(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 5 月 19 日(19.05.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/059021 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 451/02 (2006.01)	*A61P 19/10* (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)	*A61P 21/04* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)	*A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	*A61P 25/06* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	*A61P 25/08* (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)	*A61P 25/14* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	*A61P 25/16* (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)	*A61P 25/18* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	*A61P 25/20* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	*A61P 25/22* (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)	*A61P 25/24* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	*A61P 25/28* (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)	*A61P 25/36* (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)	*A61P 27/06* (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)	*A61P 31/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 31/10* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	*A61P 37/02* (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)	*A61P 39/02* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)	*C07D 451/04* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	*C07D 451/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/070095

(22) 国際出願日: 2010 年 11 月 11 日(11.11.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-258451 2009 年 11 月 11 日(11.11.2009) JP
特願 2010-156263 2010 年 7 月 8 日(08.07.2010) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀内　良浩(**HORIUCHI, Yoshihiro**) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号　大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 澤村　潔人(**SAWAMURA, Kiyoto**) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号　大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 藤原　広陽(**FUJIWARA, Hiroaki**) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号　大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

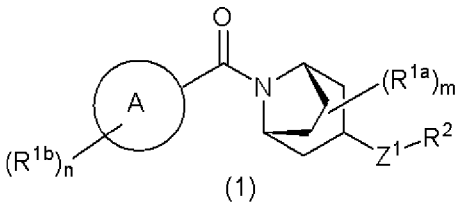
(74) 代理人: 田中　光雄, 外(**TANAKA, Mitsuo** et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号　ＩＭＰビル　青山特許事務所 Osaka (JP).

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

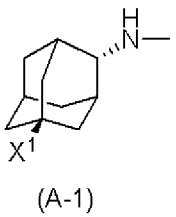
[続葉有]

(54) **Title**: 8-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE-8-CARBOXAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 : ８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキサミド誘導体



(1)



(A-1)

(57) **Abstract**: Disclosed is a compound represented by formula (1) or a pharmacologically acceptable salt thereof. (In the formula, A represents a group that is represented by formula (A-1); R^{1a} and R^{1b} may be the same or different and each independently represents a C_{1-6} alkyl group which may be substituted by one to three halogen atoms; m and n each independently represents an integer of 0-5; X^1 represents a hydroxyl group or an aminocarbonyl group; Z^1 represents a single bond or the like; and R^2 represents an optionally substituted C_{1-6} alkyl group, an optionally substituted C_{6-10} aryl group or the like.)

(57) 要約:　式（１）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩を提供する。［式中、Ａは、下記式（Ａ－１）で表される基であり；　R^{1a}およびR^{1b}は、各々独立して、同一または異なって、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基であり；ｍおよびｎは、各々独立して、０～５の整数であり；X^1は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；Z^1は、単結合等であり；R^2は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基等である。］

WO 2011/059021 A1

SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキサミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキサミド誘導体、またはその薬理学上許容される塩に関する。あるいは、本発明は、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキサミド誘導体、またはその薬理学上許容される塩を含有する医薬組成物に関する。本発明はまた、該化合物を含有するグルココルチコイドが関与する病態の治療剤または予防剤、または11βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ１酵素（以下に11βHSD1と記す）阻害剤に関する。

背景技術

[0002] グルココルチコイドは末梢での糖代謝やアミノ酸代謝を調節する。ヒトにおいて、グルココルチコイドは副腎で産生されるほかに、脂肪や肝臓などの末梢組織でも代謝が行われる。11βHSD1は不活性型コルチゾンを活性型コルチゾールに変換する酵素であり、主に脂肪や肝臓に発現することから、11βHSD1は脂肪や肝臓でのグルココルチコイド活性化に関与すると考えられている。コルチゾールは脂肪細胞への脂肪蓄積促進作用や肝臓での糖新生促進作用を有することから、11βHSD1は末梢での糖・脂質代謝を調節することによって、全身の恒常性維持に寄与しているものと考えられる。その一方で、ヒトにおいてはインスリン抵抗性患者で脂肪組織11βHSD1が有意に活性上昇しており、11βHSD1活性は皮下脂肪より内臓脂肪で顕著に高い。また、11βHSD1遺伝子欠損マウスは高脂肪食負荷時に内臓脂肪蓄積及び糖・脂質代謝異常の発症が抑制され、さらに脂肪細胞特異的11βHSD1過剰発現マウスは顕著な内臓脂肪型肥満や糖・脂質代謝異常を呈する。これらの知見から、ヒトおよびマウスにおいて、11βHSD1の過剰な活性化が内臓脂肪蓄積やメタボリックシンドロームの発症と深く関連していることが示唆されている（非特許文献１

及び２）。すなわち、本酵素の活性を阻害することにより、肝臓における糖新生の抑制、脂肪細胞での脂肪蓄積の抑制、さらには全身の糖・脂質代謝の改善という効果が期待されている。

[0003] 糖代謝の改善については、膵臓β細胞の11βHSD1活性がインスリン分泌の低下に寄与する可能性や、ヒト筋肉細胞において11βHSD1活性が筋肉細胞の糖取込み低下に関与している可能性が報告されていることから、11βHSD1阻害剤は直接的に高血糖を是正できると考えられる。

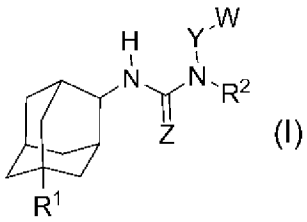
[0004] また、11βHSD1は海馬を含む中枢神経系においても発現している。グルココルチコイドが過剰な疾患であるクッシング病の患者や合成グルココルチコイドの一種であるデキサメタゾンを投与された患者はうつ症状を呈することが知られている。また、グルココルチコイド受容体の拮抗薬がうつ病や躁うつ病に対して奏功することも知られており、うつ病ならびに躁うつ病の病態発現に中枢神経系におけるグルココルチコイドが深く関与していることが示唆されている（非特許文献３及び４）。中枢神経系における活性型グルココルチコイドの産生は、11βHSD1が担っていることから、11βHSD1阻害薬がうつ病および躁うつ病の治療に有効性を示すことが期待されている。

さらには、グルココルチコイドを長期にわたって投与されたマウスは、アルツハイマー型認知症との関連が強く示唆されているアミロイドβたんぱく質の沈着を起こすこと、11βHSD1遺伝子欠損マウスは、加齢に伴う認知機能低下が抑制され認知保持能の亢進が認められることなどから、認知機能の調節にも11βHSD1が深く関与していることが示唆されている（非特許文献５～７）。これらの知見は11βHSD1阻害薬がアルツハイマー型認知症をはじめとする種々の認知症の治療薬として有用であることを示唆している。11βHSD1は、免疫細胞で機能することなども示されており、11βHSD1阻害剤は免疫機能の異常に起因する疾患の治療効果も期待されている。

[0005] 種々の11βHSD1阻害剤が報告されており、例えば、特許文献１には、下記式：

[0006]

[化1]



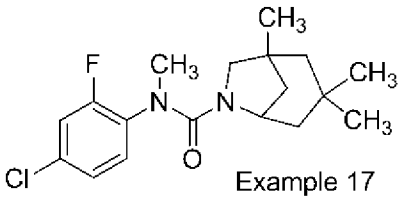
(I)

[式中、R^1は、水素原子、水酸基等であり、Ｚは、酸素原子又は硫黄原子であり、R^2は、水素原子、メチル、エチル又はイソプロピルであるか、或いはR^2、Ｙ及びそれらに結合するＮは、飽和のC_5－C_8環を形成してもよく、該環はR^3、R^4及び／又はR^5で任意に置換されていてもよく、Ｙは、単結合、C_1－C_4アルキル等であり、Ｗは、C_4－C_8シクロアルキル等であり、R^3、R^4及びR^5は、独立して、水素原子、ハロゲン原子等である。]

で表される化合物が開示されている。しかしながら、特許文献１に記載される化合物は、本発明とは、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキサミド骨格を有さない点において構造が異なる。

[0007] また、アザビシクロ骨格を有する化合物としては、特許文献２及び特許文献３に記載されている化合物が知られている。特許文献２には、下記式：

[0008] [化2]



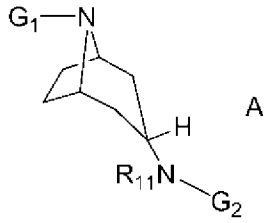
Example 17

で表される実施例化合物が記載されている。しかしながら、実施例１７の化合物は、６－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－カルボキサミド及びフェニルを有するため、本発明とは構造が異なる。

[0009] 特許文献３には、下記式：

[0010]

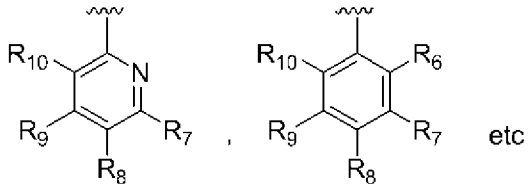
[化3]



A

[式中、G_1およびG_2は異なって、R_2または－Ｎ（R_{11}）Ｃ（＝Ｘ）－L_1－R_1であり、R_1は、下記群：

[0011] [化4]



から選択され、R_2は、フェニル、－Ｃ（Ｏ）－フェニル、ベンジル及び５－６員のヘテロアリールから選択され、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}は、各々独立して、１～５個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル等であり、R_{11}は、水素原子等であり、R_{12}は、水素原子等であり、R_{13}は、ハロゲン原子等であり、L_1は、－Ｃ（R_{12}）（R_{13}）－等であり、Ｘは、酸素原子又は硫黄原子である。]

で表される化合物が記載されている。しかしながら、Ａで表される化合物は、G_1がアリール又はヘテロアリールを構造上の特徴とするところが、本発明とは構造が異なる。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際公開第２００７／０６８３３０号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００７／１３０８９８号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００９／１１４１７３号パンフレット

非特許文献

[0013] 非特許文献1：最新医学、62巻、83－90頁、2007年

非特許文献2：Stimson et al., Minerva Endocrinology, 32, 141 (2007)

非特許文献3：Schatzberg et al., European Journal of Pharmacology., 583, 358 (2008)

非特許文献4：Herbert et al., Journal of Neuroendocrinology., 18, 393 (2006)

非特許文献5：Yau et al., Proceedings of the National Academy of Sciences., 98, 4716 (2001)

非特許文献6：Green et al., Journal of Neuroscience, 26(35),9047(2006)

非特許文献7：Yau et al.,The Journal of Neuroscience, 27(39), 10487(2007)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 現在、II型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、低HDL症、高LDL症、脂質代謝異常症、高脂血症、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、高血圧、動脈硬化、血管狭窄、アテローム性動脈硬化、肥満、認知症、認知障害、緑内障、網膜症、痴呆症、アルツハイマー症、骨粗しょう症、免疫障害、メタボリックシンドローム、鬱、心血管疾患、神経変性疾患などの疾患を予防および／または治療できる治療薬として、11βHSD1阻害作用を有し医薬品として満足できる化合物の開発が望まれている。

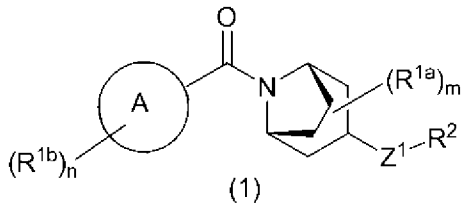
これまでに11βHSD1阻害剤として、後述の式（１）で表される８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキサミド誘導体は全く製造されておらず、その11βHSD1阻害活性については全く知られていなかった。そこで、本発明者らは上記課題を達成するために、これら誘導体について鋭意検討した結果、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキサミド誘導体が強い11βHSD1阻害活性を示すことを見出した。更に、該誘導体が、11βHSD1阻害活性に加えて、代謝安定性、溶解度、薬物動態などの薬物として必要な性質のバランスに優れていることを見出し、本発明を完成するに至った。

課題を解決するための手段

[0015] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[0016] 項１：式（１）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

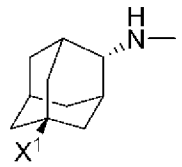
[0017] [化5]



(1)

［式中、Ａは、下記式（Ａ－１）：

[0018] [化6]



(A-1)

で表される基であり；

R^{1a}およびR^{1b}は、各々独立して、同一または異なって、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基であり；

ｍおよびｎは、各々独立して、０～５の整数であり；

X^1は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

Z^1は、単結合、酸素原子、硫黄原子、－ＳＯ－、－SO_2－、または－Ｎ（R^3）－であり；

R^2は、シアノ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環C_{1-6}アルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、または置換されていてもよい５員～７員の環状アミノ基であり；

但し、R^2がシアノ基および置換されていてもよい５員～７員の環状アミノ基の場合は、Z^1は、単結合であり；

R^3は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環C_{1-6}アルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である。]

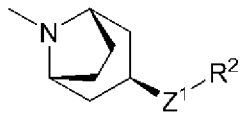
[0019] 項２：ｍおよびｎが、０である、項１に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0020] 項３：X^1が、ヒドロキシル基である、項１または項２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩。

[0021] 項４：X^1が、アミノカルボニル基である、項１または項２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩。

[0022] 項５：式（１）において、Z^1が下記立体配置：

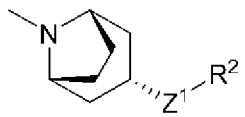
[0023] [化7]



である、項１～項４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0024] 項６：式（１）において、Z^1が下記立体配置：

[0025] [化8]



である、項１～項４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0026] 項７：Z^1が、単結合、酸素原子、硫黄原子、または－SO_2－である、項１～項６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0027] 項８：Z^1が、硫黄原子、－ＳＯ－、または－SO_2－である、項１～項６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0028] 項９：Z^1が、硫黄原子、または－SO_2－である、項８に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0029] 項１０：Z^1が、単結合、または酸素原子である、項７に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0030] 項１１：Z^1が、単結合である、項１０に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0031] 項１２：Z^1が、酸素原子である、項１０に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0032] 項１３：Z^1が、硫黄原子である、項９に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0033] 項１４：Z^1が、－Ｎ（R^3）－である、項１～項６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0034] 項１５：R^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環C_{1-6}アルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である、項１～項１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0035] 項１６：R^2が、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である、項１５に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0036] 項１７：R^2が、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、項

１６に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0037] 項１８：R^2が、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である、項１６に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0038] 項１９：R^2が、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、または置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基である、項１６に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0039] 項２０：R^2が、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である、項１６に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0040] 項２１：R^2が、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基である、項１９記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0041] 項２２：R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、

（ｅ）C_{7-16}アラルキルオキシカルボニル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、

（ｇ）５員～７員の環状アミノカルボニル、または

（ｈ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（５）C_{1-4}アルキルスルホニル基、

（６）C_{3-6}シクロアルキル基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（７）C_{3-6}シクロアルコキシ基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（８）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ基、

（９）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、

（１０）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、

（１１）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、

（ｅ）C_{7-16}アラルキルオキシカルボニル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、

（ｇ）５員～７員の環状アミノカルボニル、または

（ｈ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（１２）C_{1-6}アルキルカルボニル基、

（１３）カルボキシ基、

（１４）C_{1-4}アルコキシカルボニル基、

（１５）アミノカルボニル基、および

（１６）C_{1-6}アルキルチオ基

からなる群から選択される置換基である、項１～項２１のいずれか一項に記

載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0042] 項２３：R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（５）C_{1-4}アルキルスルホニル基、

（６）C_{3-6}シクロアルキル基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（７）C_{3-6}シクロアルコキシ基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（８）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ基、

（９）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、

（１０）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、

（１１）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（１２）C_{1-6}アルキルカルボニル基、

（１３）カルボキシ基、

（１４）C_{1-4}アルコキシカルボニル基、

（１５）アミノカルボニル基、および

（１６）C_{1-6}アルキルチオ基

からなる群から選択される置換基である、項２２に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0043] 項２４：R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル、または

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル基、

（５）C_{3-6}シクロアルキル基（該基は、１～２個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（６）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、

（７）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、

（８）カルボキシ基、

（９）C_{1-4}アルコキシカルボニル基、

（１０）アミノカルボニル基、および

（１１）C_{1-6}アルキルチオ基

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の置換基である、項２３に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0044] 項２５：R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル基、

（５）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルカルボニル基

からなる群から選択される置換基である、項２３に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0045] 項２６：R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルキル基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、および

（４）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル、または

（ｃ）C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）

からなる群から選択される置換基である、項２５に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0046] 項２７：R^2が、C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）ヒドロキシ、

（４）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（５）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（６）C_{3-6}シクロアルキル、

（７）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（８）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（９）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（１０）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、

（１１）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシル、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（１２）C_{1-6}アルキルカルボニル、

（１３）カルボキシ、

（１４）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（１５）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）である、項１～項１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0047] 項２８：R^2が、C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される基である、項２７に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0048] 項２９：R^2が、C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（４）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換さ

れていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される基である、項２８に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0049] 項３０：R^2が、C_{7-16}アラルキル基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）である、項１～項１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0050] 項３１：R^2が、C_{7-16}アラルキル基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子で置換されてい

てもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）である、項３０に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0051] 項３２：R^2が、５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル、

（５）C_{3-6}シクロアルキルアルコキシ、

（６）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（７）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）である、項１～項１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0052] 項３３：R^2が、５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（４）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）である、項３２に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0053] 項３４：R^2が、

（１）C_{1-6}アルキル基（該基は、

（ａ）C_{6-10}アリールオキシ（該アリールは、

ハロゲン原子、

C_{1-4}アルキル、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｂ）C_{6-10}アリールチオ（該アリールは、

ハロゲン原子、または

C_{1-4}アルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｃ）C_{6-10}アリールスルホニル（該アリールは、

ハロゲン原子、

C_{1-4}アルキル、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｆ）C_{7-14}アラルキルオキシ

で置換されていてもよい。）、

（２）C_{3-7}シクロアルキル基、

（３）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）ヒドロキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

カルボキシ、

C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｆ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｇ）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（ｈ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（ｉ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｊ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、

（ｋ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

カルボキシル、

C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｌ）C_{1-6}アルキルカルボニル、

（ｍ）カルボキシ、

（ｎ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｏ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（４）C_{7-16}アラルキル基（該基は、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{3-6}シクロアルキル、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、および

（ｆ）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていて

もよい。）、

（５）複素環基（該環は、C_{6-10}アリール、または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、および

（ｇ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。）、

（６）複素環C_{1-6}アルキル基、

（７）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキルアルコキシ、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（ｇ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（ｈ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、

（８）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基（該基は、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、または

（９）５員～７員の環状アミノ基

である、項１～項１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0054] 項３５：R^2が、

（１）C_{1-6}アルキル基（該基は、C_{6-10}アリールオキシで置換されていてもよい。）、

（２）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｆ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

で置換されていてもよい。）、

（ｇ）C_{1-4}アルキルカルボニル、

（ｈ）カルボキシ、

（ｉ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｊ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（３）C_{7-16}アラルキル基（該基は、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、および

（ｆ）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（４）複素環基（該環は、C_{6-10}アリール、または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、および

（ｂ）C_{1-4}アルキル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、

（５）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{1-4}アルキルカルボニル、および

（ｆ）C_{3-6}シクロアルキル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、または

（６）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基（該基は、

（ａ）C_{1-4}アルキル、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）

である、項３４に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0055] 項３６：R^2が、

（１）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｆ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

で置換されていてもよい。）、

（ｇ）C_{1-4}アルキルカルボニル、

（ｈ）カルボキシ、

（ｉ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｊ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、または

（２）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（ｄ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）

である、項３５に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0056] 項３７：R^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基である、項１～項１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0057] 項３８：R^2が、C_{1-6}アルキル基（該基は、

（１）C_{6-10}アリールオキシ（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、および

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（２）５員～１２員のヘテロアリールオキシ（該ヘテロアリール部分は、前記（１）と同じ置換基で置換されていてもよい。）、

（３）C_{6-10}アリールチオ（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{6-10}アリールスルホニル（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルキル、または

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（５）C_{3-6}シクロアルキル、

（６）C_{1-4}アルコキシ、または

（７）C_{7-14}アラルキルオキシ

で置換されていてもよい。）

である、項３７に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0058] 項３９：R^2が、C_{1-6}アルキル基（該基は、

（１）C_{6-10}アリールオキシ、または

（２）５員～１２員のヘテロアリールオキシで置換され、

該アリールおよびヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、および

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される基で置換されている。）

である、項３８に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0059] 項４０：R^2が、置換されていてもよい複素環基である、項１～項１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0060] 項４１：R^2が、複素環基（該基は、

（１）C_{6-10}アリール、または

（２）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、

該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、および

（ｇ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。）

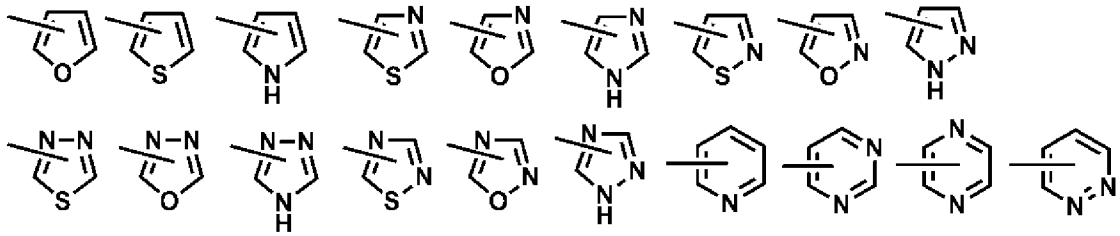
である、項４０に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0061] 項４２：R^2における複素環基が、４－ピペリジニル基である、項４０または項４１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0062] 項４３：R^2におけるC_{6-10}アリール基およびC_{7-14}アラルキル基のアリール部分、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるC_{6-10}アリールオキシのアリール部分が、フェニルである、項１～項３６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0063] 項４４：R^2における５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基および５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキル基のヘテロアリール部分、R^2における複素環基の置換基であるヘテロアリール、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるヘテロアリールオキシのヘテロアリール部分が、下記：

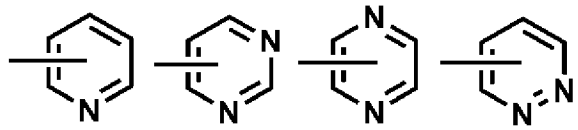
[0064] [化9]



で表される群から選択されるヘテロアリールである、項１～項３６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0065] 項４５：R^2における５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基および５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキル基のヘテロアリール部分、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるヘテロアリールオキシのヘテロアリール部分が、下記：

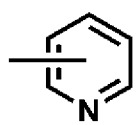
[0066] [化10]



で表される群から選択されるヘテロアリールである、項４４に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0067] 項４６：R^2における５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基および５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキル基のヘテロアリール部分、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるヘテロアリールオキシのヘテロアリール部分が、下記：

[0068] [化11]



で表されるヘテロアリールである、項４５に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0069] 項４７：R^3が、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC_{7-14}アラルキル基、または置換されていてもよい５員もしくは１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキルである、項１４～項４６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0070] 項４８：R^3が、

（１）水素原子、

（２）C_{1-6}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）C_{6-10}アリールオキシ、

（ｂ）飽和複素環、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（３）C_{3-7}シクロアルキル基、

（４）飽和複素環基、

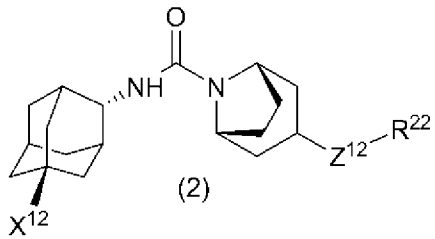
（５）C_{7-16}アラルキル基、または

（６）５員もしくは６員の単環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基

である、項４７に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0071] 項４９：式（２）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0072] [化12]



(2)

[式中、X^{12}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

Z^{12}は、単結合、または酸素原子であり；

R^{22}は、C_{7-16}アラルキル基（該アラルキルのアリール部分は、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子、C_{3-6}シクロアルキルまたはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル、

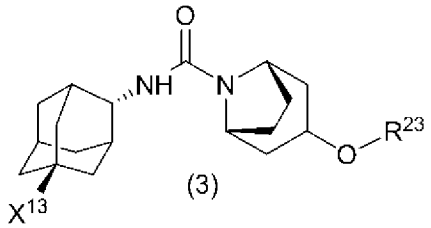
（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子、またはC_{1-4}アルコキシ、で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-4}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種基で置換されていてもよい。）である。]

[0073] 項５０：式（３）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0074] [化13]



(3)

[式中、X^{13}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^{23}は、フェニル基または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該フェニルおよびヘテロアリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

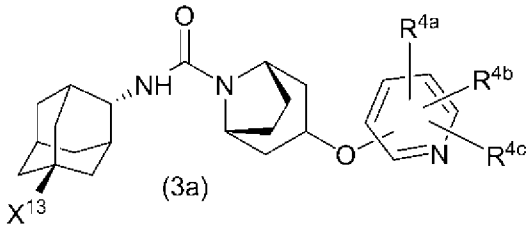
で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）である。]

[0075] 項５１：式（３ａ）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0076] [化14]



(3a)

[式中、X^{13}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^{4a}、R^{4b}およびR^{4c}は、各々独立して、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）シアノ、

（４）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（５）C_{3-6}シクロアルキル、

（６）C_{3-6}シクロアルキルオキシ、

（７）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、または

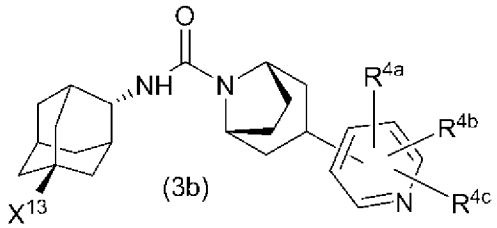
（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、または

（８）C_{1-6}アルキルカルボニルである。］

[0077] 項５２：式（３ｂ）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0078] [化15]



［式中、X^{13}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^{4a}、R^{4b}およびR^{4c}は、各々独立して、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）シアノ、

（４）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、またはC_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（５）C_{3-6}シクロアルキル、

（６）C_{3-6}シクロアルキルオキシ、

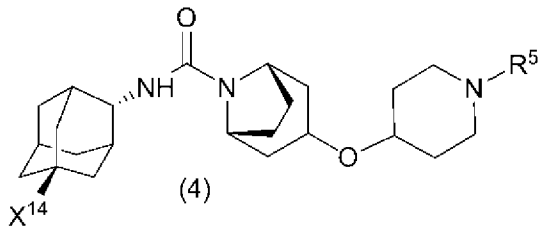
（７）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、またはC_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、または

（８）C_{1-6}アルキルカルボニルである。］

[0079] 項５３：式（４）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0080]

[化16]



(4)

[式中、X^{14}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^5は、

（１）C_{6-10}アリール、または

（２）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（ここにおいて、該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{3-6}シクロアルキル、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、および

（ｇ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。）である。]

[0081] 項５４：項１～項５３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[0082] 項５５：項１～項５３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として含有するII型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化、血管狭窄、肥満、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、緑内障、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、認知障害、痴呆症、アルツハイマー症、うつ、不安または躁うつ病の治療剤。

[0083] 項５６：項１～項５３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として投与するII型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化、血管狭窄、肥満、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、緑内障、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、認知障害、痴呆症、アルツハイマー症、うつ、不安または躁うつ病の予防および／または治療方法。

[0084] 項５７：II型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化、血管狭窄、肥満、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、緑内障、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、認知障害、痴呆症、アルツハイマー症、うつ、不安または躁うつ病の予防および／または治療のための項１～項５３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩の使用。

発明の効果

[0085] 式（１）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩は、11βHSD1阻害剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0086] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C_{1-6}」などと表記する場合もある。具体的には、「C_{1-6}アルキル」なる表記は、炭素数１から６のアルキル基と同義で

ある。また、本明細書において、「置換されていてもよい」または「置換されている」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「C_{1-6}アルキル」とは、「非置換」であることを意味する。

[0087] 本明細書において「基」なる用語は、１価基を意味する。例えば、「アルキル基」は、１価の飽和炭化水素基を意味する。また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。尚、「置換されていてもよい」もしくは「置換されている」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、１または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基である場合にも該当する。

[0088] 「ハロゲン原子」は、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、または塩素原子である。

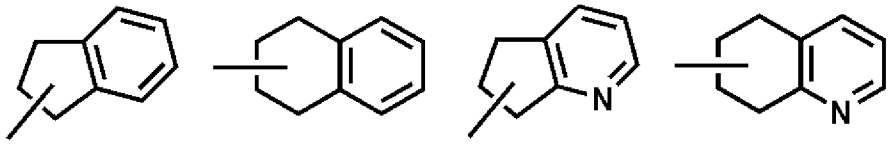
[0089] 「C_{1-6}アルキル基」は、炭素数１～６個を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「C_{1-4}アルキル基」である。「C_{1-6}アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル等が挙げられる。

[0090] 「C_{3-7}シクロアルキル基」は、炭素数３～７個を有し、環状の飽和または不飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「C_{3-6}シクロアルキル基」である。「C_{3-7}シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキシニル等が挙げられる。

[0091] 前記「C_{3-7}シクロアルキル基」には、「C_{3-7}シクロアルキル」とフェニルまたは５員もしくは６員の窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって１個以上（例えば１～４個）含有する環と縮環

した基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

[0092] [化17]

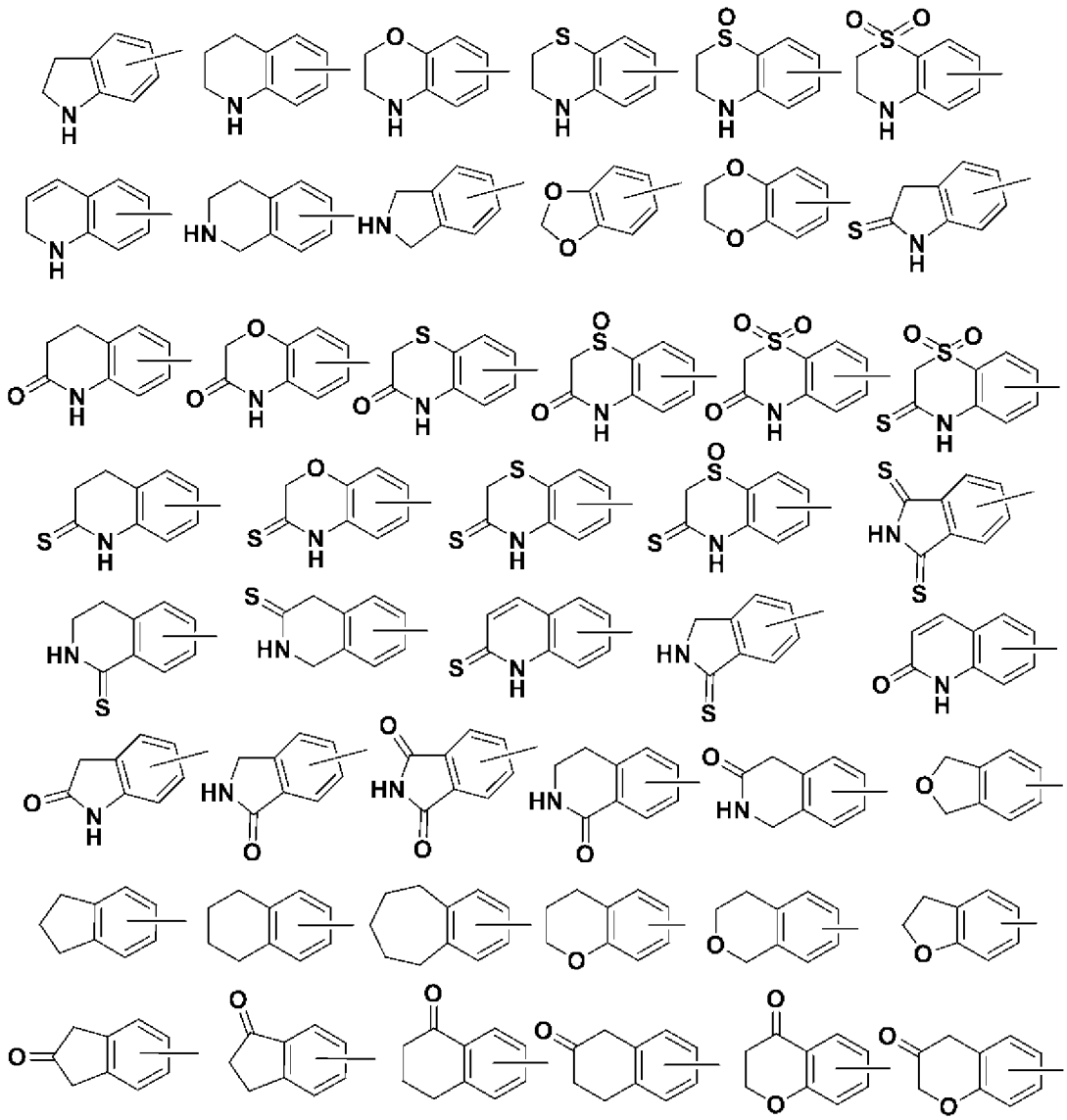


[0093] 「C_{6-10}アリール基」は、炭素数６～１０個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましくは「C_6アリール基」（フェニル）である。「C_{6-10}アリール基」の具体例としては、例えば、フェニル、１－ナフチルまたは２－ナフチル等が挙げられる。

[0094] 前記「C_{6-10}アリール基」には、「C_6アリール」と窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって１個以上（例えば１～４個）含有する５員もしくは６員の環、または５員～６員のシクロアルキル環（例えばシクロペンタン、またはシクロヘキサン）と縮環した基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

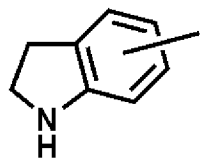
[0095]

[化18]



[0096] 但し、縮環したC_{6-10}アリール基の場合には、芳香環のみが「基」の結合手を有する。例えば、下記式：

[0097] [化19]



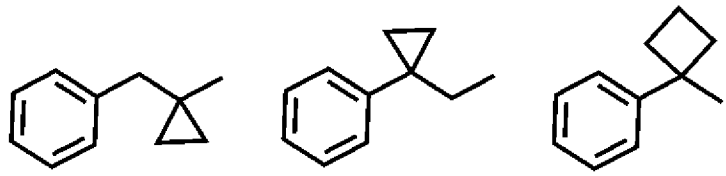
で表される「C_{6-10}アリール基」の場合には、「基」が４－、５－、６－、または７－位で結合することを意味する。

[0098] 「C_{7-16}アラルキル基」とは、「C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基」を意味し、

前記「C_{1-6}アルキル基」に前記「C_{6-10}アリール基」が置換した基を意味する。好ましくは、「C_{7-14}アラルキル基」（C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル基）であり、より好ましくは、「C_{7-10}アラルキル基」（C_6アリールC_{1-4}アルキル基）である。「C_{7-16}アラルキル基」の具体例としては、例えば、ベンジル、２－フェニルエチル、１－フェニルプロピルまたは１－ナフチルメチル等が挙げられる。

[0099] 該アラルキルにおけるC_{1-6}アルキル部分は、アルキル部分の１の炭素上でC_{3-4}環を形成してもよい。具体例としては、例えば、下記群：

[0100] [化20]

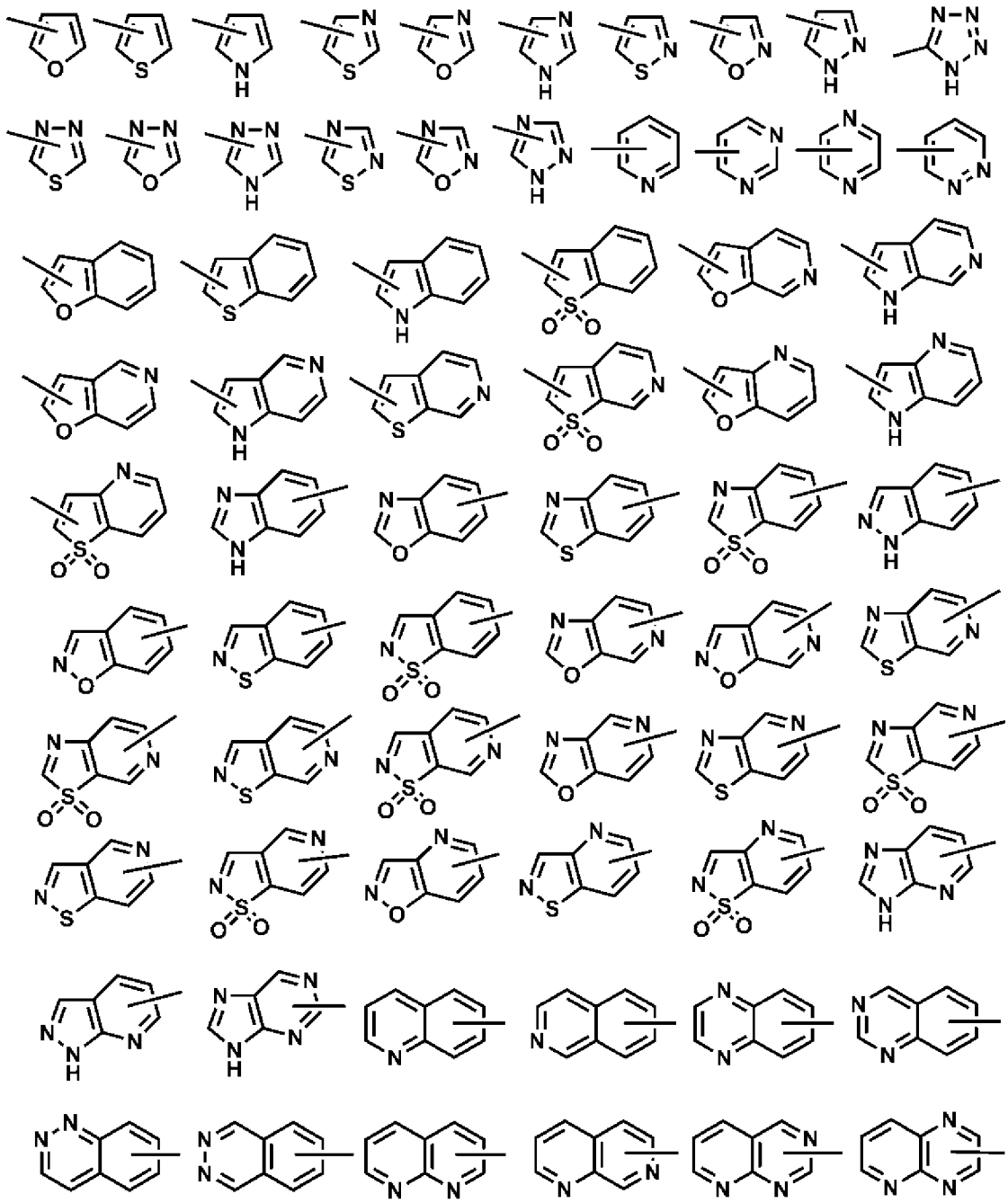


で表される基等が挙げられる。

[0101] 「ヘテロアリール基」としては、例えば、５員～１２員の単環式もしくは多環式の芳香族基等が挙げられ、該基は、窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって１個以上（例えば１～４個）含有する。「多環式のヘテロアリール基」としては、２もしくは３環式の基が好ましく、２環式の基がより好ましい。多環式のヘテロアリール基は、前記単環式のヘテロアリール基と芳香族環（ベンゼン、ピリジンなど）または非芳香族環（シクロヘキシルなど）とが縮環したものを含む。「ヘテロアリール基」の具体例としては、例えば、下記式で表される基が挙げられる。

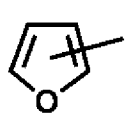
[0102]

[化21]



[0103] 前記式において環を横切る結合手は、「基」が該環における置換可能な位置で結合することを意味する。環内に置換可能な窒素原子を有する場合は、その窒素原子に結合手をもつことができる。例えば、下記式：

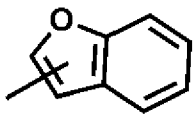
[0104] [化22]



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

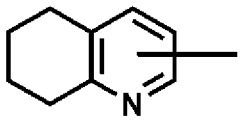
[0105] 更に、「ヘテロアリール基」が多環式の基である場合において、例えば、下記式：

[0106] [化23]



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

[0107] [化24]



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

「ヘテロアリール基」は、５員～１０員の単環式もしくは多環式の芳香族基が好ましく、５員もしくは６員の単環式の芳香族基が更に好ましい。

[0108] 「ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基」とは、前記「C_{1-6}アルキル基」に前記「ヘテロアリール基」が置換した基を意味する。好ましくは、「ヘテロアリールC_{1-4}アルキル」である。該ヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示した具体例と同じものが挙げられる。具体的には、例えば、２－ピリジルメチルなどが挙げられる。

[0109] 「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される同種または異種の原子を１～３個有する３員～７員の複素環基等が挙げられる。前記窒素原子、酸素原子および硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。該複素環基は、飽和または部分不飽和のいずれであっても

よい。具体的には、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。該基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合手となることはない。すなわち、該基には、例えば、１－ピロリジノ基などの概念は包含されない。

[0110] 前記「複素環基」は、６員の芳香族炭化水素または６員のヘテロアリールと縮合環を形成してもよい。例えば、前掲の５員もしくは６員の「複素環基」と６員の芳香族炭化水素または６員のヘテロアリールが縮合した二環式の１１もしくは１２員の「複素環」が挙げられる。６員の芳香族炭化水素としては、ベンゼンなどが挙げられる。６員の不飽和ヘテロ環としては、ピリジン、ピリミジンまたはピリダジン等が挙げられる。具体的には、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリニル、インダゾリル、ピロロリジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニルまたはテトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。「複素環基」は、飽和複素環基が好ましく、５員もしくは６員の飽和複素環基が好ましい。

[0111] 「複素環C_{1-6}アルキル基」とは、前記「C_{1-6}アルキル基」に前記「複素環基」が置換した基を意味する。好ましくは、「複素環C_{1-4}アルキル」である。該複素環部分としては、前記の複素環基として例示した具体例と同じものが挙げられる。具体的には、例えば、ピラニルメチルなどが挙げられる。

[0112] 「C_{1-6}アルコキシ基」の「C_{1-6}アルキル」部分は、前記「C_{1-6}アルキル」と同義である。好ましくは、「C_{1-4}アルコキシ基」である。「C_{1-6}アルコキシ基

」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ等が挙げられる。

[0113] 「C_{6-10}アリールチオ基」の「C_{6-10}アリール」部分は、前記「C_{6-10}アリール」と同義である。「C_{6-10}アリールチオ基」の具体的としては、例えば、フェニルチオ、１－ナフチルチオまたは２－ナフチルチオ等が挙げられる。

[0114] 「C_{1-6}アルキルスルホニル基」の「C_{1-6}アルキル」部分は、前記「C_{1-6}アルキル」と同義である。好ましくは、「C_{1-4}アルキルスルホニル基」である。「C_{1-6}アルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0115] 「C_{3-6}シクロアルキルスルホニル基」の「C_{3-6}シクロアルキル」部分は、前記「C_{3-6}シクロアルキル」と同義である。具体例としては、例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0116] 「C_{6-10}アリールスルホニル基」の「C_{6-10}アリール」部分は、前記「C_{6-10}アリール」と同義である。具体例としては、例えば、フェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0117] 「C_{3-6}シクロアルコキシ基」の「C_{3-6}シクロアルキル」部分は、前記「C_{3-6}シクロアルキル」と同義である。具体例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0118] 「C_{6-10}アリールオキシ基」の「C_{6-10}アリール」部分は、前記「C_{6-10}アリール」と同義である。「C_6アリールオキシ」（フェニルオキシ）が好ましい。「C_{6-10}アリールオキシ基」の具体的としては、フェノキシ、１－ナフチルオキシまたは２－ナフチルオキシ等が挙げられる。

[0119] 「C_{7-14}アラルキルオキシ基」（C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキルオキシ基）の「

C_{7-14}アラルキル」部分は、前記「C_{7-14}アラルキル」と同義である。好ましくは、「C_{7-10}アラルキルオキシ基」（「フェニルC_{1-4}アルキル基」）などが挙げられる。「C_{7-14}アラルキルオキシ基」の具体例としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

[0120] 「C_{1-4}アルコキシカルボニル基」は、前記「C_{1-4}アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、２－プロポキシカルボニルまたはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等が挙げられる。

[0121] 「C_{3-6}シクロアルコキシカルボニル基」は、前記「C_{3-6}シクロアルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、C_{3-6}シクロアルコキシ部分としては、前記のC_{3-7}シクロアルコキシ基として例示したものが挙げられる。

[0122] 「C_{7-14}アラルキルオキシカルボニル基」の「C_{7-14}アラルキル」部分は、前記「C_{7-14}アラルキル」と同義である。好ましくは、「C_{7-10}アラルキルオキシカルボニル基」などが挙げられる。「C_{7-14}アラルキルオキシカルボニル基」の具体例としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0123] 「C_{1-6}アルキルカルボニル基」は、前記「C_{1-6}アルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。

[0124] 「C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基」は、前記「C_{3-6}シクロアルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、C_{3-6}シクロアルキル部分としては、前記のC_{3-7}シクロアルキル基として例示したものが挙げられる。

[0125] 「C_{1-4}アルキルカルボニルオキシ基」の「C_{1-4}アルキル」部分は、前記「C_{1-4}アルキル基」と同義である。具体例としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシなどが挙げられる。

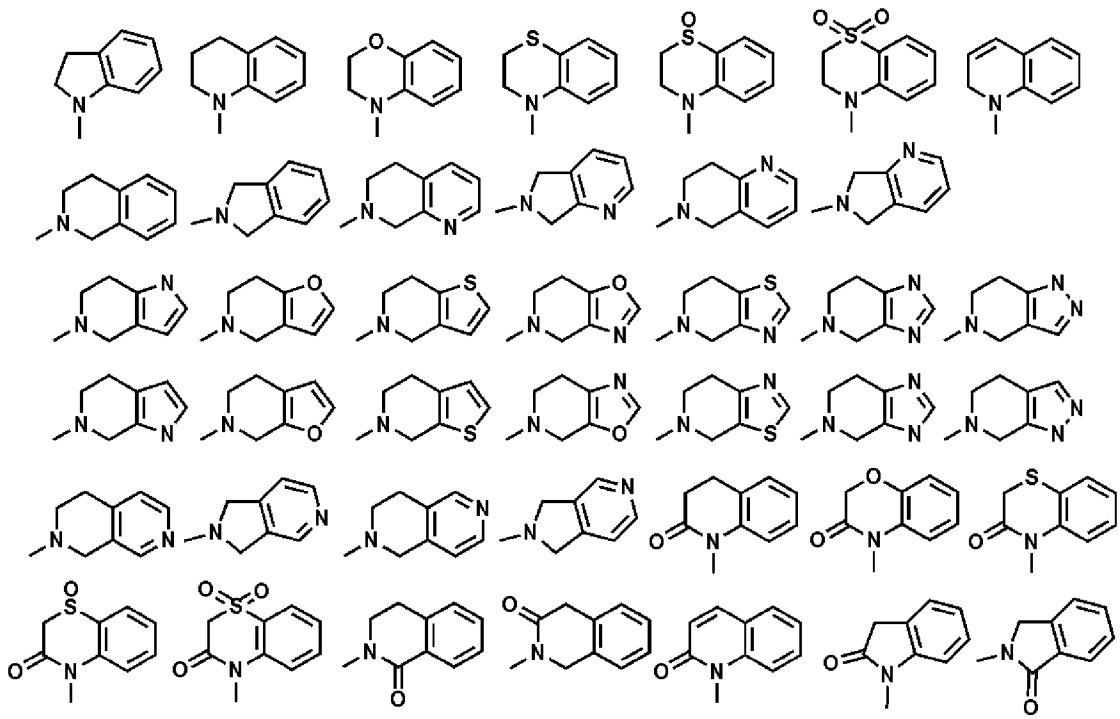
[0126] 「C_{3-6}シクロアルキルカルボニルオキシ基」の「C_{3-6}シクロアルキル」部分

は、前記「C_{3-6}シクロアルキル基」と同義である。

[0127] 「５員～７員の環状アミノ基」は、５員～７員からなる環状のアミノ基を意味する。該環の窒素原子が直接「基」の結合手となる基を意味する。好ましくは、５員～７員であり、更に好ましくは５員もしくは６員である。具体例としては、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノオキシド、チオモルホリノジオキシド、ピペラジノ、２－ピロリドン－１－イル等が挙げられる。該環は、例えば、ハロゲン原子、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよいC_6アリールなどで置換されていてもよい。尚、該基には、部分不飽和環を含む環状アミノ基も含まれる。

[0128] 「５員～７員の環状アミノ基」は、６員の芳香族炭化水素または５員もしくは６員の複素環と縮合環を形成してもよい。具体例としては、下記で表される「基」等が挙げられる。

[0129] [化25]



[0130] 「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基」における置換基としては、例えば

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）水酸基、

（ｃ）シアノ基、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ｄ１）１～３個のハロゲン原子、

（ｄ２）ヒドロキシ、

（ｄ３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｄ４）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（ｄ５）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｄ６）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、または

（ｄ７）５員～７員の環状アミノ

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-7}シクロアルコキシ基（該シクロアルコキシは、

（ｅ１）１～３個のハロゲン原子、

（ｅ２）ヒドロキシ、

（ｅ３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｅ４）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｅ５）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（ｅ６）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ７）アミノ、または

（ｅ８）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ

で置換されていてもよい。）、

（ｆ）C_{1-4}アルキルカルボニルオキシ基、

（ｇ）C_{3-6}シクロアルキルカルボニルオキシ基、

（ｈ）C_{1-4}アルキルカルボニル基（該アルキルは、前記（ｄ１）～（ｄ７）からなる群から選択される基で置換されていてもよい。）、

（ｉ）C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基（該シクロアルキルは、前記（ｅ１）～（ｅ８）からなる群から選択される基で置換されていてもよい。）、

（ｊ）C_{1-4}アルコキシカルボニル基、

（ｋ）C_{3-6}シクロアルコキシカルボニル基（該シクロアルコキシは、前記（ｅ１）～（ｅ８）からなる群から選択される基で置換されていてもよい。）、

（ｌ）C_{3-7}シクロアルキル基、

（ｍ）置換されていてもよいアミノ基、

（ｎ）カルボキシ基、

（ｏ）置換されていてもよいアミノカルボニル基、

（ｐ）C_{1-4}アルキルスルホニル基（該アルキルは、前記（ｄ１）～（ｄ７）からなる群から選択される基で置換されていてもよい。）、

（ｑ）C_{3-6}シクロアルキルスルホニル基（該シクロアルキルは、前記（ｅ１）～（ｅ８）からなる群から選択される基で置換されていてもよい。）、

（ｒ）C_{6-10}アリールオキシ（該アリールは、

（ｒ１）ハロゲン原子、

（ｒ２）C_{1-4}アルキル、または

（ｒ３）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｓ）C_{7-14}アラルキルオキシ、

（ｔ）５～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールオキシ

（ｕ）C_{6-10}アリールチオ（該アリールは、ハロゲン原子、またはC_{1-4}アルキルで置換されていてもよい。）、または

（ｖ）C_{6-10}アリールスルホニル（該アリールは、

（ｖ１）ハロゲン原子、

（ｖ２）C_{1-4}アルキル、または

（ｖ３）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）などが挙げられる。

[0131] 「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基」の好適な置換基としては、例えば

、

（ａ２）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ２）水酸基、

（ｃ２）C_{1-4}アルコキシ基（１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｄ２）C_{1-4}アルキルスルホニル基、または

（ｅ２）カルボキシル基が挙げられる。更に、好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、またはC_{1-4}アルコキシ基が挙げられる。

[0132] 「置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基」における置換基としては、前記（ａ）～（ｖ）、C_{6-10}アリール基、５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシル、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。）、およびオキソ基などが挙げられる。該基が、フェニルまたは窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって１個以上（例えば１～４個）含有する５員もしくは６員の環と縮環した基である場合には、フェニル等の環部は、後述する置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基に示す置換基で置換されていてもよい。

[0133] 「置換されていてもよいC_{6-10}アリール基」、「置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基」、「置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」および「置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基」における置換基としては、例えば

（ａ３）ハロゲン原子、

（ｂ３）水酸基、

（ｃ３）ニトロ基、

（ｄ３）シアノ基、

（ｅ３）複素環基、

（ｆ３）C_{3-7}シクロアルキル基（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｇ３）C_{3-7}シクロアルキルオキシ基（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｈ３）C_{1-4}アルキル基（該アルキル基は、

（ｈ３０１）１～３個のハロゲン原子、

（ｈ３０２）ヒドロキシ、

（ｈ３０３）C_{3-6}シクロアルキルオキシ、

（ｈ３０４）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

ヒドロキシで置換されていてもよい。）、

（ｈ３０５）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｈ３０６）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｈ３０７）C_{3-6}シクロアルキルスルホニル、

（ｈ３０８）C_{1-4}アルコキシカルボニル、

（ｈ３０９）C_{7-14}アラルキルオキシカルボニル、

（ｈ３１０）カルボキシル、

（ｈ３１１）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、または

（ｈ３１２）５員～７員の環状アミノカルボニル

などで置換されていてもよい。）、

（ｉ３）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシ基は、

（ｉ３１）１～３個のハロゲン原子、

（ｉ３２）ヒドロキシ、

（ｉ３３）C_{1-4}アルコキシ、

（ｉ３４）カルボキシル、

（ｉ３５）C_{1-4}アルコキシカルボニル、

（ｉ３６）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、

（ｉ３７）５員～７員の環状アミノカルボニル、または

（ｉ３８）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｊ３）C_{3-6}シクロアルキルスルホニル基、

（ｋ３）C_{1-4}アルキルカルボニル基（該アルキルは、

（ｋ３１）ヒドロキシ、

（ｋ３２）１～３個のハロゲン原子、

（ｋ３３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｋ３４）C_{3-6}シクロアルコキシ、または

（ｋ３５）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｌ３）C_{3-6}シクロアルキルカルボニル基（該シクロアルキルは、

（ｌ３１）ヒドロキシ、

（ｌ３２）１～３個のハロゲン原子、

（ｌ３３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｌ３４）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（ｌ３５）C_{1-4}アルキル、または

（ｌ３６）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｍ３）C_{1-4}アルコキシカルボニル基、

（ｎ３）C_{3-6}シクロアルコキシアルボニル基、

（ｏ３）カルボキシ基、

（ｐ３）アミノ基（該アミノは、

（ｐ３１）C_{1-6}アルキル、

（ｐ３２）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｐ３３）C_{1-4}アルキルカルボニル、

（ｐ３４）C_{3-6}シクロアルキルカルボニル、および

（ｐ３５）C_{1-6}アルキルスルホニル

からなる群から選択される同種または異種の１～２個の基で置換されていてもよい。ここに、（ｐ３１）および(ｐ３３)は、前記（ｋ３１）～（ｋ３５）からなる群から選択される基で更に置換されていてもよく、（ｐ３２）および（ｐ３４）は、前記（ｌ３１）～（ｌ３６）からなる群から選択される基で更に置換されていてもよい。）、

（ｑ３）５員～７員の環状アミノ基、

（ｒ３）アミノカルボニル基（該アミノは、前記（ｐ３１）～（ｐ３５）からなる群から選択される同種または異種の１～２個の基で置換されていてもよい。）、

（ｓ３）５員～７員の環状アミノカルボニル基、

（ｔ３）アミノスルホニル基（該アミノは、前記（ｐ３１）および（ｐ３２）からなる群から選択される同種または異種の１～２個の基で置換されていてもよい。）、

（ｕ３）５員～７員の環状アミノスルホニル基、

（ｖ３）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ｖ３１）ハロゲン原子、

（ｖ３２）C_{1-4}アルキル、または

（ｖ３３）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｗ３）５員～１０員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｘ３）C_{1-4}アルキルスルホニル基、または

（ｙ３）C_{3-6}シクロアルキルスルホニル基等が挙げられる。但し、「置換されていてもよいC_{6-10}アリール基」および「置換されていてもよい５員～１２員

の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」の置換基からは、前記（ｑ３）、（ｖ３）及び（ｗ３）は除かれる。

[0134] 「置換されていてもよいC_{6-10}アリール基」、「置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基」、「置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」および「置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基」の好適な置換基としては、例えば、

（ａ４）ハロゲン原子、

（ｂ４）シアノ基、

（ｃ４）ヒドロキシ基、

（ｄ４）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

１～３個のハロゲン原子、

カルボキシ、

C_{3-5}シクロアルキル、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{1-4}アルコキシカルボニル

で置換されていてもよい。）、

（ｅ４）５員もしくは６員の単環式ヘテロアリール基（該基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｆ４）５員～７員の環状アミノ基、

（ｇ４）C_{1-4}アルキルスルホニル基、

（ｈ４）C_{3-6}シクロアルキル基、

（ｉ４）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ基、

（ｊ４）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、

（ｋ４）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、

（ｌ４）C_{6-10}アリール（該アリールは、ハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｍ４）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

カルボキシ、

C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、

（ｎ４）C_{1-6}アルキルカルボニル基、

（ｏ４）カルボキシ基、および

（ｐ４）C_{1-4}アルコキシカルボニル基

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基である。但し、「置換されていてもよいC_{6-10}アリール基」および「置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」の好適な置換基からは、前記（ｅ４）、（ｆ４）および（Ｉ４）は除かれる。

[0135] 更に好ましい置換基としては、例えば、

（ａ５）ハロゲン原子、

（ｂ５）シアノ基、

（ｃ５）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ５）C_{3-6}シクロアルキル基、

（ｅ５）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（ｆ５）C_{1-6}アルキルカルボニル基

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基である。

[0136] 尚、「C_{6-10}アリール基」および「C_{7-16}アラルキル基」のアリール部分が、縮環している場合には、該縮環部分は、「置換されていてもよい複素環基」の置換基または「置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基」の置換基で置換されていてもよい。

[0137] 「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよい複素環C_{1-6}アルキル基」における複素環の置換基としては、例えば、前記（ｄ）～（ｖ）からなる群から選択される基、C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子、またはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、C_{6-10}アリール基、５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（ここにおいて、C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、ハロゲン原子；シアノ；１～３個のハロゲン原子、C_{3-6}シクロアルキルまたはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよいC_{1-4}アルコキシ；C_{3-6}シクロアルキル；モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ；１～３個のハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、またはC_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよいC_{1-4}アルキル；およびC_{1-4}アルキルカルボニルからなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、またはオキソ基などが挙げられる。

[0138] 「置換されていてもよいアミノ基」とは、アミノ基、モノーもしくはジー置換されているアミノ基、および置換されていてもよい５員～７員の環状アミノ基を意味する。

[0139] 「モノーもしくはジー置換されているアミノ基」の置換基としては、

（ａ６）C_{1-4}アルキル、

（ｂ６）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｃ６）C_{1-4}アルキルカルボニル、

（ｄ６）C_{3-6}シクロアルキルカルボニル、

（ｅ６）アミノカルボニル、

（ｆ６）５員～７員の環状アミノカルボニル、

（ｇ６）C_{1-4}アルキルスルホニル、および

（ｈ６）C_{3-7}シクロアルキルスルホニル

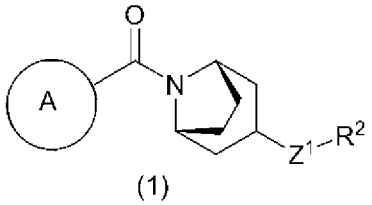
からなる群から選択される同種または異種の１～２個の基で置換されていてもよい。

[0140] 「置換されていてもよい５員～７員の環状アミノ基」における置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同じである。該基が、６員の芳香族炭化水素または５員もしくは６員の複素環と縮合環を形成している場合には、これら６員の芳香族炭化水素または５員もしくは６員の複素環は、前掲の「置換されていてもよいC_{6-10}アリール基」、「置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基」、「置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」、または「置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基」に示す置換基（例えば、（ａ４）～（ｐ４）等）で置換されていてもよい。

[0141] 「置換されていてもよいアミノカルボニル基」における「置換されていてもよいアミノ」は、前記「置換されていてもよいアミノ」と同義である。

[0142] 式（１）において、Ａおよびアザビシクロ［３．２．１］オクタンを横切る「R^{1a}」および「R^{1b}」は、各々の環において置換可能な位置で置換することを意味する。ｍおよびｎが０の場合は、R^{1a}およびR^{1b}が存在しないことを意味する。すなわち、例えば、下記：

[0143] [化26]



(1)

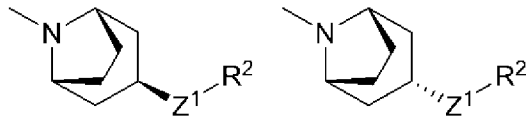
で表される化合物を意味する。

[0144] 本発明における好ましい態様について、更に説明する。

式（１）で表される化合物において、「ｍ」および「ｎ」は、共に０が好ましい。

[0145] 「Z^1」は、単結合、または酸素原子が好ましい。また、「Z^1」は下記立体配置：

[0146] [化27]



のいずれかが好ましい。

[0147] 「R^2」は、

（１）C_{1-6}アルキル基（該基は、

（ａ）C_{6-10}アリールオキシ（該アリールは、

ハロゲン原子、

C_{1-4}アルキル、または

C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（ｂ）C_{6-10}アリールチオ（該アリールは、

ハロゲン原子、または

C_{1-4}アルキルで置換されていてもよい。）、

（ｃ）C_{6-10}アリールスルホニル（該アリールは、

ハロゲン原子、

C_{1-4}アルキル、または

C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｆ）C_{7-14}アラルキルオキシ

で置換されていてもよい。）、

（２）C_{3-7}シクロアルキル基、

（３）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）ヒドロキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

カルボキシ、

C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｆ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｇ）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（ｈ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（ｉ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｊ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、

（ｋ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

カルボキシル、

C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（ｌ）C_{1-6}アルキルカルボニル、

（ｍ）カルボキシ、

（ｎ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｏ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（４）C_{7-16}アラルキル基（該基は、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{3-6}シクロアルキル、または

C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、および

（ｆ）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（５）複素環基（該環は、C_{6-10}アリール、または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、および

（ｇ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。）、

（６）複素環C_{1-6}アルキル基、

（７）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキルアルコキシ、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（ｇ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、および

（ｈ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、

（８）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基（該基は、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、または

（９）５員～７員の環状アミノ基が好ましい。

[0148] 「R^2」は、

（１）C_{1-6}アルキル基（該基は、C_{6-10}アリールオキシで置換されていてもよ

い。）、

（２）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｆ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、

（ｇ）C_{1-4}アルキルカルボニル、

（ｈ）カルボキシ、

（ｉ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｊ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（３）C_{7-16}アラルキル基（該基は、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、および

（ｆ）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（４）複素環基（該環は、

（ａ）C_{6-10}アリール、または

（ｂ）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、

ハロゲン原子、

C_{1-4}アルキル、および

C_{1-4}アルコキシ

からなる群から選択される基で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、

（５）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、および

（ｄ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{1-4}アルキルカルボニル、および

（ｆ）C_{3-6}シクロアルキル

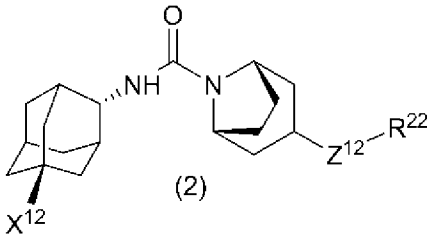
からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、または

（６）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基（該基は、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）がより好ましい。

[0149] 本発明には、式（１）で表される化合物の他に、下記式（２）～（４）で表される化合物も包含される。

[0150] （１）式（２）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0151] [化28]



(2)

[式中、X^{12}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

Z^{12}は、単結合、または酸素原子であり；

R^{22}は、C_{7-16}アラルキル基（該アラルキルのアリール部分は、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子、C_{3-6}シクロアルキルまたはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル、

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

（６）C_{1-4}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種基で置換されていてもよい。）である。]

[0152] 式（２）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩におけるR^{22}は、フェニル基または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該フェニルおよびヘテロアリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

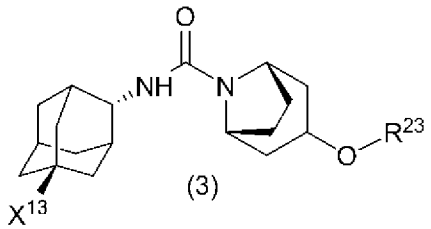
（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子、またはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、および

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

からなる群から選択される同種または異種基で置換されていてもよい。）が好ましい。

[0153] （２）式（３）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0154] [化29]



(3)

[式中、X^{13}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^{23}は、フェニル基または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該フェニルおよびヘテロアリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

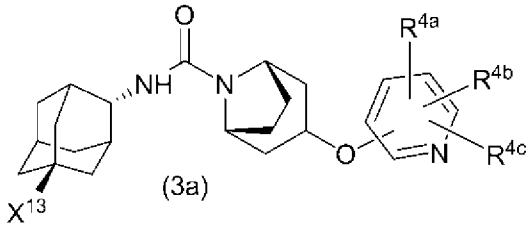
で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）である。]

[0155] （３）式（３ａ）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0156] [化30]



(3a)

[式中、X^{13}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^{4a}、R^{4b}およびR^{4c}は、各々独立して、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）シアノ、

（４）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、またはC_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（５）C_{3-6}シクロアルキル、

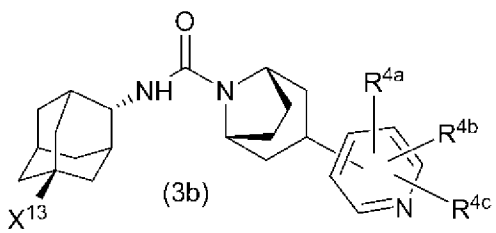
（６）C_{3-6}シクロアルキルオキシ、

（７）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、またはC_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、または

（８）C_{1-6}アルキルカルボニルである。]

[0157] （４）式（３ｂ）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0158] [化31]



(3b)

[式中、X^{13}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^{4a}、R^{4b}およびR^{4c}は、各々独立して、

（１）水素原子、

（２）ハロゲン原子、

（３）シアノ、

（４）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、またはC_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（５）C_{3-6}シクロアルキル、

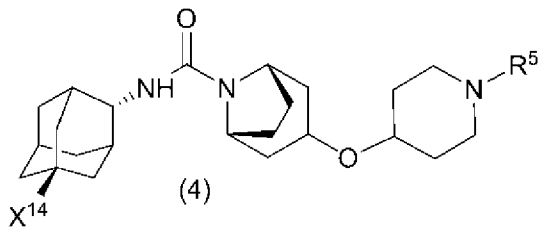
（６）C_{3-6}シクロアルキルオキシ、

（７）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ、またはC_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、または

（８）C_{1-6}アルキルカルボニルである。］

[0159] （５）式（４）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[0160] [化32]



(4)

［式中、X^{14}は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

R^5は、

（１）C_{6-10}アリール、または

（２）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（ここにおいて、該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{3-6}シクロアルキル、または

C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル、

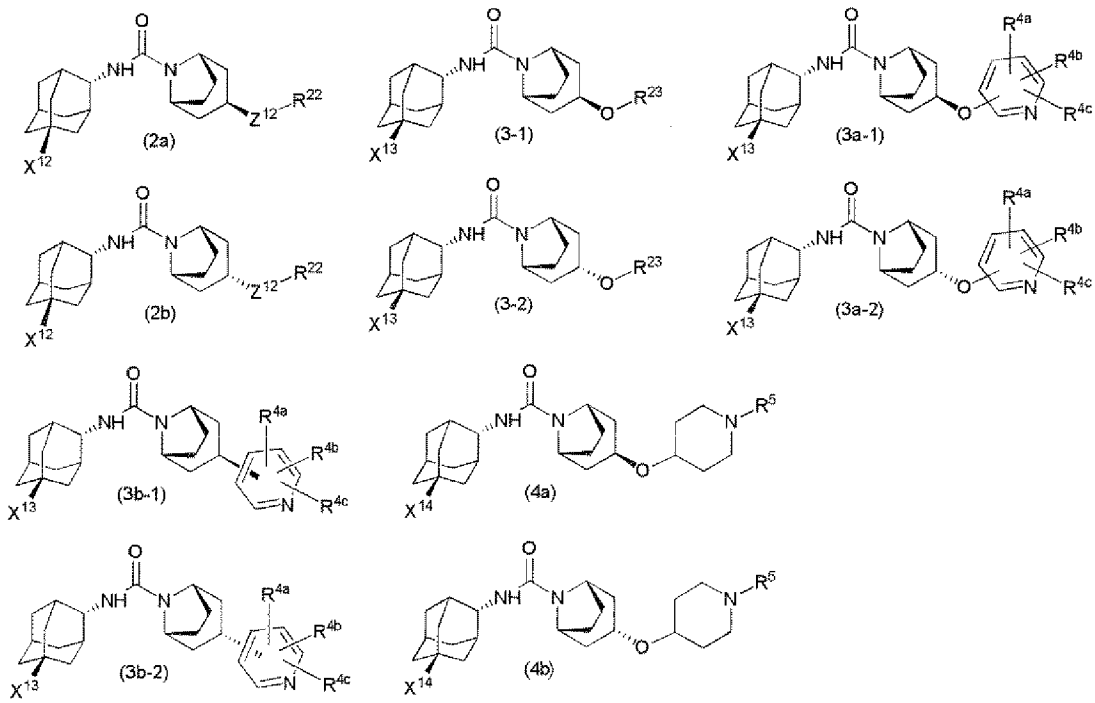
（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、および

（ｇ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。）である。]

[0161] 式（２）～式（４）で表される化合物の好ましい態様には、式（１）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩における項５および項６で表される立体配置を有する化合物も包含される。該化合物としては、下記：

[0162] [化33]



で表されるいずれかの化合物が挙げられる。

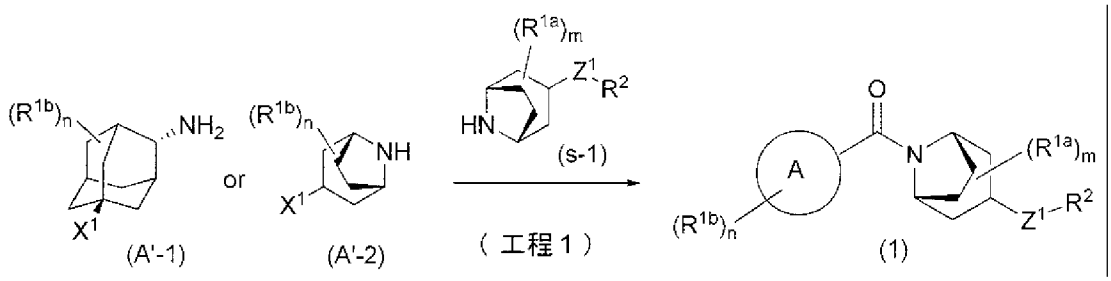
[0163] 式（１）で表される化合物の製造法について説明する。式（１）で表され

る化合物、またはその薬理学上許容される塩（以下、本発明化合物と称する場合もある。）は、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

[0164] 式（１）で表される本発明の化合物は、公知化合物から、以下に示す製造法１～２に示す方法、下記の製造法に類似の方法、又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができる。

[0165] 製造法１：化合物（１）の製造法

[0166] [化34]



（式中、Ａ、R^{1a}、R^{1b}、ｍ、ｎ、X^1、Z^1およびR^2は、前記項１記載のものと同義である。）

[0167] 化合物（１）は、式（Ａ’－１）または式（Ａ’－２）で表される化合物及び式（ｓ－１）で表される化合物を用いて、下記の方法に従って製造することができる。尚、式（Ａ’－１）または式（Ａ’－２）で表される化合物及び式（ｓ－１）で表される化合物は、塩として反応に用いてもよい。

[0168] 製造法１－１：

不活性溶媒中、通常－10℃から30℃で0.5時間から6時間、式（Ａ’－１）または式（Ａ’－２）で表される化合物と、例えば、1,1’-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、またはホスゲン等とを反応させる。続いて、通常－10℃から加熱還流下で0.5時間から8時間、式（ｓ－１）で表される化合物を反応させることで、化合物（１）を製造することができる。式（ｓ－１）で表される化合物と式（Ａ’－１）または式（Ａ’－２）で表される化合物の反応順序は前記の逆でもよい。

[0169] 製造法１－２：

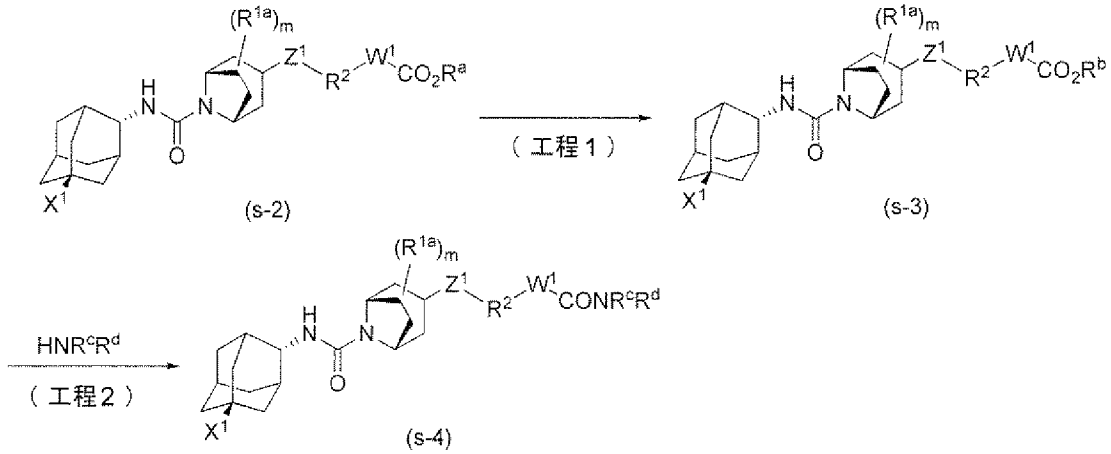
塩基存在下、不活性溶媒中の式（Ａ’－１）または式（Ａ’－２）で表される化合物と、パラニトロフェニルクロロフォルメート、トリクロロメチルクロロフォルメート（ジホスゲン）またはフェニルクロロフォルメートとを通常－10℃から加熱還流温度で反応させた後、式（ｓ－１）で表される化合物を加え、通常－10℃から加熱還流温度で反応させることで化合物（１）を製造することもできる。式（ｓ－１）で表される化合物と式（Ａ’－１）または式（Ａ’－２）で表される化合物の反応順序は前記の逆でもよい。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリンまたはN-メチルモルホリン（NMM）等の含窒素有機塩基類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。

[0170] 不活性溶媒としては、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、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、または1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の非プロトン性極性溶媒、これらの混合溶媒、またはこれらの溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

[0171] 製造法２：式（ｓ－４）で表される化合物の製造法

[0172]

[化35]



（式中、R^{1a}、ｍ、X^1およびZ^1は、前掲の項１と同じであり、R^2は、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アラルキル基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である（ここにおいて、$-W^1-CO_2R^a$、$-W^1-CO_2R^b$および$-W^1-CONR^cR^d$は、前記R^2における置換基であり、W^1は、単結合、C_{1-4}アルキレン、またはC_{1-4}アルコキシであり、R^aは、C_{1-4}アルキル、またはC_{7-14}アラルキルであり、R^bは、水素原子、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム等であり、R^cおよびR^dは同一または異なってC_{1-6}アルキル基であるか、あるいは$-NR^cR^d$は、５～７員の環状アミノである。）。）

[0173] 工程１：

本工程は、製造法１と同様にして製造された式（ｓ－２）の化合物のエステル基の脱保護により、式（ｓ－３）のカルボン酸化合物誘導体へと導く工程である。

本工程を実施するには、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）、グリーン著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ Ｉｎｃ．）（１

９８１年）に記載されている方法が挙げられる。

具体的には、例えば以下のような方法で実施される。

（Ａ）R^aがC_{1-4}アルキル基の場合、アルカリ加水分解、または酸加水分解によってカルボン酸化合物誘導体（ｓ－３）へと導くことができる。すなわち、例えば、アルカリ加水分解の場合、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物の存在下、水とともに、例えばメタノール、エタノール、２－プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒の共存または非共存下において、通常、室温から加熱還流の温度範囲で、0.5時間から48時間反応させることにより、式（ｓ－３）の化合物を得ることができる。

（Ｂ）R^aがC_{7-14}アラルキル基の場合、例えば、パラジウム／カーボン、水酸化パラジウム、ニッケル等の金属触媒の存在下、必要ならばギ酸アンモニウム等を添加して、水素ガス雰囲気下で反応させることにより、式（ｓ－３）の化合物へと導くことができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、酢酸等の有機酸またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0174] 工程２：

化合物（ｓ－３）のカルボキシ基を活性化した後、アミンＨＮR^cR^dまたはその塩と反応させて化合物（ｓ－４）を製造する工程である。

カルボキシ基の活性化方法としては、例えばカルボキシ基を酸無水物、混合酸無水物、酸ハロゲン化物、活性エステルもしくは酸アジドに変換する方法または縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

酸ハロゲン化物法を用いる場合、化合物（ｓ－３）と、例えばオキサリルクロリド、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化試薬を反応させて酸ハロゲン化物を調製した後、塩基の存在下でアミンＨＮＲ^{c}Ｒ^{d}またはその塩と反応させ、化合物（ｓ－４）を得ることができる。ここで、塩基としては特に限定はないが、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ［4.3.0］ノナ-5-エン（DBN）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］ウンデカ-7-エン（DBU）、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリンまたはN-メチルモルホリン（NMM）等の有機塩基類、または炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類などが挙げられる。溶媒は、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、水、またはこれらの混合物等が挙げられる。反応温度は、-80℃から加熱還流下で行われ、通常-20℃から氷冷温度である。反応時間は、10分間から48時間である。

[0175] 混合酸無水物法を用いる場合、化合物（ｓ－３）を、塩基の存在下、酸ハロゲン化物と反応させることによって混合酸無水物とした後、アミンＨＮＲ^{c}Ｒ^{d}またはその塩と反応させ、化合物（ｓ－４）に導くことができる。酸ハロゲン化物としては、例えば、メトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリド、イソプロピルオキシカルボニルクロリド、イソブチルオキシカルボニルクロリド、パラニトロフェノキシカルボニルクロリドまたはｔ－ブチルカルボニルクロリドなどが挙げられる。塩基としては特に限定はないが、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ［4.3.0］ノナ-5-エン（DBN）、1,4-ジアザビシ

クロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］ウンデカ-7-エン（DBU）、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリンまたはN-メチルモルホリン（NMM）等の有機塩基類、または炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等の無機塩基類などが挙げられる。溶媒は本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、水、またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は、-80℃から加熱還流下で行われ、通常-20℃から氷冷温度である。反応時間は、30分間から48時間である。

[0176] 縮合剤により化合物（ｓ－３）とアミンＨＮＲ^{c}Ｒ^{d}またはその塩を、塩基存在下または非存在下に反応させ、化合物（ｓ－４）を製造することもできる。ここで縮合剤としては、実験化学講座（日本化学会編、丸善）22巻に表記されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類；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、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類；2,2’-ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィンのようなホスフィンとの組合せ；N,N’-ビス（2-オキソ-３-オキサゾリジニル）ホスフィニッククロリド等のリンハライド類；アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィンの組合せ；2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド等の2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類；1,1’-カルボニルジイミダゾール；ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）；ジエチルホスホリルシアニド（DEPC）；ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）；カルボニルジイミダゾール（CDI）；1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）；O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テ

トラメチル-ウロニウム テトラヒドロボレイト（TBTU）；O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト（HBTU）；(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート等が挙げられる。溶媒は、特に限定されず、本工程の反応条件で反応しない溶媒であれば使用できる。具体的には酸ハロゲン化物法を用いる場合と同じ溶媒か、あるいは、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、水、またはそれらの混合溶媒が用いられる。塩基としては特に限定はないが、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ［4.3.0］ノナ-5-エン（DBN）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］ウンデカ-7-エン（DBU）、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリンまたはN-メチルモルホリン（NMM）等の有機塩基類が挙げられる。反応は、通常-10℃から加熱還流下で行われる。反応時間は、主に反応温度、使用される原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常0.5時間から48時間である。

[0177] 上記において説明した製造法において、反応点以外の何れかの官能基は、説明した反応条件下で変化するか、または説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応点以外を保護して反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えば前述のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス等に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としては、例えば、エトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、アセチル、またはベンジル等を、また水酸基の保護基としては、例えば、トリ低級アルキルシリル、アセチル、またはベンジル等を挙げることができる。

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス参照）、あるいはそれらに準じた方法により行うことができる。

また、上記製造方法における、中間体、または最終生成物は、その官能基を適宜変換することによって、本発明に含まれる別の化合物へ導くこともできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ）、Ｒ．Ｃ．ラロック（Ｌａｒｏｃｋ）著（１９８９年）等参照）によって行うことができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。また、中間体については、特に精製することなく次の反応に用いることも可能である。

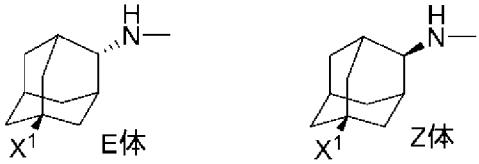
また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

本発明の化合物が、光学異性体、立体異性体、ケトエノール体のような互変異性体、および／または幾何異性体を有する場合、本発明は、これらを含め全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

上記製造法における出発原料および中間体は、公知化合物であるか、公知化合物から公知の方法により合成することができる。

[0178] 本発明化合物において、アダマンタン上の２つの置換基の立体配置は、下記のようにＺ体又はＥ体の相対配置を定義する。（参考文献；C. D. Jones, M. Kaselj, etal. J. Org. Chem. 63:2758-2760, 1998）

[0179] [化36]



[0180] 本発明には、式（１）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理学上許容される塩が含まれる。また、この水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、あらゆる態様の結晶形のもの

も包含している。

[0181] 本明細書における「式（１）の化合物のプロドラッグ」なる用語は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式（１）の化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式（１）の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解を起こして化合物（１）の化合物に変化する化合物のことを意味する。

[0182] 「薬理学上許容される塩」としては、例えば、カリウム塩またはナトリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、Ｎ－メチルグルカミン（メグルミン）等の水溶性アミン付加塩、または有機アミンの低級アルカノールアンモニウム塩、および例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、またはパモエート［１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート）］との塩等が挙げられる。

[0183] 本発明化合物の塩を取得したいとき、本発明化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、本発明化合物およびその薬理学上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。さらに、本発明は、本発明化合物のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

[0184] 本発明化合物は、II型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、低HDL症、高LDL症、脂質代謝異常症、高脂血症、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、高血圧、動脈硬化症、脳動脈硬化症、血管狭窄、ア

テローム性動脈硬化、肥満、骨粗しょう症、免疫障害、メタボリックシンドローム、心血管疾患、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）、NAFLD（非アルコール性脂肪肝）、緑内障、網膜症、痴呆症、認知障害、うつ、不安、躁うつ、神経変性疾患、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、Pick病、Creutzfeldt-Jakob病、Kraepelin病、Parkinson病、Huntington舞踏病、Hallervorden-Spats病、脊髄小脳変性症、進行性ミオクロヌスてんかん、進行性核上麻痺、粘性水腫、副甲状腺疾患、Wilson病、肝疾患、低血糖症、癌の遠隔症候、尿毒症、慢性脳循環不全症、脳出血、脳梗塞、脳塞栓、くも膜下出血、慢性硬膜下出血、仮性球麻痺、大動脈弓症候群、Binswanger病、動静脈奇形-閉塞性血栓性動脈炎、低酸素症、無酸素症、正常圧水頭症、Wernicke-Korsakoff症候群、ペラグラ、Marchiafava-Bignami病、ビタミンB12欠乏症、脳腫瘍、開放性及び閉鎖性頭部外傷、バンチ一症候群、熱発作、感染症、細菌性髄膜炎、真菌性髄膜炎、脳炎、進行性多巣性白質脳症、Behcet症候群、Kuru、梅毒、多発性硬化症、筋ジストロフィー症、Whipple病、収容所症候群、播種性紅斑性狼瘡、心停止、エイズ脳症、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、慢性アルコール中毒を伴う認知症；金属、有機化合物、一酸化炭素、毒物もしくは薬物による障害；行動心理学的症候が随伴する症状または周辺症状として伴う認知障害、うつ病性障害、双極性障害、大うつ病性障害、気分変調性障害、季節的情動障害、不安障害、恐怖症、パニック障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、社会的恐怖症、回避的人格異常、心身症、他の疾患（統合失調症、認知症など）に伴ううつ症状または不安症状、神経性食欲不良、摂食行動の障害、睡眠障害、統合失調症、薬物依存症、群発性頭痛、片頭痛、慢性発作片頭痛、血管障害に関係した頭痛、パーキンソン病の痴呆、抑うつ、不安、神経弛緩薬誘導パーキンソン症候群および晩発性ジスキネジーを含むパーキンソン病などの疾患を予防および／または治療することができる治療薬として有用である。

[0185] 本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的また

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

[0186] 本発明化合物を投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して、１日当たり、下限として、０．０１ｍｇ（好ましくは１ｍｇ）、上限として、５０００ｍｇ（好ましくは５００ｍｇ）を、１回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して、１日当たり、下限として、０．０１ｍｇ（好ましくは０．１ｍｇ）、上限として、１０００ｍｇ（好ましくは３０ｍｇ）を、１回または数回に分けて、症状に応じて投与することにより効果が期待される。

[0187] 本発明化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１～１００重量部用いればよい。

[0188] なお、糖尿病治療剤としてはインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から

抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、ＧＩ－２６２５７０、ＪＴＴ－５０１、ＭＣＣ－５５５、ＹＭ－４４０、ＫＲＰ－２９７、ＣＳ－０１１等）、α－グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン等）、インスリン分泌促進剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等のスルホニルウレア剤；レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼ-IV（DPP-IV）阻害剤（例、シタグリプチンまたはそのリン酸塩、ビルダグリプチン、アログリプチンまたはその安息香酸塩、デナグリプチンまたはそのトシル酸塩等）、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１アナログ（エキセナタイド、リラグルタイド、ＳＵＮ－Ｅ７００１、ＡＶＥ０１０、ＢＩＭ－５１０７７、ＣＪＣ１１３１等）、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、β３アゴニスト（例、ＧＷ－４２７３５３Ｂ、Ｎ－５９８４等）が挙げられる。

[0189] 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポレスタット、ミナレスタット、フィダレスタット、ラニレスタット、ＳＫ－８６０、ＣＴ－１１２等）、神経栄養因子（例、ＮＧＦ、ＮＴ－３、ＢＤＮＦ等）、ＰＫＣ阻害剤（例、ＬＹ－３３３５３１等）、ＡＧＥ阻害剤（例、ＡＬＴ９４６、ピマゲジン、ピラトキサチン、Ｎ－フェナシルチアゾリウム　ブロマイド（ＡＬＴ７６６）等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）が挙げられる。抗高脂血症剤としては、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらのナトリウム塩等）、スクアレン合成酵素阻害剤、ＡＣＡＴ阻害剤等が挙げ

られる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、オルメサルタン　メドキソミル、カンデサルタン　シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等）等が挙げられる。

[0190] 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、ＳＲ－１４１７１６Ａ等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、ＣＮＴＦ（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、ＦＰＬ－１５８４９等）等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0191] 併用薬剤は、好ましくはＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１アナログ、α－グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤、インスリン抵抗性改善剤、DPP-IV阻害剤などである。上記併用薬剤は、２種以上を適宜の割合で組み合せて用いてもよい。

本発明化合物が、併用薬剤と組み合せて使用される場合には、これらの薬

剤の使用量は、薬剤の副作用を考えて安全な範囲内で低減できる。例えば、ビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高脂血症剤、降圧剤などの投与量もまた低減でき、その結果これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は効果的に防止できる。

[0192] また、本発明化合物またはその薬理学上許容される塩は、その作用の増強を目的として、抗うつ薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、睡眠導入剤、ドパミン受容体作動薬、パーキンソン病治療薬、抗癲癇薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、ホルモン製剤、偏頭痛治療薬、アドレナリンβ受容体拮抗薬、気分障害治療薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ＮＭＤＡ受容体拮抗薬、ＣＯＸ-2阻害薬、ＰＰＡＲγ作動薬、ＬＴＢ4拮抗薬、ムスカリンM1受容体作動薬、ＡＭＰＡ受容体拮抗薬、ニコチン受容体作動薬、5-ＨＴ4受容体作動薬、5-ＨＴ6受容体拮抗薬、ＰＤＥ4阻害薬、Ａβ凝集阻害薬、ＢＡＣＥ阻害薬、γセクレターゼ阻害薬あるいはモジュレーター、ＧＳＫ-3β阻害薬、ＮＧＦ受容体作動薬、Ａβ抗体、ヒト免疫グロブリン、Ａβワクチン、神経保護薬、Ｄｉｍｅｂｏｎなどの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることもできる。

[0193] 本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１～１００重量部用いればよい。また、その副作用抑制を目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることができる。

実施例

[0194] 以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説

明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもＩＵＰＡＣ命名法に従うものではない。

[0195] 実施例および参考例において以下の略語を使用することがある。

THF：テトラヒドロフラン

$NaBH(OAc)_3$：トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

$(Boc)_2O$：ジーｔｅｒｔーブチルジカーボネート

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DIAD：ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

Me：メチル基

Et：エチル基

Bu：ブチル基

Ph：フェニル基

Bn：ベンジル基

Ms：メチルスルホニル基

Ac：アセチル基

Boc：tert-ブトキシカルボニル基

CbzまたはZ：ベンジルオキシカルボニル基

Tf：トリフルオロメタンスルホニル基

Ｎ:規定（例として２N HClは２規定塩酸を示す。）

Ｍ：モル濃度（mol/L）（例として２Ｍメチルアミンは２mol/Lメチルアミン溶液を示す。）

atm：気圧

Pr：プロピル

i-：イソ

n-:ノルマル

ｔーまたはtert-：ターシャリー

MeOH：メタノール

MeCN：アセトニトリル

NMP：Ｎ－メチルピロリジノン

TFA：トリフルオロ酢酸

DBU：１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデカ－７－エン

MPa：メガパスカル

ｔR：保持時間

Obs [M+1] ：観測されたプロトン化分子

NaOH：水酸化ナトリウム

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド

dba：ジベンジリデンアセトン

[0196] 化合物同定のLC/MS分析条件は以下の通りである。

測定法SA1：

検出機器: API 150EX LC/MS mass spectrometer (applied Biosystems社)

HPLC: APIシリーズ用Agilent 1100

カラム: YMC CombiSA3reen ODS-A(S-5μm, 12nm, 4.6x50mm)

溶媒: A液：0.05%TFA/H_2O, B液：0.035%TFA/MeCN

グラジエント条件: 0.0-1.0 min A 75%, 1.0-4.7 min Linear gradient from A 75% to 1%, 4.7-5.7 min A 1%, 5.7-6.1 min Linear gradient from A 1% to 75%, 6.1-7.1 min Linear gradient from A 75% to 100%, 7.1-7.2 min A 100%

流速: 3.5 mL/min

UV: 220nm

[0197] 測定法SA2：

検出機器: API 150EX LC/MS mass spectrometer (applied Biosystems社)

HPLC: APIシリーズ用Agilent 1100

カラム: YMC CombiSA3reen ODS-A(S-5μm, 12nm, 4.6x50mm)

溶媒: A液：0.05%TFA/H_2O, B液：0.035%TFA/MeCN

グラジエント条件: 0.0-1.0 min A 60%, 1.0-4.7 min Linear gradient from

A 60% to 1%, 4.7-5.7 min A 1%, 5.7-6.1 min Linear gradient from A 1% to 60%, 6.1-7.1 min Linear gradient from A 60% to 100%, 7.1-7.2 min A 100%

流速: 3.5 mL/min

UV: 220nm

[0198] 測定法SA3:

検出機器: ACQUITY SQ deteceter (Waters社)

HPLC: ACQUITY SQ deteceter (Waters社)

カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18(1.7um, 2.1mm X 50mm)

溶媒: A液 : 0.05%HCO_2H/H_2O, B液 : 0.05%HCO_2H/MeOH

グラジエント条件: 0.0-1.3 min Linear gradient from A 75% to 1%

流速: 0.75 mL/min

UV: 220nm

[0199] 測定法SA4:

検出機器: LCMS-2010EV <Shimadzu社>

カラム: Weltch Xtimate C18(2.1um, 30mm X 3um)

溶媒: A液 : 0.05%TFA/H_2O, B液 : 0.05%TFA/MeCN

グラジエント条件: 0.0-2.25 min Linear gradient from A 90% to 20%

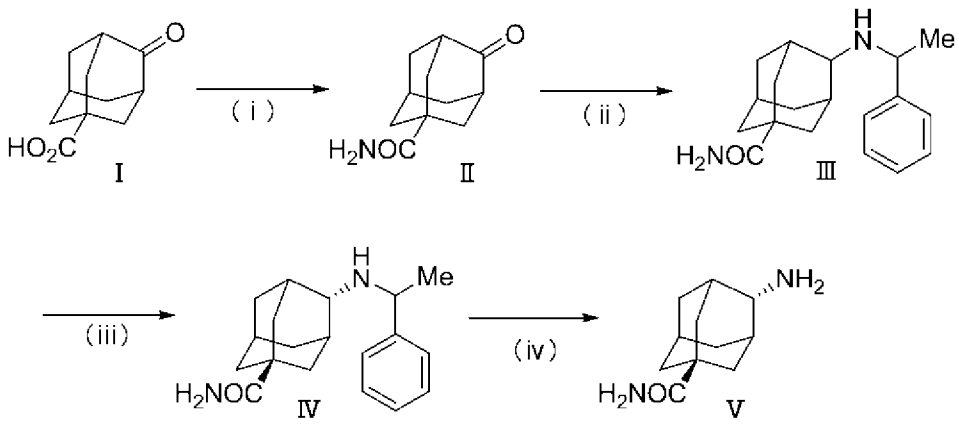
流速: 0.8 mL/min

UV: 220nm

[0200] 参考例１ : (E)-4-アミノ-1-アダマンタンカルボキサミド

[0201]

[化37]



[0202] 工程(i):

室温の1,1'-カルボニルジイミダゾール（70g）とTHF（170mL）の混合物に対して、化合物I（70ｇ）のTHF（250mL）の混合液を滴下した。滴下終了後、50℃で3時間撹拌した。放冷した反応液を氷冷したアンモニア水(200mL)に滴下した。室温で30分間撹拌後、反応混合物を減圧濃縮した。氷冷した残渣に濃塩酸（80mL）を加え、pH1～2とした。氷冷下、15-20分間撹拌後、固体をろ取し、１Ｎ塩酸（50mL）で洗浄し、減圧乾燥した。ろ液に塩化ナトリウムを加えて飽和溶液として、クロロホルム（250ｍＬで５回）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、濃縮、乾燥し、固体を得た。ろ取した固体とあわせて、化合物II（133.4ｇ）を得た。

[0203] 工程(ii):

氷冷した化合物II（60 g)とジクロロメタン（1500ml）の混合物に(S)-フェニルエチルアミン(39.4g)を加えた。10分間撹拌後、$NaBH(OAc)_3$（101g)を加え、室温まで昇温しながら終夜攪拌した。氷冷した反応混合物に水(150mL)と2N NaOH(300mL)を加え、pH 9-10程度に調整した。この混合液をセライトろ過し、ケーキをクロロホルム(200mL)で洗浄した。ろ液をクロロホルムで分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮し、化合物III（133g、E/Z＝約2.6/1）を得た。

[0204] 工程(iii):

工程(ii)のようにして得られた化合物III（1311ｇ）をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール＝100/1から10/1）で精製し、化合物IV（618ｇ）を得た。

[0205] 工程(iv)：

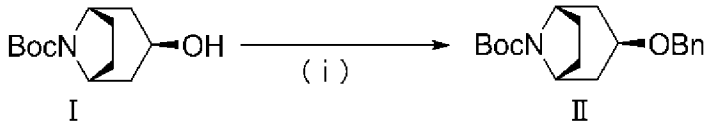
化合物IV（618ｇ）、10%パラジウム-カーボン（122g、50%ウェット）、メタノール（15L）を水素雰囲気下（4-5kg/cm^2）、室温で74時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、ケーキをメタノールで洗浄した（10L、2回）。ろ液を濃縮し、固体として表題化合物V（371.8ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ1.27 (m, 2H), 1.65-1.85(m, 9H), 1.99(m, 2H), 2.70(br, 2H), 2.82(brs, 1H), 6.66(brs, 1H), 6.93(brs, 1H)

[0206] 参考例２：

tert-ブチル (3-endo)-3-(ベンジルオキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0207] [化38]



I II

工程(i)：

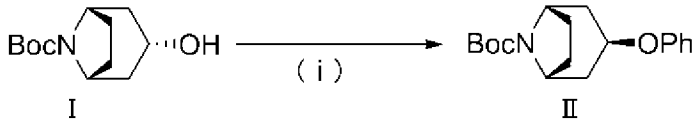
化合物I（４．２３ｇ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解させ、ベンジルブロミド（３．３２ｍＬ）、水素化ナトリウム（１．６２ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、表題化合物II（４．９８ ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.47 (s, 9H), 1.93-2.05 (m, 6H), 2.13-2.19 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.49-4.50 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 4H)

[0208] 参考例３：

tert-ブチル (3-endo)-3-フェノキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0209] [化39]



I II

[0210] 工程(i):

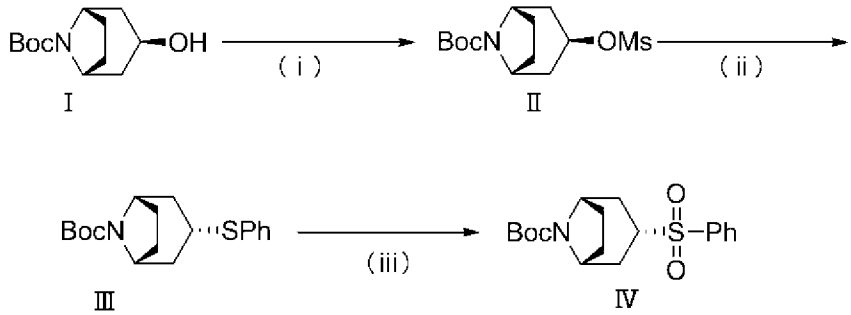
化合物I（４９０．６ｍｇ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＡＤ（０．６６ｍＬ）、トリフェニルホスフィン（８６９ ｍｇ）、フェノール（３１２ ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製し、表題化合物II（４５１ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.96-2.16 (m, 7H), 2.33-2.35 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H)

[0211] 参考例４：

tert-ブチル (3-endo)-3-(フェニルスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0212] [化40]



I II III IV

[0213] 工程(i):

化合物I（１３．４ｇ）をジクロロメタン（６００ｍＬ）に溶解させ、塩化メタンスルホニル（５．６３ｍＬ）、トリエチルアミン（２０．３ ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希

釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物ＩＩ（１５．４ｇ）を得た。

[0214] 工程(ii)：

化合物II（１．２ｇ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解させ、ベンゼンチオール（０．４３ｍＬ）、水素化ナトリウム（１８３ ｍｇ）を加え、６０℃で４時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、化合物III（１．０９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.42 (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 3H), 1.83-1.95 (m, 5H), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.41-7.43 (m, 2H)

[0215] 工程(iii)：

化合物III（３６．７ｍｇ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解させ、メタクロロ過安息香酸（３９ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を重曹水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、表題化合物IV（３０ｍｇ）を得た。

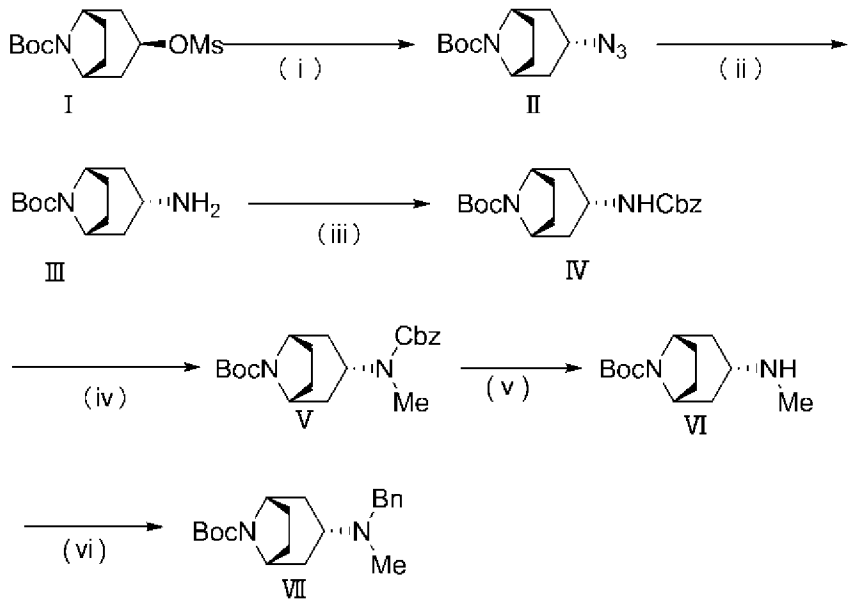
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.38 (m, 9H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.73-2.05 (m, 6H), 3.37-3.46 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 2H)

[0216] 参考例５：

tert-ブチル (3-exo)-3-[ベンジル(メチル)アミノ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0217]

[化41]



[0218] 工程(i):

化合物I（４８．２８ｇ）をＤＭＦ（５００ｍＬ）に溶解させ、アジ化ナトリウム（１５．４ｇ）を加え、５５℃で終夜攪拌した。反応混合物を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、粗体として化合物II（３０ｇ）を得た。

[0219] 工程(ii):

化合物II（３０ｇ）をメタノール（３００ｍＬ）に溶解させ、10%ーパラジウム／炭素（３ｇ、50%ウェット）を加え、水素雰囲気下（１atm）、終夜撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮し、粗体として化合物III（３０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 1.48-1.64 (m, 5H), 1.85-1.96 (m, 4H), 4.22-4.29 (m, 2H)

[0220] 工程(iii):

化合物III（１０ｇ）をクロロホルム／水（容積比１：１、１００ｍＬ）に溶解させ、炭酸水素ナトリウム（５．６ｇ）、ベンジルクロロホルメート（７．１７ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し

た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、化合物IV（６．７１ｇ）を得た。

[0221] 工程(iv)：

化合物IV（６．７１ｇ）をＤＭＦ（６０ｍＬ）に溶解させ、ヨウ化メチル（１．４ｍＬ）、水素化ナトリウム（９７３ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、化合物Ｖ（６．００ｇ）を得た。

[0222] 工程(v)：

化合物V（１．０９ｇ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解させ、10%－パラジウム／炭素（３００ｍｇ、５０%ウェット）を加え、水素雰囲気下（１atm）、終夜撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮し、粗体として化合物VI（９００ｍｇ）を得た。

[0223] 工程(vi)：

化合物VI（５０４ｍｇ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解させ、ベンズアルデヒド（０．３２ｍＬ）、酢酸（１０μＬ）加え、１時間撹拌した。氷冷した混合液に、$NaBH(OAc)_3$（６６４ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、表題化合物VII（４０３ｍｇ）を得た。

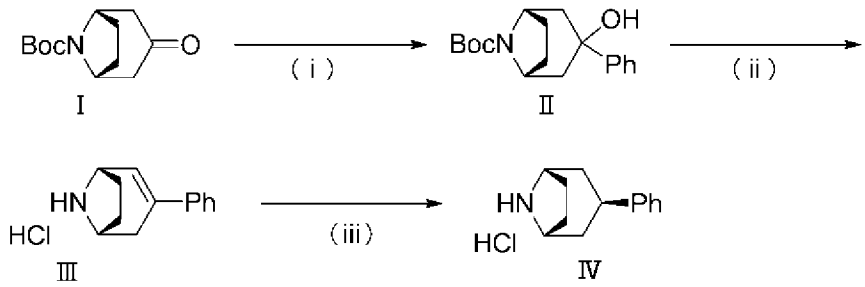
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.72-1.73 (m, 4H), 1.92-1.95 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.22-4.32 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 5H)

[0224] 参考例６：

(3-endo)-3-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン　塩酸塩

[0225]

[化42]



I II III IV

工程(i):

化合物I（２．８ｇ）をＴＨＦ（２００ｍＬ）に溶解させ、－７８℃下、フェニルリチウム（２３ｍＬ、１．１５Ｍ　シクロヘキサン－ジエチルエーテル溶液）を加えたのち、室温に昇温しながら、終夜撹拌した。反応混合物を水および１Ｎ塩酸で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、化合物II（２．５２ｇ）を得た。

工程(ii):

化合物II（２．５２ｇ）を４Ｎ塩酸／ジオキサンに溶解させ、終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、粗体として化合物III（２．６ｇ）を得た。

工程(iii):

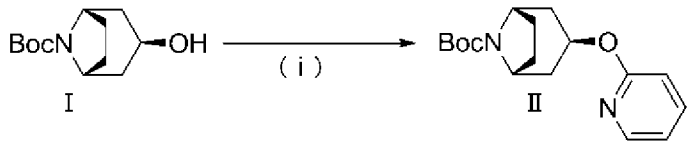
化合物III（２．６ｇ）をメタノール（１００ｍＬ）に溶解させ、10%－パラジウム／炭素（５００ｍｇ、50%ウェット）を加え、水素雰囲気下（4atm）で終夜攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物IV（２．５１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.77-1.98 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.43-2.52 (m, 1H), 3.31-3.48 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 10.41-10.6 (m,1H)

[0226] 参考例７：

tert-ブチル　(3-endo)-3-(2-ピリジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0227] [化43]



[0228] 工程(i)：

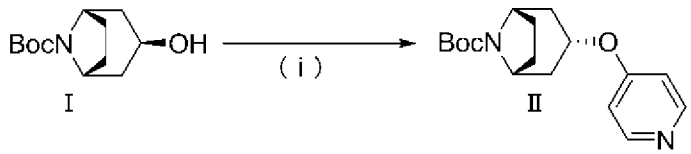
化合物I（６０６．６ｍｇ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、２－クロロピリジン（０．４ｍＬ）、水素化ナトリウム（１７８ｍｇ）を加え、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、表題化合物II（４５６．８ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.90-1.97 (m, 4H), 2.02-2.20 (m, 4H), 4.09-4.25 (m, 2H), 5.34-5.37 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H)

[0229] 参考例８：

tert-ブチル (3-exo)-3-(4-ピリジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0230] [化44]



[0231] 工程(i)：

化合物I（４５３ｍｇ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＡＤ（０．６１ｍＬ）、トリフェニルホスフィン（８０２ ｍｇ）、４－ヒドロキシピリジン（２９１ ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製し

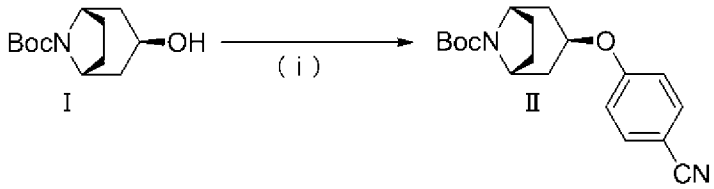
、表題化合物II（４３．４ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.22 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.68-1.70 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 4.25-4.33 (m, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.74-6.75 (m, 2H), 8.36-8.38 (m, 2H)

[0232] 参考例９：

tert-ブチル (3-endo)-3-(4-シアノフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0233] [化45]



[0234] 工程(i)：

化合物I（２．０３ｇ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解させ、カリウム tert-ブトキシド（1.2ｇ）、４－シアノフルオロベンゼン（１．３ｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈後、１Ｎ塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物II（２．９６ｇ）を得た。

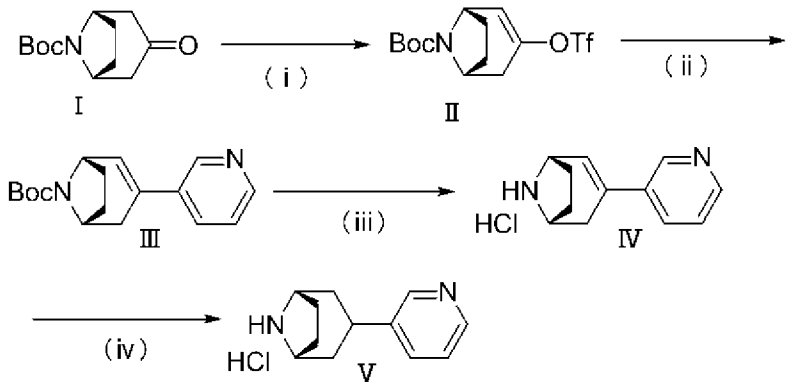
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.47 (s, 9H), 1.91 (s, 1H), 1.95-1.99(m,3H), 2.04-2.07 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 4.67-4.69 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8Hz, 2H)

[0235] 参考例１０：

3-(3-ピリジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩

[0236]

[化46]



[0237] 工程(i):

化合物I（２．０２ｇ）をＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解させ、－78℃下、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１１ｍＬ、１．０２Ｍヘキサン溶液）を加えたのち、1時間撹拌した。N-フェニル（ビストリフルオロメタンスルホンイミド）（3.84ｇ）を加え、室温に昇温しながら終夜撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、粗体として化合物II（７．０ｇ）を得た。

[0238] 工程(ii):

工程(i)で得られた化合物II（1.22ｇ）をエチレングリコール／水（２０ｍＬ、容積比１：１）に溶解させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（２００ｍｇ）、３－ピリジルボロン酸（２５１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７２３ｍｇ）を加え、加熱還流下、３時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、化合物III（３３２．７ｍｇ）を得た。

[0239] 工程(iii):

化合物III（２５２ｍｇ）に４Ｎ塩酸／ジオキサン（２０ｍＬ）を加えて、終夜撹拌した。反応混合物を、減圧濃縮し、粗体として化合物IV（２４６ｍｇ）を得た。

[0240] 工程(iv):

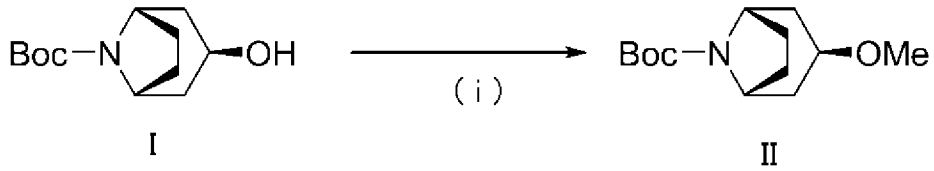
化合物IV（246ｍｇ）をメタノール（４ｍＬ）に溶解させ、10%-パラジウム／炭素（２０ｍｇ、50%ウェット）を加え、水素雰囲気下（１atm）で終夜攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物V（２３０ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ2.03－2.10 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.17-2.18 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 4H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.49-4.52 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.76-8.83 (m, 2H), 9.02 (s, 1H)

[0241] 参考例１１：

tert-ブチル-(3-endo)-3-メトキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0242] [化47]



I II

[0243] 工程(i):

氷冷した化合物I（４．０ｇ）のジメチルホルムアミド（８８mL）溶液に、水素化ナトリウム（１．２５ｇ）を加え、続けてヨウ化メタン（２．２mL）を滴下した。滴下終了後、室温で６時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０から７５／２５）で精製し、表題化合物II（３．８ｇ）を得た。

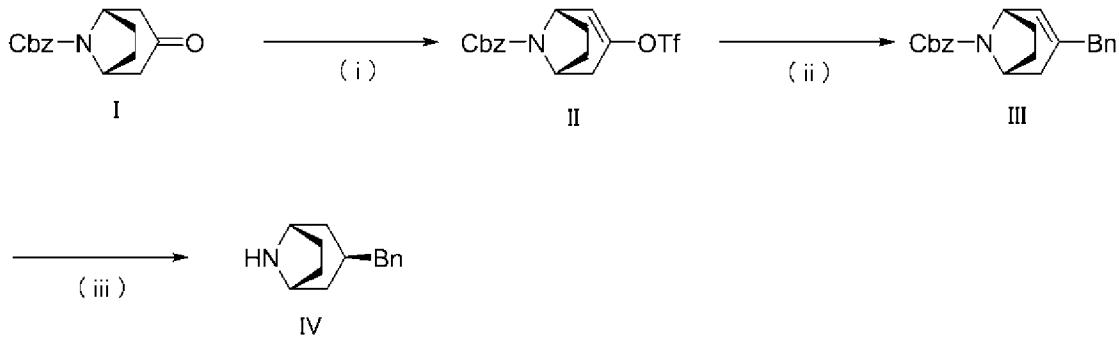
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.41(s,9H), 1.78-2.00(m,8H), 3.23(s,3H), 3.43(s,1H), 4.06-4.12(m,2H)

[0244] 参考例１２：

(3-endo)-3-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

[0245]

[化48]



[0246] 工程(i):

−70℃の化合物I（５００ｍｇ）のＴＨＦ（１９mL）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１Mトルエン溶液、２．１mL）を滴下した。３０分間攪拌後、Ｎ−フェニルトリフルオロスルフォンイミド（８３０ｍｇ）を加え、室温に昇温しながら終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水した。減圧濃縮し、化合物IIの粗精製物（１．４６ｇ）を得た。

[0247] 工程(ii):

工程(i)で得られた化合物II（1.46ｇ）のＴＨＦ（１３mL）溶液にベンジルジンクブロミド（0.5M THF溶液、７．７ｍＬ）とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（400ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０から７５／２５）で精製し、化合物III（４０６ｍｇ）を得た。

[0248] 工程(iii):

化合物III（４０６ｍｇ）と10%−パラジウム/炭素（２６０ｍｇ、５０%ウェット）のＴＨＦ（１２mL）混合溶液を水素雰囲気下（1atm）で終夜攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮することで表題化合物IV（４１ｍｇ）を得た。

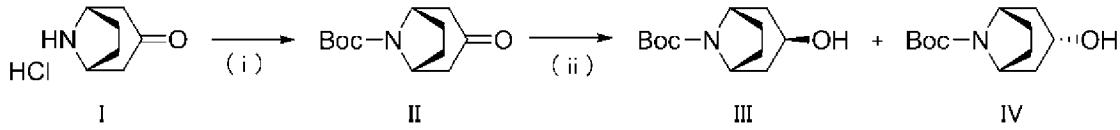
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.31-1.34(m,2H), 1.78-2.04(m,7H), 2.51(m,1H), 2.68(d,J=8.8Hz,2H), 3.47(m,2H), 7.11-7.17(m,3H), 7.23-7.27(m,2H)

[0249] 参考例１３：

tert-ブチル (3-endo)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（化合物III）

tert-ブチル (3-exo)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（化合物IV）

[0250] [化49]



I II III IV

[0251] 工程(i)：

氷冷したノルトロピノン塩酸塩(80.3g)、水酸化ナトリウム(40g)および水（400mL）の混合物に、$(Boc)_2O$（109g）のテトラヒドロフラン（240ml）溶液を滴下した。滴下終了後、室温に昇温しながら１時間撹拌し、得られた固体をろ取した。ろ液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣にヘキサンを加えて、得られた固体をろ取した。このように得られた固体をあわせて、乾燥し化合物II(60.3g)を得た。

[0252] 工程(ii)：

氷冷した、化合物II（3.0ｇ）、塩化カルシウム（1.78ｇ）およびメタノール（66mL）の混合物を30分間攪拌したのち、水素化ホウ素ナトリウムを小分けにして加えた。1時間攪拌後、反応混合物に水を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０から４０／６０）で精製し、表題化合物III（840mg）と表題化合物IV（2.0ｇ）を得た。

[0253] 化合物ＩＩＩ

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.43(s,9H), 1.53(m,1H), 1.66-1.69(m,2H), 1.89-2.15(m,6

H), 4.01-4.18(m,3H)

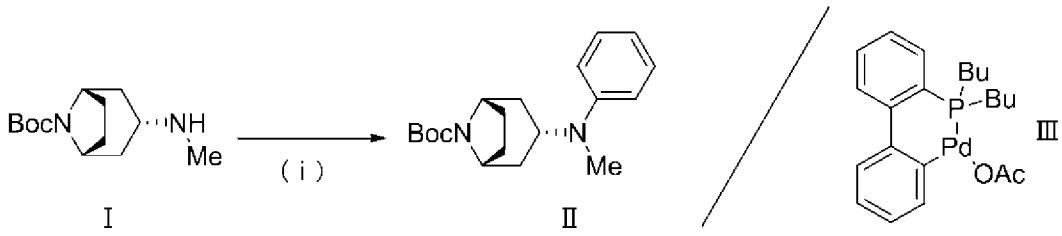
[0254] 化合物ＩＶ

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.45(s,9H), 1.52-1.61(m,5H), 1.91-2.1.96(m,4H), 4.04-4.12(m,1H), 4.21(m,2H)

[0255] 参考例１４：

tert-ブチル (3-exo)-3-[メチル(フェニル)アミノ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0256] [化50]



Ⅰ Ⅱ

工程(i)：

化合物Ⅰ（１５５ｍｇ；参考例５の化合物Ⅵ）をトルエン（１０ｍＬ）に溶解させ、ブロモベンゼン（０．１４ｍＬ）、ナトリウム t-ブトキシド（９３ｍｇ）、化合物Ⅲ（３０ｍｇ）を加え、９０℃で終夜攪拌した。反応後、セライトろ過し、減圧濃縮した。残渣を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製し、表題化合物Ⅱ（１７０ｍｇ）を得た。

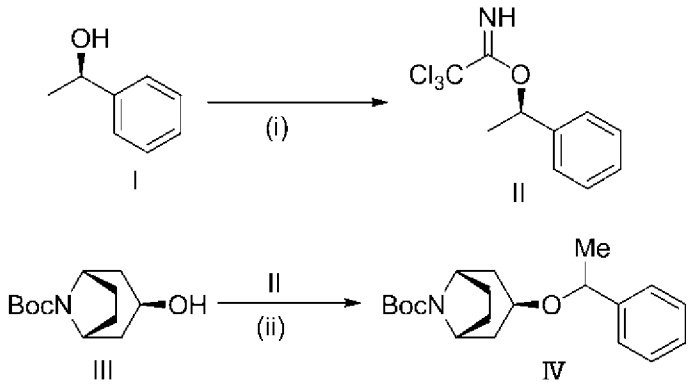
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.48 (s, 9H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.72-1.74 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 3H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H)

[0257] 参考例１５

tert-ブチル(1R,5S)-3-(1-フェノキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0258]

[化51]



[0259] 工程(i):

化合物I（２ｍＬ）とシクロヘキサン/ジクロロメタン（容積比４：１、５０ｍＬ）の混合物に、トリクロロアセトニトリル（２．５ｍＬ）およびＤＢＵ（２５μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製し、化合物II（１．０３ ｇ）を得た。

[0260] 工程(ii):

寒剤（氷と塩化ナトリウム混合物）で冷却した、化合物III（660 mg）とヘプタン（２０ ｍＬ）の混合物に、化合物II（1.16 g）およびHBF_4（25 mg）を加え、室温に昇温しながら終夜攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６ ／１）で精製し、表題化合物IV（382 ｍｇ）を得た。

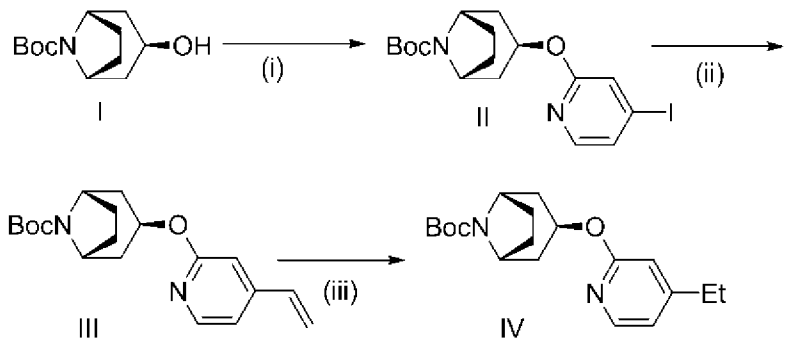
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.37 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 4H), 2.14-2.18 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.47 (q, J = 8 Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H)

[0261] 参考例１６

tert-ブチル(3-endo)-3-[(4-エチル-2-ピリジニル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0262]

[化52]



[0263] 工程(i):

化合物I（2.38 ｇ）とＴＨＦ（24 ｍＬ）の混合物に、水素化ナトリウム（６８５ ｍｇ）、２－クロロ４－ヨードピリジン（3.01 ｇ）を加え、加熱還流下、終夜攪拌した。反応液に水を加え、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製し、化合物II（３．０ｇ）を得た。

[0264] 工程(ii):

化合物II（７４５ mg）とエチレングリコール/水（容積比2:1、15ｍＬ）の混合物に、炭酸ナトリウム（３８１ ｍｇ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（４０ mg）およびビニルボロン酸ピナコールエステル（０．３ ｍＬ）を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ケーキをトルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製し、化合物IIIを(７００ ｍｇ）を得た。

[0265] 工程(iii):

化合物III（７００ｍｇ）にメタノール（１０ ｍＬ）と10%パラジウム/炭素－50%ウェット（50 ｍｇ）を加え、常圧の水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ケーキをトルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物IV（680 ｍｇ）を得た。

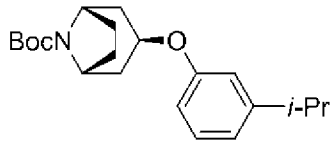
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.22 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.89-1.97 (m, 2H)

, 2.10-2.18 (m, 2H), 2.58 (q, J = 8Hz, 2H), 4.12-4.24 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 8.00 (d, J = 4Hz, 1H)

[0266] 参考例１７

tert-ブチル(3-endo)-3-[(4-イソプロピル-2-ピリジニル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0267] [化53]



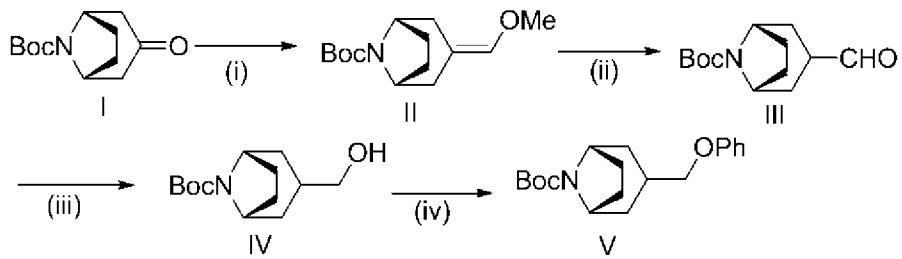
参考例１６と同様に、化合物IIとイソプロペニルボロン酸ピナコールエステルを用いて合成した。

tR = 5.27分、測定法SA2、 Obs[M+1] 346

[0268] 参考例１８

tert-ブチル(1R,5S)-3-(フェノキシメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0269] [化54]



[0270] 工程(i):

氷冷した化合物I（726.8 ｍｇ）とＴＨＦ（14 ｍＬ）の混合物に、ビストリメチルシリルリチウムアミドーヘキサン溶液（1.02 mol/L, 4.5 mL）および（メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド（1.44 ｇ）を加え、室温に昇温しながら終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（230 ｍｇ）を得た。

[0271] 工程(ii):

化合物II（230 mg）を４Ｎ 塩酸/ジオキサン（3 ｍＬ）に加え、室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、ＴＨＦ／水（１：１、４ｍＬ）、炭酸カリウム（125 ｍｇ）およびジ-t-ブチルジカーボネート（１９８ mg）を加え、終夜攪拌した。反応混合物に飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、化合物III（１６８．６ ｍｇ）を得た。

[0272] 工程(iii):

化合物III（１６８．６ mg）にメタノール（１０ ｍＬ）と水素化ホウ素ナトリウム（15 ｍｇ）を加え、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、濃縮後、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製し、化合物IV（１３５．４ ｍｇ）を得た。

[0273] 工程(iv):

化合物IV（135.4 mg）にＴＨＦ（１０ ｍＬ）、フェノール（79 ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（２２１ ｍｇ）およびジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（0.17 mL）を加え、終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、表題化合物V（１４１．６ｍｇ）を得た。

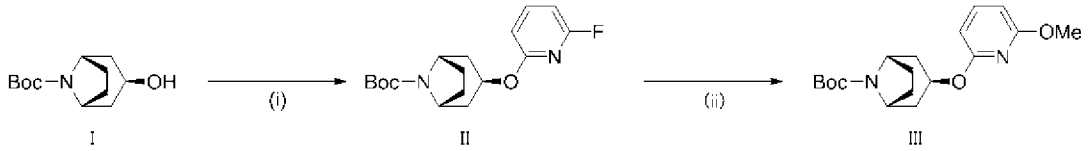
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.64-1.71 (m, 6H), 1.98-1.99 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 6.84-6.95 (m, 4H), 7.21-7.35 (m, 1H)

[0274] 参考例１９

tert-ブチル-(3-endo)-3-[(6-メトキシ-2-ピリジニル)オキシ]-8-アザビシク

ロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0275] [化55]



[0276] 工程(i):

化合物I（５００ｍｇ）のＴＨＦ：ＤＭＦ（容積比１：１、１４ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（１４４ｍｇ）、２、６－ジフルオロピリジン（３９９μＬ）を加え、８０℃で終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０から８０／２０）で精製し、化合物II（６９５ｍｇ）を得た。

[0277] 工程(ii):

化合物II（１５０ｍｇ）のＭｅＯＨ：ＤＭＦ（容積比１：１、２ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（８０ｍｇ）を加え、８０℃で終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０から８０／２０）で精製し、表題化合物III（１３６ｍｇ）を得た。

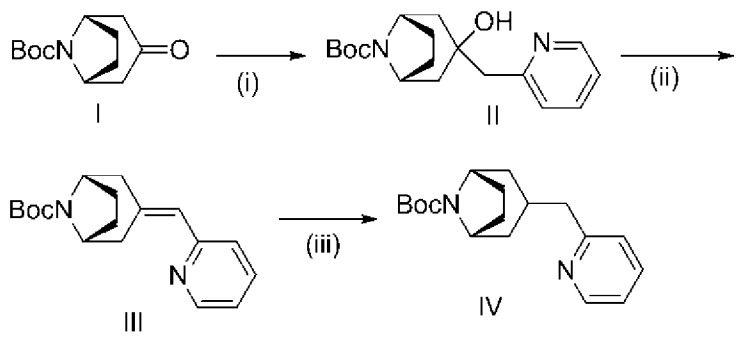
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 1.92-1.95 (m, 4H), 2.11-2.13 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.13-4.22 (m, 2H), 5.31 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 4.8 Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H)

[0278] 参考例２０

tert-ブチル(1R,5S)-3-(2-ピリジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0279]

[化56]



[0280] 工程(i):

－78℃の２－ピコリン（０．７ｍＬ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、n-ブチルリチウム（５．１ｍＬ、１．６Ｍヘキサン溶液）を加え1時間撹拌した。化合物I（1.07ｇ）を加え、室温に昇温しながら一晩撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製し、化合物II（６８７ｍｇ）を得た。

[0281] 工程(ii):

化合物II（５００ｍｇ）の1,2－ジクロロエタン（１０ ｍＬ）溶液に、メタンスルホニルクロライド（０．３ｍＬ）、トリエチルアミン（０．８ｍＬ）を加え、加熱還流下、終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、化合物III（２００ ｍｇ）を得た。

[0282] 工程(iii):

化合物III（200 mg）にメタノール（１０ ｍＬ）と10%パラジウム/炭素－50%ウェット（50 ｍｇ）を加え、常圧の水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ケーキをトルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物IV（130 ｍｇ）を得た。

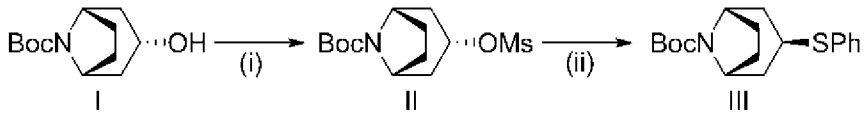
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.43 (s, 9H), 1.58-1.67 (m, 4H), 1.78-2.03 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 4H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 8

.50-8.52 (m, 1H)

[0283] 参考例２１

tert-ブチル(3-endo)-3-(フェニルチオ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0284] [化57]



I II III

[0285] 工程(i):

氷冷した化合物I（６．０２ｇ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１０ｍＬ）、メタンスルホン酸クロライド（２．７ｍＬ）を加え、室温に昇温しながら1時間撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、化合物II（7.5ｇ）を得た。

[0286] 工程(ii):

化合物II（５０８ｍｇ）をＤＭＦ（５ ｍＬ）に溶解させ、水素化ナトリウム（１５９ｍｇ）、チオフェノール（０．２４ｍＬ）を加え、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、表題化合物III（５００ ｍｇ）を得た。

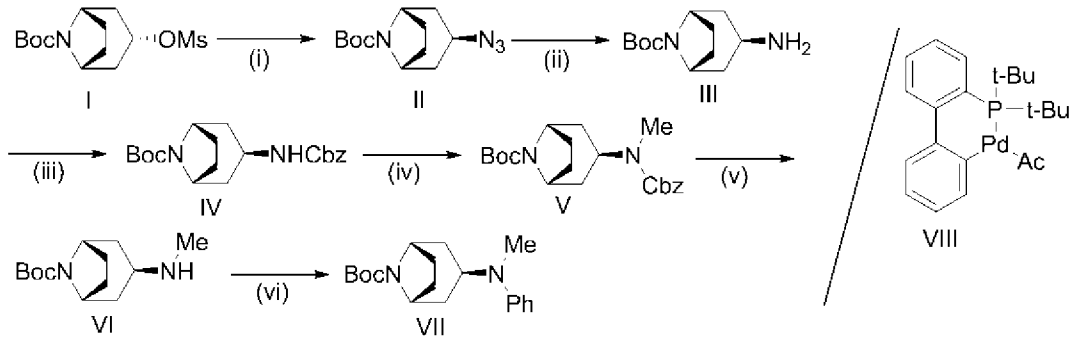
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.44 (s, 9H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 5H)

[0287] 参考例２２

tert-ブチル (3-endo)-3-[メチル(フェノル)アミノ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0288]

[化58]



[0289] 工程(i):

化合物I（5.65ｇ：参考例２１の化合物II）のDMF（50 ｍＬ）溶液に、アジ化ナトリウム（1.8ｇ）を加え、60℃で4日間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物II（4.32 ｇ）を粗精製物として得た。

[0290] 工程(ii):

粗生成物の化合物II（4.32 g）にメタノール（５０ ｍＬ）と10%パラジウム/炭素－50%ウェット（500 ｍｇ）を加え、水素雰囲気下（0.4ＭＰａ）で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ケーキをメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物III（4.19ｇ）を得た。

[0291] 工程(iii):

化合物III（2.72 g）のクロロホルム/水（１０ｍＬ/１０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（2.49ｇ）とCbZ-Cl（2 mL）を加え、終夜撹拌した。反応混合物に食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、化合物IV（4.19ｇ）を得た。

[0292] 工程(iv):

化合物IV（4.19 g）のDMF（40ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（607ｍｇ）とヨードメタン（0.87 mL）を加え、終夜撹拌した。反応混合物に食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エ

チル＝２／１）で精製し、化合物V（4.40ｇ）を得た。

[0293] 工程(v)：

化合物V（4.40 g）にメタノール（５０ ｍＬ）と10%パラジウム/炭素－50%ウェット（500 ｍｇ）を加え、水素雰囲気下（0.4ＭＰａ）で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ケーキをメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、化合物VI（4.40ｇ）を得た。

[0294] 工程(vi)：

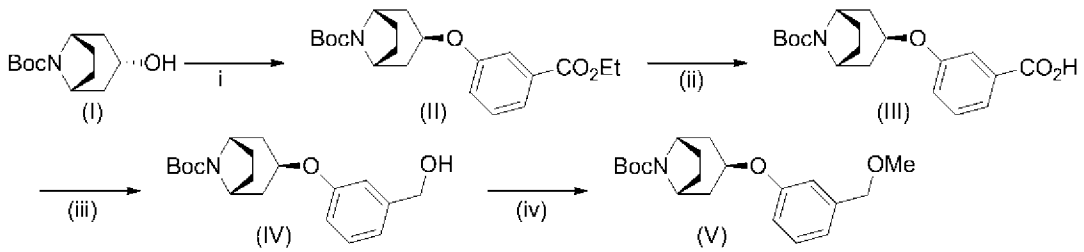
化合物VI（229 mg）のトルエン（4 ｍＬ）溶液に、化合物VIII（176 ｍｇ）、ブロモベンゼン（0.２ mL）およびナトリウム tert-ブトキシド（１３７ｍｇ）を加え、100℃で終夜撹拌した。反応混合物に食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／１）で精製し、表題化合物VII（100 ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.24-1.34 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.62-1.79 (m, 4H), 4.17-4.34 (m, 3H), 6.70-6.94 (m, 4H), 7.10-7.24 (m, 4H)

[0295] 参考例２３

tert-ブチル(3-endo)-3-[3-(メトキシメチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0296] [化59]



[0297] 工程(i)：

化合物I（8.13ｇ）のトルエン（180 ｍＬ）溶液に、ＤＩＡＤ（8.7 ｍＬ）、トリフェニルホスフィン（11.5 ｍｇ）および3－エトキシカルボニルフェノール（7.3 ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、１Ｎ 塩酸、飽和食塩水の順に洗浄し

た。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にヘキサン/ジイソプロピルエーテル(容積比4/1, 180 mL)を加えた後、析出した白色固体をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製し、化合物II（１３ｇ）を得た。

[0298] 工程(ii)：

化合物II（１３ｇ）をエタノール/水/ＴＨＦ（５０ ｍL/５０mL/１０mL）に溶解させた後、水酸化ナトリウム（２．９ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。氷冷した残渣に１N塩酸を加え、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物III（１０ｇ）を得た。

[0299] 工程(iii)：

化合物III（3.01ｇ）のＴＨＦ（３０mL）溶液に、ボランージメチルスルフィド（６．８mL，１．９ mol/LのＴＨＦ溶液）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、10分間撹拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物IV（２．９ｇ）を得た。

[0300] 工程(iv)：

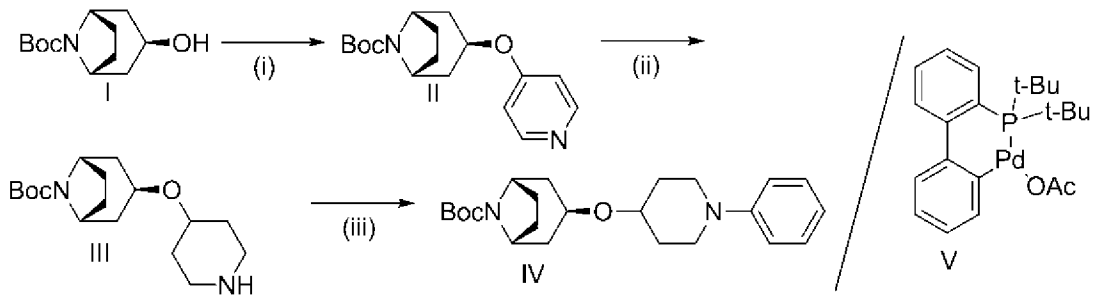
化合物IV（３６７mg）のＴＨＦ（５mL）溶液に、水素化ナトリウム（９６mg）とヨードメタン（140μL）を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷した反応混合物に水を加え、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物V（２９０mg）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.94-1.97 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.24 (m, 1H)

[0301] 参考例２４

tert-ブチル (3-endo)-3-[(1-フェニル-4-ピペリジニル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0302] [化60]



[0303] 工程(i):

化合物I (3.7 g) のDMF (40 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (2.2 g) と4ークロロピリジン・塩酸塩 (３．７ g) を加え、80℃で終夜攪拌した。これに飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝９／１) で精製し、化合物II (5.40 g) を得た。

[0304] 工程 (ii) :

化合物II (２ g) の酢酸 (２０ mL) 溶液に、酸化白金 (200 mg) を加え、水素雰囲気下 (0.4 MPa) で3日間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液にトルエンを加えて減圧濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、化合物IIIを化合物IIとの混合物 (2.00g) として得た。

[0305] 工程 (iii) :

工程(ii)で得られた化合物IIIとIIの混合物 (565.8 mg) のトルエン (５ mL) 溶液に、化合物V(84 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (335 mg)、ブロモベンゼン (0.4 mL) を加え、80℃で終夜撹拌した。これに飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサ

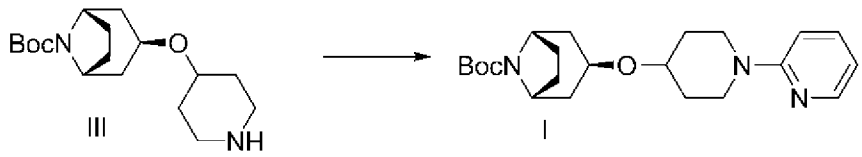
ン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、表題化合物IV（81.7 ｍｇ）を得た。

[0306] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.64-2.16 (m, 14H), 2.09-3.07 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 6.81-6.97 (m, 4H), 7.20 (m, 1H)

[0307] 参考例２５

tert-ブチル(3-endo)-3-{[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0308] [化61]



[0309] 参考例２４の化合物IIIとIIとの混合物（６００ｍｇ）のＮＭＰ（１０ ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（６６６ ｍｇ）、2-クロロピリジン（0.36 ｍＬ）を加え、160℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、表題化合物II（53.3 ｍｇ）を得た。

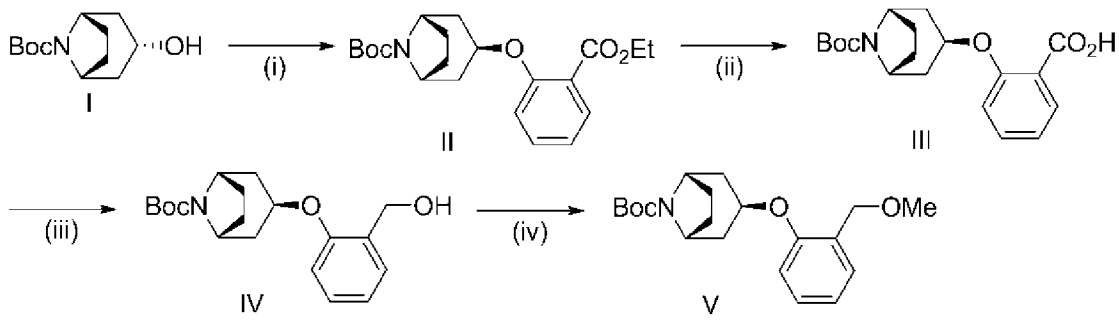
[0310] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (s, 1H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.72-1.94 (m, 8H), 2.09-2.14 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.14 (m, 1H)

[0311] 参考例２６

tert-ブチル(3-endo)-3-[2-(メトキシメチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0312]

[化62]



[0313] 工程(i):

サリチル酸エチル（2.8 mL）、化合物I（3.46 g）、トリフェニルホスフィン（4.9 g）およびトルエン（78 ｍL）の混合物にジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（3.7 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（5.17ｇ）を得た。

[0314] 工程(ii):

化合物II（5.1 g）、メタノール（20mL）、テトラヒドロフラン（20mL）および水（20mL）の混合物に水酸化ナトリウム（1.1ｇ）を加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1M塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し粗生成物として化合物III（5.1 ｇ）を得た。

[0315] 工程(iii):

氷冷した粗生成物の化合物III(5.1 g）のテトラヒドロフラン（50ｍL）溶液に、ボラン-ジメチルスルフィド錯体（12 mL）を加えた後、室温で終夜撹拌した。氷冷した反応溶液にメタノールを加えた後、減圧濃縮した。残渣を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、化合物IV（4.18ｇ）を得た。

[0316] 工程(iv):

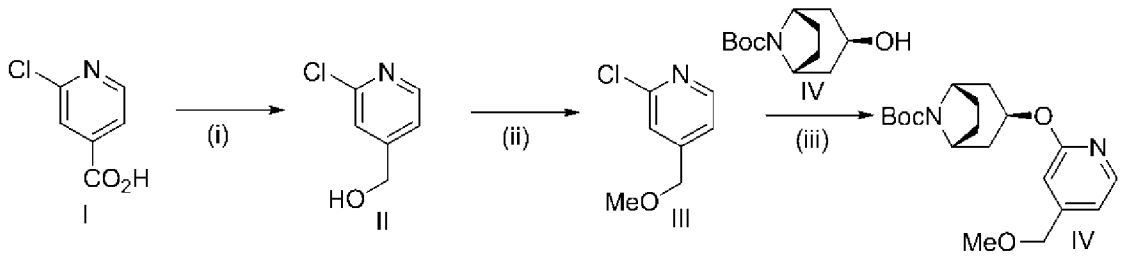
氷冷した化合物IV（495.8 mg）のテトラヒドロフラン（10ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（130 ｍｇ）とヨードメタン（0.2 mL）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物V（380.8 ｍｇ）を得た。

[0317] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.99-2.03 (m, 4H), 2.14-2.16 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.64 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.93 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.23 (td, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.37-7.39 (m, 1H)

[0318] 参考例２７

tert-ブチル(3- endo)-3-{[4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0319] [化63]



[0320] 工程(i)：

氷冷した2-クロロイソニコチン酸（1.1 g）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に、ボラン-ジメチルスルフィド錯体（1.0 mL）を加えた後、室温で終夜撹拌した。反応溶液を氷冷し、メタノールを加えた後、減圧濃縮した。残渣を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、化合物II（4.18ｇ）を得た。

[0321] 工程(ii)：

氷冷した化合物II(850 mg) のテトラヒドロフラン（10ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（517 ｍｇ）とヨウ化メチル（0.74 mL）を加え、終夜撹拌した

。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物III（674 mg）を得た。

[0322] 工程(iii)

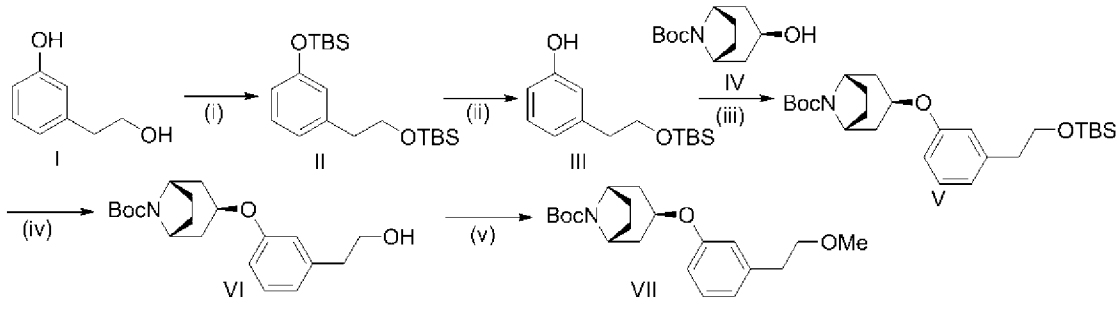
化合物III（674 mg)と化合物IV（950 mg)のDMF溶液に、水素化ナトリウム（280 mg）を加え、80℃で終夜撹拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物IV（649.8 mg）得た。

[0323] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 1.89-1.97 (m, 4H), 2.12-2.18 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.35 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.66-6.67 (m, 1H), 6.78 (dt, 1H, J = 5.1, 0.7 Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 5.4, 0.5 Hz)

[0324] 参考例２８

tert-ブチル(3-endo)-3-[3-(2-メトキシエチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0325] [化64]



[0326] 工程(i):

3-ヒドロキシフェネチルアルコール（2 g）のDMF溶液（20 mL）に、イミダゾール（4.3 g）およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド（4.8 g）を加え、終夜撹拌した。反応溶液を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物IIとIIIの混合物（6.64 g）を得た。

[0327] 工程(ii):

工程(i)で得た混合物をエタノール/テトラヒドロフラン/水（30 mL, 容積比1:1:1）に溶解し、終夜撹拌した。反応溶液を1M塩酸で中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、化合物III（4.48 g）を得た。

[0328] 工程(iii):

化合物III（4.48 mL）、化合物IV（2.58 g）、トリフェニルホスフィン（3.8 g）およびトルエン（70 ｍL）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（2.9 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水を用いて順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／１）で精製し、化合物V（2.16ｇ）を得た。

[0329] 工程(iv):

化合物Ｖ（2.16 g）のTHF溶液（20 mL）にテトラブチルアンモニウムフロリド（7 mL）を加え、終夜撹拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／１）で精製し、化合物VI（1.55ｇ）を得た。

[0330] 工程（v）：

化合物VI（230 mg）のDMF溶液（5 mL）に水素化ナトリウム（43 mg）、ヨードメタン（62μL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／１）で精製し、表題化合物VII（274 ｍg）を

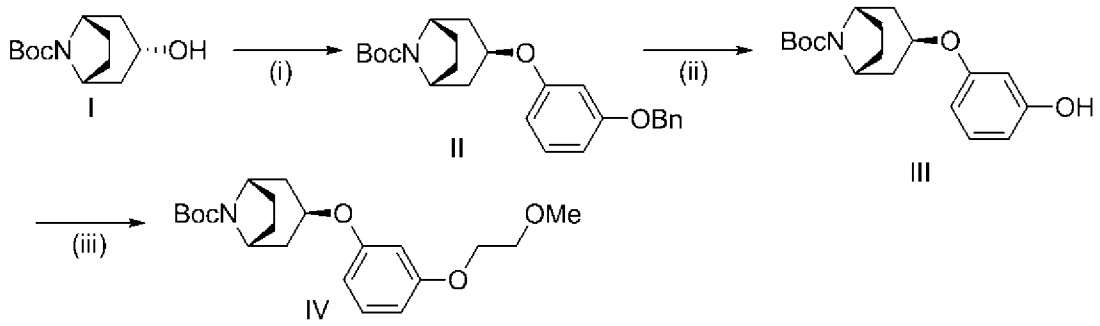
得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9H), 2.03-2.13 (m, 8H), 2.86 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.60 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.16-4.21 (m, 2H), 4.61-4.63 (m, 1H), 6.67-6.70 (m, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 7.9 Hz)

[0331] 参考例２９

tert-ブチル(3-endo)-3-[3-(2-メトキシエトキシ)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0332] [化65]



[0333] 工程(i):

3-ベンジルオキシフェノール（2.96 g）、化合物Ｉ（2.63 g）、トリフェニルホスフィン（3.88 g）およびトルエン（60 ｍＬ）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（3.0 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（4.2ｇ）を得た。

[0334] 工程(ii):

化合物II（4.2 g）、メタノール（40 ｍＬ）および10%パラジウムー炭素（1ｇ、50%水分）を常圧の水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ケーキをトルエンで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／１）で精製し、化合物III（3.1ｇ）を得た。

[0335] 工程（iii）：

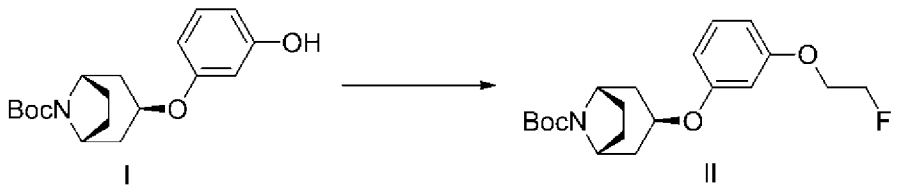
化合物III（200 mg）のDMF溶液（4 mL）に水素化ナトリウム（27 mg）、2-ブロモエチルメチルエーテル（0.12 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／１）で精製し、表題化合物IV（205.4 ｍｇ）を得た。

[0336] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.98-2.14 (m, 8H), 3.45 (s, 3H), 3.74-3.75 (m, 2H), 4.09-4.12 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.58-4.59 (m, 1H), 6.42-6.44 (m, 2H), 6.49-6.52 (m, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 8.5 Hz)

[0337] 参考例３０

tert-ブチル(3-endo)-3-[3-(2-フルオロエトキシ)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0338] [化66]

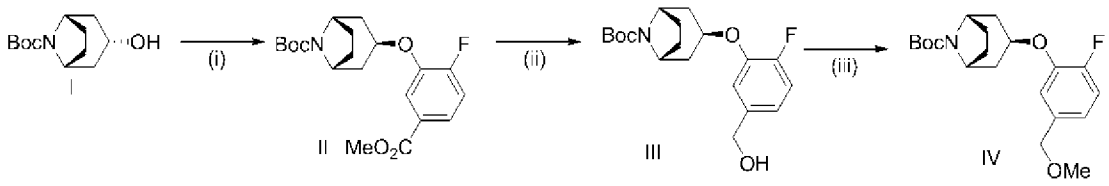


化合物Ｉ（422 mg）のDMF溶液（8 mL）に炭酸カリウム（274 mg）、1-フルオロ-2-ヨードエタン（275 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／１）で精製し、表題化合物II（550 ｍｇ）を得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.99-2.15 (m, 8H), 4.15-4.23 (m, 5H), 4.61 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 4.76 (ddd, 1H, J = 47.4, 5.0, 3.4 Hz), 6.45-6.51 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J = 8.2 Hz)

[0339] 参考例３１

tert-ブチル(3-endo)-3-[2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0340] [化67]



[0341] 工程(i):

4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル（890 mg）、化合物I（990 mg）、トリフェニルホスフィン（1.37 g）およびトルエン（22 ｍL）の混合物にジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（1.0 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（249 mg）を得た。

[0342] 工程(ii):

化合物II（240 mg）のTHF溶液（4 mL）に水素化ホウ素リチウム（28 mg）を加え、終夜撹拌した。反応溶液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、化合物III（203 ｍg）を得た。

[0343] 工程(iii):

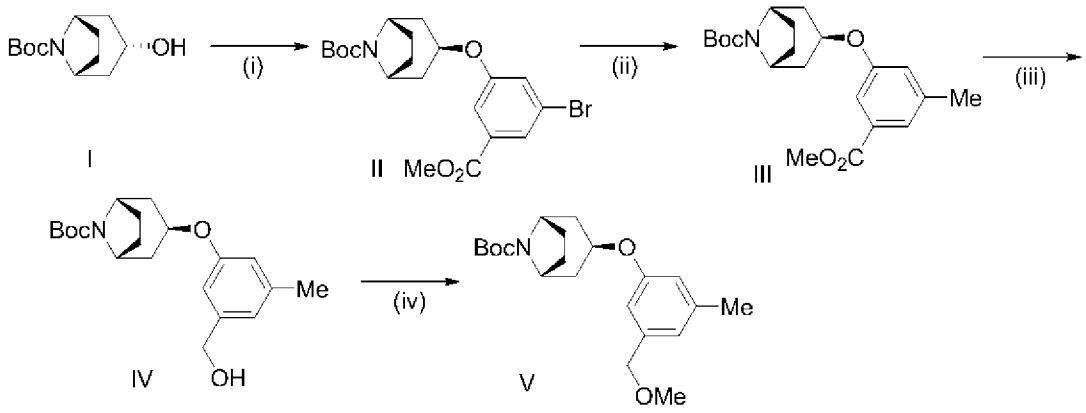
氷冷した化合物III（95.3 mg）のテトラヒドロフラン（3 ｍL）溶液に、水素化ナトリウム（24 ｍg）およびヨードメタン（34μL）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物V（83.5 ｍg）を得た。

[0344] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.97-2.25 (m, 8H), 3.37 (s, 3H), 4.18-4.24 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.65-4.66 (m, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H, J = 11.0, 8.3 Hz)

[0345] 参考例３２

tert-ブチル(3-endo)-3-[3-(メトキシメチル)-5-メチルフェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0346] [化68]



[0347] 工程(i)：

3-ブロモ-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（3.15 g）、化合物I（3.15 g）、トリフェニルホスフィン（3.9 g）およびトルエン（68 ｍL）の混合物にジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（2.96 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（3.82 g）を得た。

[0348] 工程(ii)：

化合物II（934 mg）のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)に、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム（194 mg）、トリt-ブチルホスフィン(0.2 mL)およびジメチル亜鉛（2.3 mL, 2 Mトルエン溶液）を加え、60℃で終夜撹拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）し、化合物III（660 mg）を得た。

[0349] 工程(iii)

化合物III（660 mg）のTHF溶液（10 mL）に水素化ホウ素リチウム（57 mg

）を加え、終夜撹拌した。反応溶液を食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／１）で精製し、化合物IV（493 ｍｇ）を得た。

[0350] 工程(iv)：

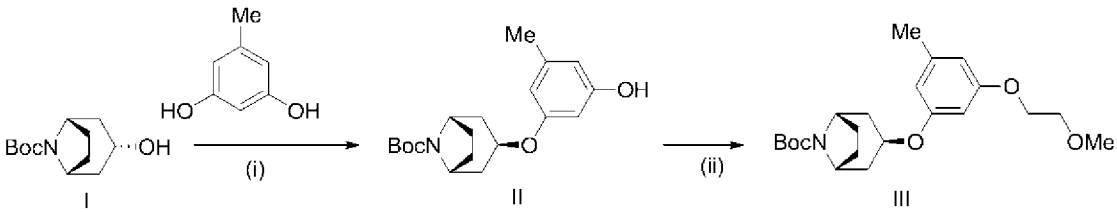
氷冷した化合物IV（103 mg）をテトラヒドロフラン（４ ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（20 ｍｇ）およびヨードメタン（28μL）を加え終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物V（84.4 ｍｇ）を得た。

[0351] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.93-2.18 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.62 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.57 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.71 (s, 1H)

[0352] 参考例３３

tert-ブチル(3-endo)-3-[3-(メトキシメチル)-5-メチルフェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0353] [化69]



[0354] 工程(i)：

5-メチルレゾルシノール（792 mg）、化合物I（1.21 g）、トリフェニルホスフィン（1.67 g）およびトルエン（27 ｍＬ）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（1.67 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／１）で精製し、化合物II（1.18 g）を得た。

[0355] 工程(ii)：

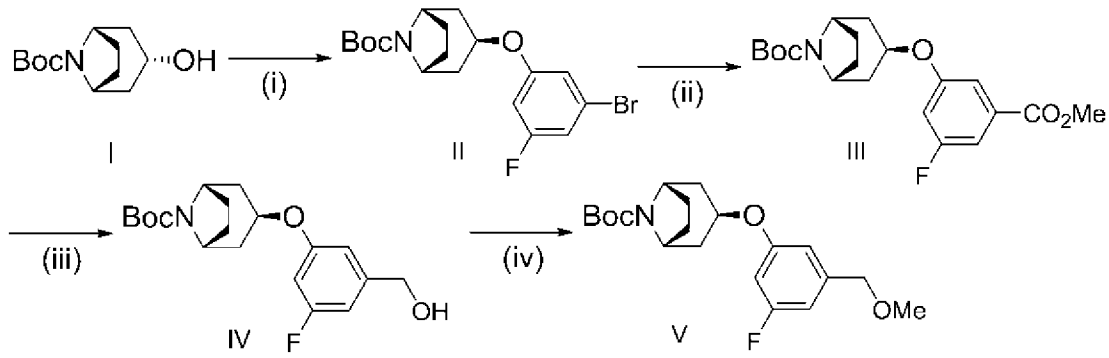
化合物II（235 mg）のDMF溶液（4 mL）に水素化ナトリウム（62 mg）、2-ブロモエチルメチルエーテル（0.13 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／１）で精製し、表題化合物III（166.6 mg）を得た。

[0356] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.93-2.18 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.56-4.59 (m, 1H), 6.25-6.27 (m, 2H), 6.34 (s, 1H)

[0357] 参考例３４

tert-ブチル(3-endo)-3-[3-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン６-8-カルボキシレイト

[0358] [化70]



I II III IV V

[0359] 工程(i)：

3-フルオロ-5ーブロモフェノール（4.13 g）、化合物I（3.78 g）、トリフェニルホスフィン（5.66 g）およびトルエン（60 mL）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（4.3 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、化合物II（6.84 ｇ）を得た。

[0360] 工程(ii)

化合物II（1.13 g）のDMA / 水（14 mL / 7 mL）溶液に、酢酸パラジウム（63 mg）、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン（116 mg）およびN-エチルジイソプロピルアミン（1ｍＬ）を加え、一酸化炭素雰囲気下（1 atm）、80℃で終夜撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、化合物III（390 ｍｇ）を得た。

[0361] 工程(iii)：

化合物III（390 mg）のTHF溶液（5 mL）に水素化ホウ素リチウム（67 mg）を加え、終夜撹拌した。反応溶液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／１）で精製し、化合物IV（347 ｍｇ）を得た。

[0362] 工程(iv)：

氷冷した化合物IV（347 mg）のテトラヒドロフラン（5 ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（130 ｍｇ）およびヨードメタン（0.12 mL）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、表題化合物V（192 ｍｇ）を得た。

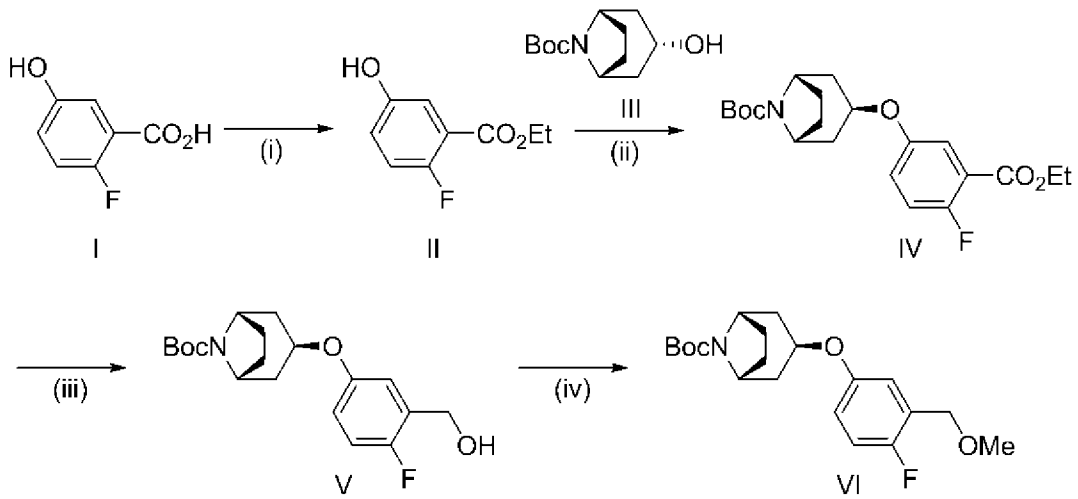
[0363] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 2.07-2.19 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 4.11-4.27 (m, 2H), 5.54 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 8.01 (dd, 1H, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 4.8, 2.0 Hz)

[0364] 参考例３５

tert-ブチル (3-endo)-3-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェノキシル-8-

アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0365] [化71]



[0366] 工程(i):

2－フルオロ－5－ヒドロキシ安息香酸（4.00 ｇ）、エタノール（25.6 ｍＬ）および濃硫酸（3.8 ｍＬ）の混合物を80℃で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、重曹水を加え中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、化合物II（4.38ｇ）を得た。

[0367] 工程(ii):

工程(i)で得られた化合物II（2.00 ｇ）、化合物III（2.01 ｇ）およびトリフェニルホスフィン（2.85 ｇ）のトルエン（45 ｍＬ）溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（2.15 ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物IV（3.48 ｇ）を得た。

[0368] 工程(iii):

氷冷した化合物IV（500 ｍｇ）のテトラヒドロフラン（6.4 ｍＬ）溶液に、水素化リチウムアルミニウム（12 ｍｇ）を加え、30分間撹拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液（1 ｍＬ）を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液をセライトーシリカゲルパッドでろ過し、ろ液を減圧濃縮して化合物V（408 ｍｇ

）を得た。

[0369] 工程(iv)：

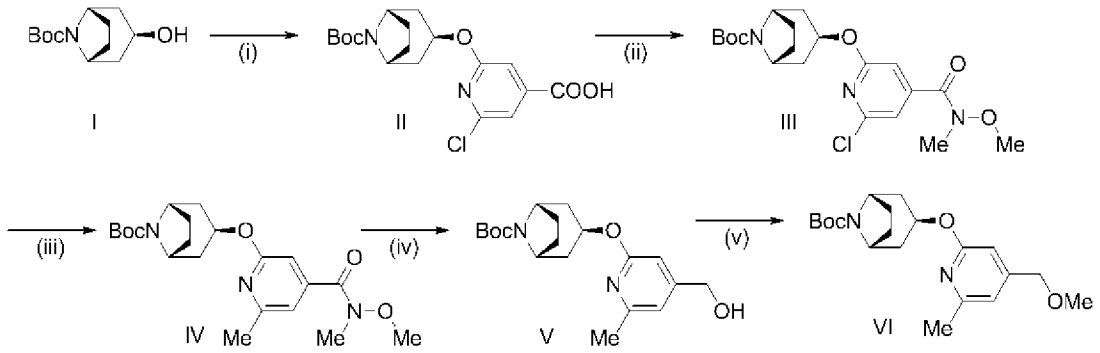
氷冷した化合物V（495.8 mg）をテトラヒドロフラン（1.4 ｍL）溶液に、水素化ナトリウム（24,8 ｍg）、ヨードメタン（36.3μL）を加え終夜撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮して、表題化合物VI（128 ｍg）を得た。

[0370] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.81-0.93 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.90-2.20 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 4.11-4.28 (m, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.54-4.60 (m, 1H), 6.70 (ddd, 1H, J = 9.0, 3.9, 3.3 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 5.9, 2.9 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 9.1 Hz)

[0371] 参考例３６

tert-ブチル (3-endo)-3-{[4-(メトキシメチル)-6-メチルピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0372] [化72]



[0373] 工程(i)：

2,6-ジクロロニコチン酸（1.20 g）と化合物Ｉ（1.00 g）のDMSO溶液（23 mL）に水素化ナトリウム（1.18 g）を加え、70℃で3時間撹拌した。反応混合物に3Ｎ塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗生成物の化合物IIを得た。

[0374] 工程(ii)：

工程(i)で得られた粗生成物の化合物IIのジクロロメタン溶液（20 mL）に

、WSC・HCl（2.01 g）、HOBt・H_2O（1.61 g）、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（1.03 g）およびトリエチルアミン（3.0mL）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／１）で精製し、化合物III（3.02 ｇ）を得た。

[0375] 工程(iii)：

化合物III（200 mg）のテトラヒドロフラン溶液(3.5 mL)にトリスジベンジリデンアセトンジパラジウム（64.5 mg）、トリtert-ブチルホスフィン(67.6 μL)およびジエチル亜鉛（775μL, 2.0 M トルエン溶液）を加え、60℃で9時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、化合物IV（285 mg）を得た。

[0376] 工程(iv)：

氷冷した化合物IV（285 ｍｇ）のテトラヒドロフラン（3.5 ｍＬ）溶液に、水素化リチウムアルミニウム（66.8 ｍｇ）を加え、30分間撹拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液（0.5 ｍＬ）を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液をセライトーシリカゲルパッドでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。この残渣にメタノール（3.5 ｍＬ）および水素化ホウ素ナトリウム（53.3 ｍｇ）を加え、1時間撹拌した。反応溶液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、化合物V（188.4 ｍｇ）を得た。

[0377] 工程(v)：

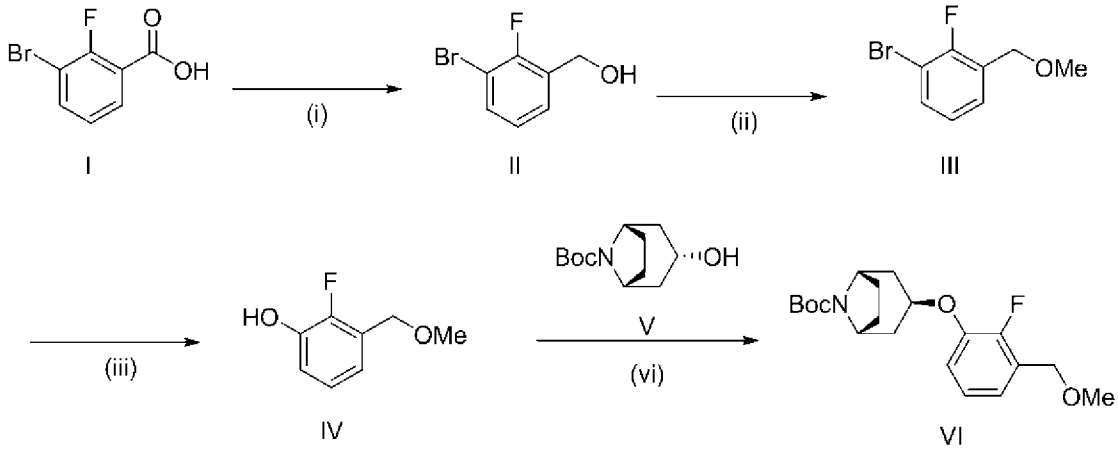
氷冷した化合物V（90.0 mg）のテトラヒドロフラン（1.3 ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（23.1 ｍｇ）、ヨードメタン（32.2μＬ）を加え、1時間撹拌した。反応混合物を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮して、表題化合物VI（93.6 ｍｇ）を得た。

[0378] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.78-0.93 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.84-2.26 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.12-4.28 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.34-5.41 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.65 (s, 1H)

[0379] 参考例 ３７

tert -ブチル (3-endo)-3-[2-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0380] [化73]



[0381] 工程(i):

氷冷した化合物I (2.5 g) のTHF (23 mL) 溶液に、ボラン・THF錯体(17 mL、1.0 M THF溶液)を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷した反応混合物に水を加え、減圧濃縮した。残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物II (2.4 g) を得た。

[0382] 工程(ii):

氷冷した化合物II(500 mg)のTHF(5.0 mL)溶液に水素化ナトリウム(160 mg、55%含量)とヨウ化メチル(608 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、減圧濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物III (426 mg) を得た。

[0383] 工程(iii):

化合物III(426 mg)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(165 mg)と水酸化カリウム(327 mg)の1,4-ジオキサン/水(1 mL/1 mL)の混合溶液に$Pd_2(dba)_3$(89 mg)を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物IV（103 mg）を得た。

[0384] 工程(iv):

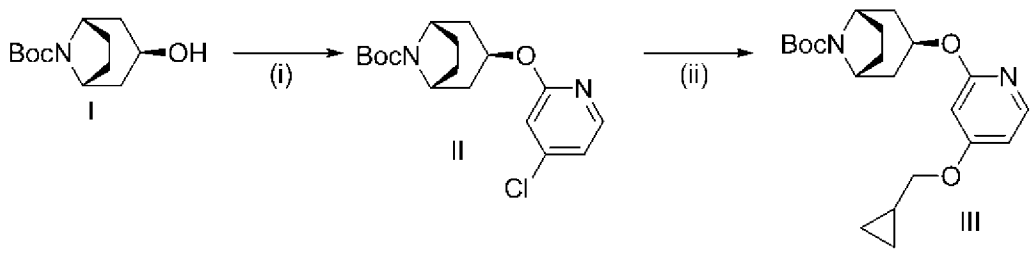
化合物IV（103 mg）、化合物V(150 mg)、トリフェニルホスフィン(260 mg)のトルエン(2.2 ｍＬ）溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト(196 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物VI（144 mg）を得た。

[0385] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.47 (s, 9H), 1.96-2.23 (m, 8H), 3.42 (s, 3H), 4.22 (br s, 2H), 4.52 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 4.62 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.81 (td, 1H, J = 7.9, 1.7 Hz), 6.94-7.06 (m, 2H).

[0386] 参考例３８

tert-ブチル(3-endo)-3-{[4-(シクロプロピルメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0387] [化74]



[0388] 工程(i):

化合物Ｉ(5.4 g)と2,4-ジクロロピリジン(3.6 g)のテトラヒドロフラン溶液（80 mL）に、水素化ナトリウム（2.1 g）を加えた後、加熱還流下で終夜撹拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（7.0 g）得た。

[0389] 工程(ii)：

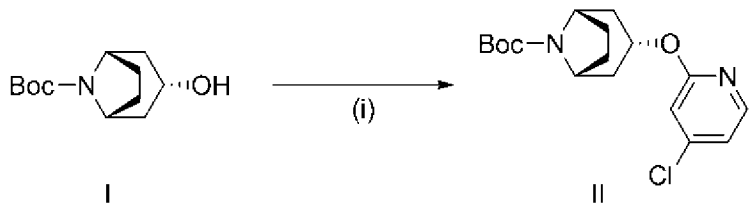
化合物II（322 mg）のN-メチルピペリドン（5 mL）溶液に、シクロプロピルメタノール（0.16 mL）および水素化ナトリウム（86 mg）を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、表題化合物III（290 mg）得た。

[0390] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.35-0.38 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 2H), 1.25-1.28 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.89-2.18 (m, 8H), 3.82 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 4.09-4.24 (m, 2H), 5.33 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.46 (dd, 1H, J = 5.9, 2.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 6.1 Hz)

[0391] 参考例３９

tert -ブチル (3-exo)-3-[(4-クロロ-2-ピリジニル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0392] [化75]



I II

[0393] 工程(i)：

化合物I（500 mg）、2,4-ジクロロピリジン(238 μL)のTHF(7.3 mL)溶液に、水素化ナトリウム(192 mg, 55%含量)を加え、加熱還流下で終夜攪拌した。

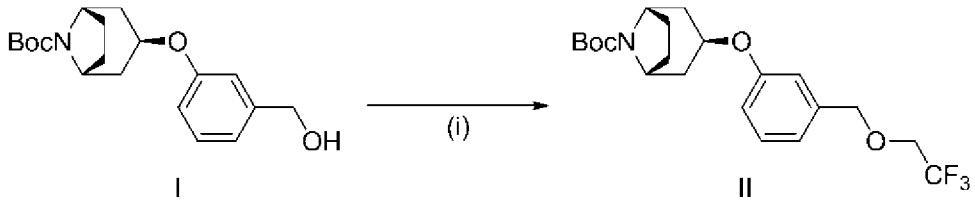
反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物II（600 mg）を得た。

[0394] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 4.24-4.33 (m, 2H), 5.43-5.55 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H, J = 1.7, 0.5 Hz), 6.83-6.85 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H, J = 5.5, 0.4 Hz)

[0395] 参考例４０

tert -ブチル (3-endo)-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル]フェノキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0396] [化76]



I II

[0397] 工程(i)：

化合物I（300 mg）、2,2,2-トリフルオロエタノール(438 μL)、トリフェニルホスフィン(354 mg)のトルエン(3.0 ｍＬ）溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト(268 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物II（299 mg）を得た。

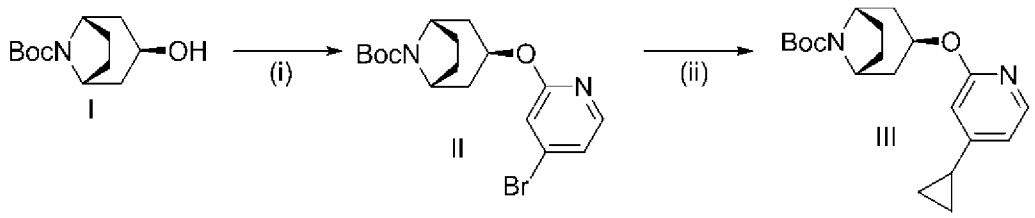
[0398] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.48 (s, 9H), 1.94-1.98 (m, 4H), 2.12-2.18 (m, 4H), 3.82 (q, 2H, J = 8.7 Hz), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.63-4.65 (m, 3H), 6.77-6.83 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26-7.29 (m, 1H)

[0399] 参考例４１

tert-ブチル(3-endo)-3-[(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ]-8-ア

ザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0400] [化77]



[0401] 工程(i):

化合物I (4.06 g)と2-クロロ-4-ブロモピリジン(2.4 mL)のテトラヒドロフラン溶液（60 mL）に、水素化ナトリウム（1.1 g）を加えた後、加熱還流下で終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製し、化合物II（5.22 g）得た。

[0402] 工程(ii):

化合物II（230 mg）のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)に、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム（55 mg）、トリtert-ブチルホスフィン(58μL)および臭化シクロプロピル亜鉛（2.6 mL, 0.5 M テトラヒドロフラン溶液）を加え、60℃で終夜撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、表題化合物III（233mg）を得た。

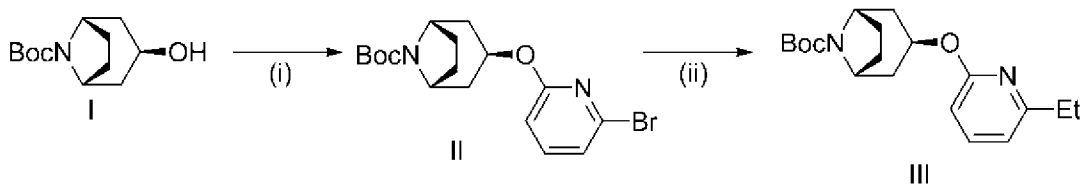
[0403] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.76-0.78 (m, 2H), 1.02-1.05 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 4H), 2.10-2.15 (m, 4H), 4.14-4.21 (m, 2H), 5.32 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 5.4, 1.7 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 5.4 Hz)

[0404] 参考例４２

tert-ブチル(3-endo)-3-[(6-エチルピリジン-2-イル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0405]

[化78]



[0406] 工程(i):

化合物I (4.47 g)と2,6-ジブロモピリジン(6.19 g)のDMF溶液 (60 mL) に、水素化ナトリウム (1.3 g) を加え、80℃で終夜撹拌した。反応後、塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、化合物II (6.42 g) を得た。

[0407] 工程(ii):

化合物II (200 mg) のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)に、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム (48 mg) 、トリtert-ブチルホスフィン(51μL)およびジエチル亜鉛 (2.6 mL, 0.5 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、60℃で終夜撹拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=6/1) し、表題化合物III (196 mg) を得た。

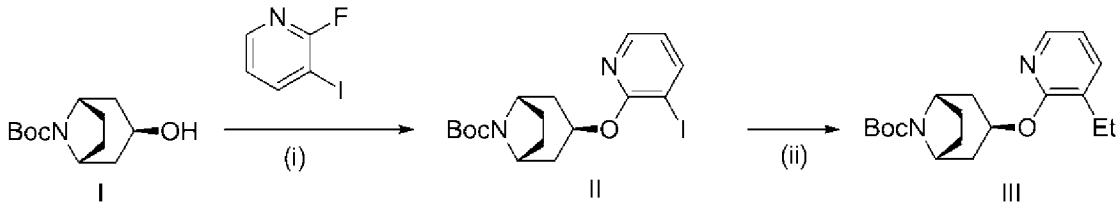
[0408] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.92-2.18 (m, 8H), 2.66 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 4.16-4.21 (m, 2H), 5.40 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 4.1 Hz), 6.67 (t, 1H, J = 3.9 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 8.2, 7.2 Hz)

[0409] 参考例43

tert-ブチル(3-endo)-3-[(3-エチルピリジン-2-イル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0410]

[化79]



[0411] 工程(i):

化合物I (713 mg)と2-フルオロ3-ヨードピリジン(1.0 g)のテトラヒドロフラン溶液（15 mL）に、水素化ナトリウム（258 mg）を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。版応用液を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（1.39 g）を得た。

[0412] 工程(ii):

化合物II（300 mg）のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)にトリスジベンジリデンアセトンジパラジウム（64 mg）、トリtert-ブチルホスフィン(130μL)およびジエチル亜鉛（1.5 mL, 1.05 M ヘキサン溶液）を加え、60℃で終夜撹拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、表題化合物III（266 mg）を得た。

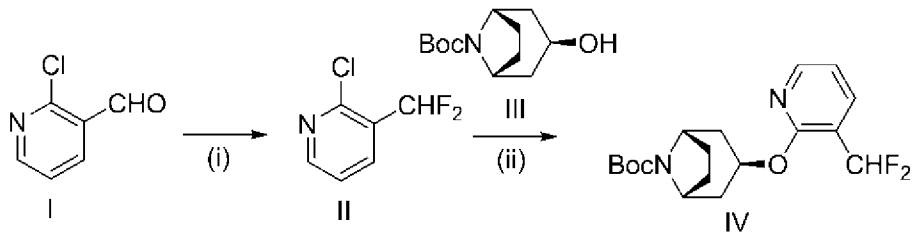
[0413] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9H), 1.68-1.72 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 5H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.83 (d, 1H, J = 7.5 Hz)

[0414] 参考例４４

tert-ブチル(3-endo)-3-{[3-(ジフルオロメチルピリジン)ピリジニル-2-イル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0415]

[化80]



[0416] 工程(i):

2-クロロ-3-フォルミルピリジン（1.0 g）のジクロロメタン溶液（20 mL）にXtalFluor-M(2.57 g、OmegaChem社製品)およびトリエチルアミン・三フッ化水素酸塩 （1.2 mL）を加え、終夜撹拌した。氷冷した反応溶液に重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（890 ｍｇ）を得た。

[0417] 工程(ii):

化合物II(890 mg)と化合物III(1.11 g)のDMF溶液（15 mL）に、水素化ナトリウム（356 mg）を加え、80℃で終夜撹拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物IV（420 mg）得た。

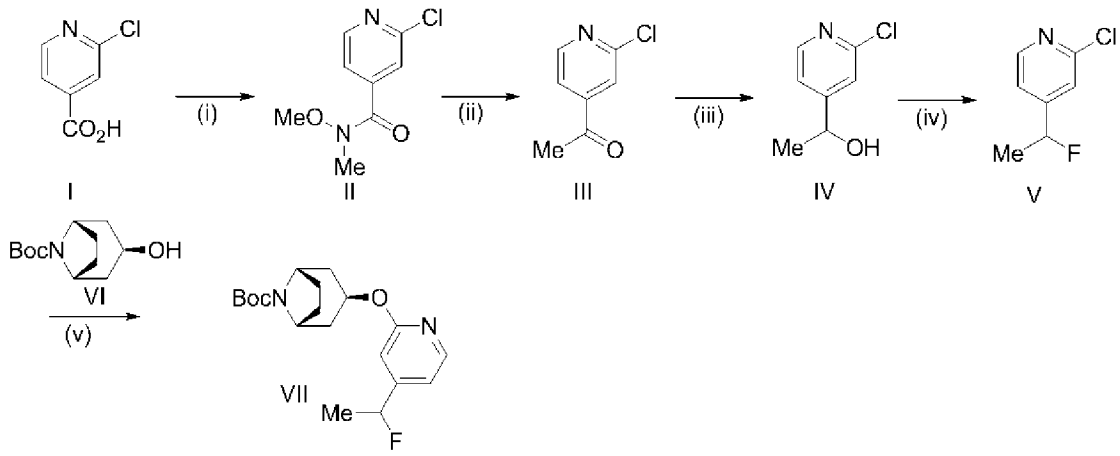
[0418] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.99-2.15 (m, 8H), 4.15-4.23 (m, 2H), 5.50 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.77 (t, 1H, J = 47.0 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 8.4, 3.5 Hz), 7.84-7.85 (m, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H)

[0419] 参考例４５

tert-ブチル(3-endo)-3-{[4-(1-フルオロエチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0420]

[化81]



[0421] 工程(i):

2－クロロイソニコチン酸（3.08 g）のジクロロメタン溶液（60 mL）に、WSC・HCl（5.62 g）、HOBt（4.5 g）、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（2.9 g）およびトリエチルアミン（8.3 mL）を加え終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／１）で精製し、化合物II（3.51 g）を得た。

[0422] 工程(ii):

化合物II（2.69 g）のTHF溶液（30 mL）に臭化メチルマグネシウム（5.4 mL、3.0M ジエチルエーテル溶液）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、化合物III（1.72 g）を得た。

[0423] 工程(iii):

水素化ホウ素ナトリウム（418 mg）のメタノール溶液（20 mL）に化合物III（1.72 g）を加え、終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘ

キサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、化合物IV（1.79 ｇ）を得た。

[0424] 工程(iv)：

化合物IV（519 mg）のジクロロメタン溶液（10 mL）に、XtalFluor-E(1.13 g、OmegaChem社製品)およびDBU1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ウンデセン（0.75 mL）を加え、終夜撹拌した。氷冷した反応溶液に重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、化合物V（415 ｍｇ）を得た。

[0425] 工程(v)：

化合物V（486.4 mg）と化合物VI（623 mg）のDMF溶液（20 mL）に、水素化ナトリウム（198 mg）を加え、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製し、表題化合物VII（116 ｍｇ）を得た。

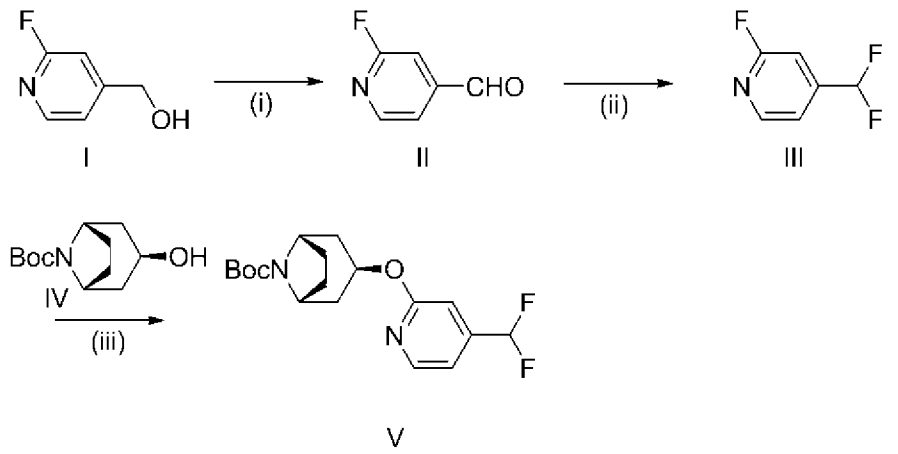
[0426] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.47 (s, 9H), 1.61 (dd, 3H, J = 24.2, 6.4 Hz), 1.80-2.32 (m, 8H), 4.15-4.22 (m, 2H), 5.37 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 5.55 (dq, 1H, J = 47.8, 6.5 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 6.77-6.78 (m, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 5.3 Hz)

[0427] 参考例４６

tert-ブチル (3-endo)-3-{[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0428]

[化82]



[0429] 工程(i):

2-フルオロ-4-ピリジンメタノール（1.00 g）、二酸化マンガン（10.00 g）および塩化メチレン（24 mL）の混合物を室温で3日間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して、粗生成物の化合物II（899 ｍｇ）を得た。

[0430] 工程(ii):

氷冷した、工程(i)で得られた化合物II（300 mg）のジクロロメタン溶液（10 mL）にdeoxo-flour(1.08 ｍＬ、ACROS社製品)を加え、1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製し、化合物V（151 ｍｇ）を得た。

[0431] 工程(iii):

化合物III（151 mg）と化合物IV（228 mg）のDMSO溶液（2 mL）に、水素化ナトリウム（67 mg）を加え、60℃で3時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製し、表題化合物VI（173 ｍｇ）を得た。

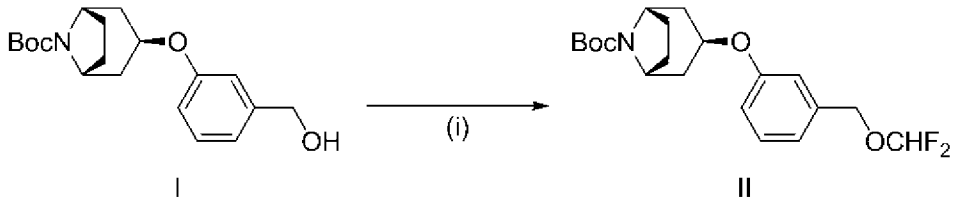
[0432] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.67-2.29 (m, 6H), 4.11-4.43 (m, 3H), 4.72-4.85 (m, 1H), 5.37-5.44 (m, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 55.8 Hz), 6.81

(s, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.23 (dd, 1H, J = 5.3, 0.4 Hz)

[0433] 参考例４７

tert -ブチル (3-endo)-3-{3-[(ジフルオロメトキシ)メチル]フェノキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0434] [化83]



I II

[0435] 工程(i):

化合物I (500 mg) とヨウ化銅(57 mg)のアセトニトリル (3.0 mL) 溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(155 μL)を加え、50℃で2時間攪拌した。氷冷した反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物II (151 mg) を得た。

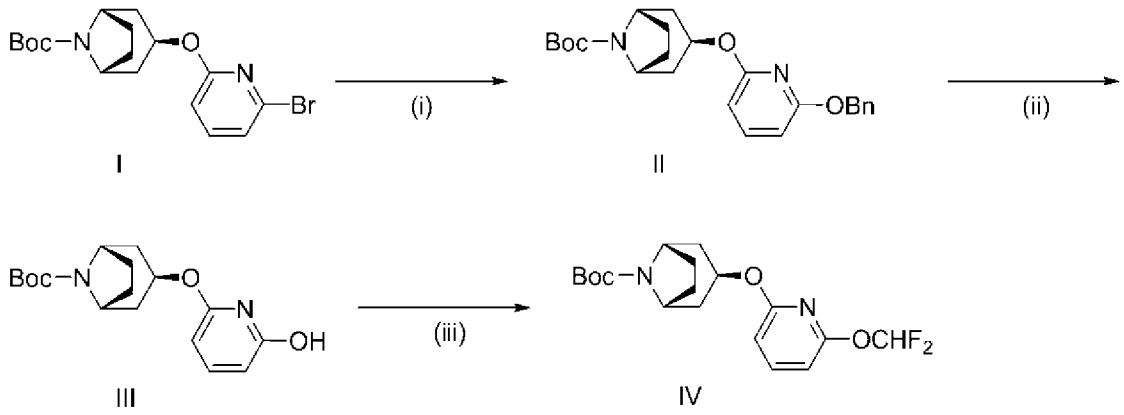
[0436] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.94-2.15 (m, 8H), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.64 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.85 (s, 2H), 6.31 (t, 1H, J = 74.4 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26-7.30 (m, 1H)

[0437] 参考例４８

tert -ブチル (3-endo)-3-{[6-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジニル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0438]

[化84]



[0439] 工程(i):

化合物I (500 mg) とベンジルアルコール(161 μL)のDMF (2.6 mL) 溶液に、水素化ナトリウム(85 mg、55%含量)を加え、100℃で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物II (389 mg) を得た。

[0440] 工程(ii):

化合物II(389 mg)と10%パラジウム－炭素(50 mg、50%水分)のメタノール(3.5 mL)溶液を常圧の水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝９／１）で精製し、化合物III (204 mg) を得た。

[0441] 工程(iii):

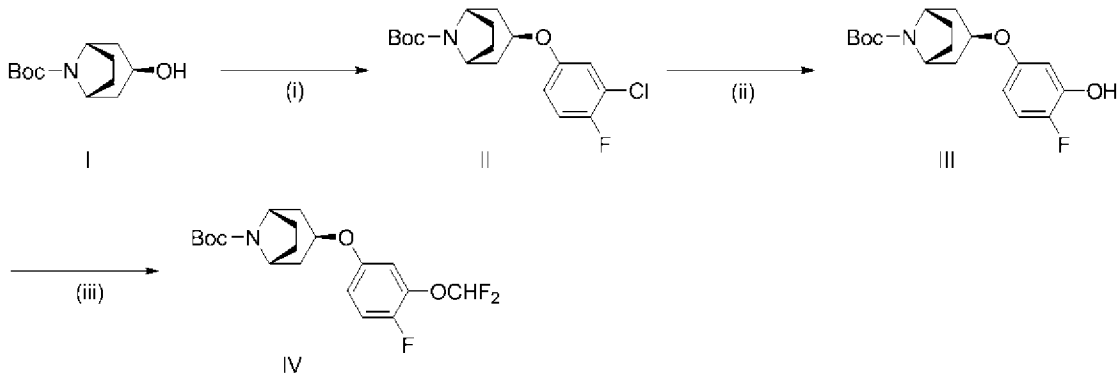
化合物III(204 mg)、炭酸セシウム(622 mg)およびDMF(2.1 mL)の混合物に、クロロジフルオロ酢酸メチル(201 μL)を加え、60℃で３時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物IV (50 mg) を得た。

[0442] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.48 (s, 9H), 1.90-2.21 (m, 8H), 4.16-4.25 (m, 2H), 5.21 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.43-6.49 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 73.6 Hz), 7.60 (t, 1H, J = 7.9 Hz).

[0443] 参考例４９

tert -ブチル (3-endo)-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0444] [化85]



I II III IV

[0445] 工程(i):

化合物I (517 mg)、3-クロロ-4-フルオロフェノール(500 mg)とトリフェニルホスフィン(894 mg)のトルエン (7.6 mL) 溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト(676 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１) で精製し、化合物II (739 mg) を得た。

[0446] 工程(ii):

化合物II(739 mg)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(35 mg)と水酸化カリウム(233 mg)の1,4-ジオキサン/水(1 mL/1 mL)の混合物に$Pd_2(dba)_3$(23 mg)を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１) で精製し、化合物III

（80 mg）を得た。

[0447] 工程(iii)：

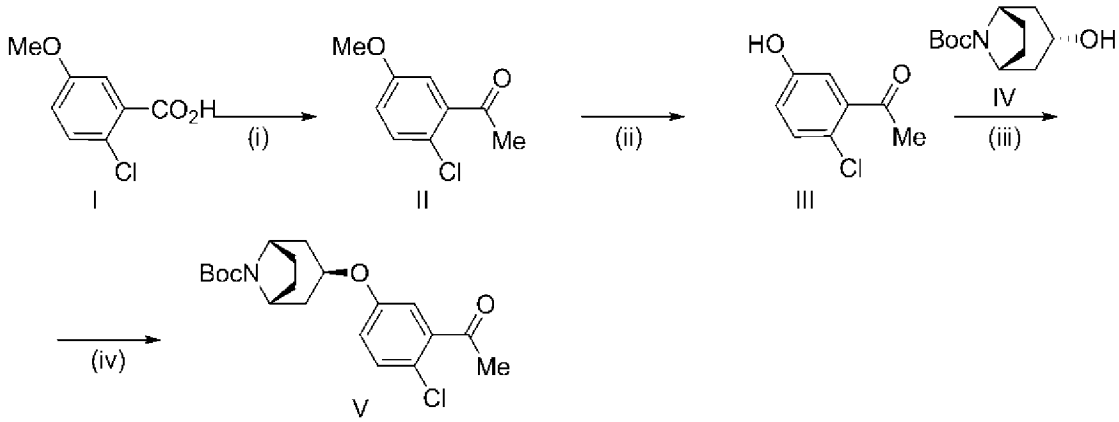
化合物III(80 mg)、炭酸セシウム(77 mg)およびDMF(0.5 mL)の混合物に、クロロジフルオロ酢酸メチル(37 μL)を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物IV（45 mg）を得た。

[0448] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.91-2.10 (m, 8H), 4.17-4.25 (m, 2H), 4.54 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.54 (t, 1H, J = 73.6 Hz), 6.63 (dt, 1H, J = 9.1, 2.9 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 6.8, 2.9 Hz), 7.05-7.10 (m, 1H)

[0449] 参考例５０

tert-ブチル (3-endo)-3-(3-アセチル-4-クロロフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0450] [化86]



[0451] 工程(i)：

-78℃の2-クロロ-5-メトキシ安息香酸（1.50 g）のTHF溶液（8 mL）に、メチルリチウム（17.7 mL、1Mエーテル溶液）を加えた後、室温で終夜撹拌した。反応混合物を1M塩酸で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７／１）で精製し、化合物II（335 m

ｇ）を得た。

[0452] 工程(ii)：

化合物II（335 ｍｇ）のクロロベンゼン（7.3 ｍＬ）溶液に塩化アルミニウム（605 ｍｇ）を加え、120℃で30分間攪拌した。反応溶液を1M塩酸に滴下し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７／１）で精製して、化合物III（279 ｍｇ）を得た。

[0453] 工程(iii)：

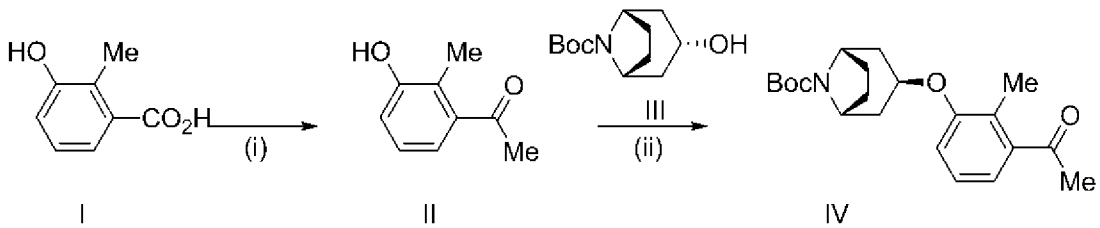
化合物III（227 ｍｇ）、化合物IV（247 ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（349 ｍｇ）およびトルエン（7 ｍＬ）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（264μＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、表題化合物IV（359 ｍｇ）を得た。

[0454] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.87-2.26 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 4.10-4.31 (m, 2H), 4.58-4.64 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H, J = 8.8, 3.1 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz)

[0455] 参考例５１

tert-ブチル (3-endo)-3-(3-アセチル-2-メチルフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0456] [化87]



I II IV

[0457] 工程(i)：

－78℃の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸（1.00 g）のTHF溶液（6.6 mL）に、メチルリチウム（21.7 mL、1Mエーテル溶液）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を1M塩酸で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７／１）で精製し、化合物II（584 ｍｇ）を得た。

[0458] 工程(ii)：

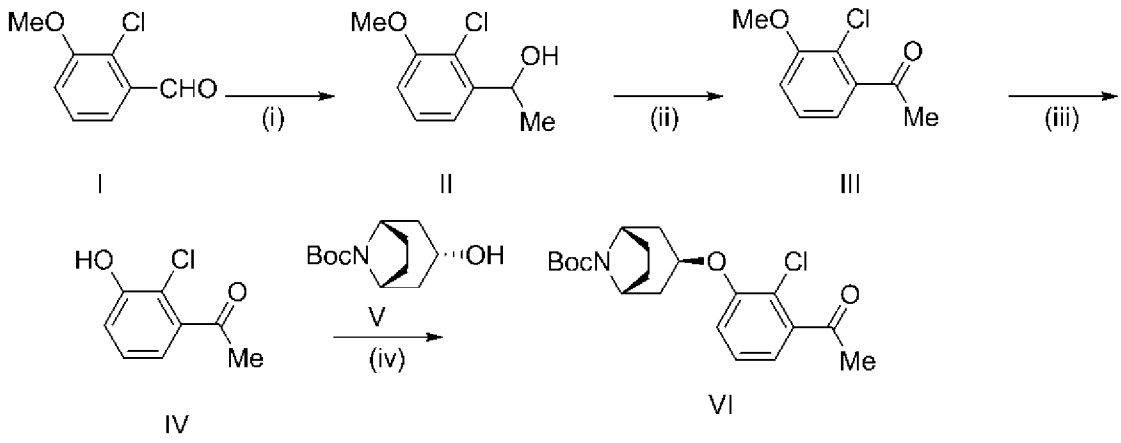
化合物III（200 ｍｇ）、化合物IV（247 ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（349 ｍｇ）およびトルエン（7 ｍＬ）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（264μＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、表題化合物IV（377 ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.85-2.16 (m, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 2H), 4.59-4.66 (m, 1H), 6.76-6.85 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H)

[0459] 参考例５２

tert-ブチル (3-endo)-3-(3-アセチル-2-クロロフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0460] [化88]



[0461] 工程(i):

氷冷した2-クロロ-3-メトキシベンズアルデヒド（477 mg）のTHF溶液（10 mL）に臭化メチルマグネシウム（1.12 mL、3Mエーテル溶液）を加え、31.5時間撹拌した。反応混合物を1M塩酸で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮し、粗生成物として化合物II（653 mg）を得た。

[0462] 工程(ii):

工程（i）で得られた化合物II（653 mg）、二酸化マンガン（4.77 g）および塩化メチレン（10 mL）の混合物を室温で終夜撹拌した後、更に二酸化マンガン（2.0 g）を加え、40℃で3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して、粗生成物の化合物III（504 mg）を得た。

[0463] 工程(iii):

工程（ii）で得られた化合物II（504 mg）のクロロベンゼン（11 mL）溶液に塩化アルミニウム（932 mg）を加え、120℃で30分間攪拌した。反応溶液を水浴した1M塩酸へ滴下した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７／１）で精製して、化合物III（429 mg）を得た。

[0464] 工程(iv):

化合物III（227 mg）、化合物IV（247 mg）、トリフェニルホスフィン（349 mg）およびトルエン（7 mL）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（264μL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、表題化合物IV（350 mg）を得た。

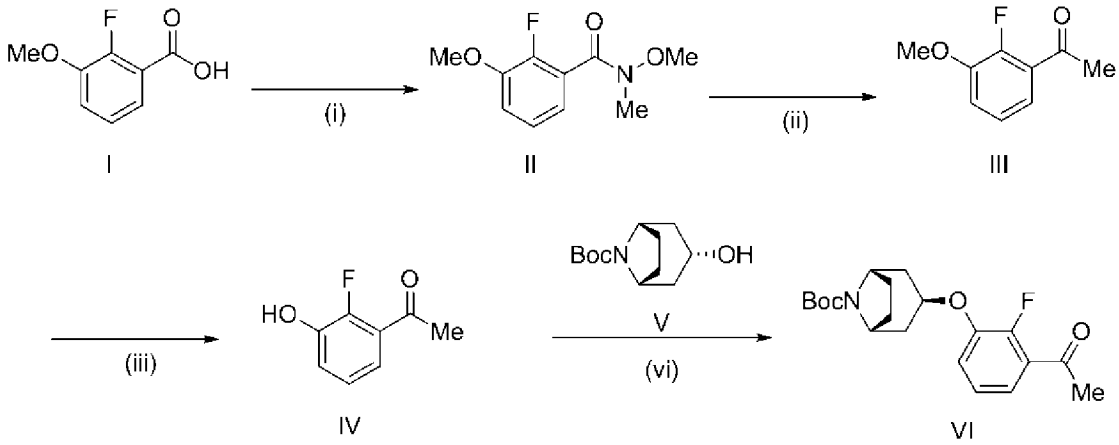
[0465] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.92-2.03 (m, 4H), 2.09-2.32 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 4.13-4.32 (m, 2H), 4.65-4.73 (m, 1H), 6.86 (dq, 1H, J =

8.3, 0.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.24 (t, 1H, J = 8.0 Hz)

[0466] 参考例５３

tert -ブチル (3-endo)-3-(3-アセチル-2-フルオロフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0467] [化89]



[0468] 工程(i):

氷冷した化合物I (1.63 g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(1.87 g)、WSC・HCl(2.03 g)、HOBt・H_2O(1.62 g)およびジクロロメタン (32 mL) の混合物に、トリエチルアミン(5.4 mL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、1M塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１) で精製し、化合物II (2.03 g) を得た。

[0469] 工程(ii):

氷冷した化合物II(500 mg)のTHF(4.7 mL)溶液にメチルマグネシウムブロミド(1.2 mL、3.0 M ジエチルエーテル溶液)を加え、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１) で精製し、化合物III (365 mg) を得た。

[0470] 工程(iii):

化合物III(365 mg)の塩化ベンゼン(7.2 mL)溶液に塩化アルミニウム(724 mg)を加え、130℃で一時間半攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗精製物として化合物IV(300 mg)を得た。

[0471] 工程(iv):

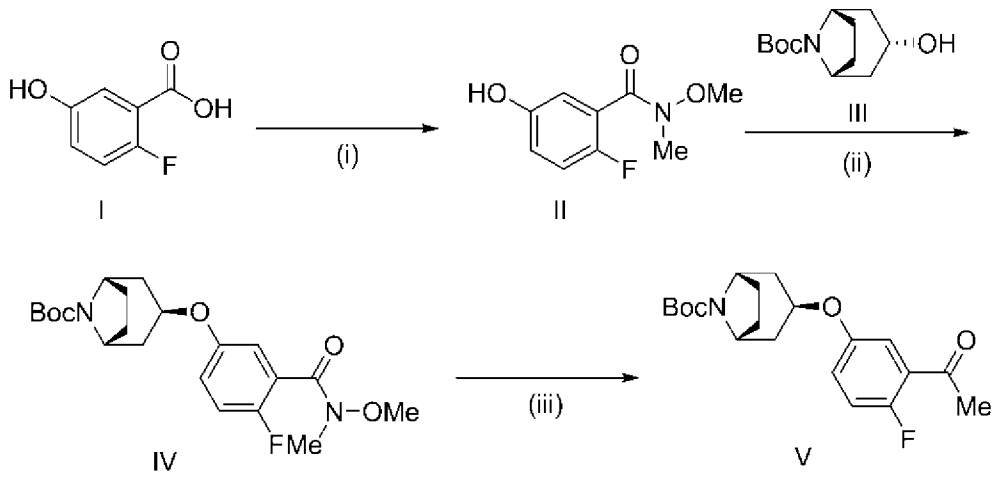
化合物IV（300 mg）、化合物V(493 mg)、トリフェニルホスフィン(855 mg)のトルエン(7.2 ｍL）溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト(645 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物VI（431 mg）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.48 (s, 9H), 1.97-2.22 (m, 8H), 2.65 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 4.22 (br s, 2H), 4.65 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.99-7.14 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H)

[0472] 参考例５４

tert -ブチル (3-endo)-3-(3-アセチル-4-フルオロフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0473] [化90]



[0474] 工程(i):

氷冷した化合物I (900 mg)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(1.12 g)、WSC・HCl(1.22 g)、HOBt・H_2O(970 mg)およびジクロロメタン (19 mL) の混合物に、トリエチルアミン(3.24 mL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、1M塩酸で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、化合物II (453 mg) を得た。

[0475] 工程(ii):

化合物II (453 mg)、化合物III(517 mg)とトリフェニルホスフィン(897 mg)のトルエン(7.6 mL) 溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト(678 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、化合物IV (956 mg) を得た。

[0476] 工程(iii):

氷冷した化合物IV(665 mg)のTHF(5.4 mL)溶液にメチルマグネシウムブロミド(1.6 mL、3.0 M ジエチルエーテル溶液)を加え、3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、表題化合物V (270 mg) を得た。

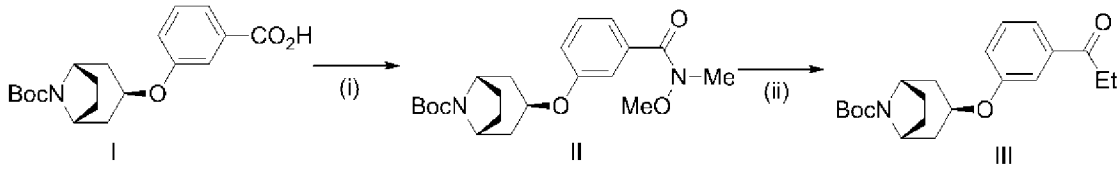
[0477] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.90-2.14 (m, 8H), 2.64 (d, 3H, J = 5.1 Hz), 4.17-4.23 (m, 2H), 4.62 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 6.96-7.10 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H)

[0478] 参考例55

tert-ブチル(3-endo)-3-(3-プロパノイル)-8-アザビクロ[3.2.1]オクタン-8-

カルボキシレイト

[0479] [化91]



[0480] 工程(i):

化合物I (1.69 g)のジクロロメタン溶液(30 mL)に、WSC・HCl (1.4 g)、HOBt・H_2O (1.11 g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(711 mg)およびトリエチルアミン(2.04 mL)を加え、終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、化合物II (1.88g)を得た。

[0481] 工程(ii):

化合物II (262 mg)のTHF溶液(20 mL)に塩化エチルマグネシウム(2 mL、2.0 M ジエチルエーテル溶液)を加え、終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製し、表題化合物IV (113 mg)を得た。

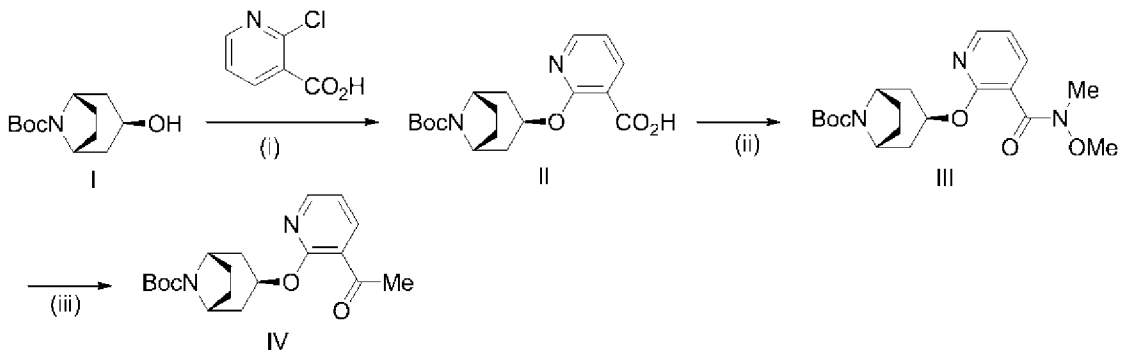
[0482] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.22 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.48 (s, 9H), 1.94-2.18 (m, 8H), 2.99 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.70 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H)

[0483] 参考例56

tert-ブチル(3-endo)-3-[(3-アセチルピリジン-2-イル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0484]

[化92]



[0485] 工程(i):

2-クロロニコチン酸（1.39 g）と化合物I（1.67 g）のDMSO溶液（30 mL）に水素化ナトリウム（962 mg）を加え、80℃で終夜撹拌した。反応溶液に1M塩酸を加え酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物の化合物IIを得た。

[0486] 工程(ii):

工程(i)で得られた粗生成物の化合物IIのジクロロメタン溶液（30 mL）に、WSC・HCl（2.1 g）、HOBt・H_2O（1.5 g）、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（1.1 g）およびトリエチルアミン（3.0mL）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／１）で精製し、化合物III（1.99 g）を得た。

[0487] 工程(iii):

化合物III（1.0 g）のTHF溶液（10 mL）に臭化メチルマグネシウム（1.7 mL, 3.0 Mジエチルエーテル溶液）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／１）で精製し、表題化合物IV（560 mg）を得た。

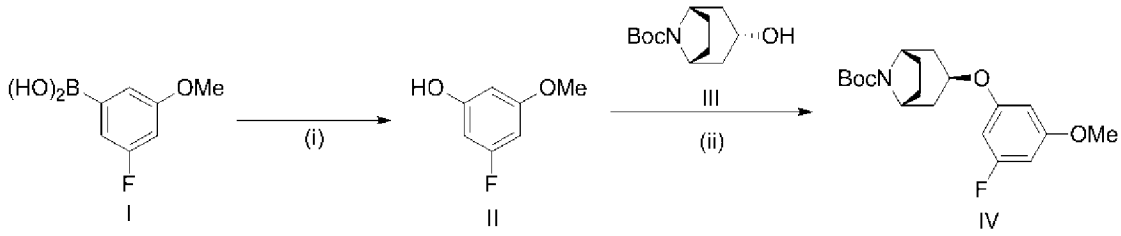
[0488] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 2.07-2.19 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 4.11-

4.27 (m, 2H), 5.54 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 8.01 (dd, 1H, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 4.8, 2.0 Hz)

[0489] 参考例５７

tert-ブチル (3-endo)-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0490] [化93]



[0491] 工程(i):

氷冷した化合物I(432 mg)のTHF/1M水酸化ナトリウム水溶液(22 mL/4.7 mL)の混合溶液に、30%過酸化水素水(1.3 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、化合物II（349 mg）を得た。

[0492] 工程(ii):

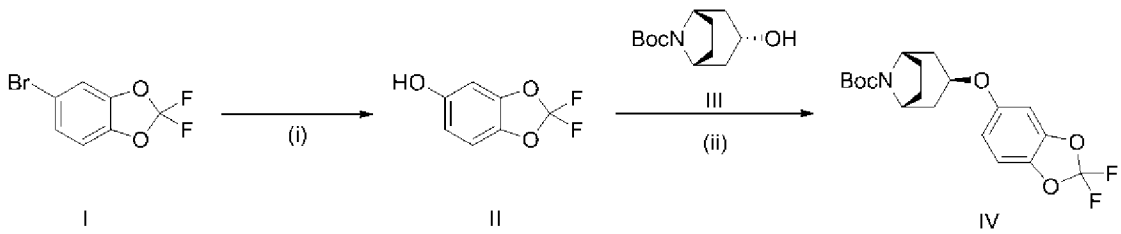
化合物II（327 mg）、化合物III(523 mg)とトリフェニルホスフィン(905 mg)のトルエン(7.7 ｍＬ）溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト(684 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物IV（500 mg）を得た。

[0493] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.93-2.13 (m, 8H), 3.77 (s, 3H), 4.15-4.23 (m, 2H), 4.55 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 6.13-6.17 (m, 2H), 6.19-6.28 (m, 1H).

[0494] 参考例５８

tert -ブチル (3-endo)-3-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0495] [化94]



I II IV

[0496] 工程(i):

化合物I(1.0 g)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(190 mg)と水酸化カリウム(474 mg)の1,4-ジオキサン/水(2.1 mL/2.1 mL)の混合溶液に$Pd_2(dba)_3$(77 mg)を加え、100℃で終夜攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物II（605 mg）を得た。

[0497] 工程(ii):

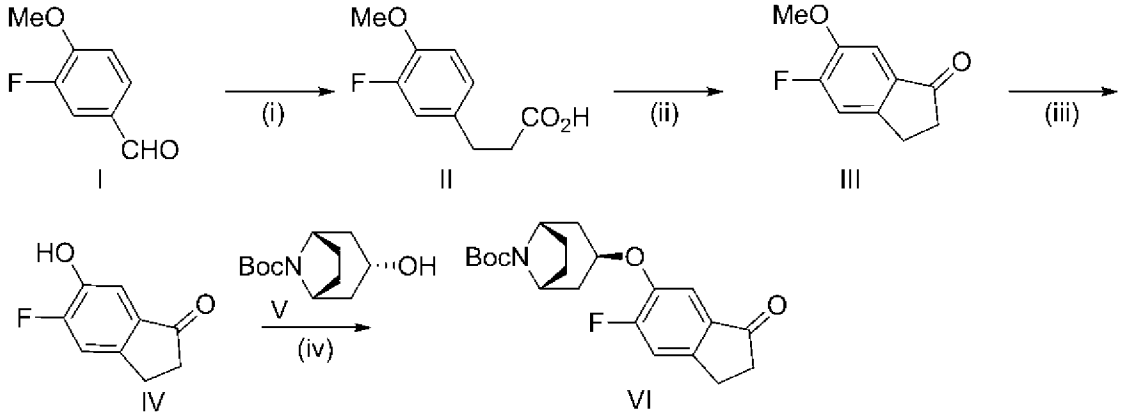
化合物II（605 mg）、化合物III(658 mg)、トリフェニルホスフィン(1.14 g)のトルエン(10 ｍＬ）溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト(862 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物IV（918 mg）を得た。

[0498] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.91-2.11 (m, 8H), 4.20 (br s, 2H), 4.53 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.47-6.50 (m, 1H), 6.60-6.61 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H)

[0499] 参考例５９

tert-ブチル (3-endo)-3-[(6-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

[0500] [化95]



[0501] 工程(i):

3-フルオロ-4-メトキシベンズルデヒド (2.00 g) とメルドラム酸 (1.87 g)、蟻酸・トリエチルアミン錯体 (6.5 mL、5:2錯体) の混合物を100℃で5時間撹拌した。室温に冷却後、水 (2 mL) を加え、次いで濃塩酸を加えてpH１として、終夜攪拌した。析出した固体をろ取し、水洗し、乾燥させ、化合物II (982 mg) を得た。

[0502] 工程 (ii):

化合物II (900 mg)、トルエン (9 mL) および塩化チオニル (393μL) の混合物を90℃で1時間攪拌し、減圧濃縮した。この残渣を、氷冷した塩化アルミニウム (605 mg) の塩化メチレン溶液 (45 mL) に加え、1時間攪拌した。反応溶液を氷水へ滴下し１時間攪拌後、エーテルで抽出し、有機層を重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１) で精製し、化合物III (666 mg) を得た。

[0503] 工程 (iii):

氷冷した化合物III (666 mg) の塩化メチレン溶液 (15 mL) に三臭化ホウ素 (4.44 mL) を滴下し、その後室温で7時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧

濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製して、化合物III（52 ｍｇ）を得た。

[0504] 工程(ｉｖ)：

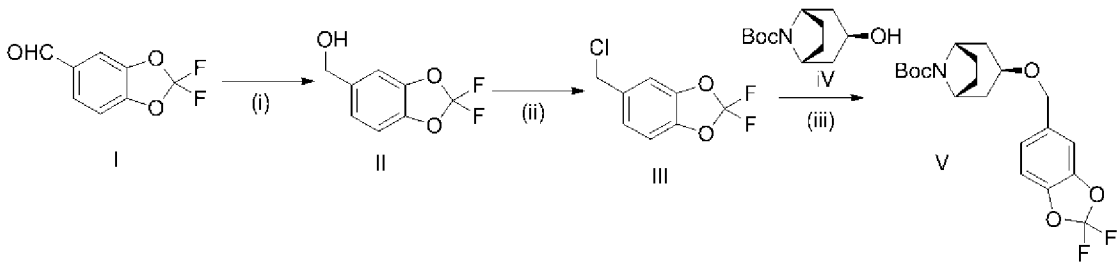
化合物IV（50 ｍｇ）、化合物V（56 ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（79 ｍｇ）およびトルエン（1.3 ｍＬ）の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレイト（60μＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、表題化合物IV（48 ｍｇ）を得た。

[0505] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.24-1.33 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.92-2.26 (m, 6H), 2.65-2.73 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 4.11-4.32 (m, 2H), 4.65-4.71 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 3.3 Hz)

[0506] 参考例６０

tert-ブチル(3-endo)-3-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)メトキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト

[0507] [化96]



[0508] 工程(i)：

水素化ホウ素ナトリウム（609 mg）のメタノール溶液（20 mL）に2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボアルデヒド（3.0 g）を加え、終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、化合物II（3.09ｇ）を得た。

[0509] 工程(ii):

氷冷した化合物II（3.09 g）のジクロロメタン溶液（60 ｍL）に、塩化チオニル（1.54 mL）加えたのち、室温で3時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製し、化合物III（2.89 ｇ）を得た。

[0510] 工程(iii)

化合物III（470 mg）と化合物IV（423 mg）のDMF溶液（10 mL）に、水素化ナトリウム（180 mg）を加え、終夜撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製し、表題化合物Ｖ（448 ｍｇ）を得た。

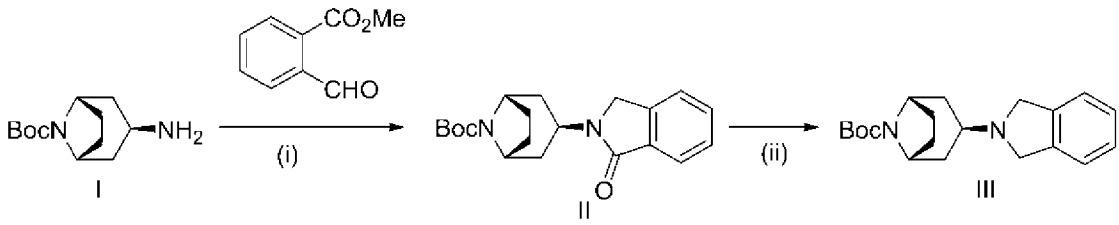
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 1.95-2.04 (m, 8H), 3.69-3.72 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.07 (s, 1H)

[0511] 参考例６１および６２

tert-ブチル(3-endo)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト（化合物II）

tert-ブチル(3-endo)-3-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレイト（化合物III）

[0512] [化97]



I II III

[0513] 工程(i):

メチル2-ホルミルベンゾエート（1.3 g）と化合物I(1.45 g)のメタノール溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.35 g）を加え、終夜撹拌した。続いて、版反応溶液を加熱還流下で終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製し、化合物II（930 ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9H), 1.68-1.72 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 5H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.83 (d, 1H, J = 7.5 Hz)

[0514] 工程(ii)：

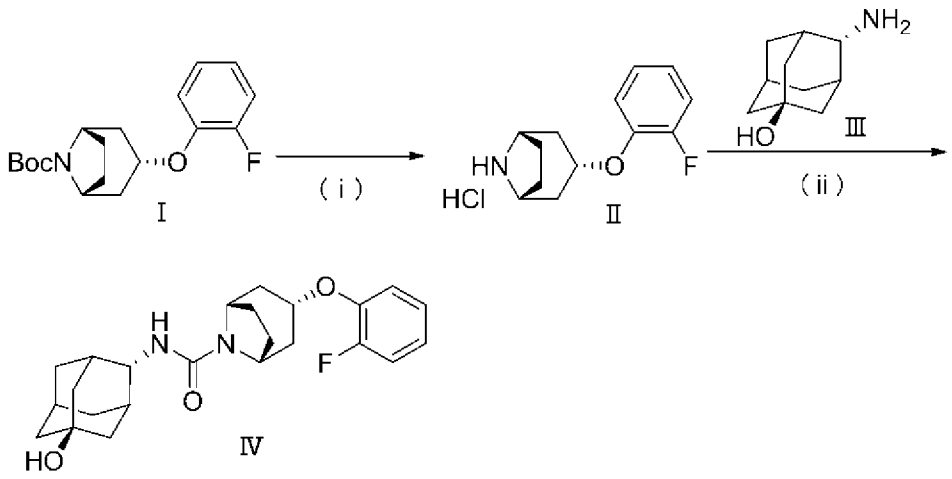
氷冷した化合物II（810 mg）のテトラヒドロフラン（10 ｍL）溶液に、ボラン-ジメチルスルフィド錯体（0.3 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷した反応溶液にメタノールを加えて撹拌した後、減圧濃縮した。残渣を食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、表題化合物III（632 ｍｇ）を得た。

[0515] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9H), 1.68-1.72 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 5H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.83 (d, 1H, J = 7.5 Hz)

[0516] 実施例１：

(3-exo)-3-(2-フルオロフェノキシ)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0517] [化98]



[0518] 工程（ｉ）：

化合物Ｉ（３５６ｍｇ）を４Ｎ塩酸／ジオキサン（１０ｍＬ）に加えて、終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、粗体として化合物ＩＩ（２６０ｍｇ）を得た。

[0519] 工程（ｉｉ）：

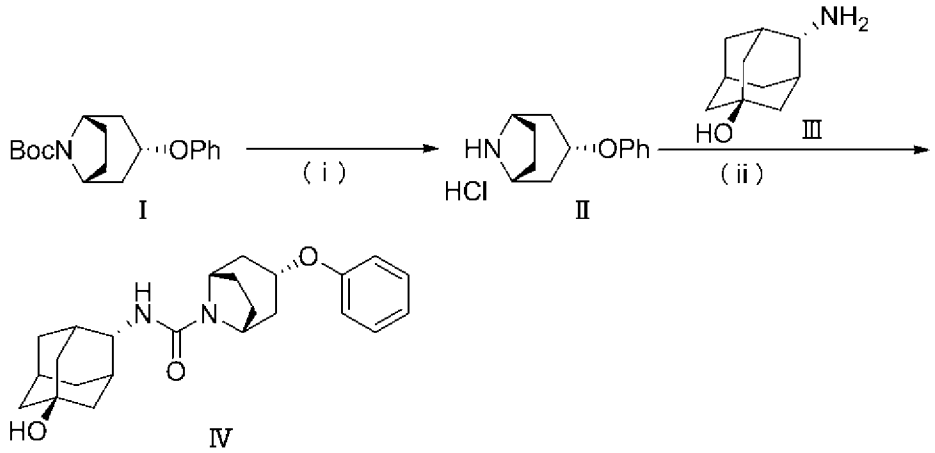
化合物ＩＩＩ（８１ｍｇ）とＴＨＦ（４mL）の混合物に、トリエチルアミン（２００μL）、ｐ－ニトロフェニルクロロホルメート（６４ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。その後、化合物ＩＩ（５８ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムで抽出し、１Ｎ塩酸溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル（1:1）で洗浄し、表題化合物IV（92.2ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.51-1.57 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 9H), 1.86-1.92 (m, 3H), 2.03-2.15 (m, 7H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.58-4.66 (m, 2H), 6.91-7.09 (m, 4H)

[0520] 実施例２：

(3-exo)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-3-フェノキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0521] [化99]



[0522] 工程（ｉ）：

化合物Ｉ（２．７ｇ）を４Ｎ塩酸／ジオキサン（１０ｍＬ）に加えた後、終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、粗体として化合物ＩＩ（２．２７ｇ）を得た。

[0523] 工程（ii）：

工程（i）で得られた化合物ＩＩ（１５３．７ｍｇ）とＴＨＦ（４mL）の混合物に、ピリジン（１５０μL）、ジホスゲン（０．１ｍＬ）とＴＨＦ（４mL）の混合液を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジオキサン／重曹水（４ｍＬ、容量比１：１）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（０．１ｍＬ）、化合物ＩＩＩ（５８ｍｇ、参考文献ＷＯ2009020137）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を１Ｎ塩酸とクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、１０：１）で精製し、表題化合物ＩＶ（２６．８ｍｇ）を得た。

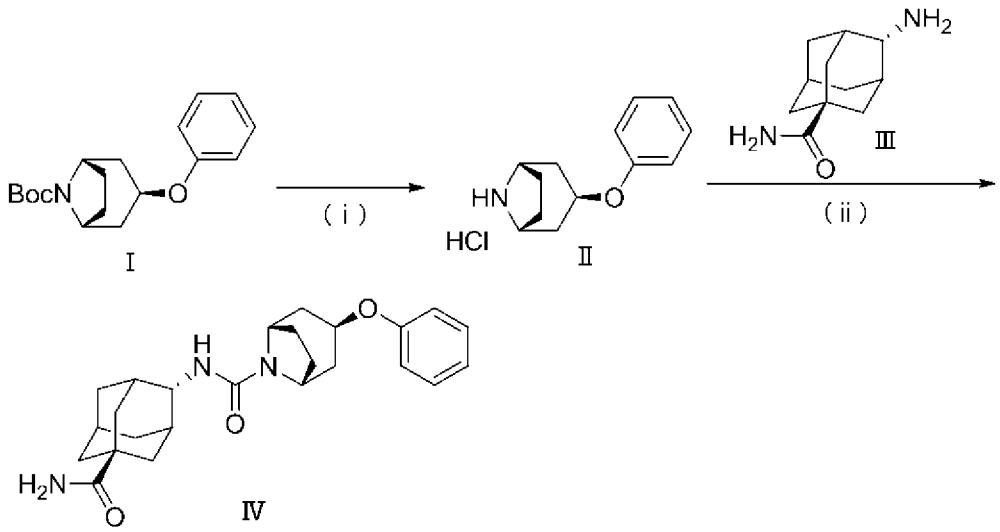
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.53 (m, 2H), 1.67-1.92 (m, 13H), 2.05-2.14 (m, 7H), 3.97 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.64-4.72 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 3H), 7.24-7.28 (m, 2H)

[0524] 実施例３：

(3-endo)-N-[(E)-5-カルバモイルアダマンタン-2-イル]-3-フェノキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

[0525]

[化100]



[0526] 工程（i）：

化合物Ｉ（４５１ｍｇ）を４Ｎ塩酸／ジオキサン（３ｍＬ）に加え、終夜撹拌した。反応混合液を、減圧濃縮し、粗体として化合物ＩＩ（４５０ｍｇ）を得た。

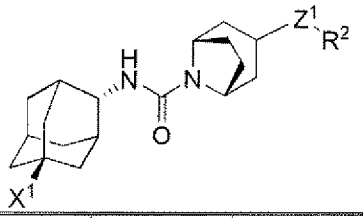
[0527] 工程（ii）：

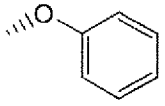
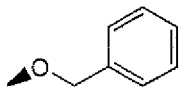
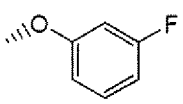
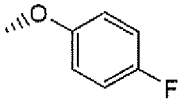
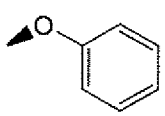
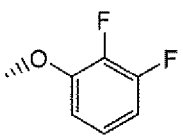
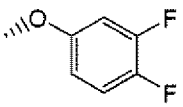
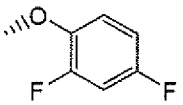
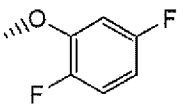
化合物ＩＩＩ（４０ｍｇ）のＴＨＦ（２mL）溶液に、トリエチルアミン（５５μL）、ｐ－ニトロフェニルクロロホルメート（４５ｍｇ）を加え、室温で撹拌した。１時間後、化合物ＩＩ（４５ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムで抽出し、有機層を１Ｎ塩酸溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、１０：１）で精製し、表題化合物IV（４０ｍｇ）を得た。

[0528] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.57-1.76(m,4H), 1.87-2.06(m,13H), 2.16-2.21(m,4H), 3.65-3.71(m,1H), 3.94(m,1H), 4.12(m,1H), 4.61(m,1H), 4.77(s,1H), 5.66(s,1H), 5.74(s,1H), 6.80(d,J=8.0Hz,2H), 6.91(t,J=7.2Hz,1H), 7.24-7.27(m,2H)

[0529] 実施例４から実施例７４は、実施例１から実施例３に記載の方法と同様にして合成した。

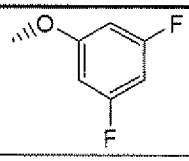
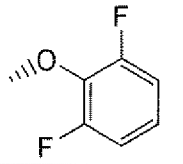
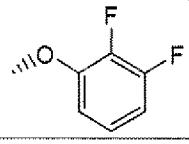
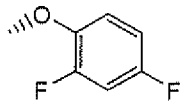
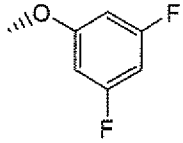
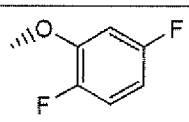
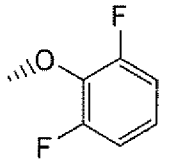
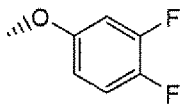
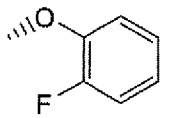
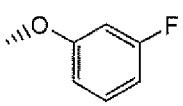
[0530] [表1]



実施例	-X^1	-Z^1-R^2	NMR(溶媒) δ
4	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41-1.91 (m, 11H), 1,97-2,15 (m, 10H), 3.99 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6,89-6.97 (m, 3H), 7.27-7.29 (m, 2H)
5	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.56 (m, 3H), 1.66-1.76 (m, 7H), 1.88-1.97 (m, 6H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.18-2.23 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H)
6	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51-1.54 (m, 3H), 1.66-1.92 (m, 12H), 2.09-2.14 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 2H), 6.58-6.67 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H)
7	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51-1.54 (m, 3H), 1.66-1.92 (m, 12H), 2.06-2.15 (m, 7H), 3.97 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.54-4.66 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H)
8	OH		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.51-1.53 (m, 3H), 1.66-1.77 (m, 8H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 3H), 2.14-2.26 (m, 6H), 3.97 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.61-4.63 (m, 2H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H)
9	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39-1.40 (m, 1H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 8H), 1.87-1.93 (m, 4H), 2.05-2.16 (m, 7H), 3.97 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 2H), 6.75-6.83 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H)
10	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.50-1.54 (m, 3H), 1.65-1.83 (m, 10H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 7H), 3.97 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 7.04 (q, J = 8 Hz, 1H)
11	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.50-1.59 (m, 3H), 1.67-1.71 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.02-2.10 (m, 4H), 2.16 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.64-4.65 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H)
12	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.52-1.59 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 8H), 1.86-1.92 (m, 4H), 2.06-2.16 (m, 7H), 3.97 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.59-4.65 (m, 2H), 6.59-6.65 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H)

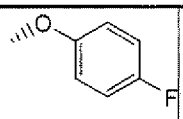
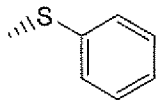
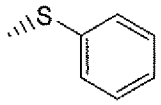
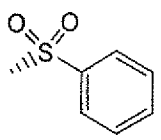
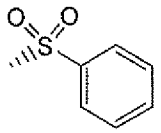
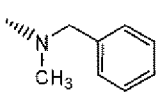
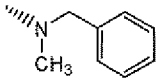
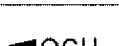
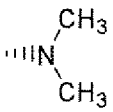
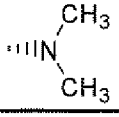
[0531]

[表2]

13	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.52-1.60 (m, 6H), 1.66-1.92 (m, 10H), 2.05-2.15 (m, 6H), 3.96 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.61-4.65 (m, 2H), 6.39-6.42 (m, 3H)
14	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.52-1.77 (m, 11H), 1.90-2.16 (m, 11H), 3.99 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.65 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.87-7.01 (m, 3H)
15	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.62-1.86 (m, 8H), 1.87-2.12 (m, 13H), 4.00 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.72-4.74 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.92 (m, 1H)
16	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.62-1.71 (m, 7H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 3H), 1.98-2.11 (m, 10H), 3.98-4.00 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4.46-4.55 (m,1H), 4.72 (d, J = 4.0Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.93-6.99 (m,1H)
17	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.56-1.65 (m, 3H), 1.76-1.91 (m, 8H), 2.01-2.03 (m, 5H), 2.11 (m, 5H), 3.99 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.72 (d, J = 4Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.39-6.41 (m, 3H)
18	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.60-1.63(m,2H), 1.72-2.10(m,19H), 3.96(m,1H), 4.25(m,2H), 4.56-4.65(m,1H), 4.99(s,1H), 5.47(s,1H), 5.81(s,1H), 6.58-6.64(m,1H), 6.67-6.72(m,1H), 6.96-7.02(m,1H)
19	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.60-1.80(m,5H), 1.90-2.10(m,16H), 3.97(m,1H), 4.22(m,2H), 4.46-4.50(m,1H), 4.89(s,1H), 5.33(s,1H), 5.69(s,1H), 6.85-6.98(m,3H)
20	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.72-1.89(m,8H), 1.99-2.10(m,13H), 3.96(m,1H), 4.24(m,2H), 4.52-4.57(m,1H), 4.93(s,1H), 5.27(s,1H), 5.63(s,1H), 6.56-6.59(m,1H), 6.67-6.72(m,1H), 6.99-7.06(m,1H)
21	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.59-1.62(m,2H), 1.70-1.80(m,3H), 1.89-2.10(m,16H), 3.96(m,1H), 4.23(m,2H), 4.56-4.63(m,1H), 4.97(s,1H), 5.43(s,1H), 5.80(s,1H), 6.90-7.07(m,4H)
22	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.59-1.63(m,2H), 1.76-2.10(m,19H), 3.96(m,1H), 4.24(m,2H), 4.60-4.69(m,1H), 5.01(s,1H), 5.43(s,1H), 5.77(s,1H), 6.56-6.66(m,3H), 7.15-7.21(m,1H)

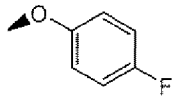
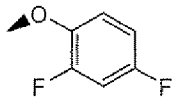
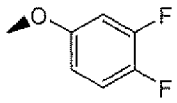
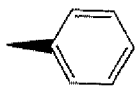
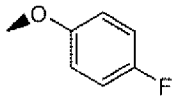
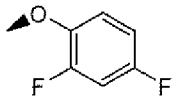
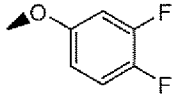
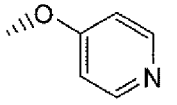
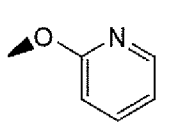
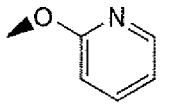
[0532]

[表3]

23	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.58-2.09(m,21H), 3.96(m,1H), 4.22(m,2H), 4.50-4.60(m,1H), 4.79(s,1H), 5.26(s,1H), 5.61(s,1H), 6.80-6.84(m,2H), 6.91-6.93(m,2H)
24	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.58-1.61 (m, 2H), 1.67-1.89 (m, 10H), 1.98-2.02 (m, 9H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.93-3.94 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.65 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H)
25	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.52 (m, 3H), 1.62-1.76 (m, 9H), 1.81-1.91 (m, 5H), 2.00-2.02 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 3H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.93 (M, 1H), 4.13-4.20 (m, 2H), 4,55 (d, J = 8Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 2H)
26	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.65 (m, 7H), 1.72-1.88 (m, 7H), 1.94-2.03 (m, 7H), 2.14 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8Hz, 2H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.84-7.86 (m, 2H)
27	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.57-1.72 (m, 9H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 6H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.61 (d, J = 8Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 2H)
28	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.38 (m, 1H), 1.50-1.92 (m, 16H), 1.97-1.98 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 6H), 3.05 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.63 (d, J = 8 Hz, 1, 7.26-7.30 (m, 5H)
29	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.62-1.64 (m, 7H), 1.77-1.86 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.70 (d, J = 8Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H)
30	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.56-2.08(m,21H), 3.26(s,3H), 3.47(t,J=6.4Hz,1H), 3.95(m,1H), 4.06(m,2H), 4.79(s,1H), 5.24(s,1H), 5.58(s,1H)
31	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.47-1.74(m,9H), 1.83-2.11(m,13H), 3.26(s,3H), 3.47(t,J=4.8Hz,1H), 3.93(m,1H), 4.06(m,1H) ,4.73(s,1H)
32	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.52 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 12H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 3.94 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.60 (d, J = 4 Hz, 1H)
33	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.59-1.79 (m, 12H), 1,90 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 8H), 2.24 (s, 6H), 3.95-3.96 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.69 (d, J = 8Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.67 (s, 1H)

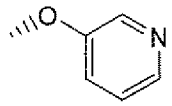
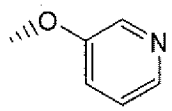
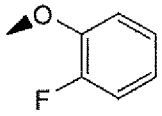
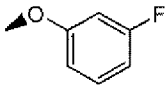
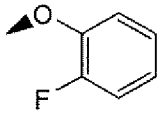
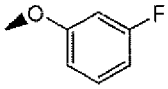
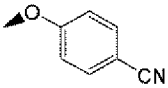
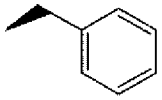
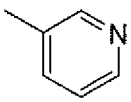
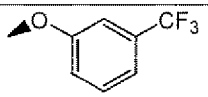
[0533]

[表4]

34	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.59-1.78(m,4H), 1.89-2.08(m,13H), 2.18-2.22(m,4H), 3.96(m,1H), 4.13(m,2H), 4.54(t,J=4.8Hz,1H), 4.85(s,1H), 5.25(s,1H), 5.60(s,1H), 6.73-6.76(m,2H), 6.93-6.98(m,2H)
35	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.60-2.28(m,21H), 3.95(m,1H), 4.14(m,2H), 4.53(t,J=4.8Hz,1H), 4.87(s,1H), 5.21(s,1H), 5.58(s,1H), 6.74-6.88(m,3H)
36	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.59-1.77(m,4H), 1.89-2.22(m,17H), 3.95(m,1H), 4.13(m,2H), 4.50(t,J=4.8Hz,1H), 4.70(s,1H), 5.22(s,1H), 5.57(s,1H), 6.48-6.52(m,1H), 6.60-6.65(m,1H), 7.01-7.08(m,1H)
37	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.53-1.60 (m, 5H), 1.66-1.79 (m, 8H), 1.89-1.95 (m,2H), 2.06-2.18 (m, 5H), 2.49-2.67 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 5H).
38	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.41-1.44 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.02 (m, 6H), 2.14-2.23 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.61 (d, J = 8Hz, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H)
39	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.54 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 8H),1.89-2.05 (m, 6H), 2.17-2.29 (m, 6H), 3.96 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.62 (d, J = 8Hz, 1H), 6.76-6.90 (m, 3H)
40	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.54 (m, 3H), 1.64-1.70 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.89-2.04 (m, 5H), 2.14-2.29 (m, 6H), 3.96 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.62 (d, J = 8Hz, 1H), 6.76-6.90 (m, 3H)
41	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.51 (m, 2H), 1.64-1.90 (m, 12H), 2.08-2.11(m,7H), 2.54 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 6.74-6.76 (m, 2H), 8.36-8.37 (m, 2H)
42	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.50-1.53 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 6H), 1.89-2.05 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.19-2.27 (m, 4H), 3.96-3.38 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.61 (d, J = 8Hz, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H)
43	$CONH_2$		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.57-1.64 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 11H), 2.10 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 4H), 3.98-4.00 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.67 (d, J = 8Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H)

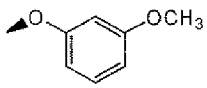
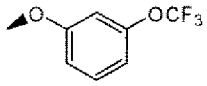
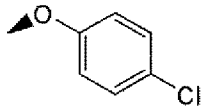
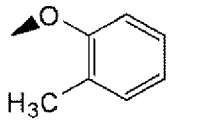
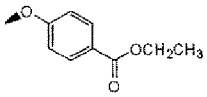
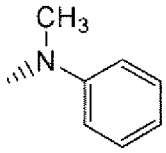
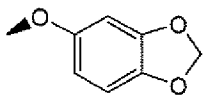
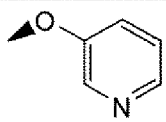
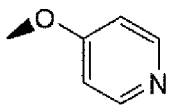
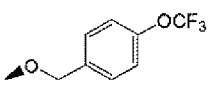
[0534]

[表5]

44	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.61-1.64 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 9H), 2.00-2.14 (,m 10H), 3.98 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.70-4.75 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 8.21-8.22 (m, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H)
45	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.47-1.55 (m, 3H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 6H), 1.82-1.92 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 7H), 3.98 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.65-4.76 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 8.21-8.22 (m, 1H), 8.30 (m, 1H)
46	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.74(m,9H), 1.87-1.90(m,2H), 1.97-2.02(m,4H), 2.12-2.29(m,7H), 3.95(m,1H), 4.13(m,2H), 4.62(t,J=4.8Hz,2H), 6.82-6.89(m,2H), 7.00-7.09(m,2H)
47	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.75(m,9H), 1.87-2.02(m,6H), 2.12-2.24(m,7H), 3.95(m,1H), 4.12(m,2H), 4.58(t,J=4.8Hz,2H), 6.50-6.54(m,1H), 6,50-6.65(m,2H), 7.17-7.23(m,1H)
48	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.59-1.77(m,7H), 1.89-2.07(m,10H), 2.19-2.28(m,4H), 3.96(m,1H), 4.14(m,2H), 4.62(t,J=4.8Hz,1H), 4.78(s,1H), 5.25(s,1H), 5.62(s,1H), 6.82-6.90(m,2H), 7.00-7.09(m,2H)
49	$CONH_2$		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.59-1.78(m,7H), 1.89-2.08(m,10H), 2.15-2.25(m,4H), 3.95(m,1H), 4.13(m,2H), 4.58(t,J=6.0Hz,1H), 4.88(s,1H), 5.27(s,1H), 5.64(s,1H), 6.50-6.69(m,3H), 7.17-7.24(m,1H)
50	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.45-1.76 (m, 11H), 1.87-2.27 (m, 12H), 3.96 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9 Hz, 2H)
51	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.23-1.29(m,2H), 1.42-1.60(m,4H), 1.72-1.88(m,10H), 2.04-2.21(m,7H), 2.69(d,J=6.8Hz,2H), 3.92(m,1H), 4.10(m,2H), 4.56(m,1H), 7.09-7.28(m,5H)
52	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.47-1.56 (m, 4H), 1.64-1.88 (m, 9H), 2.02-2.28 (m, 9H), 3.13-3.18 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.69 (d, J = 9Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 8.46 (dd, J 3Hz, 6Hz, 1H), 8.59 (m, 1H)
53	OH		^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.75(m,9H), 1.87-2.03(m,6H), 2.13-2.25(m,7H), 3.95(m,1H), 4.13(m,2H), 4.62-4.66(m,2H), 6.95-7.03(m,2H), 7.17(d,J=10Hz,1H), 7.37(t,J=10.8Hz,1H)

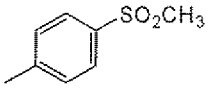
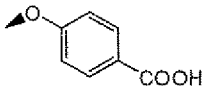
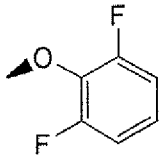
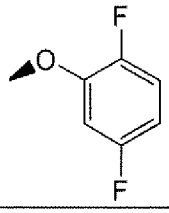
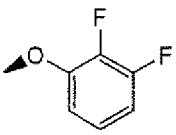
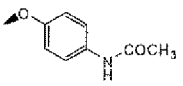
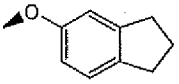
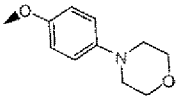
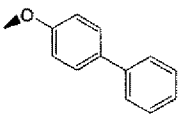
[0535]

[表6]

54	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.75(m,8H), 1.86-2.02(m,6H), 2.12-2.21(m,7H), 3.77(s,3H), 3.94(m,1H), 4.11(m,2H), 4.58(t,J=6.4Hz,1H), 4.64(s,1H), 6.36(t,J=4.8Hz,1H), 6.39-6.42(m,1H), 6.46-6.50(m,1H), 7.16(t,J=11.2Hz,1H)
55	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-2.31(m,22H), 3.93(m,1H), 4.13(m,2H), 4.61(t,J=4.4Hz,1H), 4.67(s,1H), 6.65(s,1H), 6.71-6.80(m,2H), 7.23-7.29(m,1H)
56	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.75(m,9H), 1.86-2.02(m,6H), 2.12-2.22(m,7H), 3.95(m,1H), 4.12(m,2H), 4.56(t,J=6.4Hz,1H), 4.68(s,1H), 6.70-6.76(m,2H), 7.19-7.23(m,2H)
57	OH		^{1}H NMR $CDCl_3$) δ1.48-1.75(m,9H), 1.87-2.04(m,6H), 2.13(m,4H), 2.19-2.26(m,6H), 3.94(m,1H), 4.14(m,2H), 4.61(t,J=6.4Hz,1H), 4.68(s,1H), 6.63(d,J=10.4Hz,1H), 6.79-6.84(m,1H), 7.09-7.16(m,2H)
58	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.36(t,J=6.0Hz,3H), 1.48-1.75(m,9H), 1.86-2.29(m,13H), 3.93(m,1H), 4.13(m,2H), 4.32(q,J=6.0Hz,2H), 4.69(m,1H), 4.83(m,1H), 6.81(d,J=12Hz,2H), 7.97(d,J=12Hz,2H)
59	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.43-1.45 (m, 1H), 1.52-1.84 (m, 12H), 1.90-2.01 (m, 4H), 2.05-2.16 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 3H), 4.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (t, J=8Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H)
60	OH		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1.50-1.76 (m, 8H), 1.89-2.04 (m, 6H), 1.89-2.04 (m, 6H), 2.13-2.22 (m, 8H), 3.96 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.60 (d, J = 8, 12 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.25 (dd, J = 1, 12 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 4Hz, 1H), 6.70 (d, 8.1 Hz, 1H)
61	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.51-1.55 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 8H), 1.90-2.05 (m, 5H), 2.14-2.27 (m, 7H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H)
62	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.50-1.55 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 9H), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.02-2.16 (m, 6H), 2.27 (dt, J = 12 Hz, 4Hz, 2H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.63 (d, J = 8Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4Hz, 1H), 6.72-6.74 (m, 2H), 8.42-8.44 (m, 2H)
63	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.50-1.53 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.74-1.77 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 5H), 2.00-2.20 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.59 (d, J=8Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 2H)

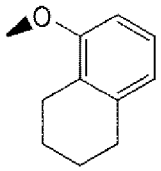
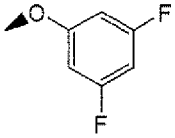
[0536]

[表7]

64	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.47-1.60 (m, 3H), 1.63-1.79 (m, 11H), 1.85-1.99 (m, 4H), 2.11-1.17 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 4 Hz, 8Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8Hz, 8Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 2H)
65	OH		^{1}H NMR (CD_3OD) δ1.47 (m, 2H), 1.74-2.23 (m, 20H), 3.82 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 2H)
66	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.47-1.74 (m, 9H), 1.86-2.41 (m, 13H), 3,93 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.85-6.95(m, 3H)
67	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.75 (m, 9H), 1.87-2.04 (m, 6H), 2.12 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.54-6.58(m, 2H), 6.98-7.04 (m, 1H)
68	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.75 (m, 9H), 1.87-2.04 (m, 6H), 2.12 (m, 3H), 2.21-2.25 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.63 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H)
69	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.74 (m, 9H), 1.86-2.00 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 10H), 3,93 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H)
70	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.74 (m, 9H), 1.86-2.26 (m, 15H), 2.80-2.87 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
71	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.74 (m, 9H), 1.87-1.99 (m, 6H), 2.12-2.21 (m, 7H), 3.05 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.88 (m, 4H)
72	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.75 (m, 9H), 1.87-2.25 (m, 13H), 3,94 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.54 (m, 4H)

[0537]

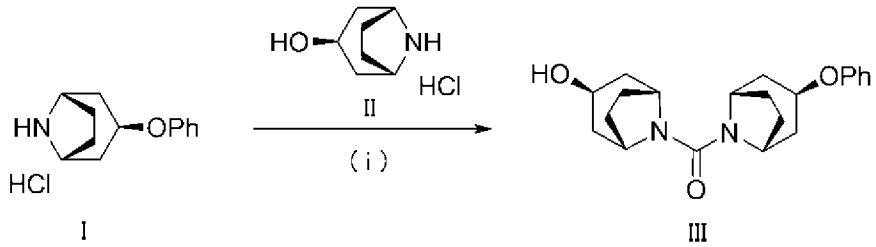
[表8]

73	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.79 (m, 13H), 1.88-2.02 (m, 6H), 2.12 (m, 3H), 2.19-2.24 (m, 4H), 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
74	OH		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.49-1.75 (m, 9H), 1.87-2.26 (m, 13H), 3,94 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.54 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.31-6.41 (m, 3H)

[0538] 実施例７５：

[(3-endo)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル][(3-endo)-3-フェノキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル]メタノン

[0539] [化101]



[0540] 工程(i)：

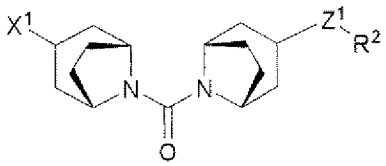
化合物Ｉ（５９ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１０mL）およびジクロロメタン（２．５mL）の氷冷した混合物に、トリホスゲン（２５ｍｇ）を加え、３時間攪拌した。この反応液に化合物ＩＩ（４０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１０mL）、ジクロロメタン（２．５mL）の混合物を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を１N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を１N塩酸で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水した。減圧濃縮後、ジイソプロピルエーテルとヘキサンを加えて、得られた固体を濾取、減圧乾燥し、表題化合物ＩＩＩを得た（１０ｍｇ）。

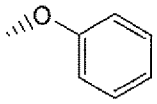
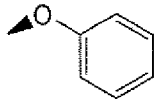
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.72-2.21 (m, 17H), 4.11 (m, 5H), 4.61 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 6.82-6.93 (m, 1H), 7.27 (m, 2H)

[0541] 実施例７６及び実施例７７は、実施例７５と同様にして合成した。

[0542]

[表9]

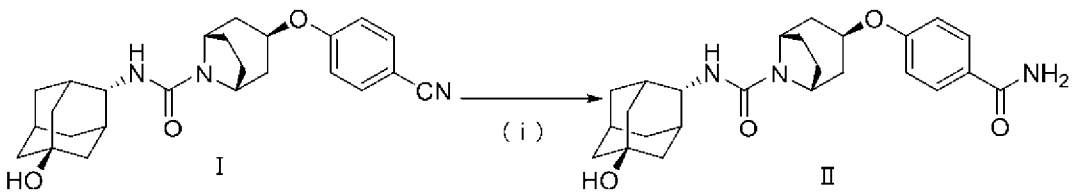


実施例	-X¹	-Z¹-R²	NMR(溶媒) δ
76			¹H NMR ($CDCl_3$) δ1.35 (m, 1H), 1.67-1.99 (m, 9H), 2.11-2.19 (m, 6H), 4.13-4.21 (m, 6H), 4.58-4.64 (m, 1H), 6.87-6.95 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 2H)
77			¹H NMR ($CDCl_3$) δ1.60-1.63 (m, 4H), 1,92-2,20 (m, 13H), 4.11-4.16 (m, 5H), 4.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27(m,2H)

[0543] 実施例７８：

(3-endo)-3-(4-カルバモイルフェノキシ)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0544] [化102]



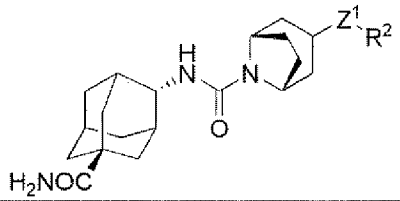
工程（i）：

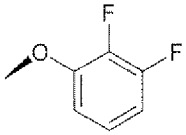
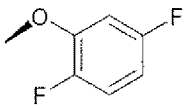
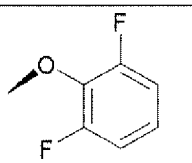
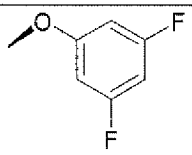
室温の化合物Ｉ（５０mg）、メタノール（５mL）の混合物に対して、1N水酸化ナトリウム水溶液（０．２mL）、３５%過酸化水素水溶液（０．０３mL）を加えた。滴下終了後、室温で終夜撹拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、溶媒を減圧濃縮した。残渣を、クロロホルムと飽和食塩水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮、乾燥した。その結果、表題化合物II（４３．２mg）を得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.52-1.55 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 8H), 1.89-2.03 (m, 6H), 2.14-2.27 (m, 6H), 3.97 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.63 (d, J = 8Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.68-5.97 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8Hz, 2H), 7.78 (d, J = 12 Hz, 2H)

[0545] 実施例７９～８２は、実施例３と同様にして合成した。

[0546] [表10]

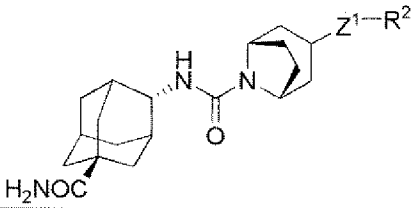


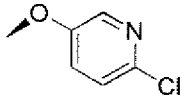
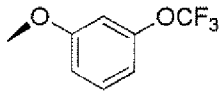
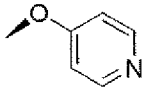
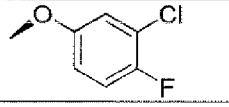
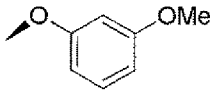
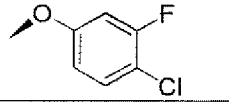
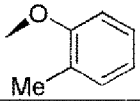
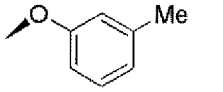
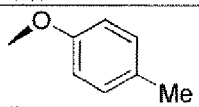
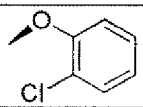
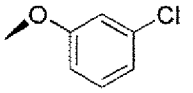
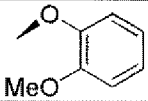
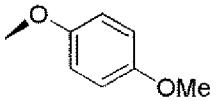
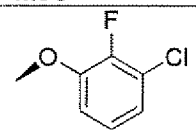
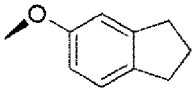
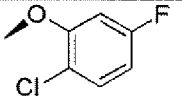
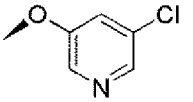
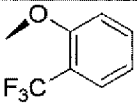
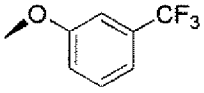
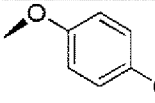
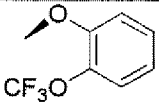
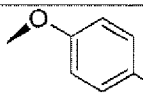
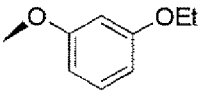
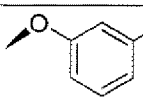
実施例	-Z¹-R²	NMR(溶媒) δ
79		¹H NMR ($CDCl_3$)δ1.60-1.78 (m, 4H), 1.89-2.07 (m, 13H), 2.20-2.25 (m, 4H), 3.96 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.72 (brs, 1H), 5.23 (brs, 1H), 5.57 (brs, 1H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 1H)
80		¹H NMR ($CDCl_3$)δ1.57-1.62 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.89-2.07 (m, 13H), 2.20-2.25 (m, 4H), 3.96 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.63 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.72 (brs, 1H), 5.19 (brs, 1H), 5.57 (brs, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H)
81		¹H NMR ($CDCl_3$)δ1.56-1.76 (m, 4H), 1.88-2.06 (m, 13H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.37-2.39 (m, 2H), 3.95 (brs, 1H), 4.15 (brs, 2H), 4.43 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.71 (brs, 1H), 5.17 (brs, 1H), 5.56 (brs, 1H), 6.86-6.98 (m, 3H)
82		¹H NMR ($CDCl_3$)δ1.58-1.62 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.89-2.25 (m, 17H), 3.96 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.54 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 5.19 (brs, 1H), 5.57 (brs, 1H), 6.31-6.41 (m, 3H)

[0547] 実施例８３～１３７は、実施例３と同様にして製造し、HPLCで精製し、取得した。

[0548]

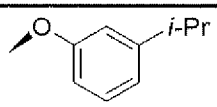
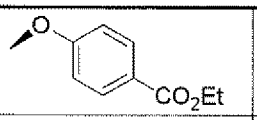
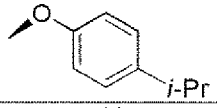
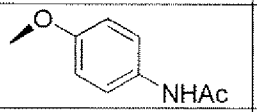
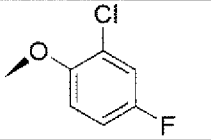
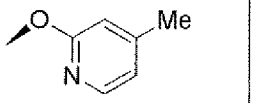
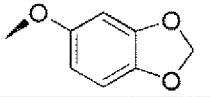
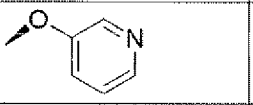
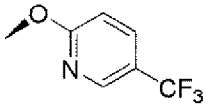
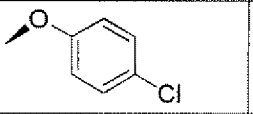
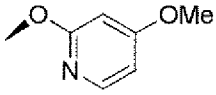
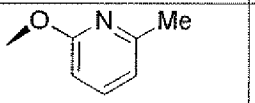
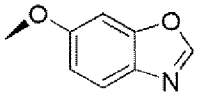
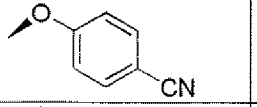
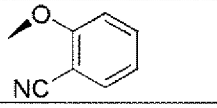
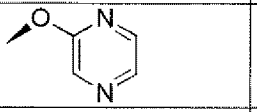
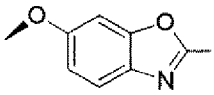
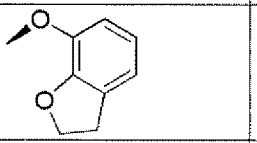
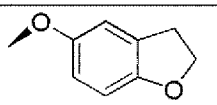
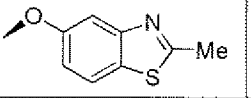
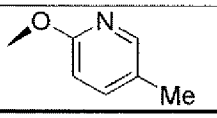
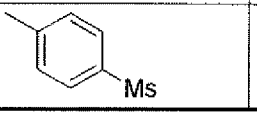
[表11]



実施例	-Z¹-R²	tR(分) Obs[M+1] 測定方法	実施例	-Z¹-R²	tR(分) Obs[M+1] 測定方法
83		1.99 458 SA4	95		2.14 507 SA4
84		1.35 424 SA4	96		2.10 475 SA4
85		2.09 454 SA4	97		1.97 475 SA4
86		1.93 438 SA4	98		1.92 438 SA4
87		1.92 438 SA4	99		1.55 457 SA4
88		1.58 458 SA4	100		1.42 454 SA4
89		1.44 454 SA4	101		1.95 476 SA4
90		2.05 464 SA4	102		1.95 475 SA4
91		1.69 458 SA4	103		1.57 492 SA4
92		1.59 492 SA4	104		1.60 492 SA4
93		1.59 508 SA4	105		1.63 508 SA4
94		1.53 468 SA4	106		1.57 482 SA4

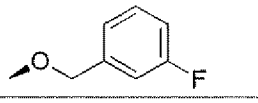
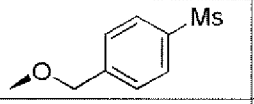
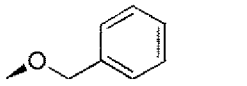
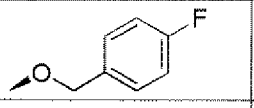
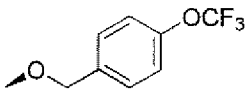
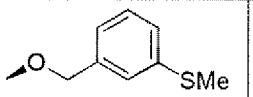
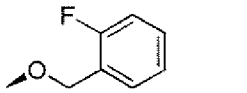
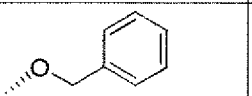
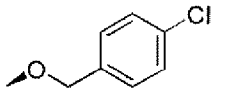
[0549]

[表12]

107		1.66 466 SA4	118		1.52 496 SA4
108		1.68 466 SA4	119		1.22 481 SA4
109		1.96 476 SA4	120		1.08 439 SA4
110		1.41 468 SA4	121		0.91 425 SA4
111		1.52 493 SA4	122		1.57 457 SA4
112		1.18 455 SA4	123		1.21 439 SA4
113		1.32 465 SA4	124		1.38 449 SA4
114		1.35 449 SA4	125		1.21 426 SA4
115		1.36 478 SA4	126		1.43 466 SA4
116		1.42 466 SA4	127		1.45 495 SA4
117		1.60 439 SA4	128		1.64 486 SA4

[0550]

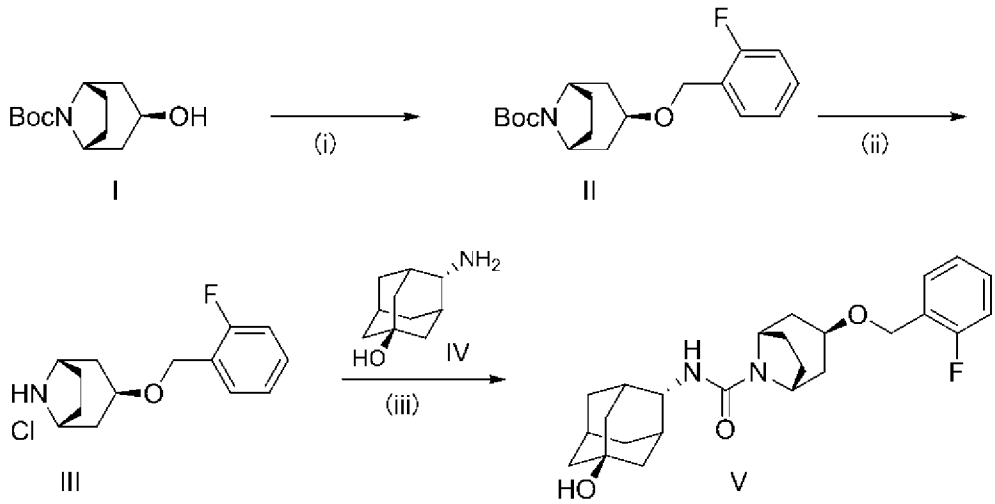
[表13]

129		1.97 456 SA4	134		1.60 516 SA4
130		1.85 438 SA4	135		1.87 456 SA4
131		1.64 522 SA4	136		1.72 484 SA4
132		1.66 456 SA4	137		1.57 438 SA4
133		2.08 472 SA4			

[0551] 実施例１３８：

(3-endo)-3-[(2-フルオロベンジル)オキシ]-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

[0552] [化103]



[0553] 工程(i)：

化合物I（５４０ｍｇ）のDMF（10 ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（１５６ｍｇ）と２－フルオロベンジルブロミド（０．４４ ｍＬ）を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製し、化合

物II（510ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.47 (s, 9H), 1.92-2.13 (m, 8H), 3.74 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.04 (m,1H), 7.27 (m, 1H), 7.42 (m, 1H)

[0554] 工程（ii）：

化合物II（５１０ｍｇ）と４Ｎ塩酸-ジオキサン（３ｍＬ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、化合物III（５００ｍｇ）を得た。

[0555] 工程（iii）：

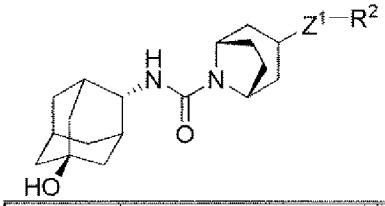
化合物IV（４５ｍｇ）とＴＨＦ（２ｍＬ）との混合物に、トリエチルアミン（１４２μＬ）とｐ－ニトロフェニルクロロホルメート（６８ｍｇ）を加えた。室温で３０分撹拌した後、化合物III（55.7ｍｇ）、トリエチルアミン（７１μL）およびＴＨＦ（１．７ｍＬ）の混合物を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に１Ｎ水酸化ナトリウムを加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水と１Ｎ塩酸で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、１０：１）で精製し、表題化合物V（５０ｍｇ）を得た。

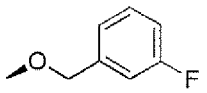
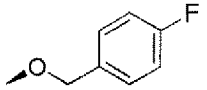
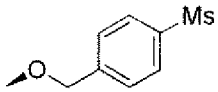
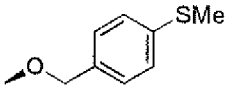
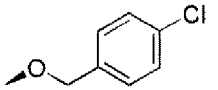
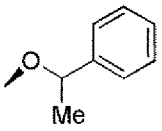
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.53 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-1.96 (m, 6H), 2.05-2.21 (m, 8H), 3.74 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H)

[0556] 実施例１３９～１４４は、実施例１３８と同様にして製造した。

[0557]

[表14]

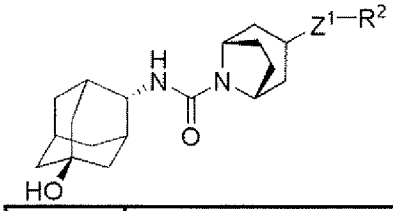


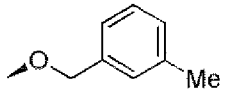
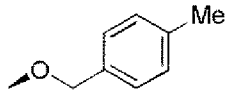
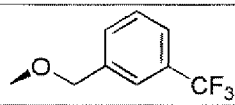
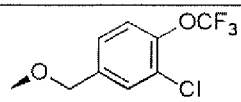
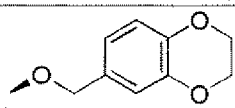
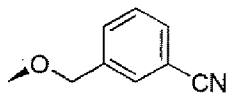
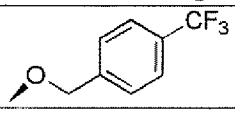
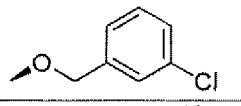
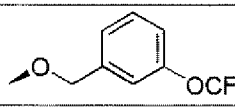
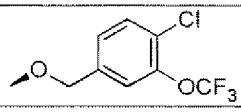
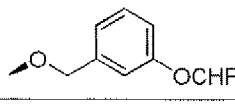
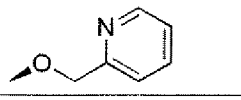
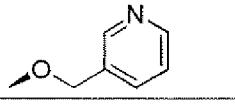
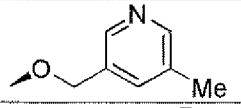
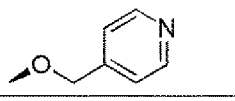
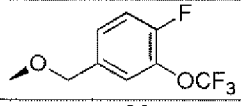
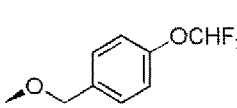
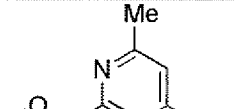
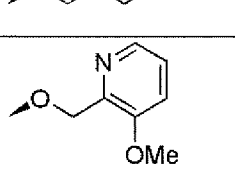
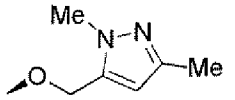
実施例	-Z¹-R²	NMR(溶媒) δ
139		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.41 (s, 1H), 1.50-1.77 (m, 9H), 1.89-1.99 (m, 5H), 2.05-2.21 (m, 7H), 3.72 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H)
140		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.40 (s, 1H), 1.50-1.76 (m, 8H), 1.90-1.98 (m, 6H), 2.04-2.20 (m, 7H), 3.72 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H)
141		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.47 (s, 1H), 1.50-1.77 (m, 9H), 1.89-2.01 (m, 5H), 2.07-2.19 (m, 7H), 3.06 (S, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.60 (d, J = 8Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 2H)
142		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.43 (s, 1H), 1.49-1.76 (m, 11H), 1.89-1.97 (m, 5H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.58 (d, J = 8Hz, 1H), 7.25 (m, 4H)
143		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.45 (s, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 6H), 1.89-1.97 (m, 6H), 2.04-2.19 (m, 7H), 3.71 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8Hz, 2H)
144		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.38 (d, J = 4Hz, 3H), 1.45-1.73 (m, 10H), 1.85-1.98 (m, 7H), 2.07-2.10 (m, 3H), 2.19-2.29 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.46 (q, J = 4Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H)

[0558] 実施例１４５～１６４は、実施例１３８と同様にして製造した。

[0559]

[表15]



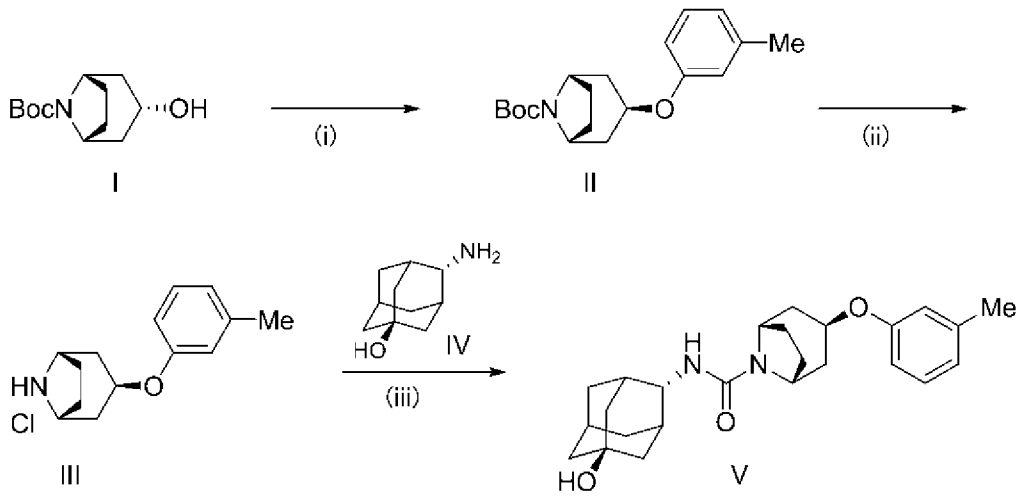
実施例	-Z¹-R²	tR(分) Obs[M+1] 測定方法	実施例	-Z¹-R²	tR(分) Obs[M+1] 測定方法
145		1.97 488 SA4	155		2.08 425 SA4
146		2.13 479 SA4	156		2.28 529 SA4
147		1.42 469 SA4	157		1.79 436 SA4
148		2.04 479 SA4	158		2.00 445 SA4
149		2.06 495 SA4	159		2.17 529 SA4
150		2.10 477 SA4	160		1.25 412 SA4
151		1.44 412 SA4	161		1.25 426 SA4
152		1.21 412 SA4	162		2.06 513 SA4
153		1.89 477 SA4	163		1.20 440 SA4
154		1.55 442 SA4	164		1.38 429 SA4

[0560] 実施例１６５：

(3-エンド)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-3-(3-メチルフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

[0561]

[化104]



[0562] 工程（ｉ）：

化合物Ｉ（４００ｍｇ）をＴＨＦ（６ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＡＤ（５２３μＬ）、トリフェニルホスフィン（６９２ｍｇ）、３－メチルフェノール（２０４ μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製し、化合物ＩＩ（１５０ｍｇ）を得た。

[0563] 工程（ｉｉ）：

化合物ＩＩ（１５０ｍｇ）を４Ｎ塩酸／ジオキサン（３ｍＬ）に加えた後、室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、化合物ＩＩＩを（１３４ｍｇ）を得た。

[0564] 工程（ｉｉｉ）：

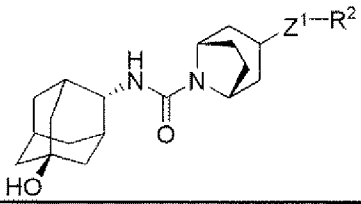
化合物ＩＶ（３１ｍｇ）のＴＨＦ（１．７ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（７１μＬ）、ｐ－ニトロフェニルクロロホルメート（４１ｍｇ）を加え、室温で撹拌した。３０分後、化合物ＩＩＩ（４３ｍｇ）とトリエチルアミン（７１μL）のＴＨＦ溶液（１．７ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を１Ｎ水酸化ナトリウムで希釈した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水と１Ｎ塩酸で洗浄した後、硫酸ナトリウム

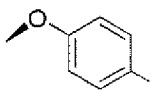
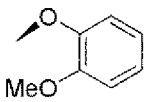
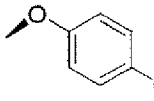
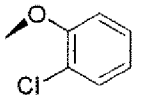
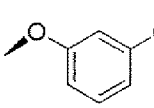
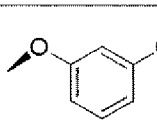
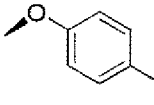
で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、１０：１）で精製し、得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄し表題化合物V（２５ｍｇ）を得た。

[0565] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.74 (m, 9H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 3.93 (brs, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 6.59-6.64 (m, 2H), 6.73-6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H)

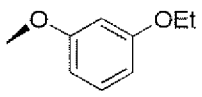
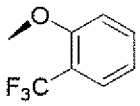
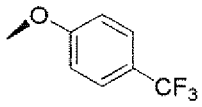
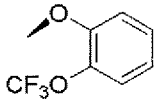
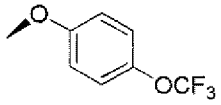
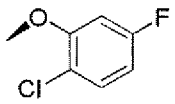
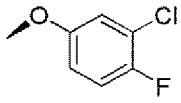
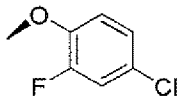
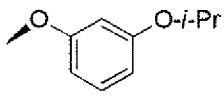
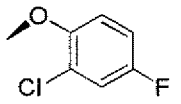
[0566] 実施例１６６～２０３は、実施例１６５と同様にして製造した。

[0567] [表16]



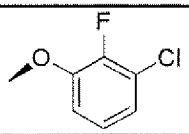
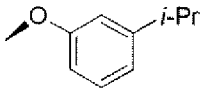
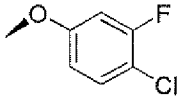
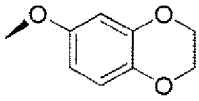
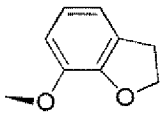
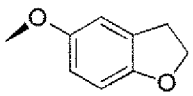
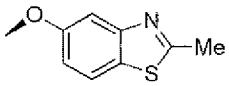
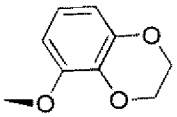
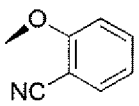
実施例	-Z^1-R^2	NMR(溶媒) δ
166		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.48-1.74 (m, 9H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 3.95 (brs, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.57 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.68 (brs, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H)
167		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.49-1.74 (m, 9H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 4H), 2.12 (brs, 3H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.33-2.36 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.92-3.94 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.76 (brs, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 3H)
168		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48-1.74 (m, 9H), 1.86-2.00 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 7H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (brs, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (brs, 1H), 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H)
169		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.49-1.75 (m, 9H), 1.87-2.13 (m, 9H), 2.23-2.35 (m, 4H), 3.95 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H)
170		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.49-1.75 (m, 9H), 1.86-2.05 (m, 6H), 2.12-2.27 (m, 7H), 3.94 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.59 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
171		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.45-1.75 (m, 9H), 1.87-1.95 (m, 4H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 5H), 2.21-2.27 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.62 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.67 (brs, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
172		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.20 (d, 7.2 Hz, 6H), 1.48-1.51 (m, 3H), 1.65-1.74 (m, 6H), 1.87-1.98 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 7H), 2.80-2.87 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

[0568] [表17]

173		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.37-1.40 (m, 4H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 6H), 1.87-1.98 (m, 6H), 2.12-2.21 (m, 7H), 3.95-4.02 (m, 3H), 4.11 (brs, 2H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 6.36 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
174		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-1.99 (m, 6H), 2.13-2.30 (m, 7H), 3.96 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.60-4.66 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H)
175		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.13-2.24 (m, 7H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H)
176		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-2.24 (m, 13H), 3.95 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.61 (brs, 2H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H)
177		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.37 (s, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.87-2.01 (m, 6H), 2.12-2.21 (m, 7H), 3.95 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.57 (brs, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H)
178		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-2.30 (m, 13H), 3.94 (brs, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.59 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 2.4 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 6.0 Hz, 8.8 Hz, 1H)
179		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.87-2.03 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 7H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.51 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (dt, J = 3.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 3.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H)
180		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 6H), 1.86-2.00 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 7H), 3.93-3.94 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.58 (brs, 2H), 6.76 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.0 Hz, 10.4 Hz, 1H)
181		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.31 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.34 (s, 1H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 6H), 1.89-1.98 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 7H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.10 (brs, 2H), 4.46-4.59 (m, 3H), 6.34-6.39 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 2.8 Hz, 10.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 10.8 Hz, 1H)
182		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.34 (s, 1H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.86-2.03 (m, 6H), 2.12-2.33 (m, 7H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.58-4.61 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 6.4 Hz, 12.0 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 4.0 Hz, 10.8 Hz, 1H)

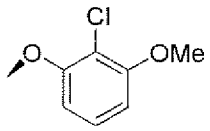
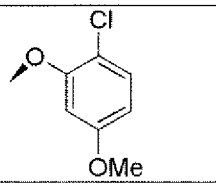
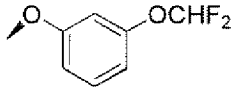
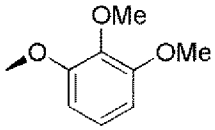
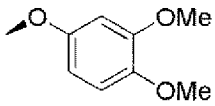
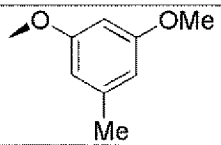
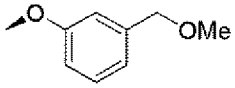
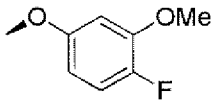
[0569]

[表18]

183		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.86-2.03 (m, 6H), 2.12-2.26 (m, 7H), 3.95 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.58-4.61 (m, 2H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.94-6.96 (m, 2H)
184		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.35 (s, 1H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 6H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 4H), 2.12-2.23 (m, 7H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.94 (brs, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.58-4.60 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
185		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.35 (s, 1H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.87-2.21 (m, 13H), 3.95 (brs, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.53-4.59 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.8 Hz, 10.4Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H)
186		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.34 (s, 1H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 6H), 1.86-1.99 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 7H), 3.93 (brs, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.18-4.23 (m, 4H), 4.46 (brs, 1H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.31-6.35 (m, 2H), 6.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H)
187		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.34 (s, 1H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 6H), 1.86-2.03 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 5H), 2.26-2.33 (m, 2H), 3.20 (t, J = 12 Hz, 2H), 3.93 (brs, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.53-4.59 (m, 3H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H)
188		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 6H), 1.87-1.99 (m, 6H), 2.11-2.23 (m, 7H), 3.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.45-4.59 (m, 4H), 6.56 (dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H)
189		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.35 (s, 1H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 4H), 2.13-2.24 (m, 7H), 2.79 (s, 3H), 3.94 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.59-4.68 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H)
190		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.40 (s, 1H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 6H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 5H), 2.27-2.32 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.11 (brs, 2H), 4.22-4.26 (m, 4H), 4.56-4.59 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 1.3 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
191		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.45-1.75 (m, 9H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 7H), 2.25-2.34 (m, 4H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.15 (brs, 2H), 4.71-4.74 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 0.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H)

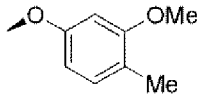
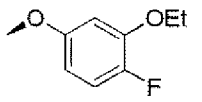
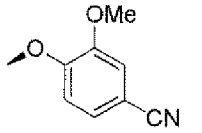
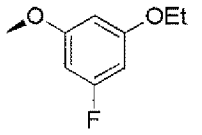
[0570]

[表19]

192		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.34 (s, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-2.00 (m, 6H), 2.13-2.23 (m, 5H), 2.33-2.35 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.59-4.66 (m, 2H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 1H)
193		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.33 (s, 1H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-2.00 (m, 6H), 2.13-2.34 (m, 7H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.59-4.60 (m, 2H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H)
194		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.35 (s, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.87-2.03 (m, 6H), 2.12-2.21 (m, 7H), 3.94 (brs, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.59 (brs, 2H), 6.35 (d, J = 74 Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.64-6.68 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H)
195		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.49-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 3H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 4H), 2.31-2.36 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.95 (m, 1H)
196		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.49-1.52 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 7H), 1.88-2.03 (m, 6H), 2.13-2.24 (m, 7H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.60 (d, J=8, 1H), 6.30 (dd, J = 4 Hz, 8Hz, 1H), 6.44 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1H)
197		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.51 (m, 3H), 1.65-1.75 (m, 7H), 1.88-2.04 (m, 4H), 2.12-2.23 (m, 6H), 2.28 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.57-4.61 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.31 (m, 1H)
198		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.44 (s, 1H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.88-2.01 (m, 5H), 2.13-2.24 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.59-4.65 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H)
199		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.34 (s, 1H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.22 (m, 13H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.54 (brs, 1H), 4.59 (brs, 1H), 6.27-6.28 (m, 1H), 6.45-6.48 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H)

[0571]

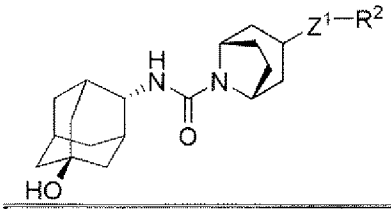
[表20]

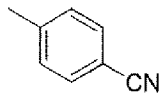
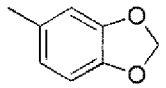
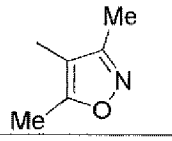
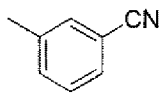
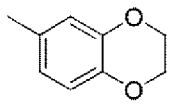
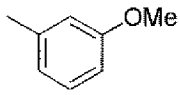
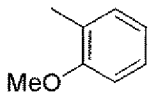
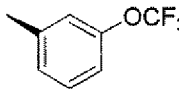
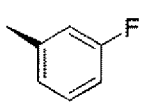
200		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.00 (m, 6H), 2.14-2.24 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.58-4.61 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
201		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H),1.51-1.57 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.89-2.03 (m, 6H), 2.14-2.20 (m, 7H), 3.95 (brs, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (brs, 2H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (dt, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8 Hz, 11.2 Hz, 1H)
202		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.44-1.74 (m, 9H), 1.87-2.01 (m, 6H), 2.12 (brs, 3H), 2.19-2.24 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H)
203		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.35 (s, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H),1.51-1.56 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.89-2.02 (m, 6H), 2.14-2.21 (m, 7H), 3.95-4.01 (m, 3H), 4.13 (brs, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.12-6.16 (m, 2H), 6.21 (dt, J = 2.0 Hz, 10.8 Hz, 1H)

[0572] 実施例２０４～２５３は、実施例１と同様にして製造した。

[0573]

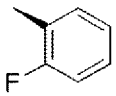
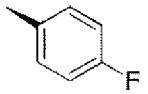
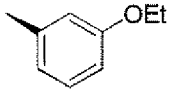
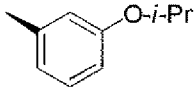
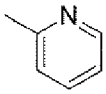
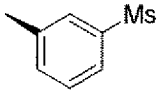
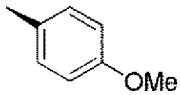
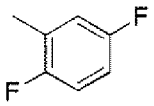
[表21]



実施例	-Z^1-R^2	NMR(溶媒) δ
204		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.48 (s, 1H), 1.52-1.98 (m, 16H), 2.06-2.18 (m, 5H), 2.51-2.60 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 7.28-7.61 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H)
205		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.43-1.55 (m, 5H), 1.62-1.84 (m, 8H), 1.86-1.92 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 5H), 2.45-2.59 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.62-6.73 (m, 3H)
206		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.39-1.54 (m, 5H), 1.61 (s, 6H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 4H), 1.97-2.21 (m, 8H), 2.25-2.32 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.67 (m, 1H)
207		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.43 (s, 1H), 1.49-1.70 (m, 9H), 1.76-1.84 (m, 4H), 1.87-1.93 (m, 3H), 2.04-2.16 (m, 5H), 2.53 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 7.36-7.52 (m, 4H)
208		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.47-1.54 (m, 6H), 1.61-1.70 (m, 3H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.87-1.92 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 3H), 2.44-2.58 (m 2H), 3.97 (m, 1H), 4.22 (m, 6H), 4.64 (m, 1H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H)
209		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.45-1.78 (m, 12H), 1.81-1.97 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 5H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.71-6.81 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H)
210		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50 (s, 1H), 1.67-1.78 (m, 9H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.01-2.24 (m, 7H), 2.41-2.48 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 2H)
211		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.44 (s, 1H), 1.52-1.59 (m, 4H), 1.62-1.67 (m, 3H), 1.76-1.78 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 4H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.29 (m, 1H)
212		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.46 (s, 1H), 1.51-1.59 (m, 4H), 1.62-1.77 (m, 5H), 1.76-1.78 (m, 3H), 1.90-1.92 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 5H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.84-6.99 (m, 3H), 7.20-7.23 (m, 1H)

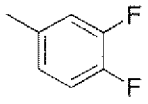
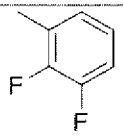
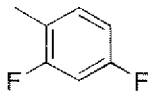
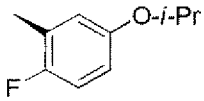
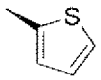
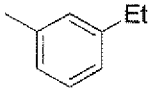
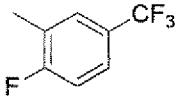
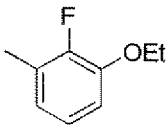
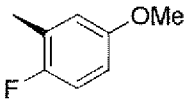
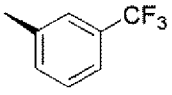
[0574]

[表22]

213		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.51 (s, 1H), 1.63-1.78 (m, 11H), 1.90 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 6H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.70 (d, J = 8Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.13-7.21
214		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.47 (s, 1H), 1.50-1.54 (m, 3H), 1.62-1.71 (m, 5H), 1.75-1.78 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.67 (d, J = 4Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H)
215		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.40 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.51-1.58 (m, 4H), 1.63-1.78 (m, 9H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 3H), 2.47-2.54 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.00 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.69-6.79 (m, 3H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H)
216		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.32 (d, J = 8 Hz, 6H), 1.51-1.58 (m, 5H), 1.63-1.78 (m, 8H), 1.90-1.92 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 3H), 2.47-2.54 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.67 (d, J = 8Hz, 1H), 6.69-6.77 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8Hz, 1H)
217		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.47-1.51 (m, 3H), 1.57-1.78 (m, 10H), 1.89-1.92 (m, 3H), 2.13-2.18 (m, 5H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.53 (m, 1H)
218		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.52-1.58 (m, 4H), 1.63-1.70 (m, 5H), 1.76-1.78 (m, 4H), 1.90-1.92 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 5H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H)
219		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.48-1.54 (m, 4H), 1.63-1.78 (m, 9H), 1,90-1.93 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 3H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H)
220		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.43-1.56 (m, 3H), 1.67-1.79 (m, 9H), 1.83-1.94 (m, 3H), 2.09-2.16 (,m 5H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.79-6.99 (m, 3H)

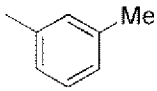
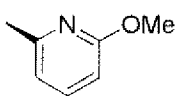
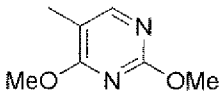
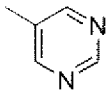
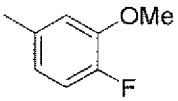
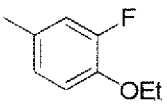
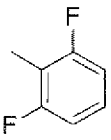
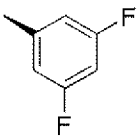
[0575]

[表23]

221		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.42 (s, 1H), 1.45-1.80 (m, 11H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 6H), 2.47-2.58 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.67 (d, J = 8Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.96-7.10 (m, 2H)
222		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.48-1.79 (m, 12H), 1.88-2.00 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 5H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.71 (d, J = 8Hz, 1H), 6.92-7.02 (m, 3H)
223		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.46-1.55 (m, 4H), 1.69-1.79 (m, 8H), 1.90-1.94 (m, 3H), 2.09-2.17 (m, 5H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.70 (d, J = 8Hz, 1H), 6.70-6.83 (m, 2H), 7.09-7.16
224		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.30 (d, J =4 Hz, 6H), 1.46-1.57 (m, 5H), 1.66-1.77 (m, 9H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 4H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.62-6.69 (m,2H), 6.86 (dd, J = 8, 12 Hz, 1H)
225		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.54 (m, 3H), 1.64-1.77 (m, 7H), 1.88-1.95 (m, 6H), 2.14 (m, 4H), 2.49-2.56 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H)
226		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.21 (t, J = 8Hz, 3H), 1.52-1.58 (m, 5), 1.65-1,78 (m, 7H), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.06-2.17 (m, 5H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H)
227		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.47-1.56 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 9H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 5H), 4.00 (,m 1H), 4.28 (m, 2H), 4.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H)
228		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.45 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.53-1.61 (m, 5H), 1.68 -1.79 (m, 7H), 1.88-1.94 (m, 3H), 2.05-2.18 (m, 5H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.08 (t, J = 8Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72-6.83 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H)
229		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.49-1.55 (m, 6H), 1.57 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 7H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.70 (d, J = 8Hz, 1H), 6.63-6.72 (m, 2H),6.89 (m, 1H)
230		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.47 (s, 1H), 1.52-1.71 (m, 8H), 1.76-1.79 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 5H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.39 (m, 2H), 7.44 (m, 2H)

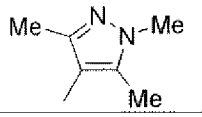
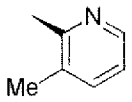
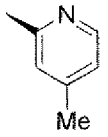
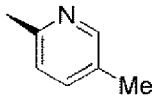
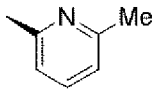
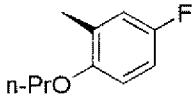
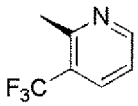
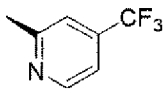
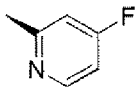
[0576]

[表24]

231		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.47 (s, 1H), 1.52-1.71 (m, 8H), 1.76-1.79 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 5H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.39 (m, 2H), 7.44 (m, 2H)
232		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.44 (s, 3H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.61-1.66 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 4H), 1.85-1.92 (m, 4H), 2.16 (m, 3H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H)
233		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.47-1.53 (m, 3H), 1.64-1.75 (m, 10H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 5H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H)
234		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.46 (s, 1H), 1.52-1.66 (m, 6H), 1.76-2.00 (m, 8H), 2.09-2.15 (m, 5H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.57-8.61 (m, 2H), 9.07 (m, 1H)
235		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.46-1.54 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 10H), 1.80-1.92 (m, 5H), 2.06-2.15 (m, 5H), 2.51 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.67-6.78 (m, 2H), 6.94-6.69 (m, 1H)
236		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.41 (t, J 8 Hz, 3H), 1.49-1.53 (m, 3H), 1.61-1.92 (m, 12H), 2.02-2.15 (m, 5H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.06 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.67 (d, J -8Hz, 1H), 6.82-6.94 (m, 3H)
237		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.48-1.55 (m, 5H), 1.61-1.70 (m, 5H), 1.76-1.78 (m, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H)
238		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.48-1.55 (m, 5H), 1.61-1.70 (m, 5H), 1.76-1.78 (m, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H)

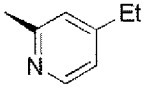
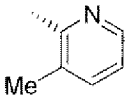
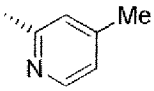
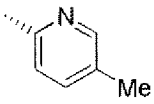
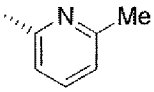
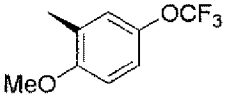
[0577]

[表25]

239		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.45-1.56 (m, 5H), 1.67-1.82 (m, 8H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 13H), 2.31 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.67 (m, 1H)
240		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.59 (m, 3H), 1.69-1.93 (m, 14H), 2.03 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.27-2.44 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J 4 Hz, 8Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 1H)
241		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.53 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 1.90-1.91 (m, 5H), 2.08-2.15 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.90 (m,1H), 3.97 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.37 (d, J = 4 Hz, 1H)
242		1H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.53 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 6H), 1.89-1.92 (m, 5H), 2.10-2.15 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4Hz, 1H), 8.34 (m, 1H)
243		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.49-1.52 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 6H), 1.81-1.92 (m, 5H), 2.14 (m, 3H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8 Hz, 1H)
244		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.35 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58-1.70 (m, 10H), 1.86-2.00 (m, 7H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1H)
245		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.47-1.55 (m, 3H), 1.65-1.86 (m, 14H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 0.8, 4.4 Hz, 1H)
246		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.29 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 8H), 1.87-1.98 (m, 6H), 2.07-2.13 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 5.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H)
247		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.52-1.56 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 8H), 1.91-1.94 (m, 3H), 2.14-2.18 (m, 6H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H)

[0578]

[表26]

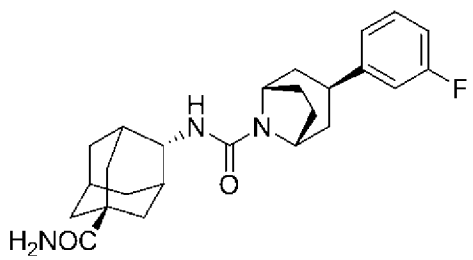
248		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.43-1.45 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 8H), 1.87-2.07 (m, 7H), 2.23 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H)
249		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.50-1.59 (m, 3H), 1.69-1.96 (m, 14H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4 Hz, 8Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4H, 1H)
250		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.46-1.50 (m, 2H), 1.65-1.99 (m, 14H), 2.03-2.12 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4 Hz, 1H)
251		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.43-1.51 (m, 3H), 1.66-1.99 (m, 15H), 2.04-2.13 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.63 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 4 Hz, 8Hz, 1H), 8.30 (m, 1H)
252		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.48-1.52 (m, 2H), 1.65-2.15 (m, 20H), 2.49 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1H)
253		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.29-1.35 (m, 4H), 1.60-1.70 (m, 8H), 1.89 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 3H), 2.23-2.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 5.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H)

[0579] 参考例１０と同様の用法で合成した中間体を用いて、実施例１と同様にして合成した。

実施例２５４：

(3-endo)-N-[(E)-5-カルバモイルアダマンタン-2-イル]-3-(3-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0580] [化105]

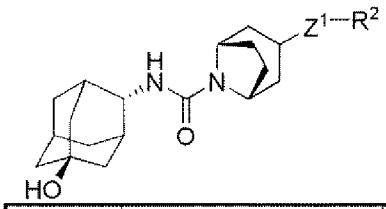


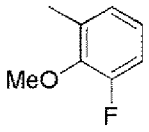
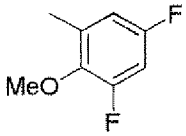
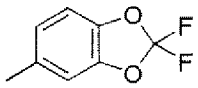
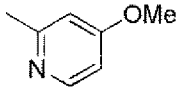
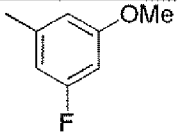
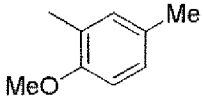
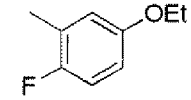
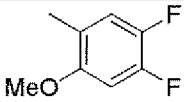
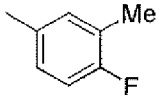
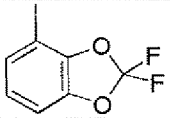
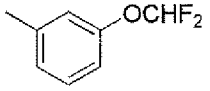
[0581] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.52-1.66 (m, 5H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 10H), 2.49-2.56 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.24

(m, 2H), 4.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H)

[0582] 実施例２５５～２８７は、実施例１と同様にして製造し、HPLCで精製し、取得した。

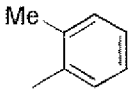
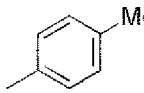
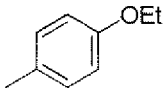
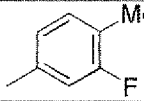
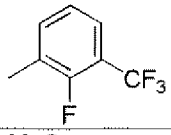
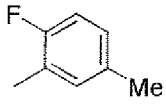
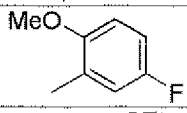
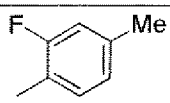
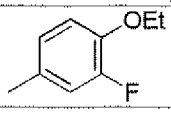
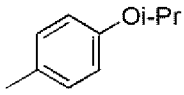
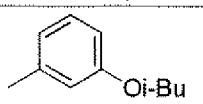
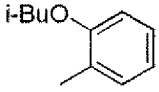
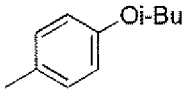
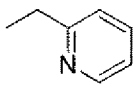
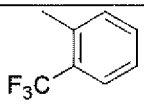
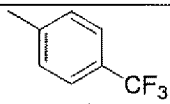
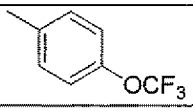
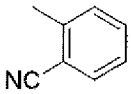
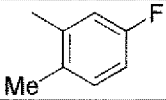
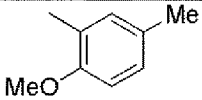
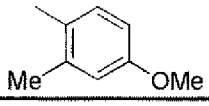
[0583] [表27]



実施例	-Z¹-R²	tR(分) Obs[M+1] 測定方法	実施例	-Z¹-R²	tR(分) Obs[M+1] 測定方法
255		4.77 429.4 SA1	261		4.68 447.4 SA1
256		1.459 461.5 SA3	262		0.550 412.5 SA3
257		4.82 429.4 SA1	263		4.86 429 SA2
258		4.61 443.4 SA1	264		4.28 387 SA2
259		4.87 447.4 SA1	265		4.72 413 SA2
260		5.03 461 SA2	266		4.88 447 SA2

[0584]

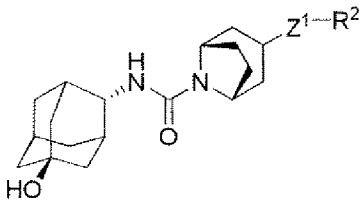
[表28]

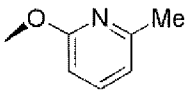
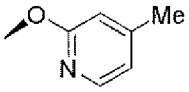
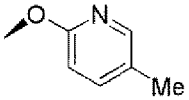
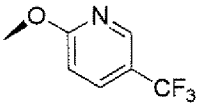
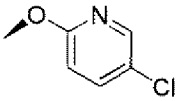
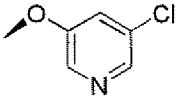
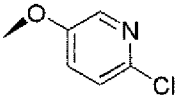
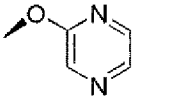
267		1.92 395 SA4	278		1.96 395 SA4
268		1.94 425 SA4	279		1.92 413 SA4
269		1.95 467 SA4	280		1.90 413 SA4
270		1.85 429 SA4	281		1.68 413 SA4
271		1.66 443 SA4	282		1.71 439 SA4
272		1.82 453 SA4	283		1.80 453 SA4
273		1.82 453 SA4	284		0.48 396 SA3
274		1.54 449 SA4	285		1.97 449 SA4
275		1.10 465 SA4	286		1.38 406 SA4
276		1.54 413 SA4	287		1.57 425 SA4
277		1.49 425 SA4			

[0585] 実施例２８８～３１３は、実施例１と同様にして製造した。

[0586]

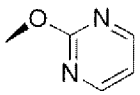
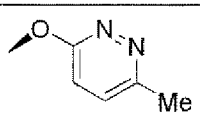
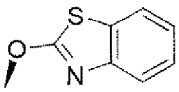
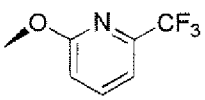
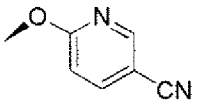
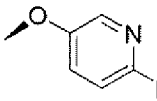
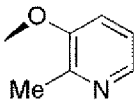
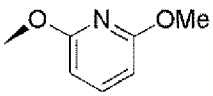
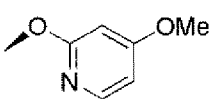
[表29]



実施例	-Z¹-R²	NMR(溶媒) δ
288		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.45 (s, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 7H), 1.89-2.06 (m, 6H), 2.13-2.24 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.59 (d, J = 8Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1H)
289		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.47 (s, 1H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.88-2.04 (m, 6H), 2.12-2.25 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4Hz, 1H)
290		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.48(s, 1H), 1.52-1.54 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 7H), 1.88-2.02 (m, 5H), 2.12-2.20 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H)
291		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.46 (s, 1H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 9H), 1.89-2.29 (m, 10H), 3.96 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H)
292		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.53 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 7H), 1.88-1.97 (m, 4H), 2.03-2.16 (m, 7H), 2.25-2.29 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 4 Hz, 8Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.97 (d, J = 4 Hz, 1H)
293		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.53 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 6H), 1.88-1.96 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 8H), 2.24-2.30 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 8.16 (m, 1H)
294		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.39 (s, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.89-1.93 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 7H), 3.16 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.51 (d, J = 4 HZ, 1H), 5.29 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.06 (dd J = 4, 1 H)
295		¹H-NMR($CDCl_3$)δ1.51-1.77 (m, 10H), 1.89-1.96 (m, 4H), 2.05 -2.31 (m, 8H), 3.97 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.;10 (m, 1H), 8.18 (m, 1H)

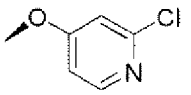
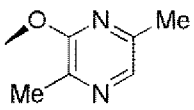
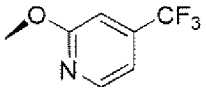
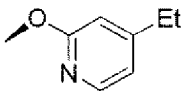
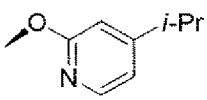
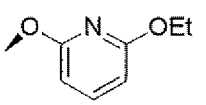
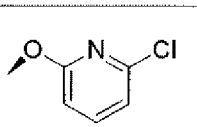
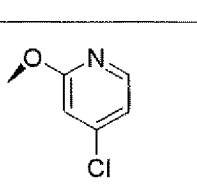
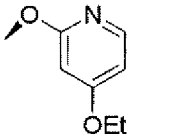
[0587]

[表30]

296		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.51-1.77 (m, 9H), 1.89-2.06 (m, 6H), 2.14 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.62 (d, J = 8Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 6.92 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4H, 2H)
297		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.54 (m, 2H), 1.66-1.93 (m, 8H), 2.00-2.18 (m,10H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.84 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12 Hz, 1H)
298		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.59 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.89-1.91 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 8H), 2.29-2.35 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.61 (d, J = 8Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H)
299		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.76 (m, 11H), 1.88-2.06 (m, 5H), 2.13-2.18 (m, 4H), 2.23-2.29 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.60 (d, J = 8Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1H)
300		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.34 (s, 1H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.88-1.92 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 7H), 2.23-2.29 (m, 2H), 3.95 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
301		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.37 (s, 1H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 6H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.12-2.21 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 3.95 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.58-4.59 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H)
302		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.50-1.53 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 8H), 1.89-1.97 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H), 6.90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4 Hz, 1H)
303		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 6H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.13-2.24 (m, 7H), 3.82 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 4.4 Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
304		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 6H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.12-2.24 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 2.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H)

[0588]

[表31]

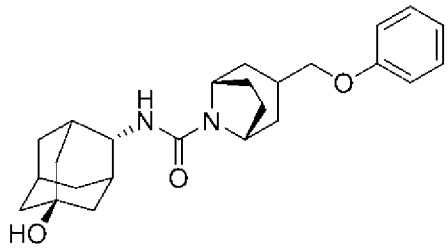
305		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.35 (s, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.75 (brs, 4H), 1.87-1.93 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 7H), 2.23-2.28 (m, 2H), 3.93 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H)
306		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.51 (s, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 7H), 1.90-1.94 (m, 4H), 2.02-2.31 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.62 (d, J = 8 Hz), 5.42 (m, 1H), 7.83 (s, 1H)
307		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.41 (s, 1H), 1.50-1.76 (m, 9H), 1.88-2.05 (m, 5H), 2.13-2.29 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H)
308		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.24 (t, J = 12 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.49-1.77 (m, 7H), 1.89-2.04 (m, 6H), 2.14-2.26 (m, 8H), 2.60 (q, J =12 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H)
309		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ1.24 (d, J = 12, 6H), 1.49-1.77 (m, 10H), 1.89-2.04 (m, 5H), 2.14-2.26 (m, 7H), 2.84 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.61 (d, J = 8Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8Hz, 1H)
310		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.32-1.35 (m, 4H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 6H), 1.87-2.03 (m, 6H), 2.13-2.23 (m, 7H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
311		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.33 (s, 1H), 1.50-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H), 1.87-2.01 (m, 6H), 2.12-2.26 (m, 7H), 3.94-3.95 (m, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
312		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.33 (s, 1H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 6H), 1.88-1.92 (m, 4H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 7H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.2 Hz, 1H)
313		^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ1.36 (s, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 6H), 1.87-2.01 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 7H), 3.95 (brs, 1H), 4,03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (brs, 2H), 4.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H)

[0589] 実施例３１４：

(1R,5S)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-3-(フェノキシメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0590]

[化106]



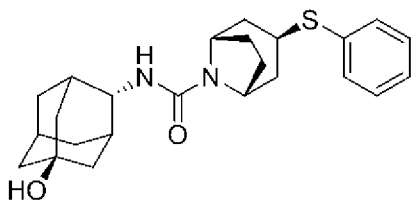
[0591] 参考例18を用いて、実施例１と同様にして合成した。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.50-1.79 (m, 15H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 5H), 2.37-2.45 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (d, J =12 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H)

[0592] 実施例３１５：

(3-endo)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-3-(フェニルチオ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0593] [化107]



[0594] 参考例21を用いて、実施例１と同様にして合成した。

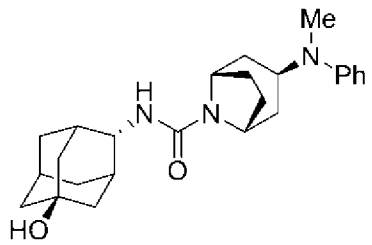
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.45-1.50 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 3H), 1.72-1.74 (m, 4H), 1.79-1.89 (m, 4H), 2.03-2.15 (m, 5H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.34-2.40 (m, 2H), 3.62 (t, J = 8Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m,1H), 7.27-7.36 (m, 4H)

[0595] 実施例３１６：

(3-endo)-N-[(Ｅ)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-3-[メチル(フェニル)アミノ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

[0596]

[化108]



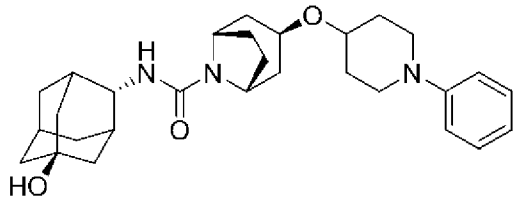
[0597] 参考例２２を用いて、実施例１と同様にして合成した。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ1.31 (m, 1H), 1.44-1.51 (m, 3H), 1.59-1.94 (m, 15H), 2.04-2.18 (m, 6H), 3.92 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.70-6.94 (m, 4H), 7.10-7.24 (m, 4H)

[0598] 実施例３１７

(3-endo)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-3-[(1-フェニル-4-ピペリジニル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0599] [化109]



[0600] 参考例24を用いて、実施例１と同様にして製造した。

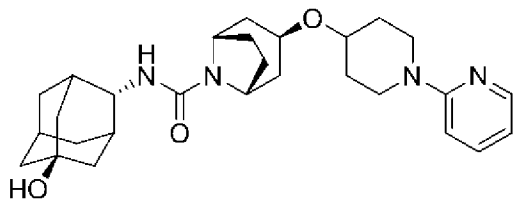
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.44-1.52 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 10H), 1.87-1.93 (m, 6H), 2.00-2.22 (m, 7H), 2.99-3.05 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.10 (m,2H), 4.57 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H)

[0601] 実施例３１８

(3-endo)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-3-{[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]オキシ}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシアミド

[0602]

[化110]



[0603] 参考例25を用いて、実施例1と同様にして製造した。

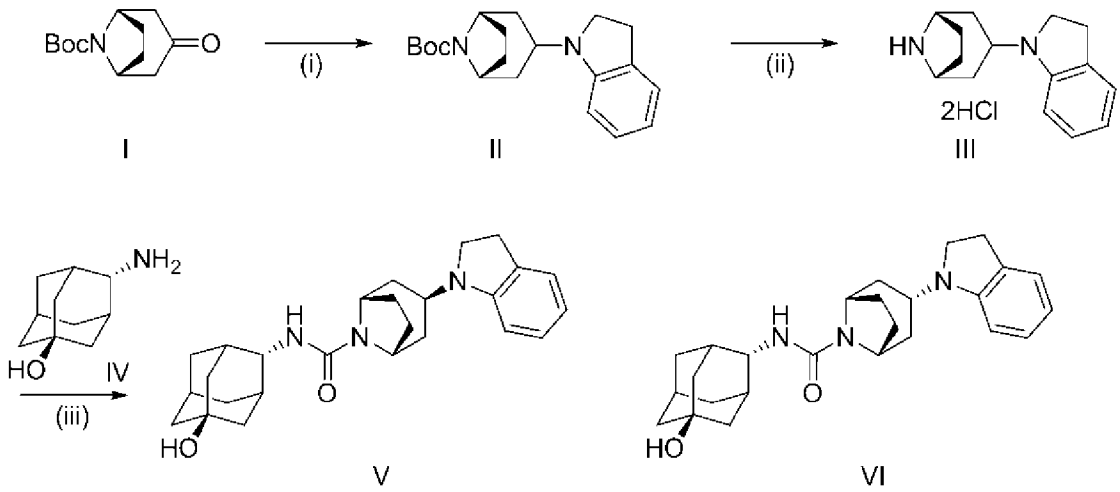
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (s, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 5H), 1.73-1.75 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 5H), 2.02-2.22 (m, 7H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.17 (m, 1H)

[0604] 実施例３１９および実施例３２０

(3-endo)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド（化合物V）

(3-exo)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド（化合物VI）

[0605] [化111]



[0606] 工程(i)：

化合物I（500 mg）とインドリン（299 ｍｇ）の塩化メチレン（11 ｍＬ）溶液に酢酸（64μＬ）と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.41 ｇ）を加え、室温で3日間、その後50℃で2時間攪拌した。反応液に重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／１）で精製し、化合物II（210 ｍｇ）を得た。

[0607] 工程（ii）：

化合物II（210 ｍｇ）のクロロホルム（1 ｍＬ）溶液に4N塩酸/ジオキサン（1.5 ｍＬ）を加え1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、粗成生物として化合物IIIを得た。

[0608] 工程（iii）：

化合物IVのTHF（6 ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（267μＬ）とp-ニトロクロロホルメート（155 ｍｇ）を加え、室温で1時間攪拌した後、工程（ii）で得られた粗成生物の化合物IIIとトリエチルアミン（267μＬ）のTHF（6 ｍＬ）溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を1N塩酸で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル：水＝10：90から5：95）で精製し、表題の低極性化合物V（major、123ｍｇ）と表題の高極性化合物VI（minor、23ｍｇ）を得た。

[0609] 化合物V: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.54 (d, 2H, J = 12.8 Hz), 1.66 (d, 2H, J = 12.7 Hz), 1.73-1.95 (m, 12H), 2.05-2.21 (m, 5H), 3.15 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.17-4.39 (m, 3H), 4.74 (br s, 1H), 7.14-7.34 (m, 4H)

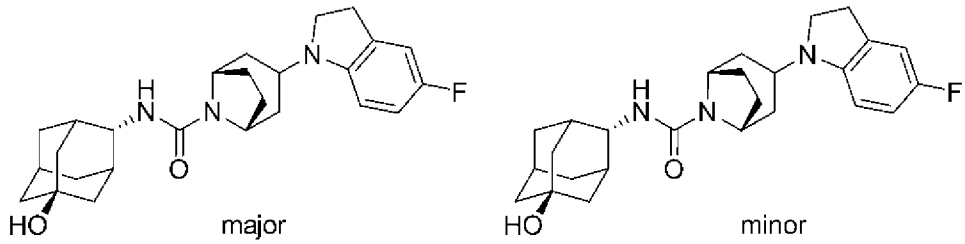
化合物VI: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.33-1.62 (m, 6H), 1.67-1.82 (m, 8H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 4H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.93 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 3.33 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 6.38 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.99-7.06 (m, 2H)

[0610] 実施例３２１および実施例３２２

(3-endo)-3-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-exo)-3-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[(E)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

[0611] [化112]



[0612] 実施例３１９および３２０と同様の製造法により製造した。

[0613] 低極性化合物（major、得量93ｍｇ）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.58 (m, 2H), 1.62-1.95 (m, 12H), 2.02-2.25 (m, 7H), 2.94 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.34 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.66 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 8.5, 4.1 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 9.2, 2.6 Hz), 6.79-6.85 (m, 1H)

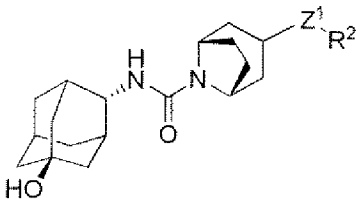
[0614] 高極性化合物：（minor、得量7ｍｇ）

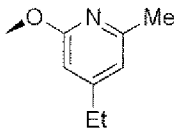
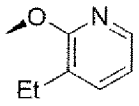
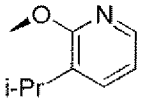
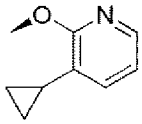
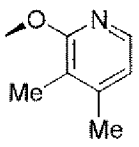
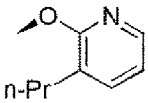
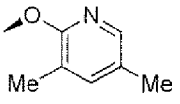
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.40-1.65 (m, 4H), 1.67-1.99 (m, 10H), 2.04-2.24 (m, 4H), 2.35-2.47 (m, 3H), 2.90 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.31 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.37-3.53 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.68 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.26 (dd, 1H, J = 8.5, 4.1 Hz), 6.71 (td, 1H, J = 8.9, 2.6 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 8.2, 2.5 Hz)

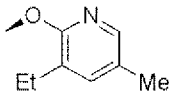
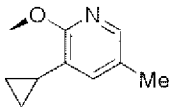
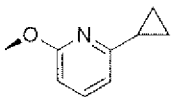
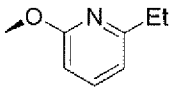
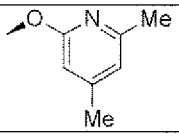
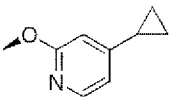
[0615] 実施例３２３～実施例３３５

参考例４１から４３の化合物、またはこれらの化合物および参考例１６と同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0616] [表32]



実施例	-Z^1-R^2	NMR (溶媒) δ
323		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.22 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.50-1.55 (m, 3H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.94-2.02 (m, 6H), 2.17-2.23 (m, 7H), 2.39 (s, 3H), 2.55 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.37-5.38 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.56 (s, 1H)
324		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.54 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 8H), 1.89-2.30 (m, 16H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.40-5.43 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H, J = 6.7, 4.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 3.9 Hz)
325		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.97 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.24 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 1.57-1.71 (m, 12H), 1.98-2.21 (m, 13H), 2.55 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.39-5.42 (m, 1H), 6.76-6.85 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H)
326		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.62-0.64 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 2H), 1.13 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 1.37-1.77 (m, 10H), 1.89-2.31 (m, 12H), 3.98-3.99 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.45 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 7.3, 1.7 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 5.0, 1.7 Hz)
327		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.51 (m, 3H), 1.66-1.73 (m, 7H), 1.90-1.93 (m, 3H), 2.02-2.04 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 12H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 3H), 4.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.37 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 5.1 Hz)
328		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.96 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.41 (s, 1H), 1.49-1.76 (m, 12H), 1.90-1.95 (m, 3H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.12-2.15 (m, 3H), 2.18-2.30 (m, 3H), 2.54 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.39 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 5.0, 1.8 Hz)
329		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46-1.50 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 7H), 1.90-1.93 (m, 3H), 2.01-2.03 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 12H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.35-5.36 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 1H)

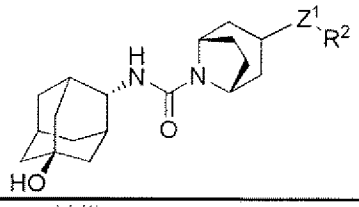
330		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.20 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.51-1.54 (m, 3H), 1.68-1.73 (m, 7H), 1.91-2.01 (m, 5H), 2.13-2.27 (m, 10H), 2.56 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.34 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H)
331		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.61 (dd, 2H, J = 10.1, 6.0 Hz), 0.89-0.94 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 3H), 1.66-1.73 (m, 7H), 1.92-2.00 (m, 6H), 2.17-2.25 (m, 10H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.15-4.17 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.38-5.39 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.70-7.72 (m, 1H)
332		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.87-0.92 (m, 4H), 1.38-1.41 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 6H), 1.89-1.98 (m, 7H), 2.16-2.19 (m, 7H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.29 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 7.7 Hz)
333		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.37 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 6H), 1.87-2.03 (m, 6H), 2.14-2.26 (m, 8H), 2.66 (q, 2H, J = 8.6 Hz), 3.97-3.98 (m, 1H), 4.14-4.14 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.40 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.7 Hz)
334		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (s, 1H), 1.49-1.75 (m, 7H), 1.89-2.04 (m, 6H), 2.15-2.20 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.96-3.96 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 2H), 4.59 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.34 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H)
335		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.76-0.78 (m, 2H), 1.03-1.05 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 3H), 1.63-1.84 (m, 7H), 1.92-2.01 (m, 6H), 2.16-2.22 (m, 7H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.31 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.37-6.37 (m, 1H), 6.51 (dd, 1H, J = 5.4, 1.5 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 5.4 Hz)

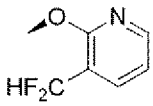
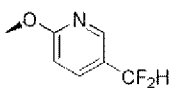
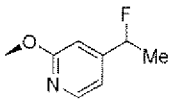
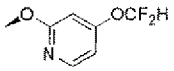
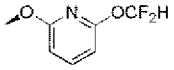
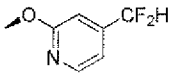
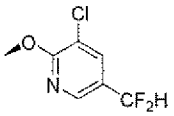
[0617] 実施例３３６～３４５

参考例４４～４９の化合物またはそれらと同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0618]

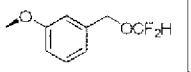
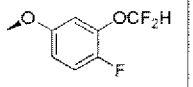
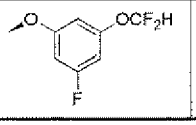
[表33]



実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
336		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 1H), 1.56-1.72 (m, 6H), 1.92-2.00 (m, 4H), 2.05-2.11 (m, 7H), 2.28-2.33 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H, J = 3.7, 3.1 Hz), 4.15 (t, 3H, J = 9.7 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.51 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.79 (t, 1H, J = 47.3 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 8.1, 2.9 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 4.4 Hz)
337		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.37 (s, 1H), 1.57-1.71 (m, 9H), 1.88-2.27 (m, 12H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.16-4.16 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 5.40 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 56.1 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.72-7.74 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)
338		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 1H), 1.50-1.77 (m, 12H), 1.89-2.05 (m, 5H), 2.16-2.23 (m, 7H), 3.97-3.98 (m, 1H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.37 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 5.57 (dq, 1H, J = 47.8, 6.6 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 6.78-6.80 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 5.1 Hz)
339		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 1H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 6H), 1.89-1.95 (m, 4H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 7H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.37 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 6.37 (br s, 1H), 6.62 (t, 1H, J = 72.4 Hz), 6.63 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 5.9 Hz)
340		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s, 1H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 6H), 1.89-1.96 (m, 4H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 7H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.21 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 73.6 Hz), 7.61 (t, 1H, J = 7.9 Hz)
341		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39-1.42 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 5H), 1.87-1.98 (m, 4H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.12-2.33 (m, 7H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.17 (br s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.40 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 55.8 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 5.3 Hz)
342		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.51-1.55 (m, 3H), 1.65-1.84 (m, 7H), 1.92-1.95 (m, 4H), 2.05-2.16 (m, 4H), 2.26-2.32 (m, 4H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.50 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 55.8 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 1.8 Hz)

[0619]

[表34]

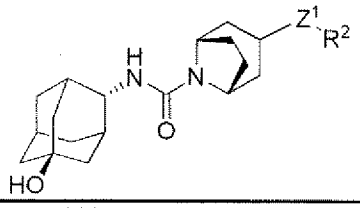
343		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 1H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.03 (m, 6H), 2.15-2.24 (m, 7H), 3.97 (br s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.62-4.66 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.31 (t, 1H, J = 74.3 Hz), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.27-7.31 (m, 1H).
344		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.35 (s, 1H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.89-2.05 (m, 6H), 2.15-2.24 (m, 7H), 3.96 (br s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.53-4.55 (m, 2H), 6.55 (t, 1H, J = 73.2 Hz), 6.61-6.65 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, J = 9.5 Hz).
345		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.36 (s, 1H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 6H), 1.89-2.25 (m, 13H), 3.97 (br s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.56-4.62 (m, 2H), 6.38-6.42 (m, 3H), 6.49 (t, 1H, J = 73.2 Hz).

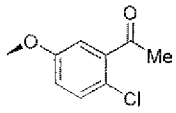
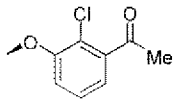
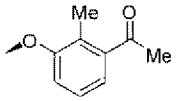
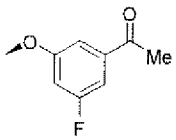
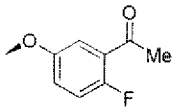
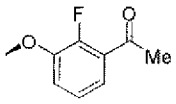
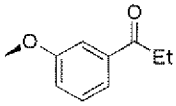
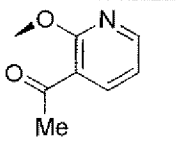
[0620] 実施例３４６～３５３

参考例５０～５６の化合物またはそれと同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0621]

[表35]



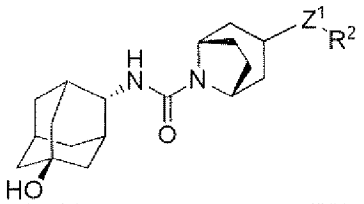
実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
346		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42-1.57 (m, 3H), 1.60-1.81 (m, 5H), 1.87-2.28 (m, 13H), 2.65 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H, J = 8.8, 3.1 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.6 Hz)
347		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.43-1.58 (m, 3H), 1.60-1.81 (m, 5H), 1.87-2.08 (m, 6H), 2.11-2.38 (m, 7H), 2.63 (s, 3H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.63 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.69 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 8.4, 1.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.25 (t, 1H, J = 8.0 Hz)
348		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42-1.58 (m, 0H), 1.60-1.81 (m, 5H), 1.87-2.08 (m, 6H), 2.12-2.31 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.17 (br s, 2H), 4.59-4.66 (m, 2H), 6.78 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.10-7.23 (m, 2H)
349		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (s, 1H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.05 (m, 6H), 2.14-2.28 (m, 7H), 2.58 (s, 3H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.66 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.74 (dt, 1H, J = 10.2, 2.3 Hz), 7.20-7.22 (m, 2H)
350		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 1H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.89-2.05 (m, 6H), 2.14-2.24 (m, 7H), 2.64 (d, 3H, J = 5.1 Hz), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.61 (br s, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 7.24-7.28 (m, 1H)
351		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 4H), 2.14 (br s, 3H), 2.22-2.30 (m, 4H), 2.65 (d, 3H, J = 4.9 Hz), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.17 (br s, 2H), 4.62-4.66 (m, 2H), 7.02 (td, 1H, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.11 (td, 1H, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H)
352		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.45-1.77 (m, 10H), 1.92-2.01 (m, 5H), 2.15-2.30 (m, 7H), 2.99 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.70-4.71 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H)
353		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.62-1.77 (m, 9H), 1.97-2.07 (m, 11H), 2.35 (dt, 2H, J = 15.0, 4.4 Hz), 2.68 (s, 3H), 3.97-3.98 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.63 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.53 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 7.5, 5.0 Hz), 8.01 (dd, 1H, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.26 (dd, 1H, J = 4.8, 2.0 Hz)

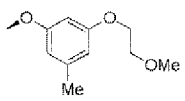
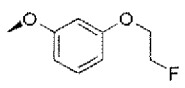
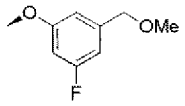
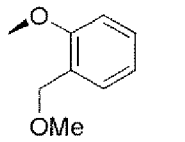
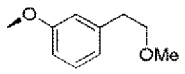
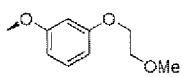
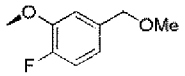
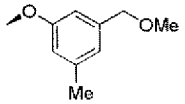
[0622] 実施例３５４～３７６

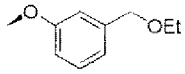
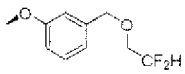
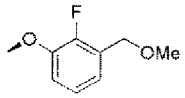
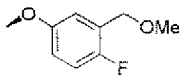
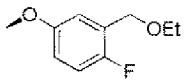
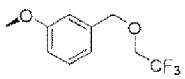
参考例２６～４０の化合物、またはこれらの化合物および参考例２３と同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0623]

[表36]

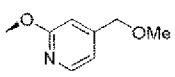
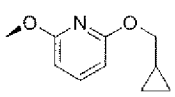
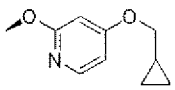
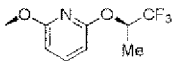
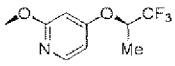
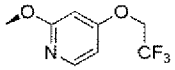
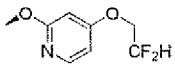
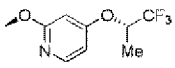
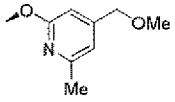


実施例	-Z^1-R^2	NMR (溶媒) δ
354		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46-1.52 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 9H), 1.91-1.99 (m, 5H), 2.14-2.24 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.73 (dd, 2H, J = 5.4, 3.9 Hz), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 4H), 4.58-4.60 (m, 2H), 6.25-6.26 (m, 2H), 6.34 (s, 1H)
355		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.51-1.55 (m, 3H), 1.65-1.84 (m, 7H), 1.92-1.95 (m, 4H), 2.05-2.16 (m, 4H), 2.26-2.32 (m, 4H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.50 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 55.8 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 1.8 Hz)
356		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.55-1.71 (m, 10H), 1.89-2.03 (m, 5H), 2.16-2.21 (m, 7H), 3.39 (s, 3H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.58-4.61 (m, 2H), 6.45 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.61-6.64 (m, 2H)
357		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (s, 1H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.68-1.78 (m, 5H), 1.90-1.94 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.04-2.06 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 7H), 3.45 (s, 3H), 3.98-3.99 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.64-4.65 (m, 2H), 6.71 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 7.4, 1.7 Hz)
358		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.55 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 6H), 1.88-1.98 (m, 7H), 2.17-2.22 (m, 7H), 2.85 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.60 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.62-4.64 (m, 2H), 6.67-6.69 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.8 Hz)
359		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.54 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 7H), 1.91-1.96 (m, 5H), 2.15-2.19 (m, 7H), 3.45 (s, 3H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.09-4.10 (m, 4H), 4.60-4.61 (m, 2H), 6.42-6.52 (m, 4H), 7.16 (t, 1H, J = 8.5 Hz)
360		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.53 (m, 3H), 1.67-1.73 (m, 8H), 1.90-1.99 (m, 5H), 2.16-2.24 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.61-4.63 (m, 2H), 6.84-6.86 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H, J = 11.0, 8.3 Hz)
361		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.54 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 6H), 1.91-1.96 (m, 7H), 2.16-2.20 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.60-4.63 (m, 2H), 6.61-6.68 (m, 3H)

362		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.25 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.37 (s, 1H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.02 (m, 6H), 2.14-2.25 (m, 7H), 3.54 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.96 (br s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.60-4.65 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.84 (br s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.23-7.25 (m, 1H)
363		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.03 (m, 6H), 2.15-2.23 (m, 7H), 3.68 (td, 2H, J = 14.0, 4.1 Hz), 3.98 (br s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.58-4.65 (m, 4H), 5.90 (tt, 1H, J = 55.5, 4.0 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.82 (br s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.25-7.31 (m, 1H)
364		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.37 (s, 1H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 6H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 4H), 2.14-2.31 (m, 7H), 3.42 (s, 3H), 3.96 (br s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.52 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 4.60-4.64 (m, 2H), 6.81 (td, 1H, J = 7.9, 1.7 Hz), 6.96-7.06 (m, 2H)
365		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.57 (m, 2H), 1.64-2.06 (m, 12H), 2.09-2.24 (m, 7H), 3.42 (s, 3H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.57 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.70 (ddd, 1H, J = 8.9, 3.9, 3.3 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 5.9, 3.1 Hz), 6.96 (t, 1H, J = 9.1 Hz)
366		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.63-2.07 (m, 12H), 2.09-2.26 (m, 7H), 3.58 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.57 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.69 (dt, 1H, J = 8.7, 3.6 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 5.9, 3.1 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 9.1 Hz)
367		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.36 (s, 1H), 1.46-1.63 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.03 (m, 6H), 2.14-2.25 (m, 7H), 3.83 (q, 2H, J = 8.7 Hz), 3.95-3.98 (m, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.60-4.64 (m, 4H), 6.77-6.83 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.24-7.30 (m, 1H)

[0624]

[表37]

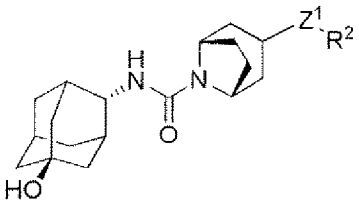
368		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.41 (m, 1H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.89-2.04 (m, 5H), 2.12-2.15 (m, 3H), 2.20-2.25 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.35 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.68 (s, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 5.1 Hz)
369		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.29-0.33 (m, 2H), 0.58-0.61 (m, 2H), 1.25-1.26 (m, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 5H), 1.94-1.99 (m, 5H), 2.15-2.24 (m, 7H), 3.97-4.01 (m, 3H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.29 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.24 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.9 Hz)
370		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 0.34-0.36 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H), 1.25-1.28 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 8H), 1.92-2.03 (m, 6H), 2.15-2.21 (m, 8H), 3.81 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 3.96-3.96 (m, 1H), 4.13-4.15 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.31 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.11-6.11 (m, 1H), 6.45 (dd, 1H, J = 6.1, 2.2 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 5.9 Hz)
371		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.45-1.54 (m, 6H), 1.66-1.74 (m, 7H), 1.92-2.00 (m, 5H), 2.19-2.23 (m, 7H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.23-5.24 (m, 1H), 5.51-5.57 (m, 1H), 6.34 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.8 Hz)
372		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.44-1.53 (m, 5H), 1.61-1.76 (m, 8H), 1.89-2.03 (m, 5H), 2.16-2.22 (m, 7H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.71-4.77 (m, 1H), 5.34 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 6.1, 2.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 5.9 Hz)
373		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.54 (m, 3H), 1.69-1.74 (m, 8H), 1.92-2.02 (m, 5H), 2.17-2.25 (m, 6H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.37 (q, 2H, J = 7.9 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.35 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 6.18 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 5.9, 2.2 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 5.9 Hz)
374		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.53 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 7H), 1.89-2.03 (m, 5H), 2.13-2.25 (m, 7H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 4H), 4.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.34 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.09 (td, 1H, J = 117.9, 59.0 Hz), 6.15 (d, 2H, J = 2.2 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 5.9, 2.2 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 6.1 Hz)
375		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.51 (m, 5H), 1.66-1.77 (m, 5H), 1.90-1.99 (m, 6H), 2.14-2.20 (m, 7H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.70-4.76 (m, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 6.16-6.17 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H, J = 5.9, 2.0 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 5.9 Hz)
376		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.36-1.41 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 5H), 1.86-2.03 (m, 6H), 2.11-2.28 (m, 7H), 2.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.38 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.46 (s, 1H), 6.65 (s, 1H)

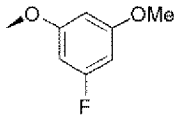
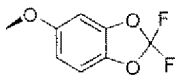
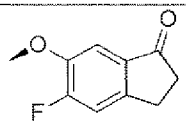
[0625] 実施例３７７～３７９

参考例５７～５９の化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0626]

[表38]



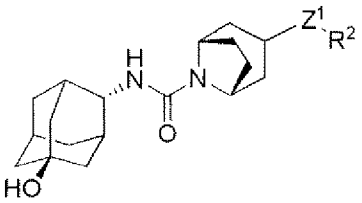
実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
377		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.36 (s, 1H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.89-2.05 (m, 6H), 2.14-2.23 (m, 7H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (br s, 1H), 4.13 (br s, 2H), 4.55 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.13-6.17 (m, 2H), 6.23 (dt, 1H, J = 10.5, 2.2 Hz)
378		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 1H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.89-2.04 (m, 6H), 2.14-2.23 (m, 7H), 3.97 (br s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.53 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.8 Hz)
379		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.43-1.58 (m, 3H), 1.60-1.81 (m, 5H), 1.87-2.08 (m, 6H), 2.11-2.30 (m, 7H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.68 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 7.15-7.22 (m, 2H)

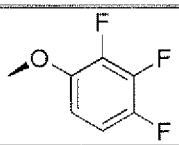
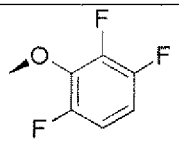
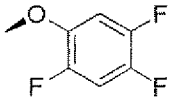
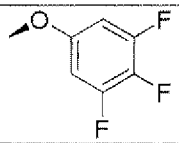
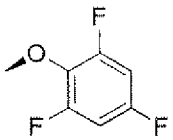
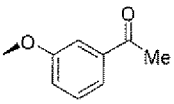
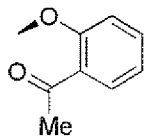
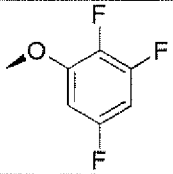
[0627] 実施例３８０～３９５

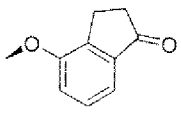
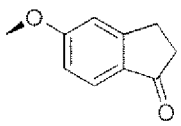
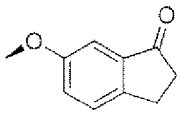
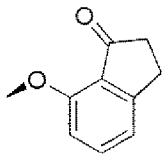
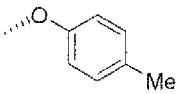
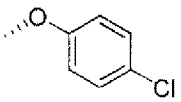
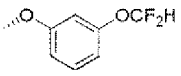
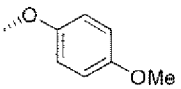
購入可能な置換フェノール誘導体を用いて、参考例３と同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0628]

[表39]



実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
380		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s, 1H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.03-2.24 (m, 9H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.17 (br s, 2H), 4.52 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.80-6.88 (m, 2H)
381		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 1H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.03-2.24 (m, 9H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.95 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.17 (br s, 2H), 4.52 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.80-6.86 (m, 2H)
382		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 1H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.89-2.05 (m, 6H), 2.14-2.25 (m, 7H), 3.97 (br s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.52 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H)
383		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ1.38 (s, 1H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.90-2.24 (m, 13H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.49 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.44 (dd, 2H, J = 9.4, 4.7 Hz)
384		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.35-1.39 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 5H), 2.34-2.40 (m, 2H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.32 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 6.69 (t, 2H, J = 8.5 Hz)
385		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 1H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.04 (m, 6H), 2.15-2.26 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 3.97 (br s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.70 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H)
386		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 1H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.77 (br s, 4H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 9H), 2.31 (dt, 2H, J = 14.8, 4.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.97 (br s, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.70 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.98 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz)
387		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-2.06 (m, 6H), 2.14-2.28 (m, 7H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.59-4.63 (m, 2H), 6.36-6.41 (m, 1H), 6.49-6.56 (m, 1H)

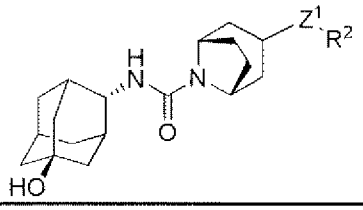
388		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.44-1.81 (m, 7H), 1.88-2.34 (m, 14H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 4.64 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.73 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.28-7.37 (m, 2H)
389		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47-1.57 (m, 3H), 1.62-1.81 (m, 4H), 1.87-2.32 (m, 14H), 2.64-2.71 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 2H), 4.63 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.73 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz)
390		^{1}H-NMR (CDCl3) δ 1.43-1.81 (m, 8H), 1.87-2.07 (m, 6H), 2.09-2.27 (m, 7H), 2.68-2.75 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.66 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 8.3, 2.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.3 Hz)
391		^{1}H-NMR (CDCl3) δ 1.47-1.81 (m, 8H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 3H), 2.22 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 2.27 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 2.48 (dd, 2H, J = 13.8, 6.3 Hz), 2.61-2.68 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.64 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.74 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.9 Hz)
392		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.52 (m, 2H), 1.66-1.91 (m, 13H), 2.03-2.13 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 2H), 4.59-4.63 (m, 2H), 6.78 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.3 Hz)
393		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.52 (m, 2H), 1.65-1.91 (m, 13H), 2.07-2.12 (m, 7H), 3.95-3.96 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.61-4.63 (m, 2H), 6.80 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz)
394		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 1H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.67-1.92 (m, 12H), 2.08-2.15 (m, 7H), 3.98 (br s, 1H), 4.25 (br s, 2H), 4.64-4.72 (m, 2H), 6.50 (t, 1H, J = 74.4 Hz), 6.64-6.75 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 1H)
395		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 1H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.67-1.93 (m, 12H), 2.03-2.15 (m, 7H), 3.77 (s, 3H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.23 (br s, 2H), 4.47-4.58 (m, 1H), 4.64 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.79-6.87 (m, 4H)

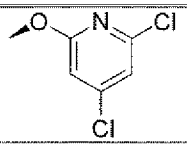
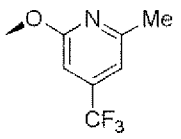
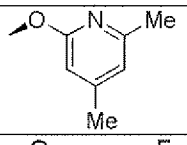
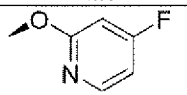
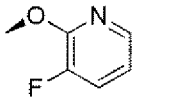
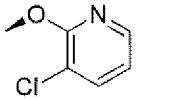
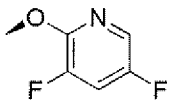
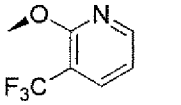
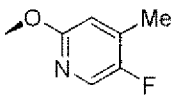
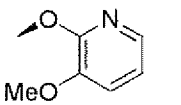
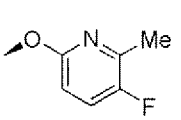
[0629] 実施例３９６～４１８

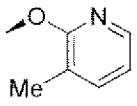
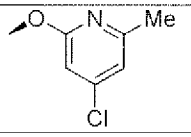
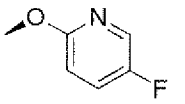
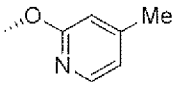
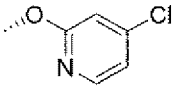
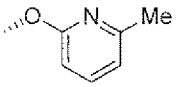
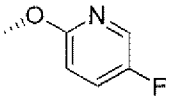
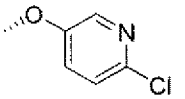
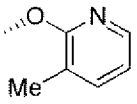
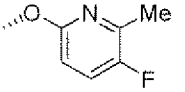
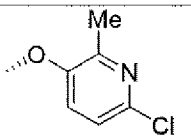
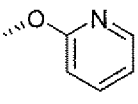
購入可能な置換ピリジン誘導体を用いて、参考例７および８と同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0630]

[表40]



実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
396		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.53 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 7H), 1.87-1.91 (m, 4H), 2.03-2.10 (m, 7H), 2.23-2.26 (m, 2H), 3.95-3.96 (m, 1H), 4.13-4.15 (m, 2H), 4.59 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.34 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.91 (s, 1H)
397		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 1H), 1.52-1.56 (m, 3H), 1.68-1.75 (m, 6H), 1.90-1.92 (m, 4H), 2.02-2.03 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.43 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 6.70 (s, 1H), 6.88 (s, 1H)
398		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (s, 1H), 1.49-1.75 (m, 7H), 1.89-2.04 (m, 6H), 2.15-2.20 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 2H), 4.59 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.34 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H)
399		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.66-2.12 (m, 22H), 3.98 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 5.37 (s, 1H), 6.40 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 6.64 (s, 1H), 8.09 (t, 1H, J = 6.8 Hz)
400		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.54 (m, 2H), 1.66-2.28 (m, 20H), 3.99 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.63 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.46 (s, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 4.8 Hz)
401		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40-1.42 (m, 1H), 1.51-1.78 (m, 10H), 1.90-2.09 (m, 5H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 4H), 3.98-3.99 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 2H), 4.63 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.47 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 7.5, 5.0 Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 5.0, 1.7 Hz)
402		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.54 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 8H), 1.90-2.28 (m, 12H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.63 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.39 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H)
403		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.52 (m, 3H), 1.64-1.74 (m, 8H), 1.89-2.04 (m, 5H), 2.19-2.28 (m, 6H), 3.97-4.00 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.51-5.54 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 3.9 Hz)
404		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.52 (m, 2H), 1.63-1.85 (m, 8H), 1.93-2.02 (m, 5H), 2.16-2.18 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 3.97-3.98 (m, 1H), 4.13-4.14 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.25 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.86 (s, 1H)
405		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (s, 1H), 1.56-1.72 (m, 6H), 1.90-2.05 (m, 7H), 2.15-2.35 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.98-3.99 (m, 1H), 4.13-4.15 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.43 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 7.8, 5.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 5.1, 1.5 Hz)
406		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.51-1.55 (m, 3H), 1.68-1.73 (m, 7H), 1.93-2.02 (m, 5H), 2.13-2.21 (m, 7H), 2.35 (d, 3H, J = 2.9 Hz), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.28-5.29 (m, 1H), 6.45 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 8.7 Hz)

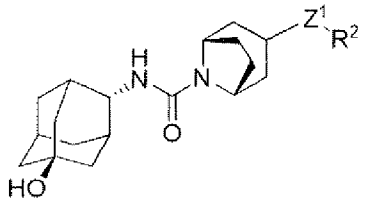
407		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.56-1.70 (m, 9H), 2.09 (s, 3H), 2.20-2.23 (m, 13H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.40-5.43 (m, 1H), 6.76 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz)
408		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.51-1.55 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 8H), 1.92-2.02 (m, 5H), 2.17-2.23 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 3.97 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 4.13-4.17 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.38-5.39 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.72 (s, 1H)
409		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 1H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.89-1.94 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 7H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.15 (br s, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.28 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 9.0, 3.7 Hz), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 2.9 Hz)
410		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49-1.54 (m, 3H), 1.67-1.93 (m, 13H), 2.03-2.16 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 2H), 4.65 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.46-5.57 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 5.1 Hz)
411		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.36 (s, 1H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.67-1.92 (m, 12H), 2.05-2.15 (m, 7H), 3.97 (br s, 1H), 4.23 (br s, 2H), 4.65 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.47-5.55 (m, 1H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 5.6 Hz)
412		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39-1.56 (m, 3H), 1.60-1.96 (m, 11H), 2.02-2.23 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.64 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.46-5.57 (m, 1H), 6.44 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.3, 7.2 Hz)
413		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.36-1.43 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.57-1.95 (m, 11H), 2.02-2.20 (m, 7H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 4.65 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.38-5.49 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H, J = 9.0, 3.7 Hz), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 3.1 Hz)
414		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.45-1.58 (m, 3H), 1.61-1.95 (m, 11H), 2.04-2.20 (m, 7H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.61-4.74 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 2.8 Hz)
415		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39-1.57 (m, 3H), 1.60-1.99 (m, 11H), 2.02-2.22 (m, 7H), 2.11 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.66 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.49-5.62 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H, J = 7.1, 5.0 Hz), 7.35 (dq, 1H, J = 7.2, 0.9 Hz), 7.94 (dq, 1H, J = 5.0, 0.8 Hz)
416		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (br s, 1H), 1.52 (br d, 2H, J = 12.8 Hz), 1.59-1.96 (m, 11H), 2.02-2.22 (m, 7H), 2.38 (d, 3H, J = 3.1 Hz), 3.97 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.23 (s, 2H), 4.64 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.36-5.50 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 8.6 Hz)
417		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (br s, 1H), 1.54 (br d, 2H, J = 13.4 Hz), 1.59-1.96 (m, 11H), 2.04-2.20 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 4.53-4.69 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H)
418		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.44-1.57 (m, 3H), 1.62-1.98 (m, 11H), 2.02-2.22 (m, 7H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 2H), 4.65 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.48-5.59 (m, 1H), 6.64 (dt, 1H, J = 8.3, 0.9 Hz), 6.83 (ddd, 1H, J = 7.1, 5.0, 1.0 Hz), 7.53 (ddd, 1H, J = 8.7, 6.7, 1.6 Hz), 8.11 (dq, 1H, J = 5.0, 0.9 Hz)

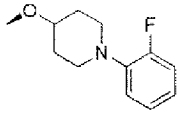
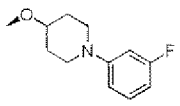
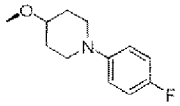
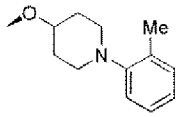
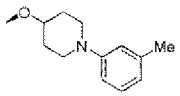
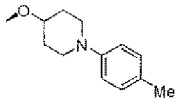
[0631] 実施例４１９～４２４

参考例２４と同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製

造方法により合成した。

[0632] [表41]



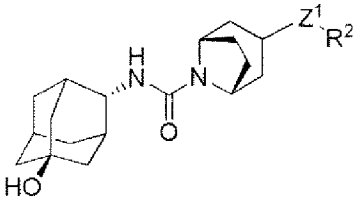
実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
419		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.37-1.81 (m, 12H), 1.85-1.98 (m, 6H), 2.00-2.16 (m, 5H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.10 (br s, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.84-7.01 (m, 4H).
420		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46-1.56 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 9H), 1.84-1.99 (m, 6H), 2.01-2.25 (m, 7H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.38-3.59 (m, 3H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.49 (td, 1H, J = 8.2, 2.4 Hz), 6.60 (dt, 1H, J = 12.7, 2.4 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 15.4, 8.3 Hz).
421		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.46-1.83 (m, 12H), 1.85-1.99 (m, 6H), 2.01-2.27 (m, 7H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.10 (br s, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.85-7.01 (m, 4H).
422		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.47-1.62 (m, 3H), 1.64-1.83 (m, 9H), 1.86-1.98 (m, 6H), 2.01-2.17 (m, 7H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.65-2.77 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.10 (br s, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H).
423		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42-1.56 (m, 3H), 1.60-1.82 (m, 9H), 1.85-1.97 (m, 6H), 2.00-2.25 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.37-3.56 (m, 3H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.09 (br s, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H).
424		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.42-1.56 (m, 3H), 1.59-1.82 (m, 9H), 1.85-1.97 (m, 6H), 2.00-2.24 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.09 (br s, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

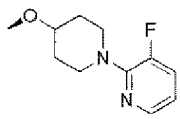
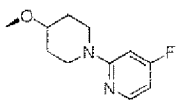
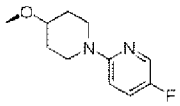
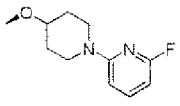
[0633] 実施例４２５～４２８

参考例２５と同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0634]

[表42]

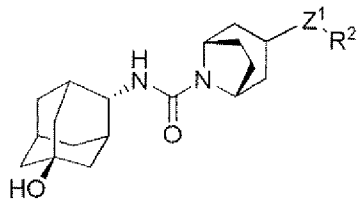


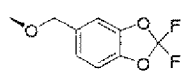
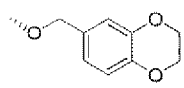
実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
425		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41-1.56 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 9H), 1.85-1.97 (m, 6H), 2.00-2.17 (m, 5H), 2.18-2.27 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.72 (ddd, 1H, J = 7.9, 4.8, 3.0 Hz), 7.21 (ddd, 1H, J = 13.2, 7.9, 1.5 Hz), 7.99 (dt, 1H, J = 4.9, 1.4 Hz)
426		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41-1.56 (m, 3H), 1.59-1.99 (m, 15H), 2.02-2.22 (m, 7H), 3.22-3.34 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 3H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.11 (br s, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.18 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 6.2 Hz)
427		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.39-1.55 (m, 3H), 1.58-1.98 (m, 15H), 2.02-2.25 (m, 7H), 3.24-3.38 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.63 (dd, 1H, J = 9.4, 3.3 Hz), 7.19-7.27 (m, 1H), 8.00-8.07 (m, 1H)
428		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.45-1.56 (m, 3H), 1.58-1.99 (m, 15H), 2.01-2.25 (m, 7H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.13 (dd, 1H, J = 7.7, 2.9 Hz), 6.43 (dd, 1H, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.50 (q, 1H, J = 8.3 Hz)

[0635] 実施例４２９および実施例４３０

参考例６０の化合物およびそれと同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0636] [表43]

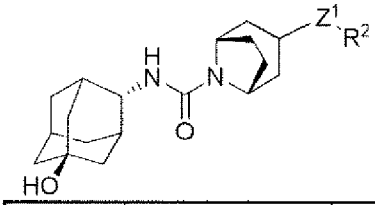


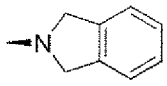
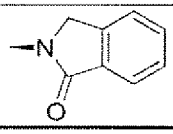
実施例	-Z¹-R²	NMR (溶媒) δ
429		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (s, 1H), 1.50-1.82 (m, 9H), 1.84-2.23 (m, 12H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.59 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.08 (s, 1H)
430		¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.54-1.69 (m, 12H), 1.96 (dq, 5H, J = 24.8, 8.1 Hz), 2.13 (s, 3H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.94-3.95 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 6H), 4.39 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.76-6.84 (m, 3H)

[0637] 実施例４３１および実施例４３２

参考例６０および６１の化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0638] [表44]



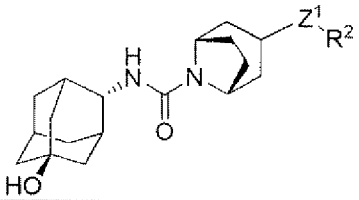
実施例	-Z^1-R^2	NMR (溶媒) δ
431		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.55 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 6H), 1.91-1.95 (m, 6H), 2.05-2.14 (m, 8H), 2.83 (s, 1H), 3.98 (s, 5H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.21 (s, 4H)
432		^{1}H-NMR (CDCl3) δ 1.33-1.47 (m, 1H), 1.48-1.85 (m, 12H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.01-2.25 (m, 6H), 2.51-2.63 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.18-4.40 (m, 5H), 4.68-4.75 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.83-7.84 (m, 1H)

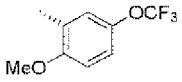
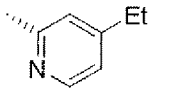
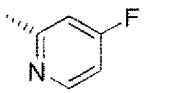
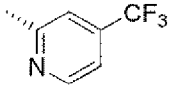
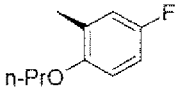
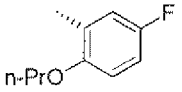
[0639] 実施例４３３～４３８

参考例６および１０と同様の方法で合成した化合物を用いて、実施例１と同様の製造方法により合成した。

[0640]

[表45]

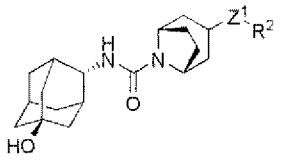


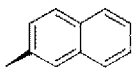
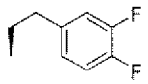
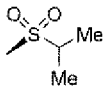
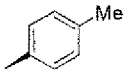
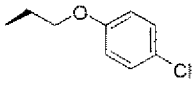
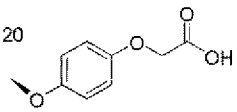
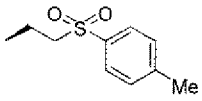
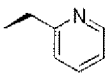
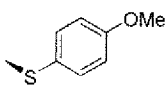
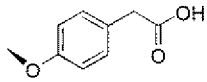
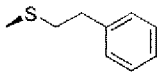
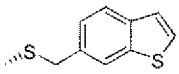
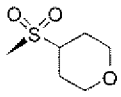
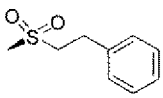
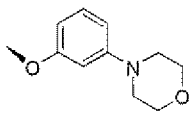
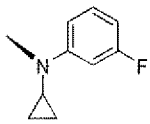
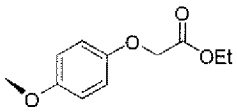
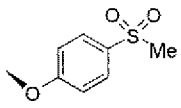
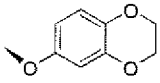
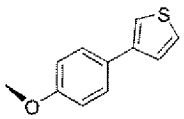
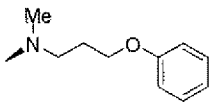
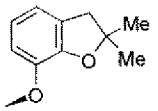
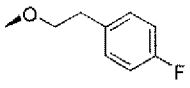
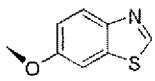
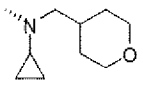
実施例	-Z1-R2	NMR (溶媒) δ
433		1H-NMR (DMSO-d6) δ1.28 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.59-1.99 (m, 16H), 3.48 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H)
434		1H-NMR (DMSO-d6) δ1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 12.4Hz, 2H), 1.52-1.91 (m, 20H), 2.43 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 5.72 (d, J = 6.0Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H)
435		1H-NMR (DMSO-d6) δ0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.35 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58-1.70 (m, 10H), 1.86-2.00 (m, 7H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1H)
436		1H-NMR (DMSO-d6) δ1.51-2.16(m, 22H), 3.33 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.65(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 8.45-8.49 (m, 1H)
437		1H-NMR (DMSO-d6) δ0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.35 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58-1.70 (m, 10H), 1.86-2.00 (m, 7H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1H)
438		1H-NMR (DMSO-d6) δ1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.50-1.78 (m, 14H), 1.89 (m, 4H), 1.97 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H)

[0641] 式（１）で表される化合物は、前掲の実施例に加えて、以下に示す化合物も挙げることができる。

[0642]

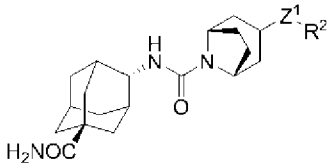
[化113]

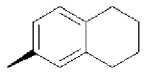
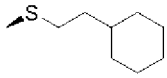
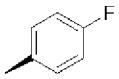
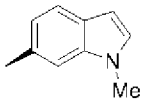
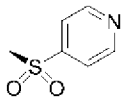
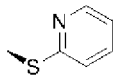
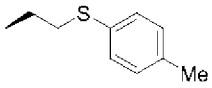
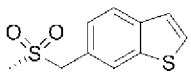
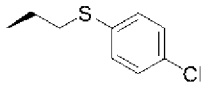
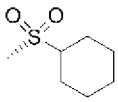
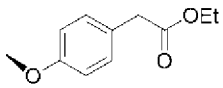
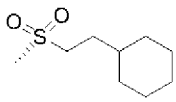
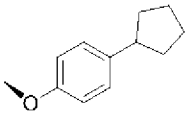
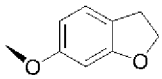
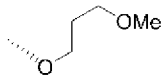
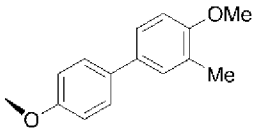
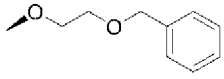
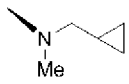
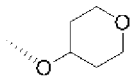
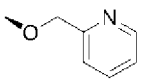
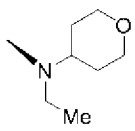
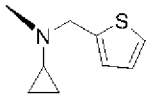
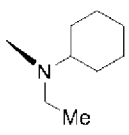


	-Z¹-R²		-Z¹-R²		-Z¹-R²
1		10		19	
2		11		20	
3		12			
4		13		21	
5		14		22	
6		15		23	
7		16		24	
8		17		25	
9		18		26	

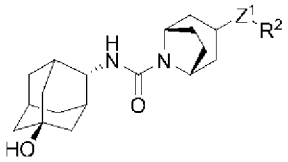
[0643]

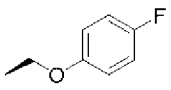
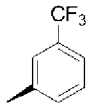
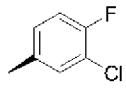
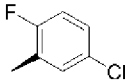
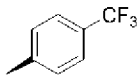
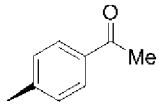
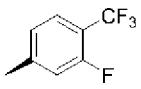
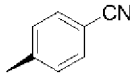
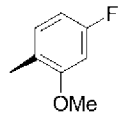
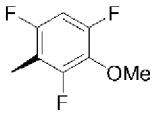
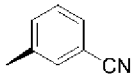
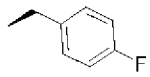
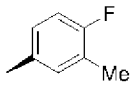
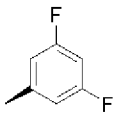
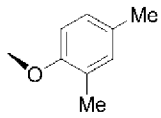
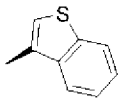
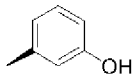
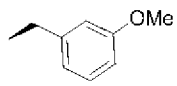
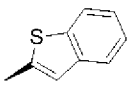
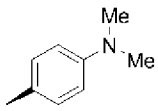
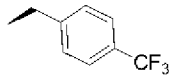
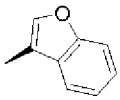
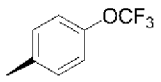
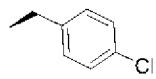
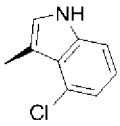
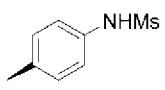
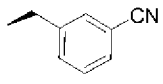
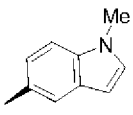
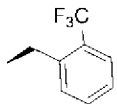
[化114]



	-Z^1-R^2		-Z^1-R^2		-Z^1-R^2
27		36		45	
28		37		46	
29		38		47	
30		39		48	
31		40		49	
32		41		50	
33		42		51	
34		43		52	
35		44			

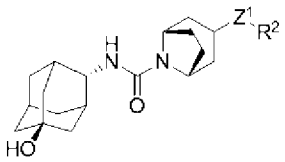
[0644] [化115]

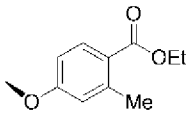
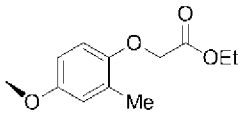
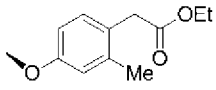
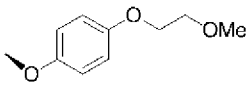
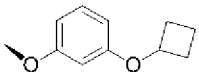
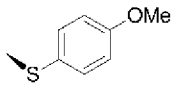
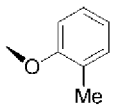
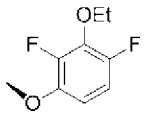
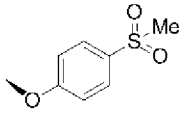
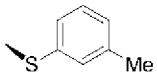
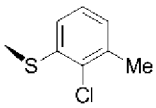
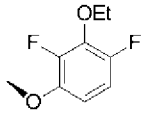
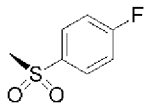
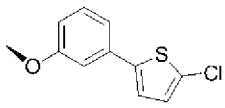
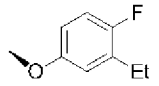
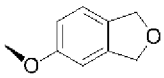
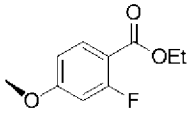
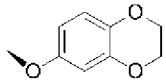
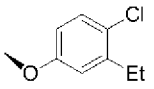
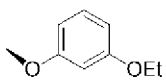
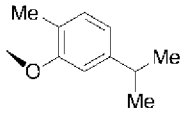
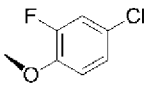
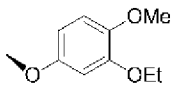
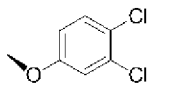
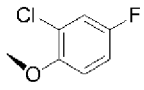
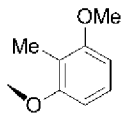
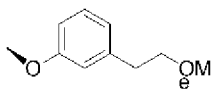


	-Z¹-R²		-Z¹-R²		-Z¹-R²
53		63		73	
54		64		74	
55		65		75	
56		66		76	
57		67		77	
58		68		78	
59		69		79	
60		70		80	
61		71		81	
62		72			

[0645]

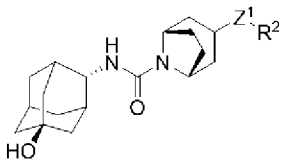
[化116]

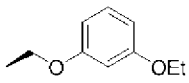
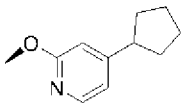
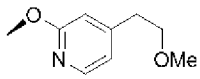
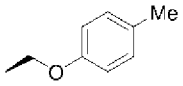
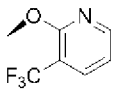
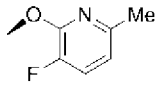
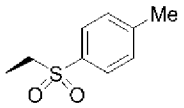
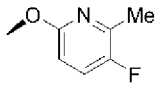
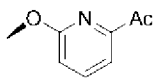
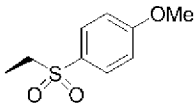
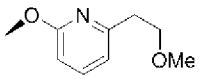
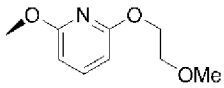
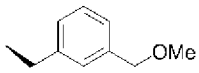
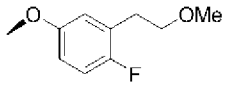
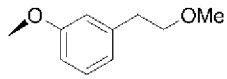
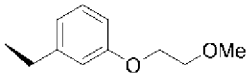
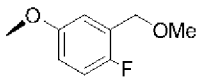
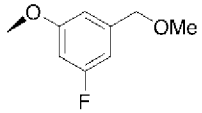
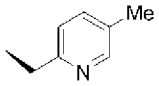
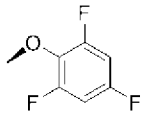
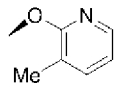
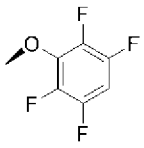
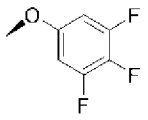
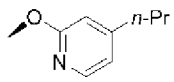
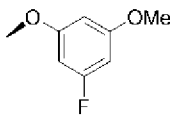
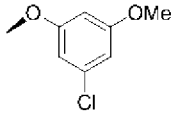
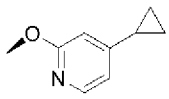
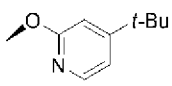
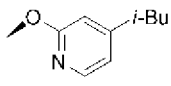
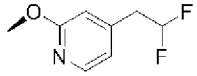


	-Z¹-R²		-Z¹-R²		-Z¹-R²
82		91		100	
83		92		101	
84		93		102	
85		94		103	
86		95		104	
87		96		105	
88		97		106	
89		98		107	
90		99		108	

[0646]

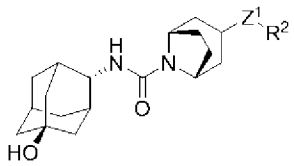
[化117]

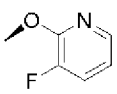
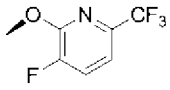
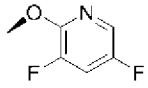
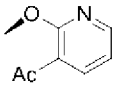
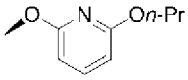
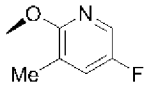
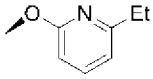
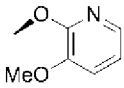
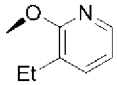
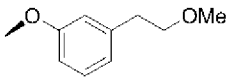
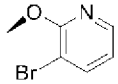
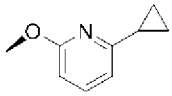
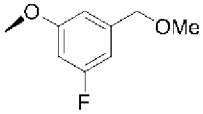
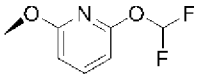
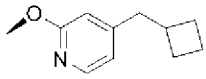
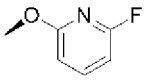
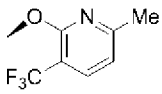
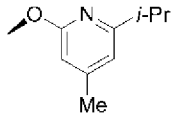
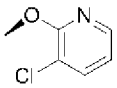
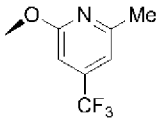
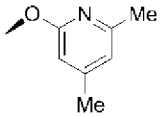
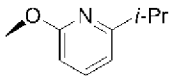
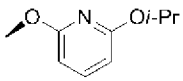
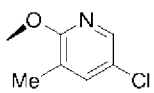
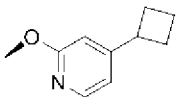
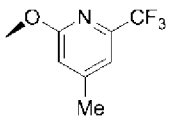
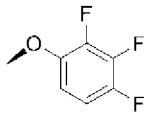
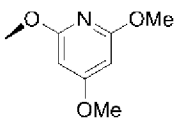
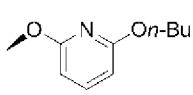


	-Z¹-R²		-Z¹-R²		-Z¹-R²
109		119		129	
110		120		130	
111		121		131	
112		122		132	
113		123		133	
114		124		134	
115		125		135	
116		126		136	
117		127		137	
118		128		138	

[0647]

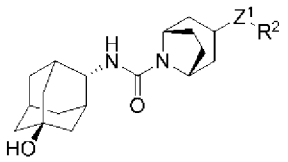
[化118]

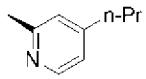
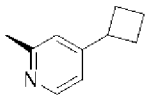
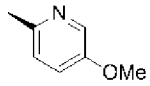
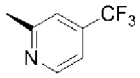
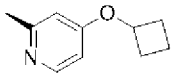
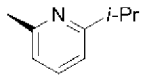
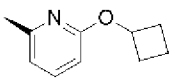
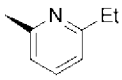
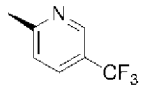
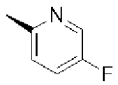
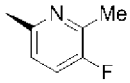
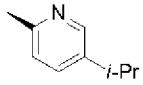
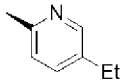
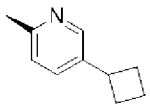
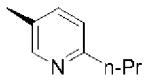
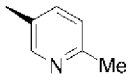
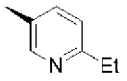
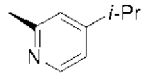
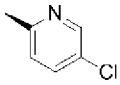
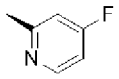
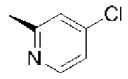
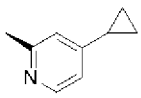
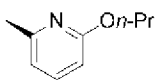
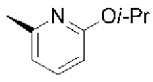
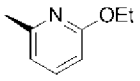
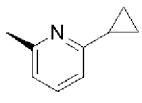
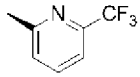
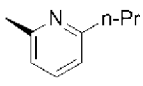
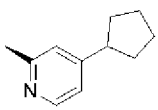


	-Z^1-R^2		-Z^1-R^2		-Z^1-R^2
139		149		159	
140		150		160	
141		151		161	
142		152		162	
143		153		163	
144		154		164	
145		155		165	
146		156		166	
147		157		167	
148		158			

[0648]

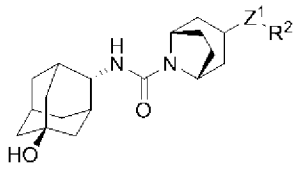
[化119]

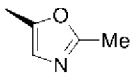
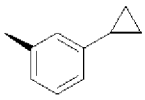
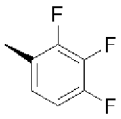
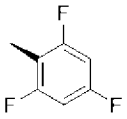
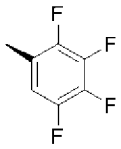
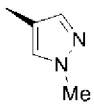
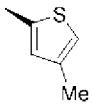
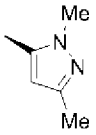
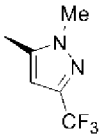
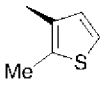
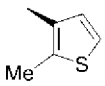
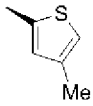
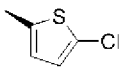
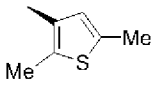
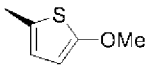
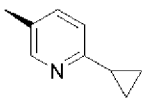
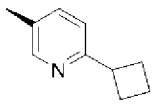
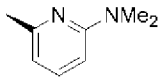


	-Z¹-R²		-Z¹-R²		-Z¹-R²
168		178		188	
169		179		189	
170		180		190	
171		181		191	
172		182		192	
173		183		193	
174		184		194	
175		185		195	
176		186		196	
177		187			

[0649]

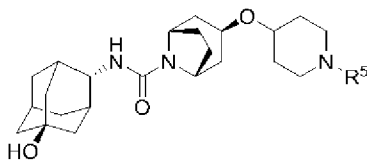
[化120]

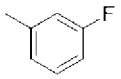
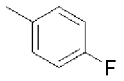
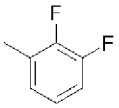
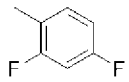
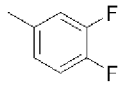
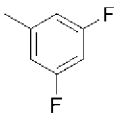
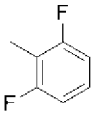
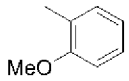
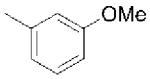
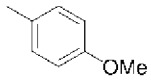
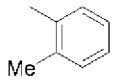
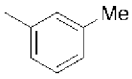
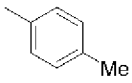
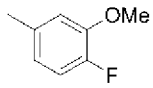
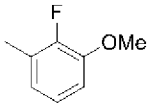
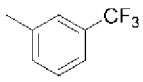
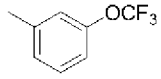
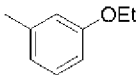
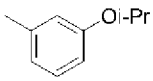
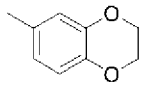


	-Z¹-R²		-Z¹-R²		-Z¹-R²
197		204		211	
198		205		212	
199		206		213	
200		207		214	
201		208		215	
202		209		216	
203		210		217	

[0650]

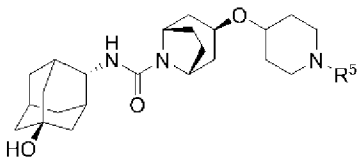
[化121]

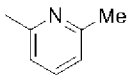
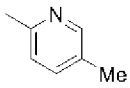
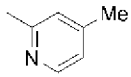
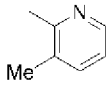
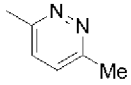
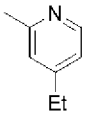
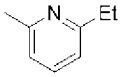
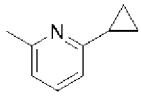
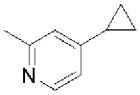
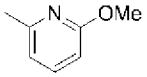
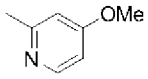
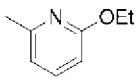
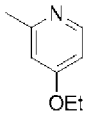
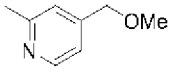
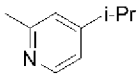
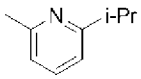
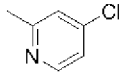


	-R5		-R5		-R5
218		225		232	
219		226		233	
220		227		234	
221		228		235	
222		229		236	
223		230		237	
224		231		238	

[0651]

[化122]



	-R5		-R5		-R5
239		246		253	
240		247		254	
241		248		255	
242		249		256	
243		250		257	
244		251		258	
245		252		259	

[0652] 試験例１：培養ヒト脂肪細胞のコルチゾン還元活性に対する阻害活性試験

４８穴細胞培養プレートに正常ヒト前駆脂肪細胞（ＨＰｒＡＤ－ｖｉｓ、Ｃａｍｂｒｅｘ社製）を播種し、キット添付のプロトコールに従って分化誘導を行った。分化誘導９－１１日目の細胞の培地を、１００ｎＭ　［１，２－３Ｈ］コルチゾン（１μＣｉ／ウェル、室町薬品社製）、０．５％　ＤＭＳＯ、被検化合物（被験物質添加区、被験物質無添加区についてはＤＭＳＯのみ）を含む０．２ｍｌのＤ－ＭＥＭ培地（ギブコ社製）に交換した。３７℃で３時間培養後、培地を全量回収した。バックグラウンド区として、細胞

に添加していない培地を使用した。培地をエッペンドルフチューブ中で０．１ｍｌの酢酸エチルと混合した。この混合液をボルテックス後、５，０００ｒｐｍ×１分、室温にて遠心分離することにより、酢酸エチル（上層）を分離した。酢酸エチル１０μｌを薄層クロマトグラフィー用アルミプレート（シリカゲル６０オングストローム、メルク社、以下ＴＬＣプレート）上にスポットした。密閉容器にクロロホルム／メタノール（９０：１０、ｖ／ｖ）の展開溶媒を入れてＴＬＣプレートを展開した後、ＴＬＣプレートを室温で乾燥した。乾燥されたＴＬＣプレートにイメージングプレート（ＴＲ－２０４０、富士フィルム社）を１６時間以上露光させた。露光終了後、イメージングプレートをバイオイメージアナライザー（ＢＡＳ２５００、富士フィルム社）で分析し、ＴＬＣプレート上のコルチゾールの展開位置に相当する部分の［３Ｈ］放射活性を測定した。被験物質のコルチゾン還元活性阻害活性を以下のように算出した。

（阻害活性（%））＝１００×（（被験物質無添加区）－（被験物質添加区））／（（被験物質無添加区）－（バックグラウンド区））

IC_{50}値は、阻害活性が５０%付近の値を示す２点のデータを用い、検体濃度の対数値と阻害活性値を一次回帰させることにより算出した。本発明化合物のヒト脂肪細胞コルチゾン還元活性に対するIC_{50}値は、通常０．０１－１０００ｎＭの範囲に存在する。下記の本発明化合物のヒト脂肪細胞コルチゾン還元活性に対するIC_{50}値を測定した。

その結果を表４６に示す。

[0653]

[表46]

実施例	IC_{50} (nM)	実施例	IC_{50} (nM)
2	<1	326	<3
23	<3	336	8.4
34	<1	339	<3
37	1.1	355	12
51	7.8	373	17
67	6.8	378	14
76	5.5	383	<3
146	16	390	11
192	<3	404	<3
236	<3	409	<3
241	<3	413	<3
306	6.3	427	15
314	19		

[0654] 表４６の試験より、本化合物群は標的臓器であるヒト脂肪細胞において１１βＨＳＤ１活性を阻害し、コルチゾール産生を抑制することが期待される。

[0655] 試験例２：マウス脂肪初代培養細胞のコルチゾン還元活性に対する阻害活性試験

９～１１週齢のＩＣＲ系雄マウス（日本エスエルシー社）１０匹分の腸間膜および睾丸周囲に付着した脂肪組織（以下、内臓脂肪組織と記す。）を、リン酸緩衝液（０．２０ｇ／Ｌ　ＫＣｌ、０．２０ｇ／Ｌ　KH_2PO_4、８．００ｇ／Ｌ　ＮａＣｌ、２．１６ｇ／Ｌ　$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$、１００ユニット／ｍｌペニシリン（ギブコ社）、１００μｇ／ｍｌストレプトマイシン（ギブコ社）、２５０ｎｇ／ｍｌアンフォテリシン（ギブコ社））約１００ｍｌに浸し、室温で洗浄した。

上記で摘出された内臓脂肪組織を、コラゲナーゼ（タイプII、シグマ社）、ペニシリン（ギブコ社）、ストレプトマイシン（ギブコ社）及びアンフォテリシン（ギブコ社）をそれぞれ終濃度１ｍｇ／ｍｌ、１００ユニット／ｍｌ、１００μｇ／ｍｌ及び２５０ｎｇ／ｍｌとなるように添加したダルベッコ改変イーグル培地（４．５ｇ／Ｌ Ｄ－グルコース及び５８４ｍｇ／Ｌ Ｌ－グルタミン含有、ギブコ社）約５０ｍｌ中でハサミを用いて約５ｍｍ角に細断した。次いで、これを３７℃で３０分間振とう（約１７０ｒｐｍ）し、ナイロンメッシュ（８０Ｓ［目の大きさが２５０μｍ］、三紳工業社）で濾過し、濾液（細胞懸濁液）を回収した。当該濾液を室温で１８００ｒｐｍ、５分間遠心分離した後、液層をデカンテーションにより静かに除去し、沈査を得た。この沈査を、ウシ胎児血清（以下、ＦＢＳと記す。）（ギブコ社）、アスコルビン酸（和光純薬工業社）、ペニシリン（ギブコ社）、ストレプトマイシン（ギブコ社）及びアンフォテリシン（ギブコ社）をそれぞれ終濃度１０％、２００μＭ、１００ユニット／ｍｌ、１００μｇ／ｍｌ及び２５０ｎｇ／ｍｌとなるように添加したダルベッコ改変イーグル培地（４．５ｇ／Ｌ Ｄ－グルコース及び５８４ｍｇ／Ｌ Ｌ－グルタミン含有、ギブコ社、以下、ＦＢＳ含有培地と記すこともある。）３０ｍｌに懸濁し、懸濁液をナイロンメッシュ（４２０Ｓ［目の大きさが２５μｍ］、三紳工業社）で濾過した。濾液を回収し、室温で１８００ｒｐｍ、５分間遠心分離した後、液層をデカンテーションにより静かに除去し、沈査を再度ＦＢＳ含有培地３０ｍｌに懸濁した。当該懸濁液について、遠心分離、液層除去、ＦＢＳ含有培地に懸濁するという操作を更に２回、前記と同様に行い、懸濁液９０ｍｌを調製した。当該懸濁液を細胞培養用フラスコ（接着細胞用Ｔ１５０、岩城硝子社）に３０ｍｌずつ分注し、３７℃、５％CO_2存在下で培養した。培養開始５～６時間後に培地を除き、フラスコの器壁を１５ｍｌの前記リン酸緩衝液で洗浄した。洗液を除き、当該洗浄操作を再度行った後、リン酸緩衝液を除き、３０ｍｌのＦＢＳ含有培地をフラスコに添加し、３７℃、５％CO_2存在下で培養した。培養開始１日あるいは２日後に培地を除き、１５ｍｌのリン

酸緩衝液でフラスコの器壁を１回洗浄した後、当該フラスコにトリプシンーエチレンジアミン四酢酸（以下、トリプシンーＥＤＴＡと記す。）溶液（０．０５％トリプシン、０．５３ｍＭ　ＥＤＴＡ・４Ｎａ、ギブコ社）を細胞が浸る程度に添加し、３７℃で５分放置した。これに、ＦＢＳ含有培地をトリプシンーＥＤＴＡ溶液の約１０倍量添加し、細胞懸濁液を得た。

[0656] 細胞懸濁液中の細胞数を血球計算盤を用いて測定し、１．４×10^5細胞／ｍｌになるようにＦＢＳ含有培地を加えることにより当該細胞懸濁液を希釈した。このようにして得られた希釈液を４８穴プレート（接着細胞培養用、岩城硝子社）に１ウェルあたり３００μｌずつ分注し、５％CO_2存在下、３７℃にて１～２日間培養した。４８穴プレートの各ウェルから培地を除き、１０μｇ／ｍｌインスリン（シグマ社）、０．２５μＭデキサメサゾン（和光純薬工業社）、０．５ｍＭ　３－イソブチルー１－メチルーキサンチン（シグマ社）及び５μＭ　１５－デオキシーΔ12,14－プロスタグランジンＪ2（Ｃａｙｍａｎ社）を含むＦＢＳ含有培地３００μｌを各ウェルに添加して５％ＣＯ2存在下、３７℃にて３日間培養した。次いで、各ウェルの培地を除き、１０μｇ／ｍｌインスリン及び５μＭ　１５－デオキシーΔ12,14－プロスタグランジンＪ2を含むＦＢＳ含有培地３００μｌを各ウェルに添加し、２日間培養した。更に各ウェルの培地を除き、１０μｇ／ｍｌインスリン及び５μＭ　１５－デオキシーΔ12,14－プロスタグランジンＪ2を含むＦＢＳ含有培地３００μｌを各ウェルに添加し、２日間培養した。

[0657] 上記のとおり分化誘導を行った脂肪細胞の培地を、１００ｎＭ　［１，２－３Ｈ］コルチゾン（１μＣｉ／ウェル、室町薬品社）、０．５％　ＤＭＳＯ、被検化合物（被験物質添加区、被験物質無添加区についてはＤＭＳＯのみ）を含む０．２ｍｌのＤ－ＭＥＭ培地（ギブコ社）に交換した。３７℃で３時間培養後、培地を全量回収した。バックグラウンド区として、細胞に添加していない培地を使用した。培地をエッペンドルフチューブ中で０．１ｍｌの酢酸エチルと混合した。この混合液をボルテックス後、５，０００ｒｐｍ×１分、室温にて遠心分離することにより、酢酸エチル（上層）を分離し

た。酢酸エチル１０μｌを薄層クロマトグラフィー用アルミプレート（シリカゲル６０オングストローム、メルク社、以下ＴＬＣプレート）上にスポットした。密閉容器にクロロホルム／メタノール（９０：１０、ｖ／ｖ）の展開溶媒を入れてＴＬＣプレートを展開した後、ＴＬＣプレートを室温で乾燥した。乾燥されたＴＬＣプレートにイメージングプレート（ＴＲ－２０４０、富士フィルム社）を１６時間以上露光させた。露光終了後、イメージングプレートをバイオイメージアナライザー（ＢＡＳ２５００、富士フィルム社）で分析し、ＴＬＣプレート上のコルチゾールの展開位置に相当する部分の［３Ｈ］放射活性を測定した。被験物質のコルチゾン還元活性阻害活性を以下のように算出した。

（阻害活性（％））＝１００×（（被験物質無添加区）－（被験物質添加区））／（（被験物質無添加区）－（バックグラウンド区））

[0658] ＩＣ$_{50}$値は、阻害活性が５０％付近の値を示す２点のデータを用い、検体濃度の対数値と阻害活性値を一次回帰させることにより算出した。本発明化合物のマウス脂肪細胞コルチゾン還元活性に対するＩＣ$_{50}$値は、通常０．０１－１０００ｎＭの範囲に存在する。下記の本発明化合物のマウス脂肪細胞コルチゾン還元活性に対するＩＣ$_{50}$値を測定した。その結果を表４７に示す。

[0659]

[表47]

実施例	IC_{50} (nM)	実施例	IC_{50} (nM)
5	7.0	324	<3
19	20.5	342	<3
42	15.9	353	7.9
49	1.0	364	7.7
60	15.8	367	<3
145	6.2	400	<3
240	17	407	4.1
307	<1	423	<3
309	4.1	428	<3
311	8.8	431	27
316	18		

[0660] 試験例３：糖尿病／肥満モデルマウスへの１１βＨＳＤ１阻害剤の投与

実施例記載の方法で得ることが出来る１１βＨＳＤ１阻害剤の糖尿病／肥満モデルマウスに対する薬理評価は、以下の方法により行うことができる。

Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス（日本クレア社）に高脂肪食（Ｄ－１２４９２、リサーチダイエット社）を２週間から８ヶ月間負荷すると、高血糖、高インスリン、耐糖能異常、および肥満が誘導される。このようにして作製した糖尿病／肥満モデルマウスに対して、１ｋｇ体重あたり０．１－１００ｍｇの１１βＨＳＤ１阻害剤を、０．５％メチルセルロース＃４００溶液（ナカライテスク社製）を溶媒として、１日１回あるいは２回経口ゾンデを用いて投与する。投与１－８週間後に被験マウスの静脈血を採取し、血清あるいは血漿中に含まれる糖、インスリンの濃度を測定する。経口糖負荷試験を実施する際には、１８時間以上絶食したマウスに２０－３０％グルコース溶液を１ｋｇ体重あたり１０ｍＬの用量で経口投与し、投与１５分から３時間まで経時的に尾静脈から採血する。血液中に含まれる糖、インスリン濃度の経時変化から、曲線下面積値（ＡＵＣ）を計算する。対照群として、前記１１βＨ

ＳＤ１阻害剤を含むメチルセルロース溶液の代わりにメチルセルロース溶液のみを投与した群についても同様な試験を行う。供試化合物投与群における血糖値、インスリン値、ＡＵＣ値が、対照群と比較して統計学的に有意に低いことを確認することによって、当該供試化合物が糖尿病改善作用、インスリン抵抗性改善作用を有することが判定できる。

また、投与期間中の被験マウスの体重を測定し、供試化合物投与群における体重が、対照群と比較して統計学的に有意に低いことを確認することによって、当該供試化合物が抗肥満作用を有することが判定できる。

さらに、投与終了後の被験マウスの内臓脂肪、具体的には腸間膜脂肪、副睾丸周囲脂肪、後腹膜脂肪、の重量を測定する。供試化合物投与群における各脂肪重量が、対照群と比較して統計学的に有意に低いことを確認することによって、当該供試化合物が内臓脂肪蓄積抑制作用、または内臓脂肪減少作用を有することが判定できる。

[0661] 試験例４：ラット強制水泳試験

180-300gの雄性SD:Crlラット（日本チャールスリバー）を用いた強制水泳試験において、第一試行（訓練）実施後の第二試行では、水泳からの逃避行動に絶望状態が認められ、うつ病の症状との類似している。そこで本発明化合物を第二試行の前に単回あるいは複数回投与し、第二試行における逃避行動（水泳時間）を測定することにより抗うつ作用（うつ病、躁うつ病）を評価する。

[0662] 試験例５：マウス物体認識試験における認知機能増強作用

13-15gのSlc:ddYマウス（雄性、日本エスエルシー）を用いた新奇物体認識試験において、第一試行（トレーニング）と第二試行（テスト）の間隔時間依存的に、既知物体に対する記憶低下が認められ、２４時間後に第二試行を行った場合、顕著な忘却が認められる。実施例38に示す本発明化合物を4日間反復経口投与後に第一試行を行い、24時間後の第二試行における記憶保持能力を評価した。その結果、該化合物は溶媒群（DI値0.097）に対し、10mg/kgで有意な認知機能増強作用（DI値0.177）が認められた。

＊DI値=(novel探索時間-familiar探索時間)/(novel探索時間+familiar探索時間)

[0663] 本発明化合物は医薬品として良好な物性を有する。当該物性としては、例えば代謝安定性を挙げることができ、代謝安定性については、例えば試験例６に記載の方法、その他公知の方法により測定することができる。

[0664] 試験例６：代謝安定性試験

化合物の100μMDMSO溶液（10μL）をアセトニトリル（90μL）と混合した。さらにアセトニトリルで10倍希釈した。この液（5μL）にCofactor液（NADPH 220mg、25mMリン酸緩衝液（pH 7.4）40.5mLから調製した液）を250μL添加混合した（これを「中間希釈液」と呼ぶ）。

“反応サンプル”は、中間希釈液（50μL）とミクロソーム溶液（50μL）を混合し、37℃で30分間振とうしながらインキュベートし、2ウェル調製した。“未反応サンプル”は、中間希釈液（50μL）にミクロソーム溶液（25mMリン酸緩衝液(pH 7.4) 50mL、肝ミクロソーム0.5mL（ヒトあるいはラット約20mg protein/ml、Xenotech社製）から調製した溶液）を添加せずに同様にインキュベートし、2ウェル調製した。

インキュベート終了後、“反応サンプル”、“未反応サンプル”の各ウェルに対してメタノール（400μL）を添加した。“未反応サンプル”のウェルに、メタノール添加後、ミクロソーム溶液50μLを加え、室温で15分間以上放置した。

各ウェルを除タンパクし、4℃で1時間静置した。次いで、遠心した上清をLC-MS/MS (Agilent社製HPLC、MDS Sciex社製API3000)で分析した。“反応サンプル”2ウェル及び“未反応サンプル”2ウェルの計4ウェルを測定し、各クロマトピーク面積値の相加平均値を算出した。これらを式：-Ln(“反応サンプル”相加平均値÷“未反応サンプル”相加平均値)/30/0.1により化合物のクリアランス(mL/min/mg protein)を算出した。

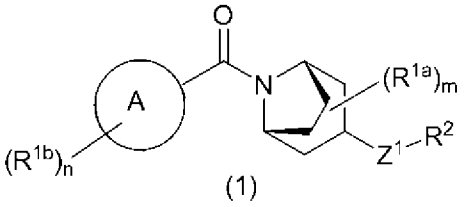
産業上の利用可能性

[0665] 本発明化合物は、11βHSD1阻害剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）で表される化合物、またはその薬理学上許容される塩。

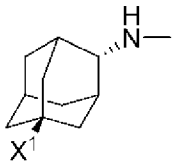
[化1]



(1)

［式中、Ａは、下記式（Ａ－１）：

[化2]



(A-1)

で表される基であり；

R^{1a}およびR^{1b}は、各々独立して、同一または異なって、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基であり；

ｍおよびｎは、各々独立して、０～５の整数であり；

X^1は、ヒドロキシル基、またはアミノカルボニル基であり；

Z^1は、単結合、酸素原子、硫黄原子、－ＳＯ－、－SO_2－、または－Ｎ（R^3）－であり；

R^2は、シアノ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環C_{1-6}アルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、または置換されていてもよい５員～７員の環状アミノ基であり；

但し、R^2がシアノ基および置換されていてもよい５員～７員の環状アミノ基の場合は、Z^1は、単結合であり；

R^3は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環C_{1-6}アルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である。]

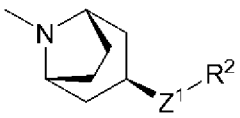
[請求項2] ｍおよびｎが、０である、請求項１に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項3] X^1が、ヒドロキシル基である、請求項１または２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩。

[請求項4] X^1が、アミノカルボニル基である、請求項１または２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩。

[請求項5] 式（１）において、Z^1が下記立体配置：

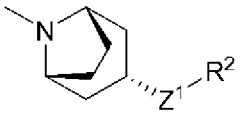
[化3]



である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項6] 式（１）において、Z^1が下記立体配置：

[化4]



である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項7] Z^1が、単結合、酸素原子、硫黄原子、または－SO_2－である、請

求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項8] Z^1が、単結合、または酸素原子である、請求項７に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項9] Z^1が、単結合である、請求項８に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項10] Z^1が、酸素原子である、請求項８に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項11] R^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環C_{1-6}アルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項12] R^2が、置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基である、請求項１１に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項13] R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、

（ｅ）C_{7-16}アラルキルオキシカルボニル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、

（ｇ）５員～７員の環状アミノカルボニル、または

（ｈ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（５）C_{1-4}アルキルスルホニル基、

（６）C_{3-6}シクロアルキル基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（７）C_{3-6}シクロアルコキシ基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（８）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ基、

（９）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、

（１０）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、

（１１）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、

（ｅ）C_{7-16}アラルキルオキシカルボニル、

（ｆ）モノーもしくはジーＣ$_{1-6}$アルキルアミノカルボニル、

（ｇ）５員～７員の環状アミノカルボニル、または

（ｈ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（１２）Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニル基、

（１３）カルボキシ基、

（１４）Ｃ$_{1-4}$アルコキシカルボニル基、

（１５）アミノカルボニル基、および

（１６）Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ基

からなる群から選択される置換基である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項14] Ｒ^{2}における置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいＣ$_{7-16}$アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）Ｃ$_{1-4}$アルコキシカルボニル、または

（ｅ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（５）Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニル基、

（６）C_{3-6}シクロアルキル基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（７）C_{3-6}シクロアルコキシ基（該基は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（８）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ基、

（９）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、

（１０）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、

（１１）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（１２）C_{1-6}アルキルカルボニル基、

（１３）カルボキシ基、

（１４）C_{1-4}アルコキシカルボニル基、

（１５）アミノカルボニル基、および

（１６）C_{1-6}アルキルチオ基

からなる群から選択される置換基である、請求項１３に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項15] R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル、または

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル基、

（５）C_{3-6}シクロアルキル基（該基は、１～２個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（６）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、

（７）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、

（８）カルボキシ基、

（９）C_{1-4}アルコキシカルボニル基、

（１０）アミノカルボニル基、および

（１１）C_{1-6}アルキルチオ基

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の置換基である、請求項１４に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項16] R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル基、

（５）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルカルボニル基

からなる群から選択される置換基である、請求項１５に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項17] R^2における置換されていてもよいC_{6-10}アリール基、置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基、および置換されていてもよい５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基の置換基が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルキル基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）

で置換されていてもよい。）、および

（４）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル、または

（ｃ）C_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）

からなる群から選択される置換基である、請求項１６に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項18] R^2が、C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）ヒドロキシ、

（４）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、

（ｃ）カルボキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（５）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（６）C_{3-6}シクロアルキル、

（７）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（８）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（９）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（１０）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、

（１１）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｃ）カルボキシル、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（１２）C_{1-6}アルキルカルボニル、

（１３）カルボキシ、

（１４）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（１５）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項19] R^2が、C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される基である、請求項１８に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項20] R^2が、C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（４）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される基である、請求項１９に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項21] R^2が、C_{7-16}アラルキル基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項22] R^2が、C_{7-16}アラルキル基（該アリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（４）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（５）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、および

（６）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）である、請求項２１に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項23] R^2が、５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ、

（３）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（４）C_{3-6}シクロアルキル、

（５）C_{3-6}シクロアルキルアルコキシ、

（６）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（７）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項24] R^2が、５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）C_{1-4}アルコキシ基（該基は、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（４）C_{1-4}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）１～３個のハロゲン原子、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換され

ていてもよい。）である、請求項２３に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項25] R^2が、

（１）C_{1-6}アルキル基（該基は、

（ａ）C_{6-10}アリールオキシ（該アリールは、

ハロゲン原子、

C_{1-4}アルキル、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｂ）C_{6-10}アリールチオ（該アリールは、

ハロゲン原子、または

C_{1-4}アルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｃ）C_{6-10}アリールスルホニル（該アリールは、

ハロゲン原子、

C_{1-4}アルキル、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）C_{1-4}アルコキシ、または

（ｆ）C_{7-14}アラルキルオキシ

で置換されていてもよい。）、

（２）C_{3-7}シクロアルキル基、

（３）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）ヒドロキシ、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

カルボキシ、

C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｆ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｇ）C_{3-6}シクロアルコキシ、

（ｈ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（ｉ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｊ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、

（ｋ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

カルボキシル、

C_{1-4}アルコキシカルボニル、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｌ）C_{1-6}アルキルカルボニル、

（ｍ）カルボキシ、

（ｎ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｏ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（４）C_{7-16}アラルキル基（該基は、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{3-6}シクロアルキル、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、および

（ｆ）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（５）複素環基（該環は、C_{6-10}アリール、または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、および

（ｇ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。）、

（６）複素環C_{1-6}アルキル基、

（７）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキルアルコキシ、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、

（ｇ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（ｈ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換され

ていてもよい。）、

（８）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基（該基は、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}アルコキシで置換されていてもよい。）、または

（９）５員～７員の環状アミノ基

である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項26] R^2が、

（１）C_{1-6}アルキル基（該基は、C_{6-10}アリールオキシで置換されていてもよい。）、

（２）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｆ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

で置換されていてもよい。）、

（ｇ）C_{1-4}アルキルカルボニル、

（ｈ）カルボキシ、

（ｉ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｊ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（３）C_{7-16}アラルキル基（該基は、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、および

（ｆ）C_{1-6}アルキルチオ

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、

（４）複素環基（該環は、C_{6-10}アリール、または５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、および

（ｂ）C_{1-4}アルキル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、

（５）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{1-4}アルキルカルボニル、および

（ｆ）C_{3-6}シクロアルキル

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）、または

（６）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基（該基は、

（ａ）C_{1-4}アルキル、または

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）

である、請求項２５に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項27] R^2が、

（１）C_{6-10}アリール基（該アリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルキルスルホニル、

（ｅ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、

（ｆ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）、

で置換されていてもよい。）、

（ｇ）C_{1-4}アルキルカルボニル、

（ｈ）カルボキシ、

（ｉ）C_{1-4}アルコキシカルボニル、および

（ｊ）アミノカルボニル

からなる群から選択される同種または異種の１～５個の基で置換されていてもよい。）、または

（２）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、および

（ｄ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、または

C_{1-4}アルコキシ

で置換されていてもよい。）

からなる群から選択される同種または異種の１～３個の基で置換されていてもよい。）

である、請求項２６に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項28] R^2が、置換されていてもよい複素環基である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項29] R^2が、複素環基（該基は、

（１）C_{6-10}アリール、または

（２）５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、

該C_{6-10}アリールおよび５員～１２員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールは、

（ａ）ハロゲン原子、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）C_{1-4}アルキル（該アルキルは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｄ）C_{1-4}アルコキシ（該アルコキシは、

１～３個のハロゲン原子、

C_{1-4}アルコキシ、または

C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（ｅ）C_{3-6}シクロアルキル、

（ｆ）モノーもしくはジーC_{1-6}アルキルアミノ、および

（ｇ）C_{1-6}アルキルカルボニル

からなる群から選択される１～３個の基で置換されていてもよい。）である、請求項２８に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

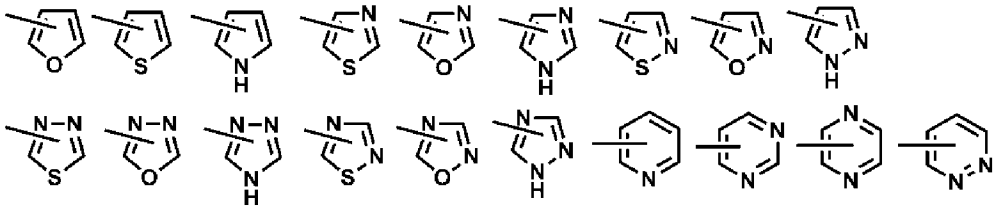
[請求項30] R^2における複素環基が、４－ピペリジニル基である、請求項２８または２９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項31] R^2におけるC_{6-10}アリール基およびC_{7-14}アラルキル基のアリール部分、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるC_{6-10}アリー

ルオキシのアリール部分が、フェニルである、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項32] R^2における５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基および５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキル基のヘテロアリール部分、R^2における複素環基の置換基であるヘテロアリール、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるヘテロアリールオキシのヘテロアリール部分が、下記：

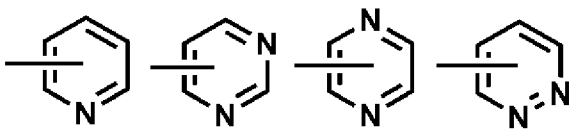
[化5]



で表される群から選択されるヘテロアリールである、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項33] R^2における５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基および５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキル基のヘテロアリール部分、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるヘテロアリールオキシのヘテロアリール部分が、下記：

[化6]

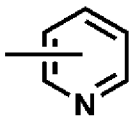


で表される群から選択されるヘテロアリールである、請求項３２に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項34] R^2における５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基および５員～１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキル基のヘテロアリール部分、ならびにR^2におけるC_{1-6}アルキル基の置換基であるヘテロアリールオキシのヘテロアリール部分が、

下記：

[化7]



で表されるヘテロアリールである、請求項３３に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項35] R^3が、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC_{7-14}アラルキル基、または置換されていてもよい５員もしくは１２員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC_{1-6}アルキルである、請求項１１～３４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項36] R^3が、

（１）水素原子、

（２）C_{1-6}アルキル基（該アルキルは、

（ａ）C_{6-10}アリールオキシ、

（ｂ）飽和複素環、または

（ｃ）C_{3-6}シクロアルキル

で置換されていてもよい。）、

（３）C_{3-7}シクロアルキル基、

（４）飽和複素環基、

（５）C_{7-16}アラルキル基、または

（６）５員もしくは６員の単環式ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基

である、請求項３５に記載の化合物、またはその薬理学上許容される塩。

[請求項37] 請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項38] 請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上

許容される塩を有効成分として含有するII型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化、血管狭窄、肥満、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、緑内障、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、認知障害、痴呆症、アルツハイマー症、うつ、不安または躁うつ病の治療剤。

[請求項39] 請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩を有効成分として投与するII型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化、血管狭窄、肥満、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、緑内障、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、認知障害、痴呆症、アルツハイマー症、うつ、不安または躁うつ病の予防および／または治療方法。

[請求項40] II型糖尿病、耐糖能異常、高血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化、血管狭窄、肥満、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、緑内障、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、認知障害、痴呆症、アルツハイマー症、うつ、不安または躁うつ病の予防および／または治療のための請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学上許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/070095

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)
See extra sheet.

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/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	WO 2009/112691 A2 (SANOFI-AVENTIS), 17 September 2009 (17.09.2009), entire text & FR 2934858 A1	1-38
A	JP 2009-040693 A (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 26 February 2009 (26.02.2009), entire text (Family: none)	1-38
A	WO 2009/001817 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 December 2008 (31.12.2008), entire text (Family: none)	1-38

☒ 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	Date of mailing of the international search report
20 January, 2011 (20.01.11)	01 February, 2011 (01.02.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/070095

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 2008/024497 A2 (VITAE PHARMACEUTICALS, INC.), 28 February 2008 (28.02.2008), entire text & EP 2064187 A2 & JP 2010-501578 A	1-38
A	JP 2009-525262 A (Merck Patent GmbH), 09 July 2009 (09.07.2009), entire text & WO 2007/068330 A1 & EP 1801098 A1 & EP 1960352 A1 & US 2009/227631 A1	1-38
A	WO 2008/101914 A2 (TRANSTECH PHARMA), 28 August 2008 (28.08.2008), entire text & EP 2150526 A2 & JP 2010-519243 A	1-38
A	WO 2008/134221 A1 (TRANSTECH PHARMA, INC.), 06 November 2008 (06.11.2008), entire text & EP 2150109 A1 & JP 2010-526777 A	1-38
P,X P,A	WO 2010/049635 A1 (SANOFI-AVENTIS), 06 May 2010 (06.05.2010), claims; tables; compounds 1, 2, 5 to 14, 17 to 24, 27 (Family: none)	1-12,31-34, 37,38 13-30,35,36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/070095

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

C07D451/02(2006.01)i, *A61K31/46*(2006.01)i, *A61K31/497*(2006.01)i, *A61K31/501*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61P1/14*(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i, *A61P3/02*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i, *A61P3/08*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P5/14*(2006.01)i, *A61P5/18*(2006.01)i, *A61P5/50*(2006.01)i, *A61P7/04*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P9/12*(2006.01)i, *A61P9/14*(2006.01)i, *A61P11/00*(2006.01)i, *A61P13/02*(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P19/10*(2006.01)i, *A61P21/04*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P25/06*(2006.01)i, *A61P25/08*(2006.01)i, *A61P25/14*(2006.01)i, *A61P25/16*(2006.01)i, *A61P25/18*(2006.01)i, *A61P25/20*(2006.01)i, *A61P25/22*(2006.01)i, *A61P25/24*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P25/36*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P27/06*(2006.01)i, *A61P31/00*(2006.01)i, *A61P31/10*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *A61P39/02*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D451/04*(2006.01)i, *C07D451/06*(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D451/02, A61K31/46, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61P1/14, A61P1/16, A61P3/02, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P5/14, A61P5/18, A61P5/50, A61P7/04, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P9/14, A61P11/00, A61P13/02, A61P17/00, A61P19/10, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P27/02, A61P27/06, A61P31/00, A61P31/10, A61P35/00, A61P37/02, A61P39/02, A61P43/00, C07D451/04, C07D451/06

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/070095

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. [X] Claims Nos.: 39, 40
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 39 and 40 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０７００９５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１１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/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	WO 2009/112691 A2 (SANOFI-AVENTIS) 2009.09.17, 全文, & FR 2934858 A1	1-38
A	JP 2009-040693 A (大日本住友製薬株式会社) 2009.02.26, 全文, (ファミリーなし)	1-38

☑　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 ２０．０１．２０１１	国際調査報告の発送日 ０１．０２．２０１１
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 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）　４Ｐ　３４３６ 鳥居　福代 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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 2009/001817 A1 (大正製薬株式会社) 2008.12.31, 全文, (ファミリーなし)	1-38
A	WO 2008/024497 A2 (VITAE PHARMACEUTICALS,INC.) 2008.02.28, 全文, & EP 2064187 A2 & JP 2010-501578 A	1-38
A	JP 2009-525262 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2009.07.09, 全文, & WO 2007/068330 A1 & EP 1801098 A1 & EP 1960352 A1 & US 2009/227631 A1	1-38
A	WO 2008/101914 A2 (TRANSTECH PHARMA) 2008.08.28, 全文, & EP 2150526 A2 & JP 2010-519243 A	1-38
A	WO 2008/134221 A1 (TRANSTECH PHARMA,INC.) 2008.11.06, 全文, & EP 2150109 A1 & JP 2010-526777 A	1-38
P,X P,A	WO 2010/049635 A1 (SANOFI-AVENTIS) 2010.05.06, 特許請求の範囲、表 化合物 1,2,5-14,17-24,27 (ファミリーなし)	1-12,31-34, 37,38 13-30,35,36

発明の属する分野の分類
C07D451/02(2006.01)i, A61K31/46(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i,
A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P1/14(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i,
A61P5/18(2006.01)i, A61P5/50(2006.01)i, A61P7/04(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P9/14(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P13/02(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P39/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D451/04(2006.01)i, C07D451/06(2006.01)i

調査を行った最小限資料
C07D451/02, A61K31/46, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61P1/14, A61P1/16, A61P3/02, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P5/14, A61P5/18, A61P5/50, A61P7/04, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P9/14, A61P11/00, A61P13/02, A61P17/00, A61P19/10, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P27/02, A61P27/06, A61P31/00, A61P31/10, A61P35/00, A61P37/02, A61P39/02, A61P43/00, C07D451/04, C07D451/06

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０７００９５

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　３９、４０　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39,40は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。