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1482] [化257]



[1483] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.21 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.50–2.20 (m, 13H), 2.80 (br, 1H), 3.72 (s, 1H), 7.14 (br, 1H), 7.41–7.52 (m, 3H), 7.91–7.83 (m, 3H).

[1484] IR (ATR); 3401, 2921, 2859, 1751, 1629, 1454, 1217, 1119, 1097, 980, 821, 751 cm^{-1} .

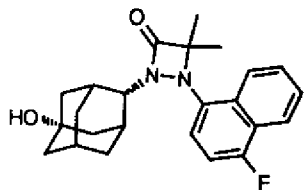
[1485] EI-MS m/z ; 376 (M^+).

[1486] 実施例 249

c i s - 1 - (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

c i s - 2 - (5 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 1 - ブロモ - 4 - フルオロナフタレンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1487] [化258]



[1488] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.81 (s, 3H), 1.42–1.53 (m, 2H), 1.68–1.73 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 2.10–2.12 (m, 1H), 2.20–2.24 (m, 2H), 2.31–2.34 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 7.11–7.20 (m, 2H), 7.55–7.62 (m, 2H), 8.09–8.12 (m, 1H), 8.26–8.29 (m, 1H).

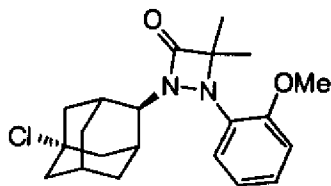
[1489] IR (ATR): 3398, 2920, 2861, 1752, 1601, 1461, 1391, 983, 753 cm^{-1} .

[1490] EI-MS m/z : 394 (M^+).

[1491] 実施例 250

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1492] [化259]



[1493] 工程 1: ベンジル 2-(5-クロロアダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートの製造

2-アダマンタノンの代わりに5-クロロ-2-アダマンタノンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、ベンジル 2-(5-クロロアダマンタン-2-イリデン) ヒドラジンカルボキシレートを白色結晶性粉末として得た。

[1494] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.72–1.75 (m, 1H), 1.84–1.91 (m, 3H), 2.16–2.29 (m, 7H), 2.93 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.34–7.42 (m

, 5H), 7.65 (s, 1H).

- [1495] 工程2: ベンジル *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル 2-(5-クロロアダマンタン-2-イルイリデン) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例1の工程2と同様に反応・処理し、生じた2つの幾何異性体をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、ベンジル *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

- [1496] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.37-2.70 (m, 12H), 3.16 (s, 1H), 3.95 (br, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H).

- [1497] 工程3: ベンジル *trans*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートと2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例1の工程3と同様に反応・処理し、ベンジル *trans*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

- [1498] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.54-2.27 (m, 18H), 2.60 (s, 1H), 4.13-4.35 (m, 1H), 5.07-5.30 (m, 2H), 6.81-7.09 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 5H).

- [1499] 工程4: ベンジル *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル *trans*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例1の工程4と同様に反応・処理し、ベンジル *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

- [1500] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.48 (s, 6H), 1.54-2.27 (m, 12H), 2.58 (s,

1H), 3.99 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.37-7.41 (m, 5H).

[1501] 工程5: *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の工程5と同様に反応・処理し、*trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンを白色結晶性粉末として得た。

[1502] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44-2.18 (m, 18H), 2.76 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.84 (s, 1H).

[1503] 工程6: *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2-メトキシベンゼンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1504] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (s, 3H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 2.08-2.36 (m, 10H), 2.85 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.88 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.07 (t, J= 8.0 Hz, 1H).

[1505] IR (ATR): 2935, 1759, 1589, 1492, 1246, 1027, 829, 755 cm⁻¹.

[1506] EI-MS m/z: 374 (M⁺).

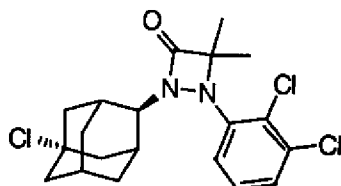
[1507] 実施例251

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2,3-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例250の工程5で製造した *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと

1-ブロモ-2, 3-ジクロロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1508] [化260]



[1509] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (s, 3H), 1.51–1.54 (m, 1H), 1.63–1.66 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.99–2.26 (m, 10H), 2.87 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H).

[1510] IR (ATR): 2935, 1763, 1576, 1446, 1421, 1029, 830, 754 cm^{-1} .

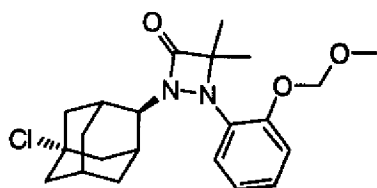
[1511] EI-MS m/z : 414 (M^+).

[1512] 実施例 252

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと 1-ブロモ-2-(メトキシメトキシ)ベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1513] [化261]



[1514] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (s, 3H), 1.49–1.54 (m, 1H), 1.64–1.67 (m, 1H), 1.69 (s, 1H), 2.07–2.30 (m, 10H), 2.91 (s, 1H), 3.58 (s, 3H)

), 3.76 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.01–7.14 (m, 4H).

[1515] IR (ATR); 2935, 2864, 1761, 1489, 1155, 994, 759 cm^{-1} .

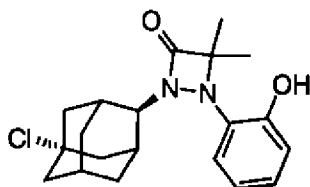
[1516] EI-MS m/z ; 404 (M^+).

[1517] 実施例 253

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 252 で製造した *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンを用いて実施例 215 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1518] [化262]



[1519] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (s, 3H), 1.56–1.58 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.98–2.22 (m, 10H), 2.68 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[1520] IR (ATR); 3417, 2922, 2359, 1744, 1488, 1255, 1031, 829, 750 cm^{-1} .

[1521] EI-MS m/z ; 360 (M^+).

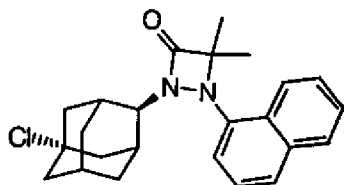
[1522] 実施例 254

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 250 の工程 5 で製造した *trans*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと

1-ブロモナフタレンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1523] [化263]



[1524] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.80 (s, 3H), 1.48–1.51 (m, 1H), 1.59–1.61 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 2.00–2.37 (m, 10H), 2.97 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46–7.52 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84–7.86 (m, 1H), 8.23–8.26 (m, 1H).

[1525] IR (ATR); 2935, 2863, 1756, 1390, 1025, 776, 755 cm^{-1} .

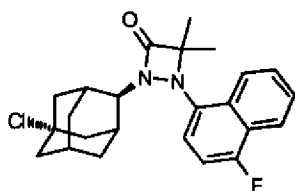
[1526] EI-MS m/z ; 394 (M^+).

[1527] 実施例255

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(4-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブromo-4-フルオロナフタレンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1528] [化264]



[1529] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.81 (s, 3H), 1.50–1.53 (m, 1H), 1.66–1.69 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 2.00–2.38 (m, 10H), 2.92 (s, 1H), 3.77 (s, 1H)

), 7.11–7.19 (m, 2H), 7.52–7.61 (m, 1H), 8.09–8.12 (m, 1H), 8.24–8.27 (m, 1H).

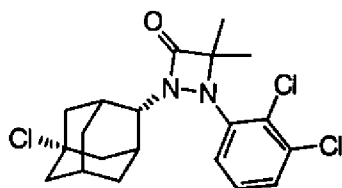
[1530] IR (ATR); 2936, 2864, 1758, 1391, 1262, 763 cm^{-1} .

[1531] EI-MS m/z ; 412 (M^+).

[1532] 実施例 256

c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造 :

[1533] [化265]



[1534] 工程 1 : ベンジル c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

実施例 250 の工程 1 で製造したベンジル 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イリデン) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、生じた 2 つの幾何異性体をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、ベンジル c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

[1535] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.62 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.05–2.18 (m, 5H), 2.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.32–7.39 (m, 5H).

[1536] 工程 2 : ベンジル c i s - 2 - (2 - ブロモイソブチリル) - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

ベンジル c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートと 2 - ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1

の工程 3 と同様に反応・処理し、ベンジル *cis*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートが無色非晶質固体として得た。

[1537] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.79 (m, 7H), 1.93-2.24 (m, 11H), 2.60 (s, 1H), 4.03-4.25 (m, 1H), 5.08-5.29 (m, 2H), 6.88-7.17 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 5H).

[1538] 工程 3: ベンジル *cis*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル *cis*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル *cis*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートが無色油状物として得た。

[1539] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (s, 6H), 1.63-2.42 (m, 11H), 2.64 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H).

[1540] 工程 4: *cis*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

ベンジル *cis*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-3-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、*cis*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンを無色油状物として得た。

[1541] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-2.56 (m, 19H), 3.61 (s, 1H), 3.88 (br, 1H).

[1542] 工程 5: *cis*-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2,3-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造

c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 1 - ブロモ - 2 , 3 - ジクロロベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1543] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.01 (s, 3H), 1.51–1.81 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.95–1.98 (m, 1H), 2.05–2.12 (m, 5H), 2.56–2.63 (m, 2H), 32.95 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz, 1H).

[1544] IR (ATR); 2928, 2861, 1763, 1576, 1446, 1421, 1029, 754 cm^{-1} .

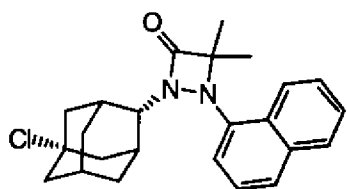
[1545] EI-MS m/z ; 414 (M^+).

[1546] 実施例 2 5 7

c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチルー 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンの製造:

実施例 2 5 6 の工程 4 で製造した c i s - 2 - (5 - クロロアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチルー 1 , 2 - ジアゼチジン - 3 - オンと 1 - ブロモナフタレンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1547] [化266]



[1548] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.81 (s, 3H), 1.47–1.50 (m, 1H), 1.58–1.72 (m, 2H), 1.81–1.84 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.94–1.97 (m, 1H), 2.06–2.16 (m, 5H), 2.68–2.72 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51–7.54 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83–7.87 (m, 1H), 8.25–8.28 (m, 1H).

[1549] IR (ATR); 2928, 2861, 1756, 1390, 800, 776 cm^{-1} .

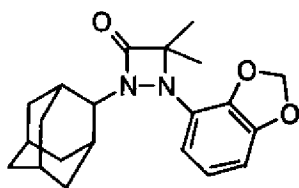
[1550] EI-MS m/z ; 394 (M^+).

[1551] 実施例 2 5 8

1- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -4, 4-ジメチル-2-
(アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ブロモベンゼンの代わりに1-ブロモ-2, 3-(メチレンジオキシ)ベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

[1552] [化267]



[1553] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.07–2.62 (m, 14H), 3.76 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1554] IR (ATR); 2910, 2856, 1759, 1457, 774 cm^{-1} .

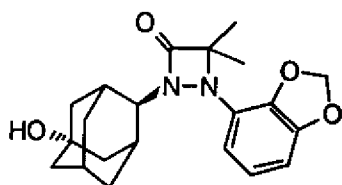
[1555] EI-MS m/z ; 354 (M^+).

[1556] 実施例 2 5 9

trans-1- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) -2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例 6 5 の工程 5 で製造した *trans*-2- (5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オンと1-ブロモ-2, 3-(メチレンジオキシ)ベンゼンを用いて実施例 1 8 1 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

[1557] [化268]



[1558] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07–2.20 (m, 13H), 2.81 (br, 1H), 3.69 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.64 (dd, $J=8.0, 11.3$ Hz, 2H), 6.83 (t, $J=8.0$ Hz, 1H).

[1559] IR (ATR); 3409, 2924, 2859, 1751, 1458, 1068, 774 cm^{-1} .

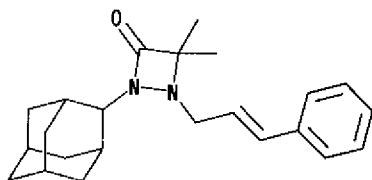
[1560] EI-MS m/z ; 370 (M^+).

[1561] 実施例 260

4, 4-ジメチルー1-[(2E)-3-フェニルプロパー2-エン-1-イル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

実施例12の工程3で製造した2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチルー1, 2-ジアゼチジン-3-オンとシンナミルブロミドを用いて実施例1の工程6と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1562] [化269]



[1563] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.58–1.82 (m, 10H), 2.10 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.40–2.43 (m, 2H), 3.57–3.68 (m, 3H), 6.19–6.27 (m, 1H), 6.58 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.25–7.37 (m, 5H).

[1564] IR (ATR); 2908, 2852, 1749, 1450, 1322, 968, 758, 734, 692 cm^{-1} .

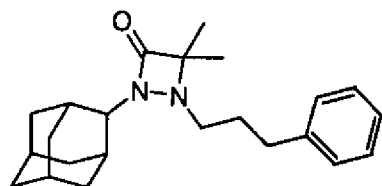
[1565] EI-MS m/z ; 350 (M^+).

[1566] 実施例 261

4, 4-ジメチルー1-(3-フェニルプロピル)-2-(アダマンタン-

2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1567] [化270]



[1568] 実施例260で製造した4, 4-ジメチル-1-[(2E)-3-フェニルプロパー2-エン-1-イル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (30.0 mg, 0.0860 mmol) の酢酸エチル溶液 (2 mL) に10%パラジウム炭素 (触媒量) を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮し、表題化合物 (24.3 mg, 80.2%) を無色油状物として得た。

[1569] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.54-1.83 (m, 12H), 2.04-2.05 (m, 1H), 2.10-2.11 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.62-2.84 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H).

[1570] IR (ATR); 2909, 2853, 1750, 1454, 1381, 1362, 1323, 1245, 700 cm^{-1} .

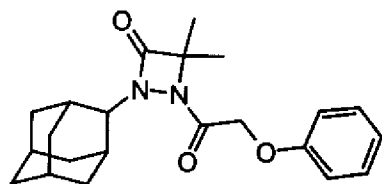
[1571] EI-MS m/z ; 352 (M^+).

[1572] 実施例262

4, 4-ジメチル-1-(フェノキシアセチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりにフェノキシアセチルクロリドを用いて実施例96と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1573] [化271]



[1574] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.58-1.63 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.73-1.88 (10H), 2.34 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 7.3$ Hz,

2H), 7.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H).

[1575] IR (ATR); 2916, 1760, 1676, 1491, 1227, 760 cm^{-1} .

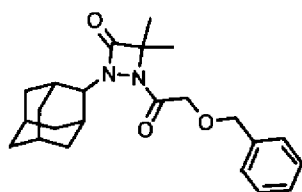
[1576] EI-MS m/z ; 368 (M^+).

[1577] 実施例 263

1-[(ベンジルオキシ)アセチル]-4,4-ジメチル-2-(アダマantan-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりにベンジルオキシアセチルクロリドを用いて実施例 96 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1578] [化272]



[1579] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.56 (s, 6H), 1.66–2.02 (m, 12H), 2.36 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.33–7.37 (m, 5H).

[1580] IR (ATR); 2911, 1772, 1677, 1452, 1093, 987, 756, 708 cm^{-1} .

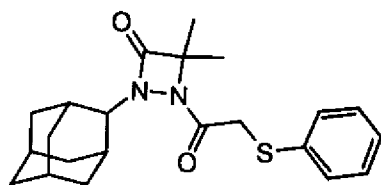
[1581] EI-MS m/z ; 382 (M^+).

[1582] 実施例 264

4,4-ジメチル-1-[(フェニルスルファニル)アセチル]-2-(アダマantan-2-イル)-1,2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

ベンゾイルクロリドの代わりに(フェニルチオ)アセチルクロリドを用いて実施例 96 と同様に反応・処理し、表題化合物を白色非晶質固体として得た。

[1583] [化273]



[1584] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.54 (s, 6H), 1.58–1.86 (m, 12H), 2.19 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 7.25–7.33 (m, 3H), 7.45 (d, $J=7.1$ Hz, 2H).

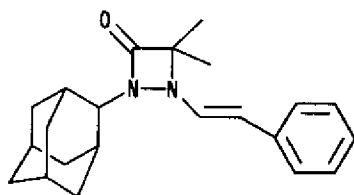
[1585] IR (ATR); 2914, 1767, 1668, 1088, 745 cm^{-1} .

[1586] EI-MS m/z ; 384 (M^+).

[1587] 実施例 265

4, 4-ジメチル-1-[(E)-2-フェニルエテニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1588] [化274]



[1589] 実施例 12 の工程 3 で製造した 2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (50.0 mg, 0.213 mmol) のクロロホルム溶液 (3 mL) に、室温にてフェニルアセトアルデヒド (25.6 mg, 0.213 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (67.8 mg, 0.320 mmol)、酢酸 (15.4 mg, 0.256 mmol) を順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、表題化合物 (3.70 mg, 5.20%) を無色油状物として得た。

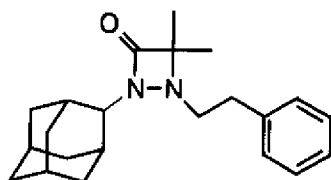
[1590] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.44 (s, 6H), 1.64–1.91 (m, 10H), 2.17 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 6.11 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.27–7.32 (m, 4H).

[1591] EI-MS m/z ; 336 (M^+).

[1592] 実施例 266

4, 4-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1593] [化275]



[1594] 実施例 265 で製造した 4, 4-ジメチル-1-[(E)-2-フェニルエテニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (38.4 mg, 0.103 mmol) のメタノール溶液 (2 mL) に 10%パラジウム炭素 (触媒量) を加え、水素雰囲気下、室温にて 40 分間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、表題化合物 (1.80 mg, 5.20%) を白色結晶性粉末として得た。

[1595] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.52-1.87 (m, 10H), 2.09 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

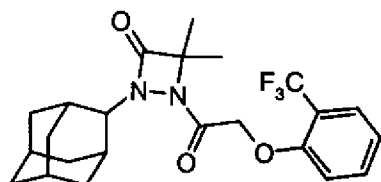
[1596] IR (ATR); 2913, 1763, 1250, 754, 700 cm^{-1} .

[1597] EI-MS m/z ; 338 (M^+).

[1598] 実施例 267

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセチル}-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1599] [化276]



[1600] 工程 1 : 2-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸エチルの製造

2-トリフルオロメチルフェノール (300 mg, 1.85 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に、室温にてブromo酢酸エチル (340 mg, 2.04 mmol)、炭酸カリウム (384 mg, 2.78 mmol) を加え、同温度にて 15 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、2-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸エチル (430 mg, 100%) を無色油状物として得た。

[1601] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[1602] 工程 2 : 2-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸の製造

2-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸エチル (429 mg, 1.85 mmol) のエタノール溶液 (4 mL) に、室温にて 4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に 2 N-塩酸を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して、2-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸 (376 mg, 92.3%) を白色結晶性粉末として得た。

[1603] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.79 (s, 2H), 7.04–7.10 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[1604] 工程 3 : 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセチル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

3-フルオロ-2-メチル安息香酸の代わりに 2-トリフルオロメチルフェノキシ酢酸を用いて実施例 157 と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

[1605] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61 (s, 6H), 1.66–1.80 (m, 12H), 2.36 (s,

2H), 4.29 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.95 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.3 Hz, 1H).

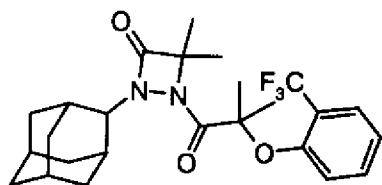
[1606] IR (ATR); 2914, 2855, 2360, 2342, 1775, 1684, 1496, 1461, 1321, 1132, 1119, 1039, 761 cm^{-1} .

[1607] EI-MS m/z ; 436 (M^+).

[1608] 実施例 268

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[[2, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセチル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造:

[1609] [化277]



[1610] 工程 1: 2-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピオン酸の製造

2-(トリフルオロメチル)フェノール (3.20 g、20.0 mmol) のアセトン溶液 (20 mL) に、0°C にて 1, 1, 1-トリクロロ-2-メチル-2-プロパノール 0.5 水和物 (7.82 g、40.0 mmol) 及び水酸化ナトリウム (3.20 g、80.0 mmol) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、水を加え、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層を濃塩酸で中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、2-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピオン酸 (1.35 g、27.2%) を白色非晶質固体として得た。

[1611] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.67 (s, 6H), 6.97 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J= 8.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J= 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.3 Hz, 1H).

[1612] 工程 2 : 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-[[2, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセチル]-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

2-メチル-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピオン酸 (50.0 mg, 0.200 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に室温にて塩化オキザリル (50.3 mg, 0.400 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、同温度にて 30 分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、ジクロロメタン溶液 (1 mL) とし、室温にてジイソプロピルエチルアミン (78.0 mg, 0.600 mmol)、2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (46.9 mg, 0.200 mmol) を加え同温度にて 20 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、表題化合物 (38.9 mg, 83.7%) を無色油状物として得た。

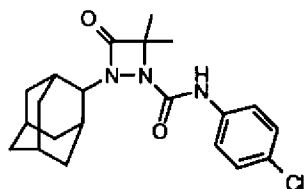
[1613] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.73-2.05 (m, 12H), 2.36 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[1614] IR (ATR) : 2912, 2856, 1775, 1675, 1491, 1319, 1156, 1132, 1113, 1056, 762 cm^{-1} .

[1615] 実施例 269

N-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキサミドの製造 :

[1616] [化278]



[1617] 実施例 12 の工程 3 で製造した 2-（アダマンタン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（30.0 mg, 0.128 mmol）のジクロロメタン溶液（3 mL）に室温にて、4-クロロフェニルイソシアネート（19.7 mg, 0.128 mmol）、トリエチルアミン（19.4 mg, 0.192 mmol）、DMAP（触媒量）を順次加え、同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、表題化合物（49.7 mg, 100%）を白色結晶性粉末として得た。

[1618] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.54 (s, 6H), 1.67 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.78–1.91 (m, 8H), 2.09 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.45–7.50 (m, 2H).

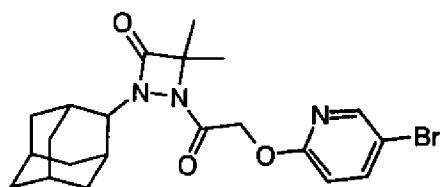
[1619] IR (ATR); 3258, 2907, 1736, 1711, 1492, 1225, 823 cm^{-1} .

[1620] EI-MS m/z ; 387 (M^+).

[1621] 実施例 270

1-〔〔（5-ブロモピリジン-2-イル）オキシ〕アセチル〕-4, 4-ジメチル-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造：

[1622] [化279]



[1623] 工程 1：4, 4-ジメチル-1-（ヒドロキシアセチル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

実施例 263 で製造した 1-〔（ベンジルオキシ）アセチル〕-4, 4-ジメチル-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（151 mg, 0.400 mmol）のエタノール溶液（3 mL）に 1

0%パラジウム炭素（触媒量）を加え、水素雰囲気下、室温にて20時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、4, 4-ジメチルー1-（ヒドロキシアセチル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（52.0mg, 44.5%）を白色結晶性粉末として得た。

[1624] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (s, 6H), 1.65–1.88 (m, 10H), 1.98–2.01 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.26 (s, 1H).

[1625] 工程2: 1-〔〔5-ブロモピリジン-2-イル）オキシ〕アセチル〕-4, 4-ジメチルー2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

アルゴン雰囲気下、4, 4-ジメチルー1-（ヒドロキシアセチル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（14.0mg, 0.0480mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（0.5mL）に室温にて水素化ナトリウム（過剰量）および5-ブロモ-2-フルオロピリジン（26.4mg, 0.150mmol）を加え、同温度にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、表題化合物（2.20mg, 10.2%）を無色油状物として得た。

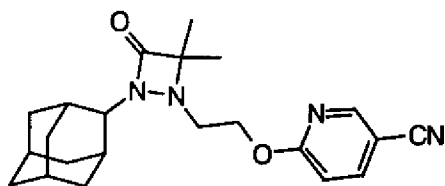
[1626] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47–1.59 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.72–1.84 (m, 10H), 2.33 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

[1627] EI-MS m/z : 448 (M^+).

[1628] 実施例271

6-〔2-〔4, 4-ジメチルー3-オキソ-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-1-イル〕エトキシ〕ピリジン-3-カルボニトリルの製造:

[1629] [化280]



[1630] 工程1：エチル [4, 4-ジメチル-3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アセテートの製造

アルゴン雰囲気下、実施例12の工程3で製造した2-(アダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン (234 mg, 1.00 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に室温にて炭酸カリウム (277 mg, 2.00 mmol) およびブロモ酢酸エチル (167 mg, 1.00 mmol) を加え、80℃にて20時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、エチル [4, 4-ジメチル-3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アセレート (190 mg, 59.4%) を無色油状物として得た。

[1631] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.86 (m, 19H), 2.11-2.50 (m, 4H), 3.58 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.18-4.24 (m, 3H).

[1632] 工程2：4, 4-ジメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オンの製造

アルゴン雰囲気下、エチル [4, 4-ジメチル-3-オキソ-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アセレート (150 mg, 0.470 mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール-水の混合溶液 (10：1：1, 4 mL) に室温にて水素化ホウ素リチウム (80.8 mg, 3.76 mmol) を加え、同温度にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有

機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、4, 4-ジメチル-1-（2-ヒドロキシエチル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（163mg, 78.7%）を無色油状物として得た。

[1633] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.59–1.89 (m, 10H), 2.06–2.09 (m, 1H), 2.20–2.23 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.98–3.08 (m, 2H), 3.58–3.66 (m, 3H).

[1634] 工程3：6-〔2-〔4, 4-ジメチル-3-オキソ-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-1-イル〕エトキシ〕ピリジン-3-カルボニトリルの製造

アルゴン雰囲気下、4, 4-ジメチル-1-（2-ヒドロキシエチル）-2-（アダマンタン-2-イル）-1, 2-ジアゼチジン-3-オン（27.8mg, 0.100mmol）のテトラヒドロフラン-N, N-ジメチルホルムアミド混合溶液（2：1, 1mL）に室温にて水素化ナトリウム（10.0mg, 0.200mmol）および6-クロロ-3-ピリジンカルボニトリル（27.7mg, 0.200mmol）を加え、同温度にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、表題化合物（38.1mg, quant.）を白色結晶性粉末として得た。

[1635] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (s, 6H), 1.62–1.88 (m, 10H), 2.05–2.09 (m, 1H), 2.20–2.23 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 3.16–3.27 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 4.36–4.46 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

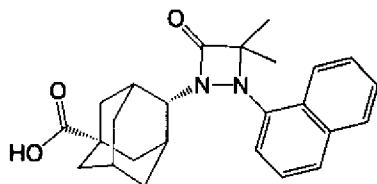
[1636] IR (ATR); 2916, 1742, 1601, 1489, 1403, 1290, 837 cm^{-1} .

[1637] EI-MS m/z ; 380 (M^+).

[1638] 実施例272

c i s - 4 - [2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボン酸の製造 :

[1639] [化281]



[1640] 工程 1 : ベンジル c i s - 2 - (2 - ブロモイソブチリル) - 2 - (5 - メトキシカルボニルアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートの製造

実施例 90 の工程 2 で製造したベンジル 2 - (5 - メトキシカルボニルアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートと 2 - ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、生じた 2 つの幾何異性体をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、ベンジル c i s - 2 - (2 - ブロモイソブチリル) - 2 - (5 - メトキシカルボニルアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

[1641] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.66–2.09 (m, 18H), 2.50 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.11 (s, 0.3H), 4.31 (s, 0.7H), 5.08–5.25 (m, 2H), 7.11 (s, 0.3H), 7.18 (s, 0.7H), 7.34–7.37 (m, 5H).

[1642] 工程 2 : ベンジル c i s - 2 - (5 - メトキシカルボニルアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - カルボキシレートの製造

ベンジル c i s - 2 - (2 - ブロモイソブチリル) - 2 - (5 - メトキシカルボニルアダマンタン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、ベンジル c i s - 2 - (5 - メトキシカルボニルアダマンタン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物として

得た。

[1643] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 6H), 1.59–2.19 (m, 11H), 2.53 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.34–7.40 (m, 5H).

[1644] 工程3: メチル *cis*-4-(3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル) アダマンタン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル *cis*-2-(5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の工程5と同様に反応・処理し、メチル *cis*-4-(3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル) アダマンタン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[1645] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 6H), 1.71–2.15 (m, 11H), 2.45 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.84 (br, 1H).

[1646] 工程4: メチル *cis*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートの製造

メチル *cis*-4-(3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル) アダマンタン-1-カルボキシレートと1-ブロモナフタレンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、メチル *cis*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[1647] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80 (s, 3H), 1.54–2.04 (m, 10H), 1.87 (s, 3H), 2.46–2.50 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.50–7.53 (m, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83–7.86 (m, 1H), 8.26–8.29 (m, 1H).

[1648] 工程5: *cis*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸の製造

[1649] メチル *cis*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3,3-ジメチルー4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボキシレート (49.0 mg, 0.117 mmol) のメタノール溶液 (2 mL) に室温にて、4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、同温度にて 13 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶解させジエチルエーテルにて洗浄した。水層を 4 N-塩酸を用いて pH = 1.0 にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) にて精製し、表題化合物 (32.9 mg, 67.8%) を淡黄色油状物として得た。

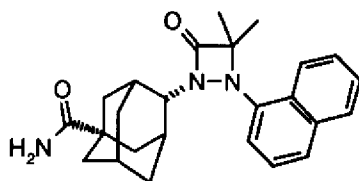
[1650] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80 (s, 3H), 1.52–2.09 (m, 10H), 1.89 (s, 3H), 2.48–2.57 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50–7.53 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83–7.86 (m, 1H), 8.26–8.29 (m, 1H).

[1651] 実施例 273

cis-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3,3-ジメチルー4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボキサミドの製造:

実施例 272 で製造した *cis*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3,3-ジメチルー4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボン酸を用いて実施例 91 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

[1652] [化282]



[1653] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (s, 3H), 1.54–1.58 (m, 1H), 1.66–1.77 (m, 4H), 1.84–1.93 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.02–2.04 (m, 1H), 2.24 (s

, 1H), 2.39–2.42 (m, 1H), 2.69–2.72 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 5.33 (br, 1H), 5.85 (br, 1H), 7.25 (d, $J = 1.0, 7.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50–7.53 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84–7.87 (m, 1H), 8.23–8.26 (m, 1H).

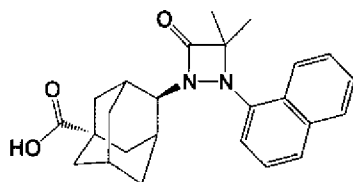
[1654] IR (ATR); 3344, 2918, 1748, 1666, 1390, 752 cm^{-1} .

[1655] EI-MS m/z ; 403 (M^+).

[1656] 実施例 274

trans-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボン酸の製造:

[1657] [化283]



[1658] 工程 1: ベンジル *trans*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート

実施例 90 の工程 2 で製造したベンジル 2-(5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートと 2-ブロモイソブチリルブロミドを用いて、実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、生じた 2 つの幾何異性体をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、ベンジル *trans*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートを無色非晶質固体として得た。

[1659] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55–1.59 (m, 2H), 1.76–2.06 (m, 16H), 2.51 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.13 (s, 0.3H), 4.33 (s, 0.7H), 5.09–5.27 (m, 2H), 6.87 (s, 0.3H), 7.11 (s, 0.7H), 7.34–7.37 (m, 5H).

[1660] 工程 2: ベンジル *trans*-2-(5-メトキシカルボニルアダマンタ

ン-2-イル)-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

ベンジル *trans*-2-(2-ブロモイソブチリル)-2-(5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートを用いて、実施例1の工程4と同様に反応・処理し、ベンジル *trans*-2-(5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[1661] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 6H), 1.57-1.61 (m, 2H), 1.76-2.04 (m, 9H), 2.49 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.34-7.40 (m, 5H).

[1662] 工程3: メチル *trans*-4-(3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル)アダマンタン-1-カルボキシレートの製造
ベンジル *trans*-2-(5-メトキシカルボニルアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-3-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例1の工程5と同様に反応・処理し、メチル *trans*-4-(3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル)アダマンタン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。

[1663] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (s, 6H), 1.60 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 1.89-2.02 (m, 9H), 2.42 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.84 (br, 1H).

[1664] 工程4: メチル *trans*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボキシレートの製造

メチル *trans*-4-(3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル)アダマンタン-1-カルボキシレートと1-ブロモナフタレンを用いて実施例181と同様に反応・処理し、メチル *trans*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-4-オキソ

ー 1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレート
を淡黄色油状物として得た。

[1665] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80 (s, 3H), 1.45–1.53 (m, 1H), 1.69–2.07 (m, 9H), 1.87 (s, 3H), 2.26–2.37 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48–7.53 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83–7.86 (m, 1H), 8.25–8.28 (m, 1H).

[1666] 工程 5: *trans*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチルー4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸の製造

メチル *cis*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチルー4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートの代わりに、メチル *trans*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチルー4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートを用いて実施例 272 の工程 2 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

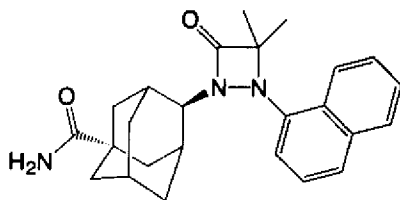
[1667] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.80 (s, 3H), 1.49–1.52 (m, 1H), 1.68–2.08 (m, 9H), 1.86 (s, 3H), 2.25–2.36 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48–7.53 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83–7.86 (m, 1H), 8.24–8.27 (m, 1H).

[1668] 実施例 275

trans-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチルー4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキサミドの製造:

実施例 274 で製造した *trans*-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチルー4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸を用いて実施例 91 と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

[1669] [化284]

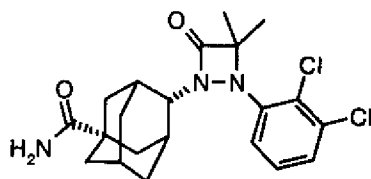


[1670] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.81 (s, 3H), 1.50–1.75 (m, 7H), 1.87 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 2.08–2.11 (m, 2H), 2.28–2.40 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 5.23 (br, 1H), 5.51 (br, 1H), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50–7.52 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84–7.86 (m, 1H), 8.24–8.27 (m, 1H).

[1671] 実施例 276

c i s - 4 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチルー 4 - オキソー 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボキサミドの製造:

[1672] [化285]



[1673] 工程 1 : メチル c i s - 4 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチルー 4 - オキソー 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボキシレートの製造

実施例 272 の工程 3 で製造したメチル c i s - 4 - (3 , 3 - ジメチルー 4 - オキソー 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル) アダマンタン - 1 - カルボキシレートと 1 - ブロモ - 2 , 3 - ジクロロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し、メチル c i s - 4 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ジメチルー 4 - オキソー 1 , 2 - ジアゼチジン - 1 - イル] アダマンタン - 1 - カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。

[1674] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (s, 3H), 1.52–2.05 (m, 10H), 1.82 (s, 3H), 2.33–2.42 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 7.12 (dd, $J = 2.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H).

[1675] 工程2: *cis*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボン酸の製造

メチル *cis*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボキシレートを用いて実施例272の工程5と同様に反応・処理し、*cis*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボン酸を白色結晶性粉末として得た。

[1676] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (s, 3H), 1.57–2.02 (m, 10H), 1.83 (s, 3H), 2.40–2.44 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H).

[1677] 工程3: *cis*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボキサミドの製造

cis-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボン酸を用いて実施例91と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

[1678] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (s, 3H), 1.54–1.96 (m, 10H), 1.80 (s, 3H), 2.04–2.05 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.29–2.32 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.30 (br, 1H), 5.86 (br, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H).

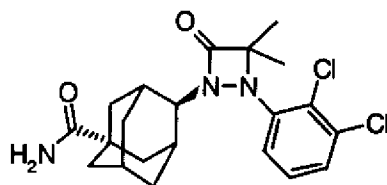
[1679] IR (ATR): 3345, 2918, 1756, 1576, 1446, 752 cm^{-1} .

[1680] EI-MS m/z ; 421 (M^+).

[1681] 実施例 277

trans-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキサミドの製造:

[1682] [化286]



[1683] 工程 1: *trans*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸の製造

実施例 274 の工程 3 で製造したメチル *trans*-4-(3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル) アダマンタン-1-カルボキシレートと 1-ブロモ-2,3-ジクロロベンゼンを用いて実施例 181 と同様に反応・処理し得られた、メチル *trans*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキシレートを用いて実施例 272 の工程 5 と同様に反応・処理し、*trans*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボン酸を無色油状物として得た。

[1684] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (s, 3H), 1.52-2.26 (m, 11H), 1.81 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H).

[1685] 工程 2: *trans*-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-

1-カルボキサミドの製造

trans-4-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2-ジアゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-カルボン酸を用いて実施例91と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[1686] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (s, 3H), 1.53–2.32 (m, 12H), 1.81 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 5.29 (br, 1H), 5.54 (br, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25–7.27 (m, 1H)

[1687] 試験例1 ヒト11 β -HSD1、ヒト11 β -HSD2及びマウス11 β -HSD1阻害作用

1. ヒト11 β -HSD1、ヒト11 β -HSD2及びマウス11 β -HSD1遺伝子のクローニングと安定発現細胞の樹立

ヒト11 β -HSD1、ヒト11 β -HSD2及びマウス11 β -HSD1遺伝子のクローニングは各々ヒト肝臓RNA、ヒト腎臓RNA (CELL APPLICATIONS)、マウス肝臓RNAの逆転写産物を鋳型とし、Genbank Accession No. NM_005525、NM_000196及びNM_008288の塩基配列を参考にPCRクローニングした。得られた約0.9 kbp、1.2 kbp及び0.9 kbpのPCR産物は発現ベクターp cDNA3.1+/Zeo (Invitrogen) にサブクローニングした。

[1688] ヒト11 β -HSD1、ヒト11 β -HSD2発現ベクターはトランスフェクション試薬、jetPEI (フナコシ) を用いてヒト腎由来細胞株、HEK293細胞に、マウス11 β -HSD1はチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株、CHO-K1細胞に各々トランスフェクションした。200～400 $\mu\text{g/mL}$ のzeocine (Invitrogen) によってセレクションを行い、安定発現細胞クローンを得た。安定発現細胞は緩衝液A (20 mmol/L Tris-HCl pH7.4、250 mmol/L sucro

se、 1 mmol/L EGTA、 1 mmol/L EDTA、 1 mmol/L MgCl_2)にて懸濁し超音波処理を行った後、 -80°C にて保存した。

[1689] 2. 酵素阻害活性の測定

酵素反応はポリスチレン製96穴プレートを用いて行った。DMSOに溶解、希釈した被検薬 ($0.003\sim 3\text{ mmol/L}$)、 $1\mu\text{L}$ を各ウェルに添加し、更に $0.1\text{ mg/mL}\sim 0.4\text{ mg/mL}$ に希釈した細胞溶解液、 $10\mu\text{L}$ を添加した。次に基質 (100 nmol/L コルチゾンあるいはコルチゾール)と補酵素 ($400\mu\text{mol/L}$ NADPHあるいはNAD⁺)を含む緩衝液A、 $90\mu\text{L}$ を添加して 37°C にて1時間インキュベーションした。酵素反応は 95°C 、3分間の処理を行うことにより停止した。反応液中に存在するコルチゾールは以下に示す競合ELISA法で定量した。炭酸緩衝液 ($\text{pH}9.6$)で $2\mu\text{g/mL}$ に希釈した抗ウサギIgG抗体 (ケミコン)を96穴イムノプレート (ヌンク)に $100\mu\text{L}$ ずつ添加し、 4°C にて一晩インキュベーションすることにより固定化した。 $50\mu\text{L}$ の酵素反応液をプレートにのせ、さらに緩衝液B (25 mmol/L Tris-HCl $\text{pH}7.4$ 、 137 mmol/L NaCl、 2.68 mmol/L KCl)で希釈した抗コルチゾール抗体 (コスモバイオ)、コルチゾール-HRP標識体 (コスモバイオ)を各々 $50\mu\text{L}$ 添加し、 4°C にて一晩インキュベーションした。 0.05% のTween 20を含む緩衝液Bで3回洗浄した後、発色試薬、TMB (Moss) $100\mu\text{L}$ を添加して発色させた。 1 mol/L の硫酸 $25\mu\text{L}$ にて発色反応を停止し、マイクロプレートリーダー (Molecular Device, VersaMax)にて 450 nm の吸光度を測定した。

[1690] 100 からヒト 11β -HSD1、ヒト 11β -HSD2及びマウス 11β -HSD1活性の値を差し引いた値を実施例化合物のそれぞれの 11β -HSD阻害率とし、各実施例化合物について、複数の濃度での 11β -HSD阻害率の値から 11β -HSD1及び 11β -HSD2活性を 50% 阻害

する濃度 (IC_{50}) を算出した。ヒト 11β -HSD1 とヒト 11β -HSD2 の阻害活性値の比較を表 1 に、ヒト 11β -HSD1 とマウス 11β -HSD1 の阻害活性値の比較を表 2 に示した。

[1691] [表1]

ヒト 11β -HSD1 とヒト 11β -HSD2 の酵素阻害選択性 1

実施例番号	in vitro assay (IC_{50} μ M)		実施例番号	in vitro assay (IC_{50} μ M)		実施例番号	in vitro assay (IC_{50} μ M)	
	h HSD1	h HSD2		h HSD1	h HSD2		h HSD1	h HSD2
39	0.015	3.0	149	0.90	NA	225	0.036	NA
40	0.012	10	150	0.84	NA	227	0.023	3-30
41	0.023	3.2	151	0.81	NA	230	0.54	NA
42	0.025	30	152	0.23	NA	231	0.088	>30
48	0.031	>30	153	0.14	NA	236	0.095	NA
49	0.80	NA	154	0.036	NA	238	0.020	NA
50	0.042	6.6	163	0.72	NA	240	0.32	NA
52	0.078	9.5	165	0.096	30	242	0.076	NA
60	0.0082	1.1	168	0.11	NA	244	0.81	NA
66	0.09	NA	181	0.062	3-30	247	0.027	NA
74	0.046	3-30	188	0.082	>30	248	0.028	3-30
76	0.031	4.8	189	0.022	3-30	249	0.013	NA
77	0.016	2.0	190	0.093	3-30	250	0.042	>30
100	0.55	NA	191	0.022	3-30	251	0.030	3-30
109	0.75	NA	203	0.026	>30	252	0.034	NA
116	0.13	30	204	0.16	30	253	0.013	3-30
120	0.27	>30	205	0.10	30	254	0.012	NA
121	0.070	NA	206	0.0061	3-30	255	0.0032	30
122	0.32	NA	208	0.020	3-30	256	0.26	NA
125	0.47	NA	212	0.032	3-30	257	0.24	NA
126	0.11	NA	214	0.041	NA	258	0.087	ND
128	0.50	NA	215	0.023	4.5	265	0.036	19
132	0.66	NA	220	0.056	NA	272	0.052	>30
136	0.14	NA	221	0.023	3-30	273	0.019	NA
138	0.22	30	222	0.019	5.5	275	0.011	NA
139	0.79	NA	223	0.68	NA	276	0.0067	NA
141	0.071	14	224	0.044	NA	277	0.0028	>30

注) hHSD1 及び hHSD2 は、夫々、人の HSD1 及び HSD2 を表す。

[1692] 表 1 に記載したとおり、本発明の化合物はヒト 11β -HSD1 を強力か

つ選択的に阻害する作用を有することが確認された。

[1693] [表2]

ヒト 11β -HSD1 とマウス 11β -HSD1 の酵素阻害作用

実施例番号	in vitro assay (IC50 μ M)		実施例番号	in vitro assay (IC50 μ M)		実施例番号	in vitro assay (IC50 μ M)	
	h HSD1	m HSD1		h HSD1	m HSD1		h HSD1	m HSD1
8	0.79	0.18	60	0.0082	0.15	183	0.057	0.76
9	0.68	0.24	61	0.23	0.30	188	0.082	0.76
12	0.047	0.023	63	0.015	0.41	192	0.49	0.030
13	0.058	0.025	64	0.60	0.041	193	0.86	0.36
14	0.84	0.088	65	0.50	0.47	200	0.25	1.0
15	0.36	0.084	66	0.090	0.57	204	0.16	0.42
16	0.80	0.10	67	0.12	0.29	205	0.10	0.20
17	0.71	0.23	73	0.021	0.11	206	0.0061	0.44
18	1.0	0.20	74	0.046	0.13	207	0.61	0.054
19	0.47	0.27	75	0.038	0.15	210	0.44	0.16
20	0.35	0.20	76	0.031	0.14	212	0.032	0.089
22	0.64	0.079	77	0.016	0.092	215	0.023	0.54
27	0.030	0.094	78	0.15	0.64	218	0.81	0.57
28	0.44	0.073	79	0.22	0.36	219	0.56	0.23
29	0.60	0.37	80	0.13	0.39	220	0.056	0.088
30	0.047	0.10	81	0.28	1.0	221	0.023	0.29
31	0.96	0.30	83	0.092	0.66	222	0.019	0.087
32	0.25	0.054	84	0.13	0.61	224	0.044	0.34
33	0.38	0.086	85	0.053	0.37	225	0.036	0.012
35	0.44	0.15	86	0.14	0.49	227	0.023	0.95
36	0.69	0.21	87	0.10	0.85	233	0.18	0.27
38	0.26	0.10	95	0.13	0.35	235	0.056	0.75
39	0.015	0.040	96	0.80	0.22	236	0.095	0.31
40	0.012	0.084	106	0.75	0.17	238	0.020	0.38
41	0.023	0.13	109	0.75	0.20	247	0.027	0.26
42	0.025	0.24	113	0.42	0.12	249	0.013	0.78
43	0.072	0.074	114	0.54	0.11	250	0.042	0.13
44	0.044	0.073	116	0.13	0.15	251	0.030	0.61
45	0.079	0.14	117	0.98	0.39	252	0.034	0.24
46	0.23	0.45	125	0.47	0.42	253	0.013	0.15
47	0.20	0.58	128	0.50	0.10	254	0.012	0.075
48	0.031	0.50	135	0.76	0.11	255	0.0032	0.18
49	0.80	0.31	136	0.14	0.021	257	0.24	0.24
50	0.042	0.16	138	0.22	0.24	258	0.087	0.21
51	0.082	0.58	139	0.79	0.36	261	0.45	0.70
52	0.078	0.16	150	0.84	0.43	266	0.55	0.47
53	0.35	0.060	151	0.81	0.3	272	0.052	0.87
54	0.30	0.036	152	0.23	0.54	273	0.019	0.11
55	0.067	0.069	153	0.14	0.032	275	0.011	0.25
56	0.054	0.052	157	0.44	0.15	276	0.0067	0.41
58	0.026	0.061	160	0.52	0.16	277	0.0028	0.52
59	0.25	0.064	161	0.5	0.23			

注) mHSD1 は、マウスのHSD1を表す。

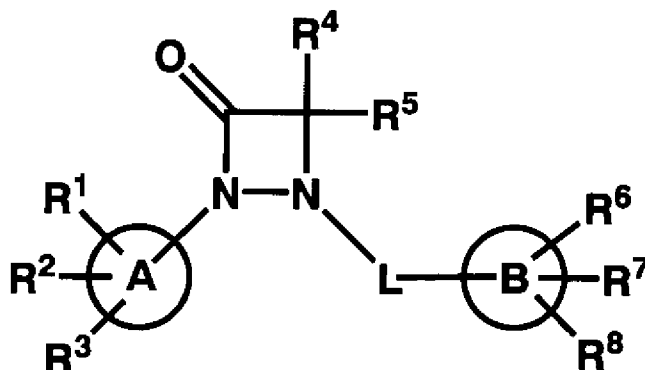
[1694] 医薬品開発は、動物モデルで蓄積したデータをヒトに外挿し臨床試験の用

量設定を行うことが求められている。本発明化合物のように、ある酵素を標的とした阻害剤を評価するにあたり、酵素の種差が問題となることがある。すなわち、モデル動物としては一般的にマウス等のげっ歯類が用いられることが多いので、ヒト型酵素に加えてマウス型酵素にも阻害活性を有する化合物は、医薬品としての有用性を評価する際に有利な性質を有するといえる。表2に記載したとおり、本発明の化合物はマウス 11β -HSD1 に対しても阻害作用を有することが確認された。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式 (1) :

[化1]



(1)

[式中、A環は、飽和C₃₋₁₀炭素環基を示し、
 B環は、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-14員ヘテロアリール基を示し、
 R¹、R²、R³は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基又はC₁₋₆アルキル基を示し、
 R⁴、R⁵は、同一または異なって、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し、
 R⁶、R⁷、R⁸は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、(スルホニル基又はアシル基で置換してもよい)アミノ基、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、(C₁₋₆アルコキシ基で置換してもよい)C₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₆アルカノイルオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基又はC₁₋₆アルキルスルホニル基を示すか、又はR⁶とR⁷が一緒になってC₁₋₃アルキレンジオキシ基を形成してもよく、
 Lは、単結合、C₁₋₆アルキレン鎖、C₂₋₆アルケニレン鎖、-(C₁₋₆アルキレン)-O-、-CO-X-又は-SO₂-Y-を示し、

Xは、単結合、 $-N(R^9)-$ 、 $-O-(C_{1-6}\text{アルキレン})-$ 、 $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-O-$ 、 $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-O-(C_{1-6}\text{アルキレン})-$ 又は $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-S-$ を示し、
 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアシル基を示し、
 Yは、単結合又は C_{1-6} アルキレン鎖を示す]

で表される、1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項2] 一般式(1)のA環における飽和 C_{3-10} 炭素環基が、「 C_{3-8} シクロアルキル基」又は「 C_{4-10} 架橋環状炭化水素基」である、請求項1記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項3] 一般式(1)で表される化合物が、
 1-ベンジル-4-メチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
 1-(4-クロロベンジル)-4-メチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
 1-ベンジル-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
 1-(4-クロロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
 4, 4-ジメチル-1-(4-メチルベンジル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
 1-(4-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
 1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (2, 3-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (2, 5-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3, 5-ジメトキシベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (2-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3-クロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (3-ニトロベンジル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (2-メチルベンジル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (4-ニトロベンジル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1- (3-メチルベンジル) - 2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3-ブロモベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1- (3-ヨードベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-2- (アダマンタン-2-イル) - 1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン

、

1- (2, 6-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-ブロモベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-ヨードベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン

、

1- (2, 3-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2, 5-ジクロロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-クロロ-4-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (2-クロロ-6-フルオロベンジル) - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1- (2-ニトロベンジル) - 2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4, 4-ジメチル-2- (アダマント-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1- (ビフェニル-2-イルメチル) - 4, 4-ジメチル-2- (ア

ダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-エチルベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-メトキシベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 4-ジクロロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-ブロモベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-メトキシベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 4-ジメチルベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 5-ジメチルベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-[2-(メチルチオ)ベンジル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1-(2-クロロベンジル)-2-(5-ヒドロキシア
ダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン
-3-オン、

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4,
4-ジメチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,
2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-(5-
ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-
ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロベンジル)-2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチ
ル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘキシル-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-
ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘキシル-1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-
ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロヘキシル-
4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロヘキシル-
4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロベンジル)-2-シクロオクチル-4, 4-ジメチ
ル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-1-(2, 3-ジクロロベンジル)-4, 4-
ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4, 4-
ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-シクロオクチル-
4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-シクロオクチル-

4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-(ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1-(2-クロ
ロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン
、
2-(ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1-(2, 3-
ジクロロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3
-オン、
2-(ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1-(2, 5-
ジクロロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3
-オン、
2-(ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1-(2-クロ
ロ-4-フルオロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチ
ジン-3-オン、
2-(ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -1-(2-クロ
ロ-5-フルオロベンジル) -4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチ
ジン-3-オン、
1-(2-クロロベンジル) -2-シクロヘプチル-4, 4-ジメチ
ル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロヘプチル-1-(2, 3-ジクロロベンジル) -4, 4-
ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロヘプチル-1-(2, 5-ジクロロベンジル) -4, 4-
ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル) -2-シクロヘプチル-
4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル) -2-シクロヘプチル-
4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(シクロヘキサ-2-エン-1-イル) -4, 4-ジメチル-2
-(アダマンタン-2-イル) -1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4-[2-(2-クロロベンジル)-3, 3-ジメチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-カルボキサミド、

4, 4-ジメチル-1-(フェニルカルボニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(4-ブロモフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(3-ブロモフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(3, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(2-ブロモフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(2-ヨードフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[(2, 5-ジクロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(2-エチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルカルボニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(2-ヒドロキシフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-[(4-アミノフェニル)カルボニル]-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イルカルボニル)-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロヘキシル-1-[(2, 5-ジメチルフェニル)カルボニル]

ル] - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(3-クロロフェニル)カルボニル] - 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1 - [(3-メチルフェニル)カルボニル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1 - [(2-メチルフェニル)カルボニル] - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(2-アミノフェニル)カルボニル] - 2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1 - (ナフタレン-1-イルカルボニル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(2, 4-ジメチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(2, 5-ジメチルフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1 - [(2-ブロモ-5-クロロフェニル)カルボニル] - 4, 4-ジメチル-2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1 - { [2 - (メチルチオ)フェニル]カルボニル} - 2 - (アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1 - { [2 - (メチルチオ)フェニル]カルボニル} - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-フェニル-2-(アダマンタン-2-イル)
-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-アミノフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタ
ン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(2-ニトロフェニル)-2-(アダマンタ
ン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタ
ン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-クロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタ
ン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(2-メチルフェニル)-2-(アダマンタ
ン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(3-メチルフェニル)-2-(アダマンタ
ン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(ア
ダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4, 4-ジメチル
-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オ
ン、
1-(3-フルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマン
タン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-フルオロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマン
タン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3, 5-ジクロロフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダ
マンチル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(4-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマン
タン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(3-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマン

タン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 3-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 3-ジメチルフェニル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 4-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2, 5-ジクロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(1-ベンゾチオフェン-3-イル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル) - 2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(4-ヒドロキシフェニル) - 2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-[2-(メトキシメトキシ)フェニル] - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
1-(2-ヒドロキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル) - 1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-1-(2-メトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
2-シクロオクチル-1-(2, 3-ジクロロフェニル) - 4, 4-

ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-シクロオクチル-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-(2-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-(2, 3-ジクロロフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1-フェニル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1-(2-クロロフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1-(2-ヒドロキシフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-1-(4-アミノフェニル)-2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン

－3－オン、

t r a n s－2－（5－ヒドロキシアダマンタン－2－イル）－4，
4－ジメチル－1－（ナフタレン－1－イル）－1， 2－ジアゼチジン
－3－オン、

t r a n s－1－（4－フルオロナフタレン－1－イル）－2－（5
－ヒドロキシアダマンタン－2－イル）－4， 4－ジメチル－1， 2
－ジアゼチジン－3－オン、

c i s－2－（5－ヒドロキシアダマンタン－2－イル）－1－（4
－メトキシフェニル）－4， 4－ジメチル－1， 2－ジアゼチジン－
3－オン、

c i s－2－（5－ヒドロキシアダマンタン－2－イル）－4， 4－
ジメチル－1－（2－メチルフェニル）－1， 2－ジアゼチジン－3
－オン、

c i s－1－（2－ヒドロキシフェニル）－2－（5－ヒドロキシア
ダマンタン－2－イル）－4， 4－ジメチル－1， 2－ジアゼチジン
－3－オン、

c i s－1－（4－アミノフェニル）－2－（5－ヒドロキシアダマ
ンタン－2－イル）－4， 4－ジメチル－1， 2－ジアゼチジン－3
－オン、

c i s－2－（5－ヒドロキシアダマンタン－2－イル）－4， 4－
ジメチル－1－（ナフタレン－1－イル）－1， 2－ジアゼチジン－
3－オン、

c i s－2－（5－ヒドロキシアダマンタン－2－イル）－4， 4－
ジメチル－1－（ナフタレン－2－イル）－1， 2－ジアゼチジン－
3－オン、

c i s－1－（4－フルオロナフタレン－1－イル）－2－（5－ヒ
ドロキシアダマンタン－2－イル）－4， 4－ジメチル－1， 2－ジ
アゼチジン－3－オン、

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2, 3-ジクロロフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

trans-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(4-フルオロナフタレン-1-イル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

cis-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-1-(2, 3-ジクロロフェニル)-4, 4-ジメチル-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

cis-2-(5-クロロアダマンタン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

1-(1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル)-4, 4-ジメチル-2-(アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、

4, 4-ジメチル-1-(3-フェニルプロピル)-2-(アダマン

タン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-[(E)-2-フェニルエテニル]-2-(
アダマンタン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
4, 4-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)-2-(アダマンタ
ン-2-イル)-1, 2-ジアゼチジン-3-オン、
t r a n s-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチ
ル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-
1-カルボン酸、
t r a n s-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチ
ル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-
1-カルボキサミド、
c i s-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-
4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-
カルボン酸、
c i s-4-[2-(ナフタレン-1-イル)-3, 3-ジメチル-
4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-1-
カルボキサミド、
t r a n s-4-[2-(2, 3-ジクロロフェニル)-3, 3-ジ
メチル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタ
ン-1-カルボキサミド、又は、
c i s-4-[2-(2, 3-ジクロロフェニル)-3, 3-ジメチ
ル-4-オキソ-1, 2-ジアゼチジン-1-イル] アダマンタン-
1-カルボキサミド

である請求項1又は2記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体
、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] 請求項1～3記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しく
はその塩、又はそれらの溶媒和物と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

- [請求項5] 請求項1～3記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の阻害剤。
- [請求項6] 請求項1～3記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療剤。
- [請求項7] 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の阻害用の製剤を製造するための、請求項1～3記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項8] 糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、請求項1～3記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項9] 請求項1～3記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の阻害方法。
- [請求項10] 請求項1～3記載の1, 2-ジアゼチジン-3-オン誘導体、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、高血圧、脂肪肝又はメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D229/00, A61K31/397, A61K31/4427, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/12, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/12, C07D403/06, C07D405/06, C07D409/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-332034 A (Japan Tobacco Inc.), 27 December 2007 (27.12.2007), & JP 2008-222714 A & US 2007/0072908 A1 & EP 1889842 A1 & WO 2006/132436 A1 & CA 2610172 A & KR 10-2008-0018250 A & NO 20080134 A & CN 101243074 A & AR 54199 A	1-8
A	WO 2006/49952 A1 (ELILILLY AND CO.), 11 May 2006 (11.05.2006), & US 2008/0275043 A1 & EP 1807072 A & DE 602005012306 D & AT 419848 T & DK 1807072 T & ES 2318577 T & SI 1807072 T	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 December, 2009 (03.12.09)Date of mailing of the international search report
15 December, 2009 (15.12.09)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005679

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/108368 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 17 November 2005 (17.11.2005), & US 2005/0245745 A1 & US 2005/0245534 A1 & EP 1751108 A & CA 2568241 A & KR 10-2007-0005014 A & ZA 200609946 A	1-8
A	US 4826971 A (American Home Products Corp.), 02 May 1989 (02.05.1989), (Family: none)	1-8
A	FAHR E. et al., DIE ¹ H-NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG DER N-INVERSION IN 1,2-DIAZETIDINONEN, Tetrahedron Letters, 1970, No. 41, p. 3605-3608	1-8
A	JP 60-239420 A (Ajinomoto Co., Inc.), 28 November 1985 (28.11.1985), (Family: none)	1-8
A	MORIOKA H. et al., Differentiation of Friend Leukemia Cells Induced by β -, γ -, δ - and Aza- β -lactam, and Thiazadine Compounds, Agric. Biol. Chem., 1986, Vol. 50, No. 7, p. 1757-1764	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005679

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D229/00(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61K31/4427(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i,
C07D409/04(2006.01)i*

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005679

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 9, 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 and 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D229/00, A61K31/397, A61K31/4427, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/12, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/12, C07D403/06, C07D405/06, C07D409/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2007-332034 A（日本たばこ産業株式会社）2007. 12. 27, & JP 2008-222714 A & US 2007/0072908 A1 & EP 1889842 A1 & WO 2006/132436 A1 & CA 2610172 A & KR 10-2008-0018250 A & NO 20080134 A & CN 101243074 A & AR 54199 A	1-8
A	WO 2006/49952 A1 (ELILILLY AND COMPANY) 2006. 05. 11, & US 2008/0275043 A1 & EP 1807072 A & DE 602005012306 D & AT 419848 T & DK 1807072 T & ES 2318577 T & SI 1807072 T	1-8

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

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

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

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

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 3 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 5 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

福井 悟

4 P

4 4 9 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2005/108368 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2005.11.17, & US 2005/0245745 A1 & US 2005/0245534 A1 & EP 1751108 A & CA 2568241 A & KR 10-2007-0005014 A & ZA 200609946 A	1-8
A	US 4826971 A (American Home Products Corporation) 1989.05.02, (ファミリーなし)	1-8
A	FAHR E. et al., DIE ¹ H-NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG DER N-INVERSION IN 1,2-DIAZETIDINONEN, Tetrahedron Letters, 1970, No. 41, p. 3605-3608	1-8
A	JP 60-239420 A (味の素株式会社) 1985.11.28, (ファミリーなし)	1-8
A	MORIOKA H. et al., Differentiation of Friend Leukemia Cells Induced by β -, γ -, δ - and Aza- β -lactam, and Thiazadine Compounds, Agric. Biol. Chem., 1986, Vol. 50, No. 7, p. 1757-1764	1-8

発明の属する分野の分類

C07D229/00(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61K31/4427(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D403/06(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i, C07D409/04(2006.01)i

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

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

1. ☒ 請求項 9, 1 0 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 9, 1 0 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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