

(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
2013年2月14日(14.02.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/022047 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 233/80 (2006.01)	C07D 209/48 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)	C07D 211/56 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)	C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)	C07D 211/76 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)	C07D 213/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	C07D 213/38 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)	C07D 213/56 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)	C07D 223/16 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	C07D 231/20 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)	C07D 231/22 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)	C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	C07D 233/61 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)	C07D 233/64 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)	C07D 239/36 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)	C07D 261/08 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)	C07D 261/10 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)	C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)	C07D 263/34 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)	C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)	C07D 277/28 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)	C07D 277/30 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	C07D 277/62 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 285/06 (2006.01)

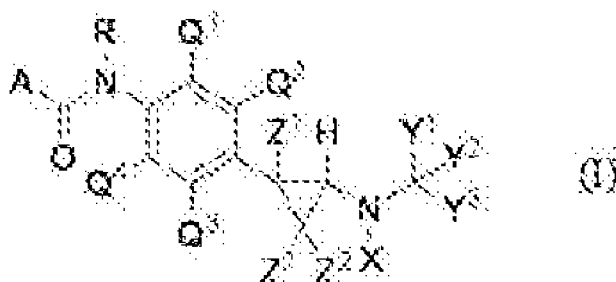
A61P 35/02 (2006.01)	C07D 295/14 (2006.01)
C07C 235/56 (2006.01)	C07D 309/14 (2006.01)
C07C 237/40 (2006.01)	C07D 317/58 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)	C07D 333/20 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)	C07D 409/04 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)	C07D 495/04 (2006.01)
C07D 209/46 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/070267
- (22) 国際出願日: 2012年8月8日(08.08.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-174305 2011年8月9日(09.08.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: CYCLOPROPANEAMINE COMPOUND

(54) 発明の名称: シクロプロパンアミン化合物



(57) Abstract: The present invention provides a compound which has an inhibitory activity on lysine-specific demethylase 1 and is useful as a medicinal agent such as a prophylactic or therapeutic agent for cancer and central nervous system diseases. The present invention relates to a compound represented by formula (I) [wherein A represents a hydrocarbon or heterocyclic ring group which may have a substituent; R represents H or a hydrocarbon or heterocyclic ring group which may have a substituent; A and R may be bound together to form a ring which may have a substituent; Q¹, Q², Q³ and Q⁴ independently represent a hydrogen atom or a substituent; Q¹ and Q² or Q³ and Q⁴ may be bound together to form a ring which may have a substituent; X represents H or a linear hydrocarbon or saturated cyclic group which may have a substituent; Y¹, Y² and Y³ independently represent H or a hydrocarbon or heterocyclic ring group which may have a substituent; X and Y¹ or Y¹ and Y² may be bound together to form a ring which may have a substituent; and Z¹, Z² and Z³ independently represent H or a substituent] or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、リジン特異的デメチラーゼ1阻害作用を有し、癌、中枢疾患の予防または治療剤などの医薬として有用な化合物を提供する。本発明は、式 (I) [式中、Aは置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基; RはH、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基; AおよびRは互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく; Q¹、Q²、Q³およびQ⁴は水素原子または置換基; Q¹およびQ²並びにQ³およびQ⁴はそれぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく; XはH、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または飽和環状基; Y¹、Y²およびY³はH、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基; XおよびY¹並びにY¹およびY²はそれぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく; Z¹、Z²およびZ³はHまたは置換基を示す] で表される化合物またはその塩に関する。

WO 2013/022047 A1



- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 富田 直輝 (TOMITA, Naoki) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 梶井 重男 (KAJII, Shigeo) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). キャリー、ダグラス ロバート (CARY, Douglas Robert) [US/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 富田 大介 (TOMITA, Daisuke) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 今村 真一 (IMAMURA, Shinichi) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 槌田 謙 (TSUCHIDA, Ken) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 松田 賢 (MATSUMIDA, Satoru) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 原 隆二郎 (HARA, Ryujiro) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 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))
 - 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称：シクロプロパンアミン化合物

技術分野

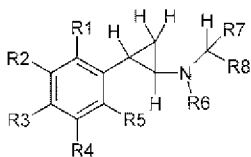
[0001] 本発明は、リジン特異的デメチラーゼ1 (Lysine Specific Demethylase-1 : 本明細書中、LSD1と略記することがある)阻害作用を有し、癌、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン舞踏病の予防または治療剤などの医薬として有用なシクロプロパンアミン化合物に関する。

[0002] (発明の背景)

LSD1は、ヒストンの脱メチル化酵素であり、ヒストンH3の4番目のリジン残基のモノメチル化体およびジメチル化体 (H3K4me1/2) の脱メチル化反応を触媒し、ホルムアルデヒドを副生する。また、LSD1は補酵素の一種であるフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) と複合体を形成し、FADが酸化還元のエディエーターとなって、酵素によるリジン残基の酸化が進行する。

[0003] WO 2 0 1 0 / 0 8 4 1 6 0 (特許文献1) には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

[0004] [化1]



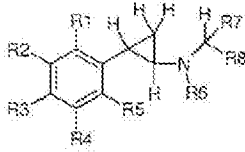
FORMULA 1

[0005] [式中、R1-R5はH、ハロ等；R6はHまたはアルキル；R7はH、アルキルまたはシクロアルキル；R8は-L-ヘテロシクリルまたは-L-アリール (式中、Lは $-(CH_2)_n-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNH(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ 、nは0, 1, 2又は3) である。]

[0006] WO 2 0 1 0 / 0 4 3 7 2 1 (特許文献2) には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

[0007]

[化2]

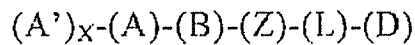


FORMULA 1

[0008] [式中、R1-R5はH、ハロ等；R6はHまたはアルキル；R7はH、アルキルまたはシクロアルキル；R8は-C(=O)NR_xR_yまたは-C(=O)R_z（式中、R_xおよびR_yは独立してH、アルキル等、R_zはH、アルコキシ等）である。]

[0009] WO 2011/035941（特許文献3）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

[0010] [化3]

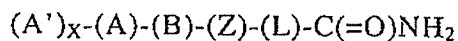


I

[0011] [式中、(A')はアリール、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル等；(A)はヘテロアリールまたはアリール；Xは0, 1, 2または3；(B)はシクロプロピル環；(Z)は-NH-；(L)は-CH₂CH₂-等；(D)は-N(-R1)-R2、-O-R3または-S-R3（式中、R1およびR2は独立してH、アルキル等；R3はH、アルキル等）である。]

[0012] WO 2011/042217（特許文献4）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその医薬的に許容される塩が開示されている。

[0013] [化4]

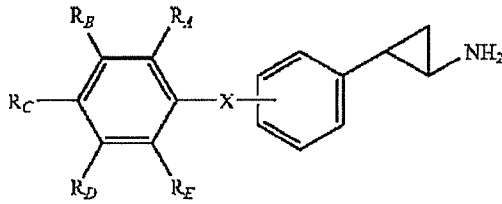


(I)

[0014] [式中、(A')はアリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル等；(A)はヘテロアリールまたはアリール；Xは0, 1, 2または3；(B)はシクロプロピル環；(Z)は-NH-；(L)は-(CH₂)_mCR₁R₂-（式中、mは0, 1, 2, 3, 4, 5または6；R₁およびR₂は独立してHまたはC1-6アルキル）である。]

[0015] US 2010/0324147（特許文献5）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその塩が開示されている。

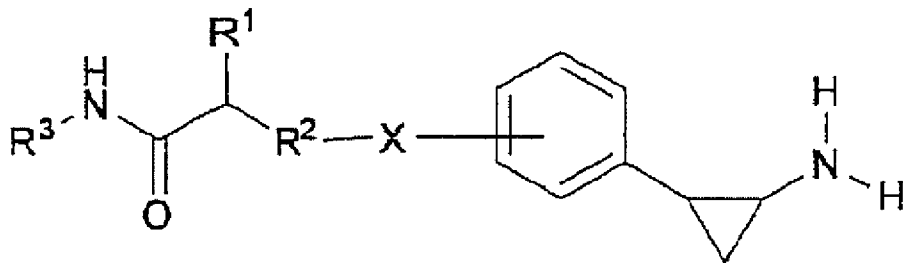
[0016] [化5]



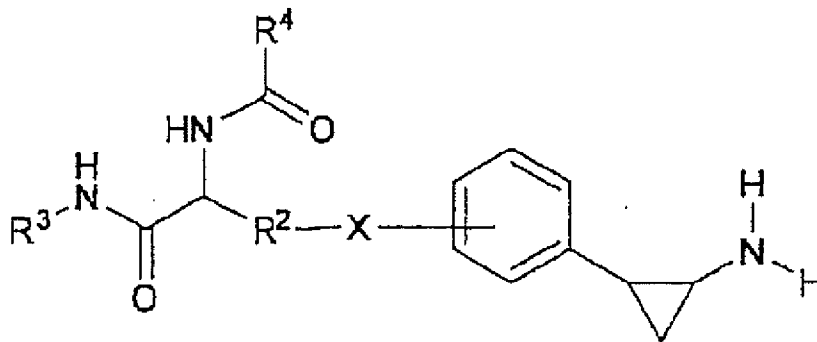
[0017] [式中、Xは結合手、O、SまたはNH；R_A、R_B、R_C、R_DおよびR_Eは独立してH、C1-7アルキル等である。]

[0018] WO 2010/143582（特許文献6）には、LSD1阻害剤として、下記式の化合物またはその薬学上許容される塩が開示されている。

[0019] [化6]



(I)



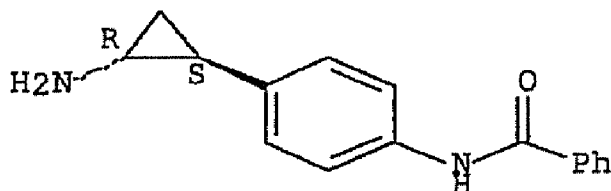
(II)

[0020] [式中、R¹はH、置換基が結合しているもよいアルキル基等；R²は置換基が結合しているもよいアルキレン基；R³は置換基が結合しているもよいアルキル基、置換基が結合しているもよいフェニル基等；R⁴は置換基が結合しているもよ

いアルキル基、置換基が結合していてもよいフェニル基等；XはO、NH₂、NHCO、CONH、SまたはCH₂である。]

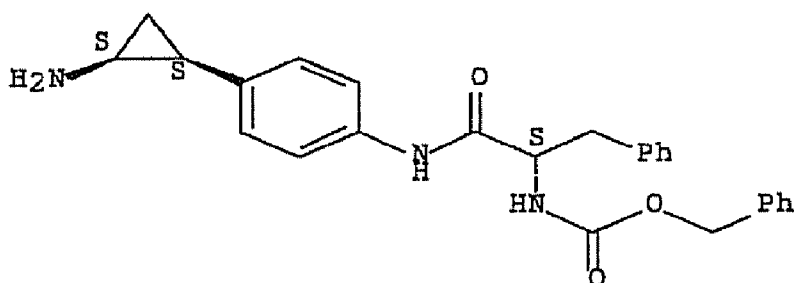
[0021] J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833 (非特許文献1)には、LSD1/2阻害剤として、下記式の化合物が開示されている。

[0022] [化7]

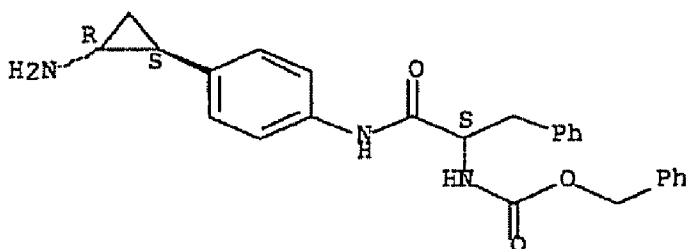


● HCl

(13b)



(15e)



● HCl

(14e)

[0023] The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-11262 (非特許文献2)には、統合失調症患者の脳内において、ヒストンH3K4メチル化低下およびGad1 mRNA発現低下が認められることが開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0024] 特許文献1 : WO 2010 / 084160
 特許文献2 : WO 2010 / 043721
 特許文献3 : WO 2011 / 035941
 特許文献4 : WO 2011 / 042217
 特許文献5 : US 2010 / 0324147
 特許文献6 : WO 2010 / 143582

非特許文献

- [0025] 非特許文献1 : J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833
 非特許文献2 : The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-11262

発明の概要

発明が解決しようとする課題

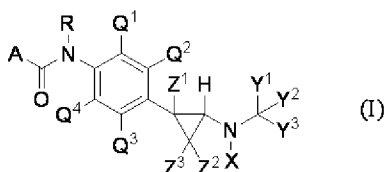
- [0026] 本発明の目的は、優れたLSD1阻害作用および高いLSD1選択性を有し、癌、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン舞踏病の予防または治療剤などの医薬として有用なシクロプロパンアミン化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0027] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、下記式 (I) で表される化合物が、優れたLSD1阻害作用および高いLSD1選択性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0028] 即ち、本発明は、以下に関する。

[1] 式

- [0029] [化8]



[0030] [式中、Aは、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；
Rは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；
AおよびRは互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；
Q¹、Q²、Q³およびQ⁴は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し；Q¹およびQ²並びにQ³およびQ⁴は、それぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；
Xは、水素原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基、または置換基を有していてもよい飽和環状基を示し；
Y¹、Y²およびY³は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；
XおよびY¹並びにY¹およびY²は、それぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；
Z¹、Z²およびZ³は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す]
で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）と略記することがある）。

[0031] [2] Aが、

- (1) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (2) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし11員複素環基、または
- (6) 置換基を有していてもよいC₁₀₋₁₄環状炭化水素基を示し；

Rが、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；
AおよびRが互いに結合して、置換基を有していてもよい4ないし10員複素環を形成してもよい[1]記載の化合物またはその塩。

[0032] [2A] Aが、

- (1) (a) ハロゲン原子、
 - (b) 1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (c) C_{6-14} アリールオキシ基、
 - (d) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルオキシ基、
 - (e) C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ基、
 - (f) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、
 - (g) オキシ基を有していてもよく、1または2個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし7員複素環基、および
 - (h) 環構成原子として炭素原子以外に窒素原子を2または3個含有する5員複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (2) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルオキシーカルボニルアミノ基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、
- (3) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル C_{6-14} アリール基、
- (4) C_{3-8} シクロアルキル基、
- (5) 1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい1または2個の C_{1-6} アルキル基およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5員複素環基、
- (6) C_{10-14} 環状炭化水素基、または
- (7) C_{1-6} アルキルーカルボニル基、フリル基およびチエニル基から選ばれ

る 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 9 ないし 11 員複素環基を示し；

R が、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；
A および R が互いに結合して、1 または 2 個のオキソ基を有する 4 ないし 10 員複素環を形成してもよい

[1] または [2] 記載の化合物またはその塩。

[0033] [2 B] A が、

それぞれ置換基を有していてもよい

フェニル- C_{1-6} アルキル基、

C_{3-6} シクロアルキル基、

テトラヒドロナフチル基、

フェニル基、

ビフェニル基、

フリル基、

チエニル基、

オキサゾリル基、

イソオキサゾリル基、

チアゾリル基、

ピラゾリル基、

インダゾリル基、

ベンゾフリル基、

ベンゾイミダゾリル基、

ベンゾチアゾリル基、

インドリル基、または

テトラヒドロベンゾアゼピニル基を示し；

R が、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し；

A および R が互いに結合して、1 または 2 個のオキソ基を有するジヒドロイ

ソインドール環を形成してもよい

[1]、[2] または [2 A] 記載の化合物またはその塩。

[0034] [2 C] Aが、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ハロゲン原子、フェニル基、イミダゾリル基およびトリアゾリル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (4) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (5) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、
- (6) C₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (7) スルファモイル基、
- (8) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、
- (9) オキシ基、
- (10) C₃₋₆シクロアルキル基、
- (11) ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいフェニル基、
- (12) フェノキシ基、
- (13) フェニルカルボニルアミノ基、
- (14) ベンジルオキシカルボニルアミノ基、
- (15) ベンゾイル基、
- (16) ベンジルアミノ基、
- (17) ピラゾリル基、
- (18) C₁₋₆アルキル基およびオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいジヒドロピラゾリル基、
- (19) オキサゾリル基、
- (20) 1または2個のC₁₋₆アルキル基を有するチアゾリル基、
- (21) テトラゾリル基、

- (22) ピロリル基、
 - (23) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有するピペラジニル基、
 - (24) イミダゾリル基、
 - (25) ピリジル基、
 - (26) ピリミジニル基、
 - (27) 1個のオキソ基を有していてもよいピペリジル基、
 - (28) チエニル基、
 - (29) フリル基、および
 - (30) チアジアゾリル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
フェニル-C₁₋₆アルキル基、
C₃₋₆シクロアルキル基、
テトラヒドロナフチル基、
フェニル基、
ビフェニリル基、
フリル基、
チエニル基、
オキサゾリル基、
イソオキサゾリル基、
チアゾリル基、
ピラゾリル基、
インダゾリル基、
ベンゾフリル基、
ベンゾイミダゾリル基、
ベンゾチアゾリル基、
インドリル基、または
テトラヒドロベンゾアゼピニル基を示し；
Rが、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；

AおよびRが互いに結合して、1または2個のオキシ基を有するジヒドロイソインドール環を形成してもよい

[1]、[2]、[2 A]または[2 B]記載の化合物またはその塩。

[0035] [2 D] Aが、

(1) ハロゲン原子、

(2) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) フェニルカルボニルアミノ基、

(4) ベンジルオキシカルボニルアミノ基、および

(5) 1個のオキシ基を有していてもよいピペリジル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

フェニル-C₁₋₆アルキル基、

フェニル基、

ビフェニル基、または

ピラゾリル基を示し；

Rが、水素原子を示し；

AおよびRが互いに結合して、1または2個のオキシ基を有するジヒドロイソインドール環を形成してもよい

[1]、[2]、[2 A]、[2 B]または[2 C]記載の化合物またはその塩。

[0036] [2 E] Rが、水素原子またはC₁₋₆アルキル基である[1]、[2]、[2 A]、[2 B]、[2 C]または[2 D]記載の化合物またはその塩。

[0037] [3] Q¹が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し、

Q²、Q³およびQ⁴が、いずれも水素原子である

[1]、[2]、[2 A]、[2 B]、[2 C]、[2 D]または[2 E]記載の化合物またはその塩。

[0038] [3 A] Q¹、Q²、Q³およびQ⁴が、いずれも水素原子である[1]、[2]、[2 A]、[2 B]、[2 C]、[2 D]、[2 E]または[3]記

載の化合物またはその塩。

[0039] [4] Xが、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し

;

Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₀アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、

(4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、

(6) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし7員単環式芳香族複素環基、または

(7) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する2または3環式芳香族複素環基を示し;

XおよびY¹が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、

置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子を1個含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の単環式含窒素非芳香族複素環を形成してもよく;

Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

(1) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の単環式非芳香族複素環、または

(2) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する7ないし10員の複素架橋環

を形成してもよい

[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3] または [3A] 記載の化合物またはその塩。

[0040] [4A] Xが、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) (a) アミノ基、

(b) C₁₋₆アルコキシ基、

(c) C₆₋₁₄アリールオキシ基、および

(d) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルオキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₂₀アルキル基、

(3) C₃₋₈シクロアルキル基、

(4) (a) ハロゲン原子、

(b) C₁₋₆アルコキシ基、

(c) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、および

(d) ジーC₁₋₆アルキルアミノ基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(5) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、

(6) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし7員単環式芳香族複素環基、または

(7) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する2または3環式芳香族複素環基を示し；

XおよびY¹が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、

置換されていてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子を1個含

有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の単環式含窒素非芳香族複素環を形成してもよく；

Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

- (1) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルカン環、
- (2) 2, 3-ジヒドロインデン環、
- (3) フルオレン環、
- (4) (a) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 (b) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、
 (c) C₂₋₆アルケニルオキシカルボニル基、
 (d) C₃₋₈シクロアルキル基、および
 (e) C₆₋₁₄アリール基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、

環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の単環式非芳香族複素環、または

(5) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する7ないし10員の複素架橋環を形成してもよい

[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]または[4]記載の化合物またはその塩。

[0041] [4B] Xが、水素原子または1個のC₃₋₆シクロアルキル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基およびベンジルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁

$-_{20}$ アルキル基、

(3) C_{3-8} シクロアルキル基、

(4) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基および C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有しているもよいフェニル基、

(5) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基を有しているもよいピリジル基、

(6) ナフチル基、

(7) ビフェニリル基、

(8) チェニル基、

(9) イミダゾリル基、

(10) チアゾリル基、

(11) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基を有しているもよいピペリジル基、

(12) イミダゾピリジル基、

(13) イミダゾチアゾリル基、

(14) チエノピリジル基、または

(15) 1, 8-ナフチリジニル基を示し；

Y^1 および Y^2 が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

(1) ハロゲン原子、

(2) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有しているもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{3-6} シクロアルキル基、

(4) オキソ基、

(5) フェニル基、

(6) C_{2-6} アルケニルオキシ-カルボニル基、および

(7) C_{1-6} アルキル-カルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有しているもよい、

C_{3-8} シクロアルカン環、

ピロリジン環、

ピペリジン環、

テトラヒドロピラン環、

2, 3-ジヒドロインデン環、

フルオレン環、

8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、または

テトラヒドロチオピラン環を形成してもよく；

XおよびY¹が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、ピロリジン環を形成してもよい

[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]または[4A]記載の化合物またはその塩。

[0042] [5] Z¹、Z²およびZ³が、いずれも水素原子である [1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]、[4A]または[4B]記載の化合物またはその塩。

[0043] [6] Aが、

(1) ハロゲン原子、

(2) ハロゲン原子、フェニル基、イミダゾリル基およびトリアゾリル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(4) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(5) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、

(6) C₁₋₆アルキルスルホニル基、

(7) スルファモイル基、

(8) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、

(9) オキソ基、

(10) C₃₋₆シクロアルキル基、

(11) ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してもよいフェニル基、

- (12) フェノキシ基、
 - (13) フェニルカルボニルアミノ基、
 - (14) ベンジルオキシカルボニルアミノ基、
 - (15) ベンゾイル基、
 - (16) ベンジルアミノ基、
 - (17) ピラゾリル基、
 - (18) C₁₋₆アルキル基およびオキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいジヒドロピラゾリル基、
 - (19) オキサゾリル基、
 - (20) 1または2個のC₁₋₆アルキル基を有するチアゾリル基、
 - (21) テトラゾリル基、
 - (22) ピロリル基、
 - (23) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有するピペラジニル基、
 - (24) イミダゾリル基、
 - (25) ピリジル基、
 - (26) ピリミジニル基、
 - (27) 1個のオキソ基を有していてもよいピペリジル基、
 - (28) チエニル基、
 - (29) フリル基、および
 - (30) チアジアゾリル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
- フェニル-C₁₋₆アルキル基、
 - C₃₋₆シクロアルキル基、
 - テトラヒドロナフチル基、
 - フェニル基、
 - ビフェニリル基、
 - フリル基、
 - チエニル基、

オキサゾリル基、

イソオキサゾリル基、

チアゾリル基、

ピラゾリル基、

インダゾリル基、

ベンゾフリル基、

ベンゾイミダゾリル基、

ベンゾチアゾリル基、

インドリル基、または

テトラヒドロベンゾアゼピニル基を示し；

Rが、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；

AおよびRが互いに結合して、1または2個のオキソ基を有するジヒドロイソインドール環を形成してもよく；

Q¹が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；

Q²、Q³およびQ⁴が、いずれも水素原子を示し；

Xが、水素原子または1個のC₃₋₆シクロアルキル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基およびベンジルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₂₀アルキル基、

(3) C₃₋₈シクロアルキル基、

(4) ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃アルキレンジオキシ基およびジ-C₁₋₆アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基、

(5) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基を有していてもよいピリジル基、

(6) ナフチル基、

- (7) ビフェニル基、
- (8) チェニル基、
- (9) イミダゾリル基、
- (10) チアゾリル基、
- (11) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有していてもよいピペリジル基、
- (12) イミダゾピリジル基、
- (13) イミダゾチアゾリル基、
- (14) チエノピリジル基、または
- (15) 1, 8-ナフチリジニル基を示し；

Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) C₃₋₆シクロアルキル基、
- (4) オキソ基、
- (5) フェニル基、
- (6) C₂₋₆アルケニルオキシカルボニル基、および
- (7) C₁₋₆アルキルカルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

C₃₋₈シクロアルカン環、

ピロリジン環、

ピペリジン環、

テトラヒドロピラン環、

2, 3-ジヒドロインデン環、

フルオレン環、

8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、または

テトラヒドロチオピラン環を形成してもよく；

XおよびY¹が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子

とともに、ピロリジン環を形成してもよく；

Z¹、Z²およびZ³が、いずれも水素原子を示す

[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]または[5]記載の化合物またはその塩。

[0044] [6A] Aが、

- (1) ハロゲン原子、
 - (2) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) フェニルカルボニルアミノ基、
 - (4) ベンジルオキシカルボニルアミノ基、および
 - (5) 1個のオキソ基を有していてもよいピペリジル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、フェニル-C₁₋₆アルキル基、フェニル基、ビフェニル基、またはピラゾリル基を示し；
- Rが水素原子を示し；
- AおよびRが互いに結合して、1または2個のオキソ基を有するジヒドロイソインドール環を形成してもよく；
- Q¹が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；
- Q²、Q³およびQ⁴が、いずれも水素原子を示し；
- Xが、水素原子を示し；
- Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、
- (1) 水素原子、
 - (2) C₁₋₂₀アルキル基、
 - (3) C₃₋₈シクロアルキル基、または
 - (4) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基を有していてもよいフェニル基を示

し；

Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよく；

XおよびY¹が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、ピロリジン環を形成してもよく；

Z¹、Z²およびZ³が、いずれも水素原子を示す

[1]、[2]、[2 A]、[2 B]、[2 C]、[2 D]、[2 E]、[3]、[3 A]、[4]、[4 A]、[4 B]、[5]または[6]記載の化合物またはその塩。

[0045] [7] Aが、

1ないし3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキル基を1ないし3個有していてもよいフェニル基、

ビフェニル基、または

ピラゾリル基を示し；

Rが、水素原子を示し；

AおよびRが互いに結合して、1または2個のオキソ基を有するジヒドロイソインドール環を形成してもよく；

Q¹が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；

Q²、Q³およびQ⁴が、いずれも水素原子を示し；

Xが、水素原子を示し；

Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、水素原子またはC₃₋₈シクロアルキル基を示し；

Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよく；

Z¹、Z²およびZ³が、いずれも水素原子を示す

[1]、[2]、[2 A]、[2 B]、[2 C]、[2 D]、[2 E]、[

3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[5]、[6]または[6A]記載の化合物またはその塩。

[0046] [7A] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド、
N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
N-(4-((1R,2S)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
N-(4-((1S,2R)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドもしくは
N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
またはその塩。

[0047] [8] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミドまたはその塩。

[0048] [8A] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミドが、
N-(4-((1R,2S)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド、もしくは
N-(4-((1S,2R)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミドである [8] 記載の化合物またはその塩。

[0049] [9] N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドまたはその塩。

[0050] [9A] N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドが、
N-(4-((1R,2S)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、もしくは
N-(4-((1S,2R)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フ

エニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドである [9] 記載の化合物またはその塩。

[0051] [1 0] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドまたはその塩。

[0052] [1 1] [1] 記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[0053] [1 2] 癌の予防または治療剤である [1 1] 記載の医薬。

[0054] [1 3] LSD 1 阻害薬である [1 1] 記載の医薬。

[0055] [1 4] 統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療剤である [1 1] 記載の医薬。

[0056] [1 5] 哺乳動物に対して、 [1] 記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療方法。

[0057] [1 5 A] 哺乳動物に対して、 [1] 記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、癌の予防または治療方法。

[0058] [1 6] 統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療薬を製造するための、 [1] 記載の化合物またはその塩の使用。

[0059] [1 6 A] 癌の予防または治療薬を製造するための、 [1] 記載の化合物またはその塩の使用。

[0060] [1 7] 統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療に使用するための、 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0061] [1 7 A] 癌の予防または治療に使用するための、 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0062] [1 8] 哺乳動物に対して、 [1] 記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、LSD 1 阻害方法。

[0063] [1 8 A] [1] 記載の化合物またはその塩を含有する統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療

剤。

[0064] [18B] [1] 記載の化合物またはその塩を含有する癌の予防または治療剤。

[0065] [18C] LSD1阻害薬を製造するための、[1] 記載の化合物またはその塩の使用。

[0066] 以下、本明細書中で用いられる各記号の定義について詳述する。

Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Z¹、Z²またはZ³で示される「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいスルファニル (SH) 基などが挙げられる。

[0067] 「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

[0068] A、R、Y¹、Y²またはY³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、およびQ¹、Q²、Q³、Q⁴、Z¹、Z²またはZ³で示される置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) C₁₋₂₀アルキル基 (例、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、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル)、好ましくは、C₁₋₆アルキル基 (例、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、ヘキシル)、

(2) C₂₋₆アルケニル基 (例、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル)、

(3) C₂₋₆アルキニル基 (例、エチニル、プロパルギル、2-ブチニル)、

(4) C₃₋₈シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル) 、

(5) C₃₋₈シクロアルケニル基 (例、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル) 、

(6) C₆₋₁₄アリール基 (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-アントリル、ビフェニリル) 、

(7) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル) 、

(8) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルC₆₋₁₄アリール基 (例、ベンジルフェニル、フェネチルフェニル) 、

(9) C₁₀₋₁₄環状炭化水素基 (例、テトラヒドロナフチル) が挙げられる。

[0069] 前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基などが挙げられる。

[置換基群A]

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

(4) ヒドロキシ基、

(5) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(6) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、

(7) C₆₋₁₄アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ) 、

(8) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) 、

(9) 5ないし7員の複素環オキシ基、

(10) アミノ基、

(11) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチ

ルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(12) 置換基を有していてもよい4ないし7員(好ましくは、5ないし7員)の複素環基、

(13) ホルミル基、

(14) カルボキシ基、

(15) カルバモイル基、

(16) チオカルバモイル基、

(17) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(18) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、

(19) C₆₋₁₄アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、

(20) 置換基を有していてもよい複素環カルボニル基、

(21) C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、

(22) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルオキシ-カルボニル基(例、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)、

(23) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル)、

(24) カルバモイル-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基(例、カルバモイルメチルカルバモイル、カルバモイルエチルカルバモイル)、

(25) C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、

(26) 置換基を有していてもよい複素環カルバモイル基、

(27) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、

(28) C₆₋₁₄アリールスルホニル基(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル)、

- (29) ホルミルアミノ基、
- (30) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (31) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、
- (32) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (33) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (34) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
- (35) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (36) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (37) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、
- (38) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (39) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (40) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (41) 5ないし6員複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、
- (42) スルファモイル基、
- (43) オキソ基、

(44) C_{3-6} シクロアルキル基、および

(45) ハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基。

置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0070] 前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリアル基、 C_{6-14} アリアル C_{1-6} アルキル基または C_{6-14} アリアル C_{1-6} アルキル C_{6-14} アリアル基である場合、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基としては、例えば、

(1) 前記の置換基群A、

(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ)、

(3) 1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(4) 環構成原子として炭素原子以外に窒素原子を2または3個含有する5員複素環基 (例、イミダゾリル、トリアゾリル) を有していてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0071] 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ) などが挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エ

トキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

[0072] 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ）などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

[0073] 前記「置換基を有していてもよい4ないし7員の複素環基」における「4ないし7員の複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし7員（好ましくは、5ないし7員）の複素環基などが挙げられる。該4ないし7員の複素環基の好適な例としては、ピロリジニル（例、1-, 2-または3-ピロリジニル）；イミダゾリジニル（例、1-, 2-, 4-または5-イミダゾリジニル）；イミダゾリニル（例、2-または4-イミダゾリニル）；ピラゾリジニル（例、2-, 3-または4-ピラゾリジニル）；ピペリジニル（例、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル）；ピペラジニル（例、1-または2-ピペラジニル）；テトラヒドロピラニル；モルホリニル；チオモルホリニル；ジヒドロピラゾリルなどの4ないし7員（好ましくは、5ないし7員）の非芳香族複素環基；およびチエニル（例、2-または3-チエニル）；フリル（例、2-または3-フリル）；ピロリル（例、1-, 2-または3-ピロリル）；イミダゾリル（例、1-, 2-または4-イミダゾリル）；チアゾリル（例、2-, 4-または5-チアゾリル）；オキサゾリル（例、2-, 4-または5-オキサゾリル）；イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル）；イソオキサゾリル（

例、3-イソオキサゾリル) ; ピリジル (例、2-, 3-または4-ピリジル) ; ピラゾリル (例、1-, 3-または4-ピラゾリル) ; ピラジニル (例、2-ピラジニル) ; ピリミジニル (例、2-, 4-または5-ピリミジニル) ; ピリダジニル (例、3-または4-ピリダジニル) ; オキサジアゾリル (例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル ; 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ; チアジアゾリル (例、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル ; 1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) ; トリアゾリル (例、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル ; 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル ; 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル ; 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ; テトラゾリル (例、1-または5-テトラゾリル) ; ピラニル (例、2-, 3-または4-ピラニル) などの5ないし7員の芳香族複素環基が挙げられる。

[0074] 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル) などが挙げられる。具体例としては、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

[0075] 前記「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、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、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

[0076] 前記「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における「複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル (例、2-テノイル、3-テノイル)、フロイル (例、2-フロイル、3-フロイル)、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、インドリルカルボニルなどが挙げられる。

[0077] 前記「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル基」における「複素

環カルバモイル基」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、ピリジルカルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル）、チエニルカルバモイル（例、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル）、インドリルカルバモイルなどが挙げられる。

[0078] 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基（例、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、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル）などが挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、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、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

[0079] 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）などが挙げられる。具体例としては、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノなどが挙げられる。

[0080] 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基」、「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」および「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル基」における置換基としては、例えば、下記の置換基群Bから選ばれる置換基などが挙げられる。

[置換基群B]

(1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、

- (2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ)、
- (3) ニトロ基、
- (4) シアノ基、
- (5) オキソ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (7) カルバモイル- C_{1-6} アルキル基 (例、カルバモイルメチル)、
- (8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (9) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル、ナフチル)、
- (10) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル、フェネチル)、
- (11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (12) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (13) ヒドロキシ基、
- (14) アミノ基、
- (15) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (16) ホルミル基、
- (17) カルボキシ基、
- (18) カルバモイル基、
- (19) チオカルバモイル基、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (21) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (22) C_{2-6} アルケニルオキシ-カルボニル基 (例、アリルオキシカルボニル)、
- (23) C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、

(24) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、*N*-エチル-*N*-メチルカルバモイル)、

(25) モノーまたはジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、ベンジルカルバモイル)、

(26) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(27) C_{6-14} アリールスルホニル基 (例、フェニルスルホニル)、

(28) スルファモイル基、

(29) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基 (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、*N*-エチル-*N*-メチルスルファモイル)、

(30) ホルミルアミノ基、

(31) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(32) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ)、

(33) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(34) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、

(35) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、

(36) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよい5または6員芳香族複素環基 (例、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チアジアゾリル)、

(37) C_{1-6} アルキル基およびオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基

を有していてもよいジヒドロピラゾリル基、

(38) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有するピペラジニル基、

(39) 1個のオキソ基を有していてもよいピペリジル基、

(40) ハロゲン原子、フェニル基、イミダゾリル基およびトリアゾリル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(41) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(42) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、

(43) ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基、

(44) フェノキシ基、

(45) フェニルカルボニルアミノ基、

(46) ベンジルオキシカルボニルアミノ基、および

(47) ベンジルアミノ基。

置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0081] 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよいC₁₋₆アルキル基（例、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、ヘキシル）が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、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、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

- [0082] 前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル基（例、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）などが挙げられる。具体例としては、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、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。
- [0083] 前記した「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基」、「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基」および「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。
- [0084] A、R、Y¹、Y²またはY³で示される「置換基を有していてもよい複素環基」、およびQ¹、Q²、Q³、Q⁴、Z¹、Z²またはZ³で示される置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。
- [0085] ここで、「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員（好ましくは4ないし10員）の芳香族複素環基などが挙げられる。該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピ

リミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニル、ピラニルなどの単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ナフト [2, 3-b] チオフェニル、フェノキサチニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル（例、1, 8-ナフチリジニル）、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタルイミド、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、チエノピリジルなどの縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基などが挙げられる。

[0086] 「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基などが挙げられる。該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アゼチジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、アゼピニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオ

キサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト [2, 3-b] チオフェニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

[0087] 「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタニルなどが挙げられる。

[0088] 該「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Bから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0089] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 で示される置換基として例示した「置換基を有していてもよいアシル基」におけるアシル基としては、例えば、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO-OR^{1A}$ 、 $-SO_2R^{1A}$ 、 $-SOR^{1A}$ 、 $-PO(OR^{1A})(OR^{2A})$ （式中、 R^{1A} および R^{2A} は、それぞれ独立して、水素原子、炭化水素基または複素環基を示す）などが挙げられる。

[0090] R^{1A} または R^{2A} で示される「炭化水素基」としては、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 で示される置換基として例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」において例示した「炭化水素基」が挙げられる。該炭化水素基は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基などである。

- [0091] R^{1A} または R^{2A} で示される「複素環基」としては、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 で示される置換基として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」において例示した「複素環基」が挙げられる。該複素環基は、好ましくは、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなどである。
- [0092] 該アシル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ニトロ基；ヒドロキシ基； C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）でモノーまたはジ置換されていてもよいアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ）； C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）などが挙げられる。
- [0093] アシル基の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル）、 C_{2-6} アルケニルカルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-8} シクロアルケニルカルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）、芳香族複素環カルボニル基（例、ニコチノイル、イソニコチノイル）、非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、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、ブトキシカルボニル

、tert-ブトキシカルボニル)、 C_{6-14} アリアルオキシカルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル)、 C_{6-14} アリアル C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基 (例、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)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基 (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、 C_{6-14} アリアルスルホニル基 (例、フェニルスルホニル)、ホスホノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルホスホノ基 (例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ) などが挙げられる。

[0094] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 で示される置換基として例示した「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」および「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、例えば、

(1) Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 で示される置換基としてそれぞれ例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアシル基」および「置換基を有していてもよい複素環基」；および

(2) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、 C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、 C_{6-14} アリアル基 (例、フェニル) および C_{6-14} アリアル C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル) から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイル基；

から選ばれる1または2個の置換基をそれぞれ有していてもよいアミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基が挙げられる。これらアミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基を構成する窒素原子が2個の置換基で置換されている場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有して

いてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

[0095] 「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」および「置換基を有していてもよいスルファモイル基」は、好ましくは、「ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル-カルボニル基、芳香族複素環カルボニル基、非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ- C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよいアミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基である。

[0096] 置換基を有していてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ-またはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノ-またはジ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノ-またはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール C_{1-6} ア

ルキルーカルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジー芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジー非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジーC₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルーカルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）などが挙げられる。

[0097] 置換基を有していてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチルーN-メチルカルバモイル）、モノーまたはジーC₂₋₆アルケニルーカルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジーC₃₋₈シクロアルキルーカルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルーカルバモイル基（例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル）、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルボニルーカルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーカルボニルーカルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、含窒素複素環カルボニル基（例、モルホリノカルボニル）が挙げられる。

[0098] 置換基を有していてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルースルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチルーN-メチルスルファモイル）、モノーま

たはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{3-8} シクロアルキル-スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）などが挙げられる。

[0099] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 で示される置換基として例示した「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」および「置換基を有していてもよいスルファニル基」としては、例えば、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 で示される置換基としてそれぞれ例示した「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアシル基」および「置換基を有していてもよい複素環基」から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいヒドロキシ基およびスルファニル基が挙げられる。

[0100] 「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」および「置換基を有していてもよいスルファニル基」は、好ましくは「ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および芳香族複素環基から選ばれる置換基」をそれぞれ有していてもよいヒドロキシ基およびスルファニル基である。

[0101] 置換基を有していてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例、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、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ)、 C_{2-6} アルケニルオキシ基(例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ)、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基(例、シクロヘキシルオキシ)、 C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフチルオキシ)、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ)、芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)などが挙げられる。

[0102] 置換基を有していてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ)、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)などが挙げられる。

[0103] Xで示される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」における「炭化水素基」としては、

(1) C_{1-6} アルキル基(例、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、ヘキシル)、

(2) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル)、

(3) C_{2-6} アルキニル基 (例、エチニル、プロパルギル、2-ブチニル) などが挙げられる。

Xで示される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」における置換基としては、

例えば、前記の置換基群Aから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0104] Xで示される「置換基を有していてもよい飽和環状基」における「飽和環状基」としては、例えば、

(1) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)、

(2) 環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員 (好ましくは4ないし8員、より好ましくは5または6員) の飽和複素環基 (例、アゼチジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゾカニル、ジアゾカニル) などが挙げられる。

Xで示される「置換基を有していてもよい飽和環状基」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Bから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0105] AおよびRが互いに結合して、これらが隣接するカルボニルおよび窒素原

子とともに形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えば、1または2個のオキソ基を有し、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよい、5ないし7員の単環式含窒素非芳香族複素環（例、2-オキソピロリジン、2-オキソピペリジン、2-オキソピペラジン、3-オキソモルホリン、3-オキソチオモルホリン）または4ないし10員複素環（例、ジヒドロイソインドール）などが挙げられる。

AおよびRが互いに結合して形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Bから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0106] Q¹およびQ²並びにQ³およびQ⁴が、それぞれ互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有していてもよい5または6員の芳香族環または非芳香族環などが挙げられる。該「芳香族環」としては、ベンゼン、チオフエン、フラン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピランなどが挙げられる。該「非芳香族環」としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロフラン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、チアゾリン、オキサゾリン、イソチアゾリン、イソオキサゾリン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロピランなどが挙げられる。

Q¹およびQ²並びにQ³およびQ⁴が、それぞれ互いに結合して形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Bから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0107] XおよびY¹が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素非芳香族複素環などが挙げられる。該「含窒素非芳香族環」としては、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリン、オキサゾリン、イソチアゾリン、イソオキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、オキサゼパン、チアゼパンなどが挙げられる。

XおよびY¹が、互いに結合して形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Bから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0108] Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えば、

- (1) C₃₋₈シクロアルカン環（例、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン）、
- (2) 2, 3-ジヒドロインデン環、
- (3) フルオレン環、
- (4) 環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子

から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環などが挙げられる。

該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アゼチジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロチアゾリン、テトラヒドロイソチアゾリン、テトラヒドロオキサゾリン、テトラヒドロイソオキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、テトラヒドロチオピランなどの単環式非芳香族複素環；ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンなどの縮合多環式(好ましくは2または3環式)非芳香族複素環が挙げられる。

Y¹およびY²が、互いに結合して形成してもよい「置換基を有していてもよい環」における置換基としては、例えば、前記の置換基群Bから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0109] 好ましくは、 Q^1 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、 Q^2 、 Q^3 および Q^4 は、水素原子である

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 および Q^4 は、より好ましくは、水素原子である。

[0110] Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、好ましくは、水素原子である。

[0111] Aは、好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基であり、さらに好ましくは、

(1) (a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基、

(d) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルオキシ基、

(e) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基、

(f) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、および

(g) オキシ基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の非芳香族複素環基（例、ピペリジル）

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ビフェニル）

(2) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニルアミノ基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、または

(3) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル C_{6-14} アリール基である。

[0112] Rは、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子である。

[0113] Xは、好ましくは、水素原子または1個の C_{3-6} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、さらに好ましくは、水素原子である。

[0114] Y^1 、 Y^2 および Y^3 は、好ましくは、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基およびベンジルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-20} アルキル基、

(3) C_{3-8} シクロアルキル基、

(4) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基および C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基、

(5) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基を有していてもよいピリジル基、

(6) ナフチル基、

(7) ビフェニル基、

(8) チエニル基、

(9) イミダゾリル基、

(10) チアゾリル基、

(11) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよいピペリジル基、

(12) イミダゾピリジル基、

(13) イミダゾチアゾリル基、

(14) チエノピリジル基、または

(15) 1, 8-ナフチリジニル基である。

[0115] Y^1 、 Y^2 および Y^3 の別の好ましい態様は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) (a) アミノ基、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、

(c) C_{6-14} アリールオキシ基、および

(d) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキルオキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-20} アルキル基、

(3) C_{3-8} シクロアルキル基、

(4) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、および

(c) C_{1-3} アルキレンジオキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル、ピフェニル）、

(5) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、または

(6) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル）である。

[0116] Xおよび Y^1 が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子を1個含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の単環式含窒素非芳香族複素環（例、ピロリジン）を形成する場合も好ましい。

[0117] Xおよび Y^1 が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、置換基を有していてもよい環を形成する場合、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ水素原子であることが好ましい。

[0118] Y^1 および Y^2 が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

(1) ハロゲン原子、

(2) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{3-6} シクロアルキル基、

(4) オキシ基、

(5) フェニル基、

(6) C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル基、および

(7) C_{1-6} アルキルカルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

C_{3-8} シクロアルカン環、

ピロリジン環、

ピペリジン環、
 テトラヒドロピラン環、
 2, 3-ジヒドロインデン環、
 フルオレン環、
 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、または
 テトラヒドロチオピラン環を形成する場合も好ましい。

[0119] Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

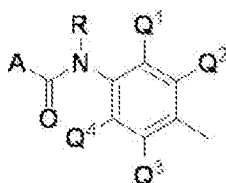
- (1) C₃₋₈シクロアルカン (例、シクロヘプタン、シクロオクタン)、
- (2) 2, 3-ジヒドロインデン、
- (3) フルオレン、または
- (4) (a) C₁₋₆アルキル基、
 (b) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、および
 (c) C₂₋₆アルケニルオキシカルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の単環式非芳香族複素環 (例、ピペリジン) を形成する場合も好ましい。

[0120] Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、置換基を有していてもよい環を形成する場合、XおよびY³は、それぞれ水素原子であることが好ましい。

[0121] 式 (1) において、式

[0122] [化9]



[0123] で表される置換基と式-N(X)-C(Y¹)(Y²)(Y³)で表される置換基とのシクロプロパン環上の配置は、トランス体がシス体よりも好ましい。

[0124] 化合物 (1) の好適な具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

Aが、

- (1) (a) ハロゲン原子、
 - (b) 1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (c) C₆₋₁₄アリールオキシ基、
 - (d) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルオキシ基、
 - (e) C₆₋₁₄アリールーカルボニルアミノ基、
 - (f) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルアミノ基、および
 - (g) オキシ基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の非芳香族複素環基（例、ピペリジニル）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基（例、フェニル、ビフェニル）、
 - (2) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルオキシーカルボニルアミノ基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、または
 - (3) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルC₆₋₁₄アリール基を示し；
- Rが、水素原子を示し；
- Q¹、Q²、Q³およびQ⁴が、水素原子を示し；
- Xが、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；
- Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、
- (1) 水素原子、
 - (2) (a) アミノ基、
 - (b) C₁₋₆アルコキシ基、
 - (c) C₆₋₁₄アリールオキシ基、および
 - (d) C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルオキシ基
 から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₂₀アルキル基、
 - (3) C₃₋₈シクロアルキル基、

- (4) (a) ハロゲン原子、
 (b) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (c) C_{1-3} アルキレンジオキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル基（例、フェニル、ナフチル、ピフェニル）、

- (5) C_{6-14} アリアル C_{1-6} アルキル基、または

(6) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル）を示し；

Xおよび Y^1 が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、環構成原子として炭素原子以外に1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の単環式含窒素非芳香族複素環（例、ピロリジン）を形成してもよく；

Y^1 および Y^2 が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

- (1) C_{3-8} シクロアルカン（例、シクロヘプタン、シクロオクタン）、
 (2) 2, 3-ジヒドロインデン、
 (3) フルオレン、または
 (4) (a) C_{1-6} アルキル基、
 (b) C_{6-14} アリアル C_{1-6} アルキル基、および
 (c) C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の単環式非芳香族複素環（例、ペリジン）を形成してもよく；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、水素原子である化合物（1）。

[0125] 化合物（1）における塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、

このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンカルボン酸、ベンゼンカルボン酸、p-トルエンカルボン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物（1）の塩は、好ましくは無機酸（好ましくは、塩酸）または有機酸（好ましくは、トリフルオロ酢酸）との塩である。

[0126] 化合物（1）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（1）のプロドラッグは、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化合物（1）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化合物（1）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（1）に変化する化合物である。化合物（1）のプロドラッグとしては、化合物（1）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、化合物（1）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペン

チルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化された化合物）；化合物（１）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、化合物（１）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；化合物（１）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（１）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。

[0127] また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

また、化合物（１）は、同位元素（例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{11}C 、 ^{18}F ）等で標識されていてもよい。

同位元素で標識または置換された化合物（１）は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography、PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

また、化合物（１）は、無水物であっても、水和物であってもよく、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよい。さらに、化合物（１）は、重水素変換体であってもよい。

化合物（１）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混

合物であっても化合物（１）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

また、化合物（１）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性および安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物（１）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体、幾何異性体等の異性体を含有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（１）に包含される。

[0128] 化合物（１）およびそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、癌原性）が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物（本明細書中、「本発明の医薬」と称することがある）とした後に、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0129] ここにおいて、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0130] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0131] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カ

ルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

[0132] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

[0133] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0134] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0135] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0136] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0137] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0138] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の

緩衝液が挙げられる。

- [0139] 無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。
- [0140] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。
- [0141] 抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩が挙げられる。
- [0142] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。
- [0143] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。
- [0144] 本発明の医薬の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。
- [0145] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。
- [0146] 本発明の医薬は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。
- [0147] なお、本発明の医薬中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。
- [0148] 本発明化合物は、優れたLSD1阻害作用を有し、哺乳動物（例、ヒト、マウ

ス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル) に対し、各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。また、本発明化合物は、モノアミンオキシダーゼA(MAO-A)およびモノアミンオキシダーゼB(MAO-B)阻害活性が低く、LSD1選択性が高いため、副作用が少ない。

[0149] また、本発明化合物は、脳内に移行後、LSD1阻害由来のヒストンH3K4メチル化低下抑制ならびにGad1 mRNA発現低下抑制を行うことが期待でき、この結果、神経活性化、神経可塑性の増強、神経新生促進、BDNF産生促進といった優れた作用を示すことに基づく医薬としても有用である。

[0150] 本発明化合物は、癌の予防または治療剤として用いることができる。癌としては、例えば乳癌、前立腺癌、膵癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病が挙げられる。なかでも、前立腺癌、白血病、悪性リンパ腫が好ましい。

[0151] また、LSD1の基質であるH3K4me2のレベルと記憶改善には相関があることが知られており (Nature 2007, Vol.447, 175頁)、優れたLSD1阻害作用を有する本発明化合物は、神経変性疾患の予防または治療剤として用いることもできる。

[0152] 本発明化合物は、中枢疾患の予防または治療剤として用いることができる。例えば、

(1) 精神疾患 [例、うつ病、大うつ病、双極性うつ病、気分変調障害、情動障害 (季節性情動障害など)、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、うつ症状、躁病、不安、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、タウレット症候群、自閉症、脆弱X症候群、レット症候群、適応障害、双極性障害、神経症、統合失調症 (精神分裂病)、

慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、てんかん、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動性障害（ADHD）、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病〕、

（２）神経変性疾患〔例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭認知症、パーキンソン型前頭側頭認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマン・ピック症候群、大脳皮質基底核変成症、ダウン症、血管性認知症、脳炎後のパーキンソン病、レビー小体認知症、HIV性認知症、筋萎縮性脊髄側索硬化症（ALS）、運動神経原性疾患（MND）、クロイツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、進行性核上麻痺、多発性硬化症〕、

（３）加齢に伴う認知・記憶障害〔例、加齢性記憶障害、老人性認知症〕、

（４）睡眠障害〔例、内在因性睡眠障害（例、精神生理性不眠など）、外在因性睡眠障害、概日リズム障害（例、時間帯域変化症候群（時差ボケ）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒など）、睡眠時随伴症、内科又は精神科障害（例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症）に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群〕、

（５）麻酔薬、外傷性疾患、又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、

（６）外傷性脳損傷、脳卒中、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱、偏頭痛、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニューロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛

症、緑内障、難聴、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、HIV感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス等の疾患の予防・治療剤として有用である。

[0153] 本発明の化合物は、特に、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン舞踏病等の疾患の予防・治療剤として有用である。

[0154] 本発明の化合物は、優れたLSD1阻害活性および作用を有するので、上記疾患に対して優れた治療効果が期待できる。

[0155] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の癌患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.1~50mg/kg体重、さらに好ましくは0.5~20mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

[0156] 本発明化合物は、化学療法剤、免疫療法剤、細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤（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。

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1) 本発明の化合物又は併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、

治療効果の持続を図ることができる、

(5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0157] 以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物又はその医薬組成物と併用薬物又はその医薬組成物とを、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。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の投与の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物; 併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

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、組み合わせ等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好

ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01～100重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1～99.99重量%、好ましくは約10～90重量%程度である。

また、本発明の化合物及び併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

[0158] 化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン）、代謝拮抗剤（例、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル

、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン)、抗癌性抗生物質(例、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン)、植物由来抗癌剤(例、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン)が挙げられる。

[0159] 免疫療法剤としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体が挙げられる。

[0160] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、例えば、抗VEGF抗体(例、Bevacizumab)、抗HER2抗体(例、Trastuzumab、Pertuzumab)、抗EGFR抗体(例、Cetuximab、Panitumumab、Matuzumab、Nimotuzumab)、抗VEGFR抗体、抗HGF抗体、Imatinib mesylate、Erlotinib、Gefitinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Lapatinib、Vatalanib、4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]キナゾリン(AZD-2171)、Lestaurtinib、Pazopanib、Canertinib、Tandutinib、3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-[4-(1-ピロリジニル)ブチル]ウレイド]イソチアゾール-4-カルボキサミド(CP-547632)、Axitinib、N-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピリジン-3-カルボ

キサミド (AMG-706)、Nilotinib、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (AEE-788)、Vandetanib、Temsirolimus、Everolimus、Enzastaurin、N-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルスルファニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (VX-680)、リン酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロピル]-N-エチルアミノ]エチル エステル (AZD-1152)、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸 (MLN-8054)、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシン ナトリウム塩 (ON-1910Na)、4-[8-シクロペンチル-7(R)-エチル-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (BI-2536)、5-(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボヒドロキサム酸 2-ヒドロキシエチルエステル (AZD-6244)、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド (PD-0325901)、エベロリムス (RAD001) が挙げられる。

[0161] 中枢疾患の併用薬物としては、例えば、以下が挙げられる。

ベンゾジアゼピン (クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等)、L-型カルシウムチャネル阻害薬 (プレガバリン等)、三環性又は四環性抗うつ薬 (塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (メシル酸レボキセチン

等)、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬、(塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等)、5-HT₃拮抗薬(シアメマジン等)、心臓選択的ではないβ阻害薬(塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等)、ヒスタミンH₁拮抗薬(塩酸ヒドロキシジン等)、統合失調症治療薬(クロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等)、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬(メプロバメート等)、タキキニン拮抗薬(MK-869、サレデュタント等)、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、β3アドレナリン拮抗薬(塩酸アミベグロン等)、GAT-1阻害薬(塩酸チアガビン等)、N型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬(メマンチン等)、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV1b拮抗薬、バソプレッシンV1a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン(T3、T4)、TSH、TRH、MAO阻害薬(硫酸フェネルジン、硫酸トランシルプロミン、モクロベミド等)、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、COMT阻害薬(エンタカポン等)、双極性障害治療薬(炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等)、カンナビノイドCB1拮抗薬(リモナバント等)、FAAH阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ADHD薬(塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等)、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、不眠症治療薬(エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、ラメルテオン、インジプロン等)、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬

、偏頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、アルツハイマー病治療薬（ドネペジル、ガランタミン、メマンチン等）、パーキンソン病治療薬、ALS治療薬（リルゾール等、神経栄養因子等）、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬（スタチンシリーズ（プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブレート（クロフィブレート等）、スクワレン合成阻害薬）、異常行動治療薬又は痴呆症による放浪癖の抑制薬（鎮静薬、抗不安薬等）、アポトーシス阻害薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、リウマチ治療薬（DMARD）、抗癌剤、副甲状腺治療薬（PTH）、カルシウム受容体拮抗薬、性ホルモン又はその誘導体（プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール等）、神経分化促進薬、神経再生促進薬、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブuproフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等）、ステロイド（デキサメタゾン、酢酸コルチゾン等）、抗サイトカイン薬（TNF阻害薬、MAPカイナーゼ阻害薬等）、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬など。

[0162] 上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考慮して安全な範囲内で低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。

本発明化合物は、非薬剤療法と併用することもできる。ここで、非薬剤療法の具体例としては、（1）手術；（2）アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法；（3）遺伝子療法；（4）温熱療法；（5）凍結療法；（6）レーザー焼灼法；（7）放射線療法；（8）免疫療法が挙げられる。

[0163] 次に、本発明の化合物（1）の製造方法について述べる。

本発明の化合物（1）は、例えば以下の反応式で示される方法またはこれ

に準ずる方法等により製造することができる。

なお、式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば前述の化合物（I）の塩と同様のもの等が挙げられる。

また、各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から、濃縮、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離、精製して用いても良い。

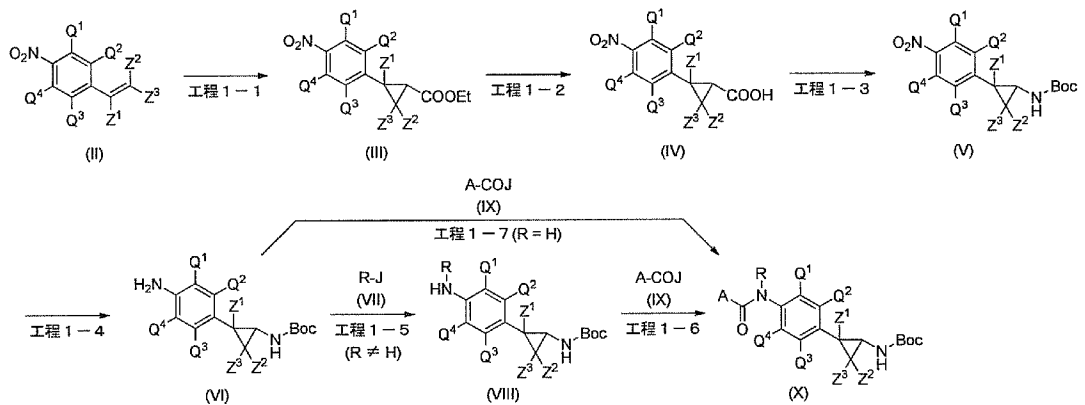
また、各工程で得られた化合物はキラルカラムクロマトグラフィー、光学分晶、ジアステレオマー誘導化等の公知の手段により光学分割して用いても良い。

以下にその反応式の略図を示すが、略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。

[0164] [製造法 1]

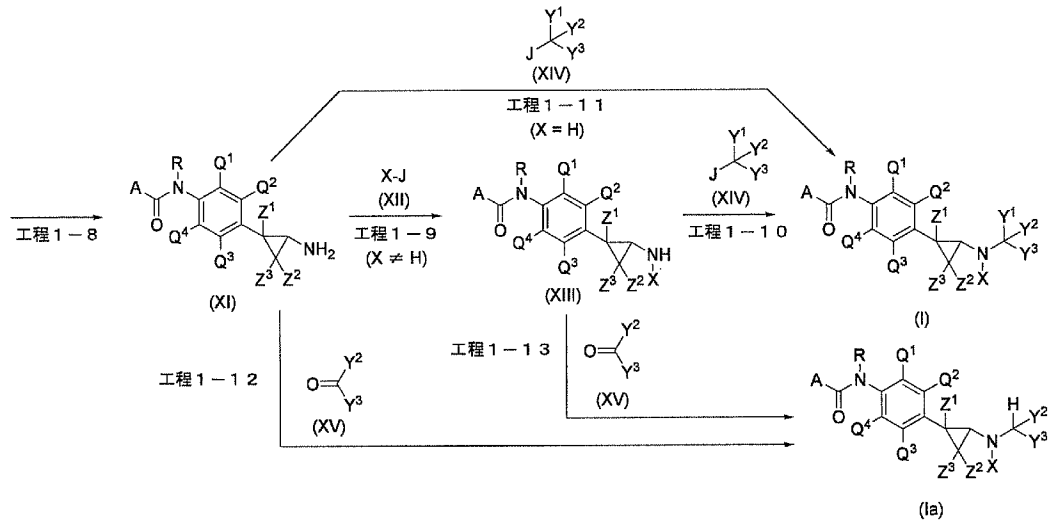
化合物（I）は、下記製造法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0165] [化10]



[0166]

[化11]



[0167] (式中、各記号は前記と同意義を示す。Jはハロゲン原子(例、F、Cl、Br、I)、p-トルエンスルホニルオキシ(OTs)、メタンスルホニルオキシ(OMs)またはOHを示す。)

[0168] [工程 1-1]

本工程は、金属触媒の存在下、化合物(II)とジアゾ酢酸エチルとを反応させることにより、化合物(III)を製造する工程である。

原料化合物(II)は市販のものを用いるか、または自体公知の方法[例えばSynlett 2002, 1137; Journal of Organic Chemistry 2003, 68, 6354; Bioorganic and Medicinal Chemistry 2008, 16, 5452等に記載の方法]またはこれらに準じた方法で製造することができる。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。

ジアゾ酢酸エチルの使用量は、化合物(II)に対して、通常1~10モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン、シクロヘキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2

種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

金属触媒としては、例えば、塩化銅（Ⅰ）、銅（ⅠⅠ）アセチルアセトナート、銅（ⅠⅠ）トリフルオロメタンスルホネート、硫酸銅（ⅠⅠ）、酢酸パラジウム（ⅠⅠ）、塩化パラジウム（ⅠⅠ）、四酢酸二ロジウム（ⅠⅠ）、等が挙げられる。これらの金属触媒は、2種以上を適宜の割合で用いてもよい。

金属触媒の使用量は、化合物（ⅠⅠ）に対して、通常0.01～1モル当量、好ましくは0.1～0.5モル当量である。

反応温度は、通常、約0～150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0169] [工程1-2]

本工程は、化合物（ⅠⅠⅠ）を加水分解反応に付すことにより、化合物（ⅠⅤ）を製造する工程である。

本反応は、通常、塩基の存在下、水中または含水溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、ナトリウムヒドロペルオキシド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（ⅠⅠⅠ）に対して、通常1～1000モル当量である。

含水溶媒として用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0～100℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0170] [工程 1-3]

本工程は、化合物 (IV) と、ジフェニルホスホリルアジドおよび *tert*-ブチルアルコールとを反応させることにより、化合物 (V) を製造する工程である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中かまたは、過剰量の *tert*-ブチルアルコール中で行われる。

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、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

塩基の使用量は、化合物 (IV) に対して、通常 1~10 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 0~150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常 0. 1~100 時間、好ましくは 0. 5~72 時間である。

[0171] [工程 1-4]

本工程は、化合物 (V) を還元反応に付すことにより、化合物 (VI) を製造する工程である。

本反応は、通常、金属試薬の存在下、含水溶媒中で行われる。

金属試薬としては、例えば、鉄、亜鉛、ニッケル、スズ、塩化スズ (II) 等が使用できる。

金属試薬の使用量は、化合物 (V) に対して、通常 1~1000 モル当量である。

本反応では、反応系中に塩化カルシウム、塩化アンモニウム、酢酸ナトリ

ウム、酢酸、塩酸、ヒドラジンなどの添加剤を加えることで、反応の進行を加速できる。このような添加剤の使用量は、化合物(V)に対して、通常1モル当量以上である。

含水溶媒として用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0~100℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1~100時間、好ましくは0.5~72時間である。

[0172] [工程1-5]

本工程は、化合物(VI)と化合物(VII)とを、塩基性条件下、反応させることにより、化合物(VIII)（但しR≠H）を製造する工程である。

化合物(VII)は市販のものを用いるか、または自体公知の方法〔例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)等に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物(VII)の使用量は、化合物(VI)に対して、通常0.1~10モル当量である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中で行われる。

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、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

このような塩基の使用量は、化合物(VI)に対して、通常1モル当量以

上である。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、塩化メチレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0~150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1~100時間、好ましくは0.5~72時間である。

[0173] [工程1-6]

本工程は、化合物(VIII)と化合物(IX)とを反応させることにより、化合物(X)を製造する工程である。

化合物(IX)は市販のものを用いるか、または自体公知の方法〔例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)等に記載の方法]またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物(IX)の使用量は、化合物(VIII)に対して、通常0.1~10モル当量である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中で行われる。

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、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

塩基の使用量は、化合物(VIII)に対して、通常1モル当量以上である。

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、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、

アセトニトリル、酢酸エチル、塩化メチレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(IX)としてカルボン酸を用いる場合、反応系中に縮合剤を加えることで、反応の進行を加速できる。

縮合剤としては、例えば、1-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリル、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、O-(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リン酸塩、O-(7-アザ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リン酸塩等を用いることができる。

縮合剤の使用量は、化合物(VIII)に対して、通常1~10モル当量である。

本反応では、必要に応じて適当な縮合促進剤(例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等)を用いることができる。

縮合促進剤の使用量は、化合物(VIII)に対して、通常0.1~10モル当量である。

反応温度は、通常、約0~150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1~100時間、好ましくは0.5~72時間である。

[0174] [工程1-7]

本工程は、化合物(VI)と化合物(IX)とを反応させることにより、化合物(X)(但しR=H)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-6と同様の方法により行うことができる。

[0175] [工程1-8]

本工程は、化合物（X）をtert-ブトキシカルボニル基除去反応に付すことにより、化合物（X I）を製造する工程である。

本反応は、通常、酸の存在下、不活性溶媒中で行われるかまたは、過剰量の酸中で行われる。

酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、フッ化水素酸等が使用できる。なかでも塩酸、トリフルオロ酢酸が好ましい。

酸の使用量は、化合物（X）に対して、通常1～1000モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0～150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0176] [工程1-9]

本工程は、化合物（X I）と化合物（X I I）とを、塩基性条件下で反応させることにより、化合物（X I I I）（但しX≠H）を製造する工程である。

化合物（X I I）は市販のものを用いるか、または自体公知の方法〔例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」（Jerry March著）、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」（Richard C. Larock著）等に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物（X I I）の使用量は、化合物（X I）に対して、通常0.1～10モル当量である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中で行われる。

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

、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は、化合物 (X I) に対して、通常 1 モル当量以上である。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、塩化メチレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 0 ~ 150 °C である。

反応時間は、特に限定されないが、通常 0. 1 ~ 100 時間、好ましくは 0. 5 ~ 72 時間である。

[0177] [工程 1-10]

本工程は、化合物 (X I I I) と化合物 (X I V) とを、塩基性条件下で反応させることにより、化合物 (I) を製造する工程である。

化合物 (X I V) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock 著)等に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物 (X I V) の使用量は、化合物 (X I I I) に対して、通常 0. 1 ~ 10 モル当量である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中で行われる。

塩基としては、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、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は、化合物 (X I I I) に対して、通常 1 モル当量以上であ

る。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、塩化メチレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0~150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1~100時間、好ましくは0.5~72時間である。

化合物(1)は、化合物(XIII)を経ることなく、化合物(XI)から1段階で製造することもできる。

[0178] [工程1-11]

本工程は、化合物(XI)と化合物(XIV)とを、塩基性条件下で反応させることにより、化合物(1) (但しX=H)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-10と同様の方法により行うことができる。

[0179] [工程1-12]

本工程は、化合物(XI)と化合物(XV)とを、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物(1a)を製造する工程である。化合物(1a)は、化合物(1)においてY¹=Hである化合物である。化合物(1a)は化合物(1)に包含される。

化合物(XV)は市販のものを用いるか、または自体公知の方法〔例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)等に記載の方法]またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

化合物(XV)の使用量は、化合物(XI)に対して、通常0.1~10モル当量である。

本反応は、通常、還元剤の存在下、不活性溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリンボラン

錯体等が挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物（X I）に対して、通常1～10モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1，4-ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、酢酸、水等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0～150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

予め化合物（X I）と化合物（X V）を脱水剤（チタン（IV）イソプロポキシド、炭酸水素ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブ等）の存在下で反応させエナミンを製造した後、還元剤を用わせて、目的の化合物（I a）を製造することもできる。

[0180] [工程1-13]

本工程は、化合物（X I I I）と化合物（X V）とを、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物（I a）を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-12と同様の方法により行うことができる。

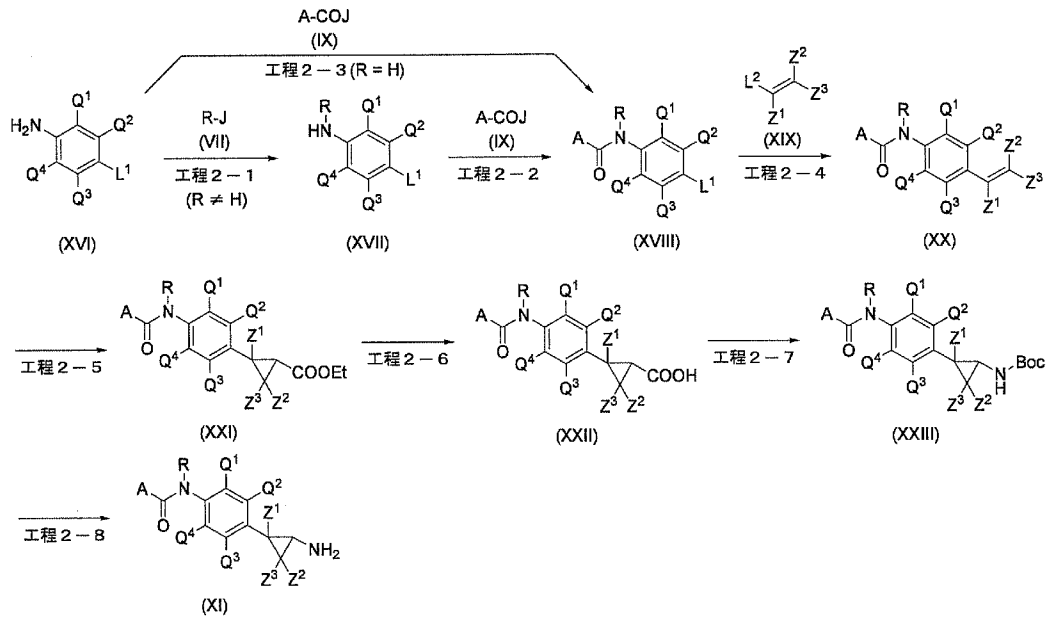
化合物（I a）は、化合物（X I I I）を経ることなく、化合物（X I）から1段階で製造することもできる。

[0181] [製造法2]

化合物（X I）は、下記製造法またはこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0182]

[化12]



[0183] (式中、各記号は前記と同意義を示す。Jはハロゲン原子(例、F、Cl、Br、I)、OTs、OMsまたはOHを示す。L¹およびL²はそれぞれ独立して、H、Cl、Br、I、トリフルオロメタンスルホニルオキシ(OTf)、B(OH)₂、BF₃K、B(-OCMe₂CMe₂O-)または9-BBN基を示す。)

[0184] [工程 2-1]

本工程は、化合物(XVI)と化合物(VII)とを、塩基性条件下、反応させることにより、化合物(XVII)(但しR≠H)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-5と同様の方法により行うことができる。

[0185] [工程 2-2]

本工程は、化合物(XVII)と化合物(IX)とを反応させることにより、化合物(XVIII)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-6と同様の方法により行うことができる。

[0186] [工程 2-3]

本工程は、化合物(XVI)と化合物(IX)とを反応させることにより、化合物(XVIII)(但しR=H)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程 1 - 6 と同様の方法により行うことができる。

[0187] [工程 2 - 4]

本工程は、金属触媒の存在下、化合物 (X V I I I) とビニル化合物 (X I X) をカップリングすることにより、化合物 (X X) を製造する工程である。

ビニル化合物 (X I X) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば Synlett 2002, 1137; Journal of Organic Chemistry 2003, 68, 63 54; Bioorganic and Medicinal Chemistry 2008, 16, 5452 等に記載の方法] またはこれらに準じた方法で製造することができる。

本反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。

本反応は、必要によりマイクロウェーブ照射下で行われる。

化合物 (X I X) の使用量は、化合物 (X V I I I) に対して、通常 0.1 ~ 10 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン、ベンゼン、クロロベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピペリドン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム (I I)、塩化パラジウム (I I)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (アセチルアセトナト) パラジウム (I I)、塩化ニッケル (I I)、塩化銅 (I)、酢酸銅 (I) 等が挙げられる。これらの金属触媒は、2種以上を適宜の割合で用いてもよい。

金属触媒の使用量は、化合物 (X V I I I) に対して、通常 0.001 ~ 1 モル当量、好ましくは 0.01 ~ 0.5 モル当量である。

金属触媒に対し、適切なリガンドを加えることにより反応を加速できる。

リガンドとしては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ（*o*-トルイル）ホスフィン、トリ（*tert*-ブチル）ホスフィン、1，1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2，2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1，1'-ビナフチル等が挙げられる。これらについては前記金属触媒と事前に錯体を調製して用いても良いし、調製済みの市販の錯体を用いても良い。

リガンドの使用量は、化合物（XVII）に対して、通常0.001～2モル当量、好ましくは0.01～1モル当量である。

反応温度は、通常、約0～200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.01～100時間、好ましくは0.1～72時間である。

[0188] [工程2-5]

本工程は、金属触媒の存在下、化合物（XX）とジアゾ酢酸エチルを反応させることにより、化合物（XXI）を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-1と同様の方法により行うことができる。

[0189] [工程2-6]

本工程は、化合物（XXI）を加水分解反応に付すことにより、化合物（XXII）を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-2と同様の方法により行うことができる。

[0190] [工程2-7]

本工程は、化合物（XXII）と、ジフェニルホスホリルアジドおよび *tert*-ブチルアルコールとを反応させることにより、化合物（XXIII）を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-3と同様の方法により行うことができる。

[0191] [工程2-8]

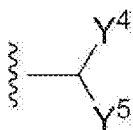
本工程は、化合物（XXIII）を *tert*-ブトキシカルボニル基除去反応に付すことにより、化合物（XI）を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-8と同様の方法により行うことができる。

[0192] [製造法 3]

化合物 (I) において、X が

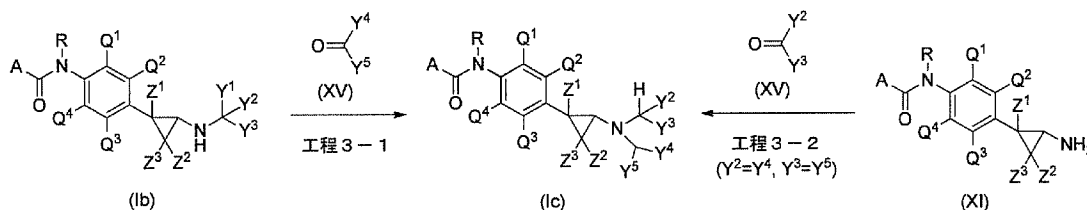
[0193] [化13]



Xa

[0194] (式中、 Y^4 および Y^5 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 Y^4 および Y^5 は互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよい) で表される基である化合物 (Ic) は、下記製造法またはこれに準ずる方法により製造することもできる。化合物 (Ib) は、化合物 (I) において $X = H$ である化合物である。化合物 (Ib) および (Ic) は化合物 (I) に包含される。

[0195] [化14]



[0196] (式中、各記号は前記と同意義を示す。J はハロゲン原子 (例、F、Cl、Br、I)、OTs、OMs または OH を示す。)

[0197] [工程 3-1]

本工程は、化合物 (Ib) と化合物 (XV) とを、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物 (Ic) を製造する工程である。

化合物 (XV) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock 著)等に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、前述の工程 1-12 と同様の方法により行うことができる。

[0198] [工程 3 - 2]

本工程は、化合物 (X I) と化合物 (X V) とを、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物 (I c) を製造する工程である。

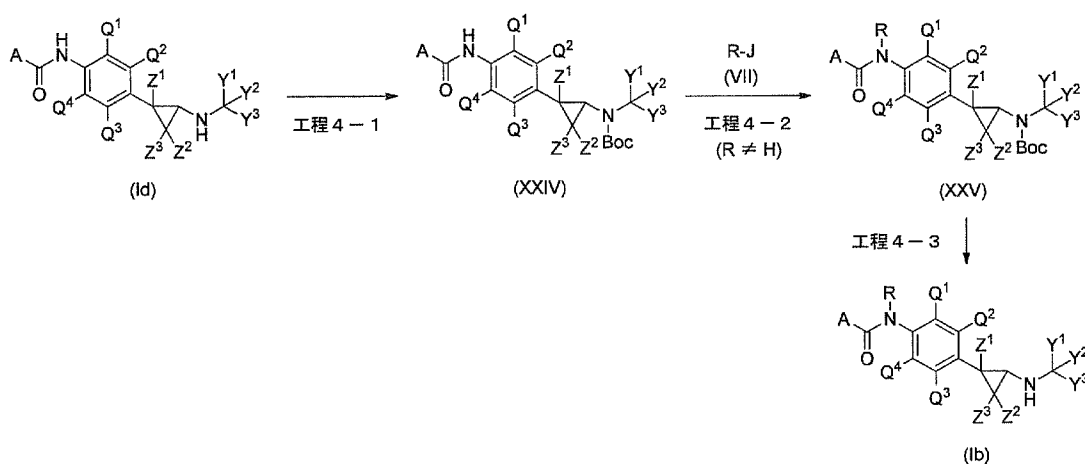
化合物 (X V) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock 著)等に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、前述の工程 1 - 1 2 と同様の方法により行うことができる。

[0199] [製造法 4]

化合物 (I) において、X = H である化合物である化合物 (I b) は、下記製造法またはこれに準ずる方法により製造することもできる。化合物 (I d) は、化合物 (I) において R = H、X = H である化合物である。化合物 (I b) および (I d) は化合物 (I) に包含される。

[0200] [化15]



[0201] (式中、各記号は前記と同意義を示す。J はハロゲン原子 (例、F、Cl、Br、I)、OTs、OMs または OH を示す。)

[0202] [工程 4 - 1]

本工程は、化合物 (I d) と二炭酸ジ-tert-ブチルとを、塩基性条件下、反応させることにより、化合物 (XX I V) を製造する工程である。

二炭酸ジ-tert-ブチルの使用量は、化合物 (I d) に対して、通常 0. 1

～10モル当量である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中で行われる。

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、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウムが好ましい。

塩基の使用量は、化合物(1d)に対して、通常1モル当量以上である。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、塩化メチレン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0～100℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0203] [工程4-2]

本工程は、化合物(XXIV)と化合物(VII)とを、塩基性条件下、反応させることにより、化合物(XXV) (但しR≠H)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-5と同様の方法により行うことができる。

[0204] [工程4-3]

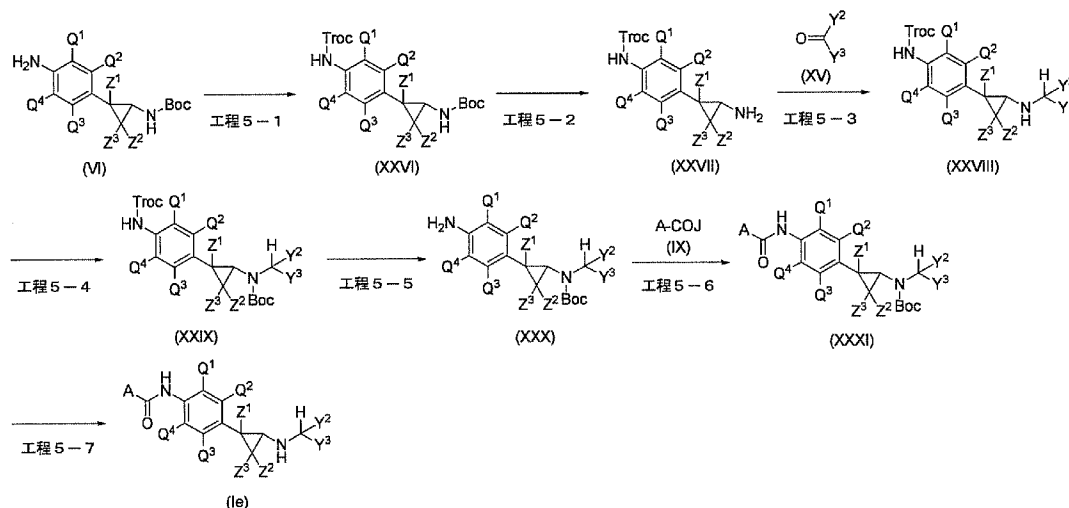
本工程は、化合物(XXV)をtert-ブトキシカルボニル基除去反応に付すことにより、化合物(1b)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-8と同様の方法により行うことができる。

[0205] [製造法5]

化合物(1)において、R=H、X=H、Y¹=Hである化合物である化合物(1e)は、下記製造法またはこれに準ずる方法により製造することもできる。化合物(1e)は化合物(1)に包含される。

[0206] [化16]



[0207] (式中、各記号は前記と同意義を示す。Jはハロゲン原子(例、F、Cl、Br、I)、OTs、OMsまたはOHを示す。Trocは2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルを示す。)

[0208] [工程5-1]

本工程は、化合物(VI)と2,2,2-トリクロロエチルクロロホルムとを、塩基性条件下、反応させることにより、化合物(XXVI)を製造する工程である。

2,2,2-トリクロロエチルクロロホルムの使用量は、化合物(VI)に対して、通常0.1~10モル当量である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中で行われる。

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、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は、化合物(VI)に対して、通常1モル当量以上である。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセト

ニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、塩化メチレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0～150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0209] [工程5-2]

本工程は、化合物(XXVI)をtert-ブトキシカルボニル基除去反応に付すことにより、化合物(XXVII)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-8と同様の方法により行うことができる。

[0210] [工程5-3]

本工程は、化合物(XXVII)と化合物(XV)とを、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物(XXVIII)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-12と同様の方法により行うことができる。

[0211] [工程5-4]

本工程は、化合物(XXVIII)と二炭酸ジ-tert-ブチルとを、塩基性条件下、反応させることにより、化合物(XXIX)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程4-1と同様の方法により行うことができる。

[0212] [工程5-5]

本工程は、化合物(XXIX)を、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基除去反応に付すことにより、化合物(XXX)を製造する工程である。

本反応は、通常、酸と金属試薬の存在下、極性溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、酢酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸等が使用できる。なかでも酢酸が好ましい。

酸の使用量は、化合物(XXIX)に対して、通常1～1000モル当量である。

金属試薬としては、例えば、亜鉛、鉄、スズ、カドミウム等が使用できる

。なかでも亜鉛が好ましい。

金属試薬の使用量は、化合物（ $XXIX$ ）に対して、通常1～1000モル当量である。

極性溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0～150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

[0213] [工程5-6]

本工程は、化合物（ XXX ）と化合物（ IX ）とを反応させることにより、化合物（ $XXXI$ ）を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-6と同様の方法により行うことができる。

[0214] [工程5-7]

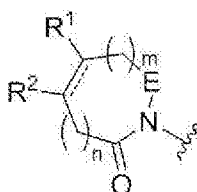
本工程は、化合物（ $XXXI$ ）をtert-ブトキシカルボニル基除去反応に付すことにより、化合物（ Ie ）を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-8と同様の方法により行うことができる。

[0215] [製造法6]

化合物（ I ）において、 $A-CO-N(R)-$ が

[0216] [化17]

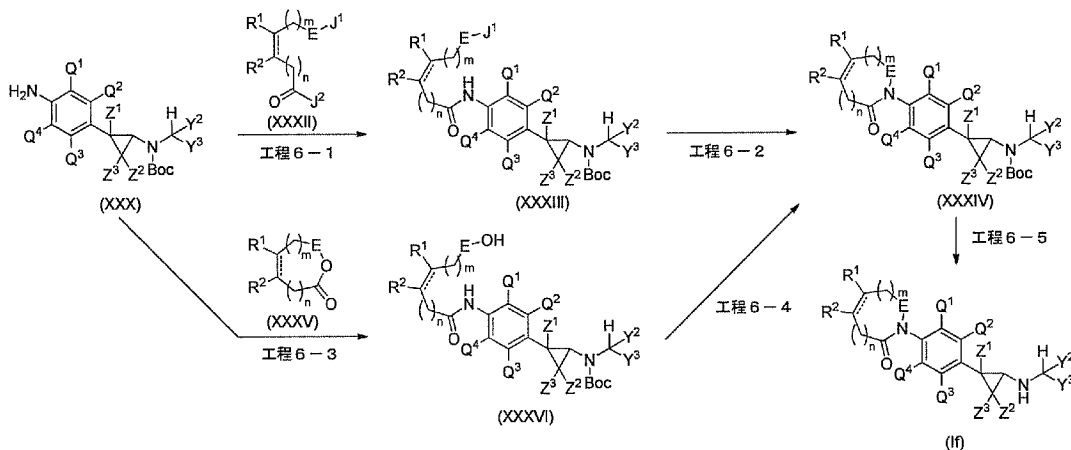


[0217] (式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよく縮環していてもよい炭化水素基、 E は置換基を有していてもよいメチレン基またはカルボニル基、 m および n はそれぞれ独立して、0ないし3の整数を示す

。)

で表される基であり、かつ $Y^1 = H$ である化合物 (I f) は、下記製造法またはこれに準ずる方法により製造することもできる。化合物 (I f) は化合物 (I) に包含される。

[0218] [化18]



[0219] (式中、各記号は前記と同意義を示す。 J^1 および J^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子 (例、F、Cl、Br、I)、OTs、OMs または OH を示す。)

[0220] [工程 6-1]

本工程は、化合物 (XXX) と化合物 (XXXII) とを反応させることにより、化合物 (XXXIII) を製造する工程である。

化合物 (XXXII) は市販のものを用いるか、または自体公知の方法 [例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」 (Jerry March 著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」 (Richard C. Larock 著) 等に記載の方法] またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、前述の工程 1-6 と同様の方法により行うことができる。

[0221] [工程 6-2]

本工程は、化合物 (XXXIII) を環化させることにより、化合物 (XXXIV) を製造する工程である。

本反応は、通常、塩基の存在下、不活性溶媒中で行われる。

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、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム等が使用できる。なかでもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は、化合物 (XXXIII) に対して、通常1モル当量以上である。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、塩化メチレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (XXXIII) としてカルボン酸 ($E=CO$ 、 $J^1=OH$) を用いる場合、反応系中に縮合剤を加えることで、反応の進行を加速できる。

縮合剤としては、例えば、1-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリル、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロリン酸塩、O-(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 ヘキサフルオロリン酸塩、O-(7-アザ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 ヘキサフルオロリン酸塩等を用いることができる。

縮合剤の使用量は、化合物 (XXXIII) に対して、通常1~10モル当量である。

本反応では、必要に応じて適当な縮合促進剤 (例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシルスクシンイミド、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン等) を用いることができる。

縮合促進剤の使用量は、化合物 (XXXIII) に対して、通常0. 1~

10モル当量である。

反応温度は、通常、約0～150℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～72時間である。

化合物(XXXIV)は化合物(XXXIII)を経ることなく、化合物(XXX)から1段階で製造することもできる。

[0222] [工程6-3]

本工程は、化合物(XXX)と化合物(XXXV)とを反応させることにより、化合物(XXXVI)を製造する工程である。

化合物(XXXV)は市販のものを用いるか、または自体公知の方法〔例えば「Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.」(Jerry March著)、「Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed.」(Richard C. Larock著)等に記載の方法〕またはこれらに準ずる方法で製造することができる。

本反応は、前述の工程1-5と同様の方法により行うことができる。

[0223] [工程6-4]

本工程は、化合物(XXXVI)を環化させることにより、化合物(XXXIV)を製造する工程である。

本反応は、通常、酸または縮合剤の存在下、不活性溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸、ピロリン酸等が使用できる。なかでも塩酸、p-トルエンスルホン酸が好ましい。

酸の使用量は、化合物(XXXVI)に対して、通常0.01～10モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、塩化メチレン等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

縮合剤としては、例えば、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、p-トル

エンスルホン酸塩化物、光延試薬（アゾジカルボン酸ジアルキルと、トリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィンとの混合物）、1-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリル、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、O-(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リン酸塩、O-(7-アザ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リン酸塩等を用いることができる。

縮合剤の使用量は、化合物(XXXVI)に対して、通常1~10モル当量である。

本反応では、必要に応じて適当な縮合促進剤（例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシルスクシンイミド、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等）を用いることができる。

縮合促進剤の使用量は、化合物(XXXVI)に対して、通常0.1~10モル当量である。

反応温度は、通常、約0~200℃である。

反応時間は、特に限定されないが、通常0.1~100時間、好ましくは0.5~72時間である。

化合物(XXXIV)は、化合物(XXXVI)を経ることなく、化合物(XXX)から1段階で製造することもできる。

[0224] [工程6-5]

本工程は、化合物(XXXIV)をtert-ブトキシカルボニル基除去反応に付すことにより、化合物(I f)を製造する工程である。

本反応は、前述の工程1-8と同様の方法により行うことができる。

[0225] 化合物(I)に、自体公知の手段を適用してさらに置換基の導入や官能基変換を行い、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。置換

基の導入や官能基変換の方法としては、公知の一般的方法が用いられるが、例えばエステルの加水分解によるカルボキシ基への変換、カルボキシ基のアミド化によるカルバモイル基への変換、カルボキシ基の還元によるヒドロキシメチル基への変換、カルボニル基の還元やアルキル化によるアルコール体への変換、カルボニル基の還元的アミノ化、カルボニル基のオキシム化、アミノ基のアシル化・ウレア化・スルホニル化・アルキル化、アミンによる活性ハロゲンのアミノ化、ニトロ基の還元によるアミノ基への変換、ヒドロキシ基のアシル化・カルバマート化・スルホニル化・アルキル化が挙げられる。この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性置換基が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性置換基に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

[0226] 前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、またはカルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0227] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル、フタロイル、およびN,N-ジメチルアミノメチレン等が挙げられる。該「アミノ基の保護基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、およびニトロ基等が挙げられる、置換基の数は1~数個（例、3個

)である。

[0228] カルボキシル基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-11} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、および C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、1~3個のハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

[0229] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、および C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、1~3個のハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

[0230] カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサン）、および非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

[0231] 上記した保護基の除去方法は、公知の方法、例えば、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)、John Wiley and Sons 刊 (1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）等を使用する方法、還元法等が用いられる。

実施例

- [0232] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。
- [0233] 以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。
- [0234] シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。
- [0235] ¹H NMR（プロトン核磁気共鳴スペクトル）はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager（商品名）などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。
- [0236] MS（マススペクトル）は、LC/MS（液体クロマトグラフ質量分析計）により測定した。イオン化法としては、API（Atmospheric Pressure Ionization、大気圧イオン化法）としてESI（ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化）法またはAPCI（Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化）法を用い、ポジティブモード（API+）またはネガティブモード（API-）で測定を行った。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、アセトニトリル(CH₃CN)などの溶媒やナトリウムイオン(Na⁺)が付加したイオンピークが観測されることもある。また、tert-ブトキシカルボニル基(-Boc)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基(-OH)を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0237] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

TFA : トリフルオロ酢酸, DMSO : ジメチルスルホキシド, DMF : N, N-ジメチルホルムアミド, THF : テトラヒドロフラン。

[0238] 実施例 1

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド

[0239] [化19]



[0240] A) tert-ブチル(trans-2-{4-[(フェニルカルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (150 mg) のアセトニトリル (6 mL) 溶液にベンゾイル クロリド (84 μ L) およびトリエチルアミン (101 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (212 mg) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (2H, brs), 1.38 (9H, s), 1.88 (1H, brs), 2.56-2.65 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, brs), 7.48-7.62 (3H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 7.6 Hz), 10.18 (1H, s).

[0241] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-{4-[(フェニルカルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート (212 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (148 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.25 (1H, m), 1.32-1.44 (1H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.79 (1H, brs), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.65 (

3H, m), 7.72 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.38 (3H, brs), 10.25 (1H, s).

[0242] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ベンズアミド塩酸塩(70 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (25 μ L) および炭酸水素ナトリウム (30.5 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (13.8 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (49.1 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 343.3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (1H, brs), 1.11 (1H, brs), 1.92 (1H, brs), 2.37 (1H, brs), 3.89 (2H, brs), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.21–7.36 (4H, m), 7.45–7.60 (5H, m), 7.73 (1H, brs), 7.82–7.91 (2H, m).

[0243] 実施例 2

N-{4-[trans-2-(オクチルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド

[0244] [化20]



[0245] 実施例 1 の工程 C と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ベンズアミド塩酸塩 (100 mg) およびオクチルアルデヒド (4.4 mg) から標題化合物(59.4 mg) を得た。

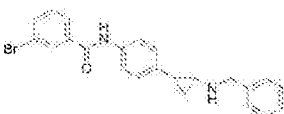
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.81–0.97 (5H, m), 1.24 (10H, brs), 1.39 (2H, brs), 1.70–1.79 (1H, m), 2.12–2.31 (2H, m), 2.54–2.62 (2H, m), 7.02 (2H, s), 7.48–7.55 (2H, m), 7.55–7.59 (1H, m), 7.60–7.66 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 7.3 Hz), 10.15 (1H, s).

[0246] 実施例 3

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-ブロモベンズ

アミド

[0247] [化21]



[0248] A) tert-ブチル[trans-2-(4-{(3-ブロモフェニル)カルボニル}アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (300 mg) のアセトニトリル (12 mL) 溶液に3-ブロモベンゾイル クロリド (191 μ L) およびトリエチルアミン (202 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (407 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.04 (1H, s), 2.70 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 8.00 (1H, s).

[0249] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-ブロモベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル [trans-2-(4-{(3-ブロモフェニル)カルボニル}アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート (407 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (320 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.24 (1H, m), 1.32-1.40 (1H, m), 2.29 (1H, brs), 2.76-2.84 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.33 (3H, brs), 10.35 (1H, s).

[0250] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-ブロモベンズアミド

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-ブロモベンズアミド塩酸塩(80 mg)のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (22 μ L) および炭酸水素ナトリウム (27.4 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (12.4 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) および再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (21.0 mg) を得た。

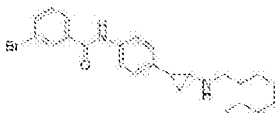
MS (API+): [M+H]⁺ 421.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (1H, dt, J = 6.9, 5.6 Hz), 1.11 (1H, dt, J = 9.1, 4.9 Hz), 1.88-1.95 (2H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 3.89 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.38 (6H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.98 (1H, t, J = 1.7 Hz).

[0251] 実施例4

3-ブロモ-N-{4-[trans-2-(オクチルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド

[0252] [化22]



[0253] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-ブロモベンズアミド塩酸塩(80 mg)のメタノール (2 mL) 溶液にオクチルアルデヒド (34 μ L) および炭酸水素ナトリウム (27.4 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (12.4 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）および再結晶（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（48.3 mg）を得た。

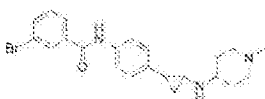
MS (API+): [M+H]⁺ 443.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80-0.96 (5H, m), 1.24 (10H, s), 1.38 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.70-1.80 (1H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.57 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08-8.15 (1H, m), 10.25 (1H, s).

[0254] 実施例 5

3-ブロモ-N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド

[0255] [化23]



[0256] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-ブロモベンズアミド塩酸塩(80 mg)のメタノール (2 mL) 溶液に1-メチルピペリジン-4-オン (24.6 mg) および炭酸水素ナトリウム (27.4 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (12.4 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）および再結晶（酢酸エチル）で精製して標題化合物（10.0 mg）を得た。

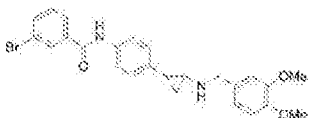
MS (API+): [M+H]⁺ 428.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89-0.96 (2H, m), 1.20-1.35 (2H, m), 1.68-1.79 (3H, m), 1.86 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.11 (3H, s), 2.14-2.21 (1H, m), 2.47 (2H, brs), 2.62-2.70 (2H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, s), 10.25 (1H, s).

[0257] 実施例 6

3-ブロモ-N-(4-{trans-2-[(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド

[0258] [化24]



[0259] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-ブロモベンズアミド塩酸塩(80 mg)のメタノール (2 mL) 溶液に3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(36.2 mg) および炭酸水素ナトリウム (27.4 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (12.4 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) および再結晶(酢酸エチル)で精製して標題化合物 (44.2 mg) を得た。

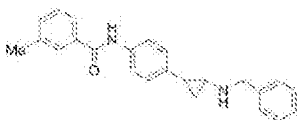
MS (API+): [M+H]⁺ 481.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86-1.06 (2H, m), 1.80 (1H, brs), 2.15 (1H, brs), 2.79 (1H, brs), 3.62-3.75 (8H, m), 6.74-6.91 (3H, m), 6.97 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.12 (1H, s), 10.25 (1H, s).

[0260] 実施例 7

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-メチルベンズアミド

[0261] [化25]



[0262] A) tert-ブチル[trans-2-(4-[(3-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (100 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に3-メチルベンゾイル クロリド (62.3 mg) およびトリエチルアミン (56 μ L) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (141 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.20 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.05 (1H, s), 2.43 (3H, s), 2.71 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, brs).

[0263] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-メチルベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル [trans-2-(4-[(3-メチルフェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート (141 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (51.6 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.24 (1H, m), 1.35 (1H, brs), 2.28 (1H, brs), 2.40 (3H, s), 2.79 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.66-7.78 (4H, m), 8.33 (3H, brs), 10.19 (1H, s).

[0264] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-メチルベンズアミド

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-メチルベンズアミド塩酸塩(113 mg) のメタノール (3 mL) 溶液にベンズアルデヒド (38 μ L) および炭酸水素ナトリウム (47.0 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (21.2 mg) を加えた。反応混合物

を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）および再結晶（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（85.6 mg）を得た。

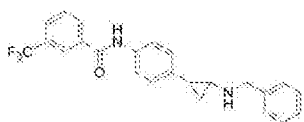
MS (API+): [M+H]⁺ 357.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87-0.94 (1H, m), 0.94-1.02 (1H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.81-2.92 (1H, m), 3.76 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69-7.77 (2H, m), 10.10 (1H, s).

[0265] 実施例 8

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0266] [化26]



[0267] A) tert-ブチル{trans-2-[4-({3-(トリフルオロメチル)フェニル}カルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル}カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (100 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル クロリド (126 mg) およびトリエチルアミン (84 μL) を加えた。反応混合物を室温で30分攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を結晶化（ヘキサン/酢酸エチル）して標題化合物 (161 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (2H, brs), 1.46 (9H, s), 2.00-2.11 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 4.78-4.94 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 14.4 Hz), 8

.03-8.09 (1H, m), 8.12 (1H, s).

[0268] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル {trans-2-[4-({[3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート (161 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液(2 mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (130 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.26 (1H, m), 1.36 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 2.29 (1H, brs), 2.80 (1H, brs), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.21-8.38 (5H, m), 10.48 (1H, s).

[0269] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩(107 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (30 μL) および炭酸水素ナトリウム (37.8 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (17.0 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) および再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (66.0 mg) を得た。

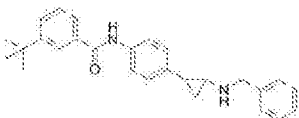
MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.96-1.03 (1H, m), 1.81 (1H, brs), 2.20 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 3.77 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.75-7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.22-8.29 (2H, m), 10.37 (1H, s).

[0270] 実施例 9

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-tert-ブチル
ベンズアミド

[0271] [化27]



[0272] A) tert-ブチル[trans-2-(4-{[(3-tert-ブチルフェニル)カルボニル]アミノ}
フェニル)シクロプロピル]カルバマート

実施例 28 の工程 A と同様の方法により、tert-ブチル[trans-2-(4-アミノ
フェニル)シクロプロピル]カルバマート (100 mg) および 3-tert-ブチル安息
香酸 (86 mg) から標題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.20 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.46 (9H,
s), 2.05 (1H, br. s), 2.71 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 7.15 (2H, d, J
= 7.8 Hz), 7.36-7.46 (1H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, s).

[0273] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-tert-ブチルベンズア
ミド塩酸塩

実施例 1 の工程 B と同様の方法により、tert-ブチル[trans-2-(4-{[(3-ter
t-ブチルフェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマー
ト (99 mg) から標題化合物 (64.3 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.24 (1H, m), 1.32-1.40 (10H, m), 2.
29 (1H, ddd, J = 9.9, 6.5, 3.4 Hz), 2.79 (1H, dt, J = 7.6, 4.1 Hz), 7
.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42-7.48 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.92 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.34 (3H, brs), 10.21 (1H, s).

[0274] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-tert-ブチ
ルベンズアミド

実施例 1 の工程 C と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロ

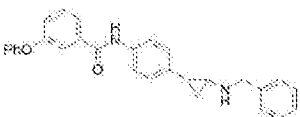
ピル)フェニル]-3-tert-ブチルベンズアミド塩酸塩 (62.6 mg) から標題化合物 (15.0 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (1H, dt, $J = 7.0, 5.5$ Hz), 1.07-1.15 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.92 (2H, ddd, $J = 9.2, 5.9, 3.2$ Hz), 2.37 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.1, 3.2$ Hz), 3.85-3.94 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.22-7.35 (4H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.55-7.63 (2H, m), 7.75 (1H, brs), 7.92 (1H, t, $J = 1.7$ Hz).

[0275] 実施例 10

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-フェノキシベンズアミド

[0276] [化28]



[0277] A) tert-ブチル[trans-2-(4-{[(3-フェノキシフェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート

実施例 28 の工程 A と同様の方法により、tert-ブチル[trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (100 mg) および 3-フェノキシ安息香酸 (104 mg) から標題化合物 (93.8 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.19 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.04 (1H, brs), 2.70 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 7.02-7.07 (2H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (1H, s).

[0278] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-フェノキシベンズアミド塩酸塩

実施例 1 の工程 B と同様の方法により、tert-ブチル[trans-2-(4-{[(3-フェノキシフェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート (92 mg) から標題化合物 (51.9 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15-1.23 (1H, m), 1.32-1.40 (1H, m), 2.2

9 (1H, ddd, J = 10.1, 6.4, 3.5 Hz), 2.79 (1H, brs), 7.07 (2H, dd, J = 8.6, 1.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16–7.26 (2H, m), 7.40–7.47 (2H, m), 7.51–7.59 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (3H, brs), 10.27 (1H, s).

[0279] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-フェノキシベンズアミド

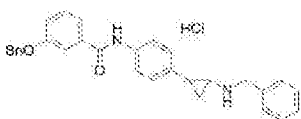
実施例1の工程Cと同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-フェノキシベンズアミド塩酸塩 (27.1 mg) から標題化合物 (8.3 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87–0.94 (1H, m), 0.98 (1H, dt, J = 9.2, 4.5 Hz), 1.75–1.83 (1H, m), 2.14–2.21 (1H, m), 2.86 (1H, brs), 3.76 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04–7.09 (2H, m), 7.16–7.24 (3H, m), 7.25–7.33 (4H, m), 7.40–7.47 (2H, m), 7.50–7.61 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.16 (1H, s).

[0280] 実施例11

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(ベンジロキシ)ベンズアミド塩酸塩

[0281] [化29]



[0282] A) tert-ブチル{trans-2-[4-({[3-(ベンジロキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート

実施例28の工程Aと同様の方法により、tert-ブチル[trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (100 mg) および3-(ベンジロキシ)安息香酸 (110 mg) から標題化合物 (164 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99–1.13 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.83–1.92 (1H, m), 2.59 (1H, brs), 5.19 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20–7.27 (2H, m), 7.32–7.38 (1H, m), 7.38–7.45 (3H, m), 7.45–7.51 (2H,

m), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.14 (1H, s).

[0283] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(ベンジルオキシ)ベンズアミド塩酸塩

実施例1の工程Bと同様の方法により、tert-ブチル{trans-2-[4-({3-(ベンジルオキシ)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート (164 mg)から標題化合物 (115 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 1.30-1.38 (1H, m), 2.28 (1H, brs), 2.76-2.83 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.38-7.51 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.30 (3H, brs), 10.21 (1H, s).

[0284] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(ベンジルオキシ)ベンズアミド塩酸塩

実施例1の工程Cと同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(ベンジルオキシ)ベンズアミド塩酸塩(109 mg)とベンズアルデヒド (29.3 μL)から得られたN-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(ベンジルオキシ)ベンズアミドに4N塩酸/酢酸エチル溶液を加え、生成した固体をろ取して標題化合物 (96.1 mg)を得た。

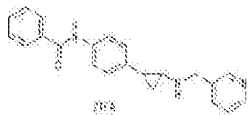
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22-1.34 (1H, m), 1.46 (1H, brs), 2.41 (1H, brs), 2.89 (1H, brs), 4.29 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.30-7.63 (13H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.44 (2H, br. s), 10.20 (1H, s).

[0285] 実施例12

N-(4-{trans-2-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

[0286]

[化30]



[0287] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ベンズアミド塩酸塩 (23 mg) と3-ピリジンカルボキシアルデヒド (17 mg)のメタノール (0.5 mL) 溶液に酢酸 (0.1 mL)と2-ピコリンボラン(23 mg) のメタノール (0.4 mL) 溶液を加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌した後、空気噴き付け装置により溶媒を蒸発させた。残渣をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) にて精製し、標題化合物 (2.8 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 344.2.

[0288] 上記実施例12に記載の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0289]

[表1-1]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
13	N-(4-{trans-2-[(チオフェン-2-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	349.1
14	N-(4-{trans-2-[(3-フェニルプロピル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	371.3
15	N-(4-{trans-2-[(2-フルオロベンジル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	361.2
16	N-(4-{trans-2-[(ビフェニル-4-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	419.3
17	N-(4-{trans-2-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	323.3
18	N-(4-{trans-2-[(ナフタレン-2-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	393.3
19	N-(4-{trans-2-[(1-フェニルエチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	357.2
20	N-(4-[trans-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)シクロプロピル]フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	369.3

[0290]

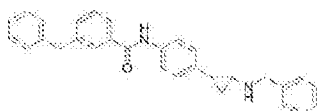
[表1-2]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
21	N-{4-[trans-2-(9H-フルオレン-9-イルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド		CF3COOH	417.3
22	N-{4-[trans-2-(ドデシルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド		CF3COOH	421.4
23	N-{4-[trans-2-(シクロヘプチルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド		CF3COOH	349.3
24	N-{4-[trans-2-(シクロオクチルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド		CF3COOH	363.3
25	N-{4-[trans-2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド		2CF3COOH	426.3
26	N-[4-(trans-2-{[2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ}シクロプロピル)フェニル]ベンズアミド		CF3COOH	387.3
27	N-{4-[trans-2-(ジメチルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド		CF3COOH	281.1

[0291] 実施例 28

3-ベンジル-N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド

[0292] [化31]



[0293] A) tert-ブチル[trans-2-(4-{[(3-ベンジルフェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (100 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に文献 (J. Org. Chem. 2001, 66, 2874.) 記載の3-ベンジル安息香酸 (103 mg)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (93 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (65.3 mg) およびトリエチルアミン (140 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (126 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.97-2.03 (1H, m), 2.68 (1H, brs), 4.03 (2H, s), 4.89 (1H, brs), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15-7.24 (3H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35 (2H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.88 (1H, brs).

[0294] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-ベンジルベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル [trans-2-(4-{[(3-ベンジルフェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート (125 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (54.7 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.1.

[0295] C) 3-ベンジル-N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-ベンジルベンズアミド塩酸塩 (69.6 mg) のメタノール (1.5 mL) 溶液にベンズアルデヒド (19 μ L) および炭酸水素ナトリウム (23.2 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間

攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (10.4 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) および結晶化(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (29.7 mg) を得た。

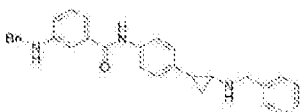
MS (API+): [M+H]⁺ 433.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88-0.94 (1H, m), 0.98 (1H, dt, J = 9.0, 4.5 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.86 (1H, brs), 3.76 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16-7.24 (2H, m), 7.24-7.33 (8H, m), 7.43 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.80 (1H, s), 10.11 (1H, s).

[0296] 実施例 29

3-(ベンジルアミノ)-N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド

[0297] [化32]



[0298] A) 3-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸メチル

文献 (Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 3175.) 記載の3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸メチル(1.08 g) のDMF (40 mL) 溶液に水素化ナトリウム (258 mg) を加えた。反応混合物を室温で15分攪拌後、ベンジルブロミド (613 μL) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (125 mg) を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.19-7.34 (7H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.88 (1H, s).

[0299] B) 3-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸

実施例33の工程Aと同様の方法により、3-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸メチル(125 mg) から標題化合物 (121 mg) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 4.90 (2H, s), 7.22-7.27 (3H, m), 7.30-7.43 (4H, m), 7.91 (1H, dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz), 7.96 (1H, s).

[0300] C) tert-ブチル ベンジル{3-[4-{trans-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)カルバモイル]フェニル}カルバマート

実施例28の工程Aと同様の方法により、tert-ブチル[trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (110 mg) および3-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸 (121 mg) から標題化合物 (81.6 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.18 (2H, m), 1.41-1.48 (18H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.63-2.76 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.52-6.65 (1H, m), 6.89-6.99 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18-7.40 (4H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.64 (2H, s), 7.75-7.83 (1H, m), 7.87-8.00 (1H, m).

[0301] D) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(ベンジルアミノ)ベンズアミド二塩酸塩

実施例1の工程Bと同様の方法により、tert-ブチル ベンジル{3-[4-{trans-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)カルバモイル]フェニル}カルバマート (82 mg)から標題化合物 (35.7 mg) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 1.36 (1H, t, $J = 4.3$ Hz), 2.24-2.34 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 8.2, 4.0$ Hz), 4.34 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.07-7.27 (6H, m), 7.29-7.41 (4H, m), 7.68 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.41 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 10.07 (1H, s).

[0302] E) 3-(ベンジルアミノ)-N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド

実施例1の工程Cと同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(ベンジルアミノ)ベンズアミド塩酸塩 (40 mg)から標題化

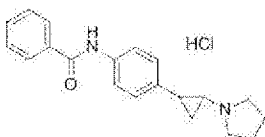
合物 (5.0 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22–1.31 (1H, m), 1.45–1.53 (1H, m), 2.41–2.48 (1H, m), 2.85–2.93 (1H, m), 4.27–4.32 (2H, m), 4.34 (2H, s), 6.76–6.81 (1H, m), 7.09 (4H, s), 7.16–7.26 (2H, m), 7.33 (2H, s), 7.36–7.40 (2H, m), 7.40–7.45 (3H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.53–9.67 (2H, m), 10.03–10.10 (1H, m).

[0303] 実施例 30

N-{4-[trans-2-(ピロリジン-1-イル)シクロプロピル]フェニル}ベンズアミド塩酸塩

[0304] [化33]



[0305] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ベンズアミド塩酸塩 (100 mg)、トリエチルアミン (0.145 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) の混合物に1,4-ジブロモブタン (0.050 mL) を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、目的物を含むフラクションを集めて濃縮した。残渣をメタノール (5.0 mL) に溶解し、10%塩酸メタノール溶液 (1.0 mL) を加え、減圧下濃縮して標題化合物 (9.8 mg) を得た。

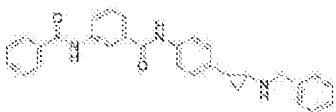
MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.3.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.36–1.48 (1H, m), 1.63 (1H, ddd, $J = 10.7, 6.7, 4.3$ Hz), 2.00–2.14 (2H, m), 2.14–2.32 (2H, m), 2.64 (1H, ddd, $J = 10.4, 6.7, 3.5$ Hz), 3.05–3.20 (1H, m), 3.26–3.41 (2H, m), 3.64–3.88 (2H, m), 7.16–7.23 (2H, m), 7.49–7.59 (3H, m), 7.62–7.70 (2H, m), 7.88–7.95 (2H, m).

[0306] 実施例 31

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-[(フェニルカルボニル)アミノ]ベンズアミド

[0307] [化34]



[0308] A) tert-ブチル(trans-2-{4-[(3-[(フェニルカルボニル)アミノ]フェニル)カルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (124 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に3-[(フェニルカルボニル)アミノ]安息香酸 (100 mg)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (95 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (67.2 mg) およびトリエチルアミン (69 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、生成した固体をろ取して標題化合物 (188 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.00-1.13 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.83-1.92 (1H, m), 2.60 (1H, brs), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, brs), 7.47-7.71 (7H, m), 7.98-8.05 (3H, m), 8.30 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.45 (1H, s).

[0309] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-[(フェニルカルボニル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-{4-[(3-[(フェニルカルボニル)アミノ]フェニル)カルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート (188 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (107 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.24 (1H, m), 1.31-1.40 (1H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48-7.65 (4H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.96-8.03 (3H, m), 8.21-8.37 (4H, m), 1

0.28 (1H, s), 10.47 (1H, s).

[0310] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-[(フェニルカルボニル)アミノ]ベンズアミド

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-[(フェニルカルボニル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩(85.5 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (21 μ L) および炭酸水素ナトリウム (26.4 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (11.9 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) および結晶化(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (6.2 mg) を得た。

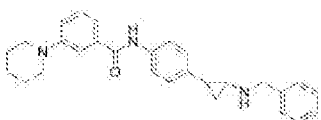
MS (API+): [M+H]⁺ 462.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92-0.99 (1H, m), 1.10 (1H, dt, J = 9.2, 4.8 Hz), 1.91 (1H, ddd, J = 9.2, 5.9, 3.2 Hz), 2.33-2.39 (1H, m), 3.84-3.94 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 7.43-7.54 (5H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82-7.91 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, s).

[0311] 実施例 3 2

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-ピペリジン-1-イルベンズアミド

[0312] [化35]



[0313] A) tert-ブチル{trans-2-[4-({[3-(ピペリジン-1-イル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (105 mg) のアセトニ

トリル (3 mL) 溶液に、文献 (J. Med. Chem. 1997, 40, 331.) 記載の3-(ピペリジン-1-イル)安息香酸 (105 mg)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (81 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (57.2 mg) およびトリエチルアミン (59 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (142mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99-1.11 (2H, m), 1.35-1.41 (9H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 1.63 (4H, d, J = 4.9 Hz), 1.87 (1H, brs), 2.55-2.63 (1H, m), 3.18-3.24 (4H, m), 4.83 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.06 (1H, s).

[0314] B) N-{4-[trans-2-アミノシクロプロピル]フェニル}-3-(ピペリジン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩

tert-ブチル {trans-2-[4-({3-(ピペリジン-1-イル)フェニル}カルボニル)アミノ]フェニル]シクロプロピル}カルバマート (142 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (121 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.27 (1H, m), 1.31-1.45 (1H, m), 1.63 (2H, brs), 1.81 (4H, brs), 2.25-2.36 (1H, m), 2.79 (1H, brs), 3.29-3.48 (4H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.52 (2H, brs), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.38-8.53 (3H, m), 10.31 (1H, brs).

[0315] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(ピペリジン-1-イル)ベンズアミド

N-{4-[trans-2-アミノシクロプロピル]フェニル}-3-(ピペリジン-1-イル)ベンズアミド二塩酸塩(64.2 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (16 μ L) および炭酸水素ナトリウム (19.8 mg) を加えた。反応混合物

を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (8.9 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (51.0 mg) を得た。

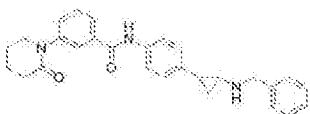
MS (API+): [M+H]⁺ 426.3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92-0.99 (1H, m), 1.10 (1H, dt, J = 9.4, 4.7 Hz), 1.55-1.63 (2H, m), 1.71 (4H, quin, J = 5.6 Hz), 1.88-1.94 (1H, m), 2.36 (1H, dt, J = 7.2, 3.6 Hz), 3.19-3.25 (4H, m), 3.84-3.93 (2H, m), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 7.45 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, brs).

[0316] 実施例 3 3

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(2-オキソピペリジン-1-イル)ベンズアミド

[0317] [化36]



[0318] A) 3-(2-オキソピペリジン-1-イル)安息香酸

文献 (J. Med. Chem. 1997, 40, 331.) 記載の3-(2-オキソピペリジン-1-イル)安息香酸メチル (114 mg) のTHF (3.0 mL) - 水(0.5 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (61.5 mg)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、10%クエン酸溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (34.7 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-1.98 (4H, m), 2.40 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.63 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.39-7.60 (2H, m), 7.73-7.90 (2H, m), 12.39 (1H, brs).

[0319] B) tert-ブチル{trans-2-[4-({[3-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (230 mg) のアセトニトリル (7 mL) 溶液に、3-(2-オキソピペリジン-1-イル)安息香酸 (169 mg)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (177 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (125 mg) およびトリエチルアミン (128 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (53.4 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09-1.18 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.81-1.91 (2H, m), 1.91-2.07 (3H, m), 2.58 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.69 (1H, brs), 3.65 (2H, brs), 4.90 (1H, brs), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 8.40 (1H, brs).

[0320] C) N-{4-[trans-2-アミノシクロプロピル]フェニル}-3-(2-オキソピペリジン-1-イル)ベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル {trans-2-[4-({[3-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート (53.4 mg) の4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL)の混合溶液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (38.5 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.31-1.48 (2H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.39 (1H, brs), 2.58 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 3.76 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.81-7.92 (2H, m).

[0321] D) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(2-オキソ

ピペリジン-1-イル)ベンズアミド

N-{4-[trans-2-アミノシクロプロピル]フェニル}-3-(2-オキソピペリジン-1-イル)ベンズアミド塩酸塩 (27.1 mg) のメタノール (1 mL) 溶液にベンズアルデヒド (7.14 μ L) および炭酸水素ナトリウム (8.9 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (4.0 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (10.9 mg) を得た。

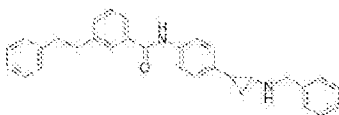
MS (API+): [M+H]⁺ 440.3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92-0.99 (1H, m), 1.10 (1H, dt, J = 9.2, 4.8 Hz), 1.88-2.01 (6H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.58 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.61-3.69 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 1.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.37 (6H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 8.35 (1H, brs).

[0322] 実施例 3 4

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(2-フェニルエチル)ベンズアミド

[0323] [化37]



[0324] A) tert-ブチル{trans-2-[4-({[3-(2-フェニルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート

実施例 28 の工程 A と同様の方法により、tert-ブチル[trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (191 mg) および3-(2-フェニルエチル)安息香酸 (145 mg) から標題化合物 (232 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98-1.13 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.82-1.93 (1H, m), 2.58 (1H, brs), 2.87-3.02 (4H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz)

), 7.14–7.32 (6H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.08 (1H, s).

[0325] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(2-フェニルエチル)ベンズアミド塩酸塩

実施例1の工程Bと同様の方法により、tert-ブチル{trans-2-[4-({3-(2-フェニルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]シクロプロピル}カルバマート (232 mg)から標題化合物 (154 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11–1.25 (1H, m), 1.30–1.41 (1H, m), 2.21–2.36 (1H, m), 2.73–2.83 (1H, m), 2.86–3.02 (4H, m), 7.07–7.40 (9H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.34 (3H, brs) 10.14 (1H, s).

[0326] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-3-(2-フェニルエチル)ベンズアミド

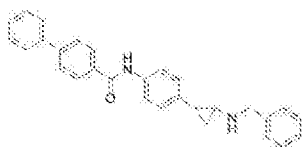
実施例1の工程Cと同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(2-フェニルエチル)ベンズアミド塩酸塩 (100 mg)から標題化合物 (85.4 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83–1.03 (2H, m), 1.80 (1H, ddd, J = 9.0, 5.8, 3.0 Hz), 2.18 (1H, dt, J = 6.7, 3.6 Hz), 2.83–3.03 (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.13 – 7.40 (12H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.04 (1H, s).

[0327] 実施例35

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ビフェニル-4-カルボキサミド

[0328] [化38]



[0329] A) tert-ブチル(trans-2-{4-[(ビフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]フェニル

ル}シクロプロピル)カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (150 mg) のアセトニトリル (6 mL) 溶液にビフェニル-4-カルボン酸 (100 mg)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (116 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (82 mg) およびトリエチルアミン (84 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を再結晶 (メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (131 mg) を得た。

MS (API+): [M-tBu+2H]⁺ 373.2.

[0330] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-{4-[(ビフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート (154 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (81.9 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 329.2.

[0331] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ビフェニル-4-カルボキサミド

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (82 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (25 μ L) および炭酸水素ナトリウム (31.5 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (14.2 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (6.4 mg) を得た。

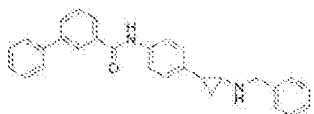
MS (API+): [M+H]⁺ 419.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 - 1.03 (2H, m), 1.81 (1H, s), 2.16 - 2.24 (1H, m), 3.77 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.27 - 7.34 (4H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.48 - 7.55 (2H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 - 7.79 (2H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.19 (1H, s).

[0332] 実施例 36

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ビフェニル-3-カルボキサミド

[0333] [化39]



[0334] A) tert-ブチル(trans-2-{4-[(ビフェニル-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載のtert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (100 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液にビフェニル-3-カルボニル クロリド (131 mg) およびトリエチルアミン (61.1 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、生成した固体をろ取して標題化合物 (154 mg) を得た。

MS (API+): [M-^tBu+2H]⁺ 373.2.

[0335] B) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-3-カルボキサミド塩酸塩

tert-ブチル (trans-2-{4-[(ビフェニル-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート (154 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (130 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 329.2.

[0336] C) N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ビフェニル-3-カルボキサミド

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-3-カルボキサミド塩酸塩(130 mg) のメタノール (4 mL) 溶液にベンズアルデヒド(40 μ L) および炭酸水素ナトリウム (49.9 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (22.5 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (60.4 mg) を得た。

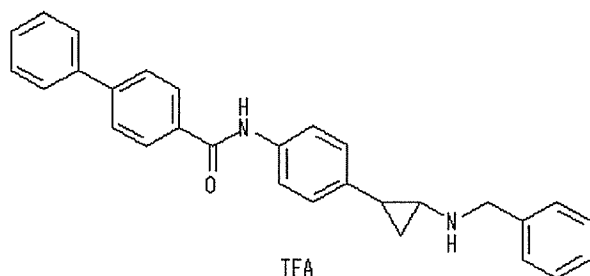
MS (API+): $[M+CH_3CN+H]^+$ 460.4.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85-1.06 (2H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 3.77 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.49-7.56 (2H, m), 7.63 (3H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.90 (2H, dd, J = 18.3, 7.8 Hz), 8.20 (1H, s), 10.24 (1H, s).

[0337] 実施例 37

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ビフェニル-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

[0338] [化40]



[0339] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩(26 mg) とベンズアルデヒド (10 mg)のメタノール (1 mL) 溶液に酢酸 (0.1 mL)を加え、45°Cで1時間攪拌した後に2-ピコリンボラン(17 mg)

を加えた。反応混合物を60°Cで終夜攪拌した後、空気噴き付け装置により溶媒を蒸発させた。残渣をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) にて精製し、標題化合物 (3.3 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 419.3

[0340] 上記実施例37に記載の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0341]

[表1-3]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
38	N-(4-{trans-2-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		2CF3COOH	420.3
39	N-(4-{trans-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		2CF3COOH	420.3
40	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	383.3
41	N-(4-{trans-2-[(3-メトキシベンジル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	449.3
42	N-(4-{trans-2-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	463.3
43	N-(4-{trans-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	449.3
44	N-(4-{trans-2-[(2-アミノエチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		2CF3COOH	372.3
45	N-(4-{trans-2-(シクロオクチルアミノ)シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	439.3

[0342]

[表1-4]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
46	N-(4-{trans-2-[(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	479.3
47	N-(4-{trans-2-[(1-フェニルエチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	433.3
48	N-(4-{trans-2-[(2-メトキシ-1-メチルエチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	401.3
49	N-(4-{trans-2-[(1-エチルプロピル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	399.3
50	N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		2CF3COOH	426.4
51	N-(4-{trans-2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		2CF3COOH	502.4
52	N-(4-{trans-2-[[2-(ベンジルオキシ)エチル]アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	463.3
53	N-(4-{trans-2-[(3,4-ジクロロベンジル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	487.3

[0343]

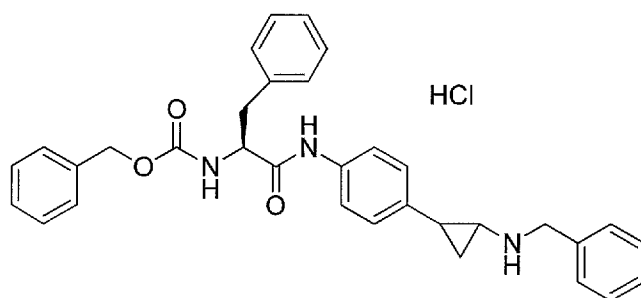
[表1-5]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
54	N-(4-[trans-2-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]アミノ]シクロプロピル]フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		2CF3COOH	450.3
55	4-[[trans-2-(4-[(ピフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]フェニル)シクロプロピル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸アリル		CF3COOH	496.4
56	N-(4-(trans-2-[(1-メチル-2-フェノキシエチル)アミノ]シクロプロピル)フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	463.3

[0344] 実施例 5 7

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-N α -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニンアミド塩酸塩

[0345] [化41]



[0346] 文献 (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827.) 記載のN-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-N α -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニンアミド塩酸塩 (100 mg)、炭酸水素ナトリウム (27.0 mg)、メタノール (2.00 mL) の混合物にベンズアルデヒド (0.022 mL) を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (12.2 mg)を加えて0°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を脱水THF (4.00 mL) で希釈

し、氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (8.12 mg) を加えた。氷浴を外し、室温で終夜攪拌した。反応混合物をメタノール (2.00 mL) と脱水THF (2.00 mL) で希釈し、氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (8.12 mg) を加え、0°Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、目的物を含むフラクションを合わせ濃縮した。残渣をメタノール(5.00 mL) に溶解し、10%塩酸メタノール溶液(1.00 mL) を加え、減圧下濃縮して標題化合物 (82.3 mg) を得た。

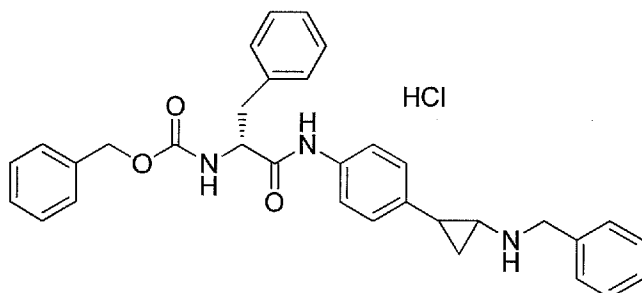
MS (API+): $[M+H]^+$ 520.4.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.25-1.41 (1H, m), 1.49 (1H, ddd, $J = 10.5, 6.6, 4.4$ Hz), 2.42 (1H, ddd, $J = 10.2, 6.6, 3.5$ Hz), 2.89-3.03 (2H, m), 3.03-3.19 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.48 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.97-5.12 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14-7.35 (10H, m), 7.35-7.54 (7H, m).

[0347] 実施例 5 8

N-{4-[trans-2-(ベンジルアミノ)シクロプロピル]フェニル}-N α -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-D-フェニルアラニンアミド塩酸塩

[0348] [化42]



[0349] 文献 (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827.) 記載のN-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-N α -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-D-フェニ

ルアラニンアミド塩酸塩(100 mg)、炭酸水素ナトリウム (27.0 mg)、メタノール (4.00 mL) の混合物にベンズアルデヒド (0.022 mL) を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応混合物を脱水THF (6.00 mL) で希釈し、氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (24.4 mg)を加えて0°Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、目的物を含むフラクションを合わせ濃縮した。残渣をメタノール(5.00 mL) に溶解し、10%塩酸メタノール溶液(1.00 mL) を加え、減圧下濃縮して標題化合物 (84.6 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 520.4.

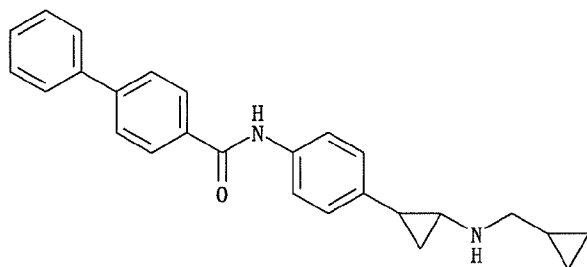
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.25-1.41 (1H, m), 1.42-1.55 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.88-3.03 (2H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.47 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.96-5.13 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.15-7.36 (10H, m), 7.36-7.53 (7H, m).

[0350] 以下の実施例において、構造式中の塩の記載 (例、HCl, 2HCl, TFA, 2TFA) は省略する。

実施例 59

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0351] [化43]



[0352] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (2.2 g) のメタノール (75 mL)/THF (75 mL) 溶液を氷冷し、シ

クロプロパンカルバルデヒド (549 mg) および炭酸水素ナトリウム (1.01 g) を加えた。反応混合物を60°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水酸化ホウ素ナトリウム (456 mg) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル, 酢酸エチル/メタノール) で精製した。10%塩酸メタノール溶液を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (1.62 g) を得た。

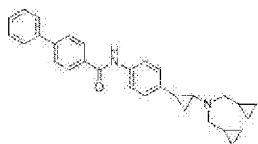
MS (API+): [M+H]⁺ 383.1.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.38-0.48 (2H, m), 0.69-0.78 (2H, m), 1.06-1.21 (1H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 10.1, 6.5, 3.5 Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.09 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36-7.44 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.65-7.73 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0353] 実施例 60

N-(4-{trans-2-[ビス(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0354] [化44]



[0355] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩(100 mg) のメタノール (5.4 mL) 溶液に酢酸 (0.6 mL)、シクロプロパンカルバルデヒド (0.023 mL) および2-ピコリン-ボラン錯体 (44 mg) を加えた。反応混合物を室温で21時間攪拌後、DMF (4 mL) および2-ピコリン-ボラン錯体 (29.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、シクロプロパンカルバルデヒド (0.010 mL)を加えた。反応混合物を室温で3時間

攪拌後、シクロプロパンカルバルアルデヒド (0.008 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、水と酢酸エチルを加え、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで二度抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた生成物に10%塩酸メタノール溶液 (1.0 mL) を加え、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (26.1 mg) を得た。

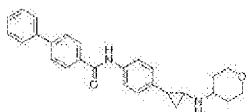
MS (API+): [M+H]⁺437.3.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.27-0.61 (4H, m), 0.61-0.96 (4H, m), 1.03-1.39 (2H, m), 1.52 (1H, brs), 1.77 (1H, brs), 2.71 (2H, s), 3.11-3.55 (4H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34-7.55 (3H, m), 7.63-7.84 (6H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[0356] 実施例 6 1

N-{4-[trans-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)シクロプロピル]フェニル}ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0357] [化45]



[0358] 実施例 5 9 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (120 mg) およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (32.9 mg) から標題化合物 (39 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 413.4.

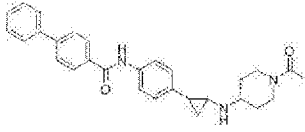
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.37-1.58 (2H, m), 1.64-1.83 (2H, m), 2.10 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.42-2.57 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.41-3.67 (3H, m), 4.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34-7.55 (3H, m), 7.65-7.82 (6H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[0359] 実施例 6 2

N-(4-{trans-2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フ

エニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0360] [化46]



[0361] 実施例 59 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (120 mg) および1-アセチルペリジン-4-オン (46.4 mg) から標題化合物 (31 mg) を得た。

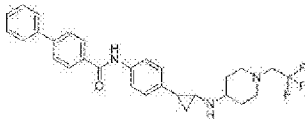
MS (API+): [M+H]⁺ 454.3.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.06-1.88 (5H, m), 2.03-2.43 (5H, m), 2.51-3.16 (3H, m), 3.50-3.87 (1H, m), 3.97-4.25 (1H, m), 4.49-4.78 (1H, m), 7.19-7.53 (5H, m), 7.66-7.81 (6H, m), 8.03 (2H, d, J = 7.4 Hz).

[0362] 実施例 63

N-{4-[trans-2-{[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}シクロプロピル]フェニル}ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0363] [化47]



[0364] 実施例 59 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (164 mg) および1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-オン (91 mg) から標題化合物 (23 mg) を得た。

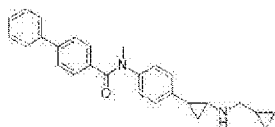
MS (API+): [M+H]⁺ 494.3

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.43-1.60 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.69-2.85 (3H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 3.36-3.75 (4H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 7.68-7.73 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.01-8.06 (2H, m).

[0365] 実施例 6 4

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-
N-メチルビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0366] [化48]



[0367] A) (trans-2-{4-[(ビフェニル-4-イルカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}
シクロプロピル)(シクロプロピルメチル)カルバミン酸 tert-ブチル

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)
)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (90 mg) およびトリエチアミン (43.5
mg) のTHF (2 mL) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (60.9 mg) を氷冷下で加
えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えた。反応混合物を酢酸
エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をDMF (2.5 mL) に溶解させ、氷冷下で水
素化ナトリウム (12.9 mg) を加え、1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メ
チル (52.9 mg) を氷冷下で加え、室温にて終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製
して標題化合物 (105 mg) を得た。

MS (API+): [M-tBu+2H]⁺441.3.

[0368] B) N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニ
ル)-N-メチルビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

(trans-2-{4-[(ビフェニル-4-イルカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}
シクロプロピル)(シクロプロピルメチル)カルバミン酸 tert-ブチル (248 mg)
のTHF (5 mL) 溶液に氷冷下にて10% 塩酸メタノール (20 mL) を加え、室温で
終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピル
エーテルから再結晶して標題化合物 (62 mg) を得た。

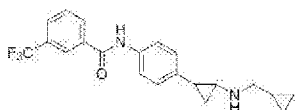
MS (API+): [M+H]⁺ 397.3.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.19–0.29 (2H, m), 0.50–0.61 (2H, m), 0.87–1.02 (1H, m), 1.16–1.30 (1H, m), 1.31–1.43 (1H, m), 2.30 (1H, ddd, J = 10.2, 6.5, 3.7 Hz), 2.82 (1H, dt, J = 7.8, 4.0 Hz), 2.90 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.37 (3H, s), 6.97–7.08 (4H, m), 7.19–7.41 (7H, m), 7.42–7.48 (2H, m).

[0369] 実施例 65

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0370] [化49]



[0371] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (150 mg) のメタノール (10 mL)/THF (10 mL)溶液にシクロプロパンカルバルデヒド (38.3 mg) および炭酸水素ナトリウム (70.6 mg) を加えた。反応混合物を60°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (31.8 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、0°Cに氷冷し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製した。得られた生成物に10%塩酸メタノール溶液を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (79 mg) を得た。

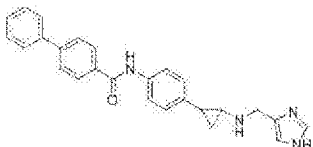
MS (API+): [M+H]⁺ 375.2.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.42 (2H, m), 0.68–0.78 (2H, m), 1.05–1.18 (1H, m), 1.34–1.54 (2H, m), 2.46 (1H, ddd, J = 10.2, 6.5, 3.3 Hz), 2.98 (1H, m), 3.08 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63–7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.13–8.28 (2H, m).

[0372] 実施例 6 6

N-(4-{trans-2-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド二塩酸塩

[0373] [化50]



[0374] 実施例 5 9 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (150 mg) および 1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (39.5 mg) から標題化合物 (78 mg) を得た。

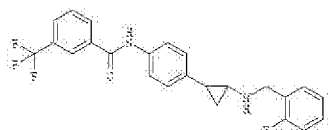
MS (API+): [M+H]⁺ 409.0.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.40-1.49 (1H, m), 1.60 (1H, ddd, J = 10.6, 6.7, 4.3 Hz), 2.51-2.61 (1H, m), 3.08 (1H, dq, J = 4.3, 3.2 Hz), 4.61 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.65-7.73 (4H, m), 7.75-7.82 (3H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.02 (1H, d, J = 1.1 Hz).

[0375] 実施例 6 7

N-(4-{trans-2-[(2-フルオロベンジル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0376] [化51]



[0377] 実施例 6 5 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (120 mg) および 2-フルオロベンズアルデヒド (54.3 mg) から標題化合物 (90 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 429.0.

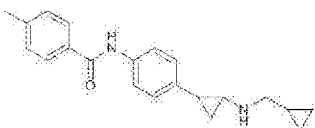
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.36-1.55 (2H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 3.03 (1H, dt, J = 7.5, 3.8 Hz), 4.47 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20

-7.34 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.63-7.80 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16-8.30 (2H, m).

[0378] 実施例 68

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-メチルベンズアミド塩酸塩

[0379] [化52]



[0380] A) 2,2,2-トリクロロエチル (4-{trans-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)カルバマート

文献 (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.) 記載の tert-ブチル[trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル]カルバマート (16.8 g) と トリエチルアミン (11.32 mL) の THF (338 mL) 溶液に、2,2,2-トリクロロエチル クロロホルマート (11.2 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (19.0 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.95-2.08 (1H, m), 2.68 (1H, brs), 4.81 (3H, brs), 6.84 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.8 Hz).

[0381] B) 2,2,2-トリクロロエチル [4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]カルバマート塩酸塩

2,2,2-トリクロロエチル (4-{trans-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)カルバマート (19.0 g) を 4N 塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (188 mL) に溶解し、室温で 3 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (16.2 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09-1.22 (1H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 2.1

6-2.30 (1H, m), 2.69-2.81 (1H, m), 4.93 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (3H, brs), 10.11 (1H, brs).

[0382] C) 2,2,2-トリクロロエチル (4-{trans-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)カルバマート

2,2,2-トリクロロエチル [4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]カルバマート塩酸塩 (16.2 g) および炭酸水素ナトリウム (7.56 g) のTHF (112 mL)/メタノール (112 mL) 溶液にシクロプロパンカルバルデヒド (4.37 mL) を加えた。反応混合物を60°Cで2時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (3.4 g) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、二炭酸ジ-tert-ブチル (14.7 g) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (15.9 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.05-0.15 (1H, m), 0.16-0.27 (1H, m), 0.32-0.51 (2H, m), 0.89-1.04 (1H, m), 1.12-1.25 (2H, m), 1.35 (9H, s), 2.00-2.08 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 4.93 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.06 (1H, brs).

[0383] D) tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート

2,2,2-トリクロロエチル (4-{trans-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)カルバマート (15.9 g) のTHF (166 mL) 溶液に亜鉛粉末 (32.6 g) および酢酸 (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) と酢酸エチル (500 mL) を加え、セライトろ過をした。母液の有機層を分離し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサ

ン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(6.83 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.06–0.16 (1H, m), 0.16–0.26 (1H, m), 0.33–0.48 (2H, m), 0.89–1.12 (3H, m), 1.36 (9H, s), 1.85–1.95 (1H, m), 2.53–2.60 (1H, m), 2.97 (1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 4.83 (2H, s), 6.46 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0384] E) tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-{4-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート

tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(75.0 mg) およびトリエチルアミン (41.5 μL) のTHF (1.24 mL) 溶液に4-トルオイル クロリド (39.4 μL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物(104.3 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.06–0.16 (1H, m), 0.18–0.29 (1H, m), 0.34–0.51 (2H, m), 0.91–1.04 (1H, m), 1.11–1.25 (2H, m), 1.36 (9H, s), 2.01–2.11 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67–2.76 (1H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 14.3, 7.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 10.08 (1H, s).

[0385] F) N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-メチルベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-{4-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート (104.3 mg) を4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (4 mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物(65.0 mg)を得た。

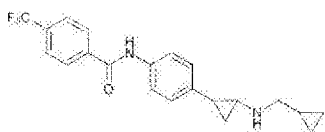
MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.2.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32–0.41 (2H, m), 0.52–0.63 (2H, m), 0.99–1.13 (1H, m), 1.21–1.32 (1H, m), 1.42–1.56 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.41–2.47 (1H, m), 2.84–3.04 (3H, m), 7.15 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.15 (2H, brs), 10.14 (1H, s).

[0386] 実施例 69

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0387] [化53]



[0388] 実施例 68 の工程 E、F と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (73.0 mg) および 4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル クロリド (43.0 μL) から 標題化合物 (65.9 mg) を得た。

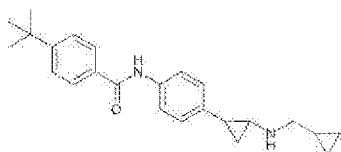
MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.4.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.31–0.43 (2H, m), 0.50–0.64 (2H, m), 1.01–1.15 (1H, m), 1.23–1.33 (1H, m), 1.43–1.60 (1H, m), 2.43–2.48 (1H, m), 2.83–3.03 (3H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.27 (2H, brs), 10.48 (1H, s).

[0389] 実施例 70

4-tert-ブチル-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド塩酸塩

[0390] [化54]



[0391] 実施例68の工程E、Fと同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(71.3 mg) および4-tert-ブチルベンゾイル クロリド (55.3 μ L) から標題化合物 (67.6 mg) を得た。

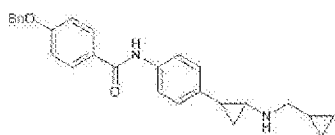
MS (API+): [M+H]⁺ 363.4.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.53-0.65 (2H, m), 0.98-1.13 (1H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.41-1.55 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.81-3.05 (3H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.16 (2H, brs), 10.16 (1H, s).

[0392] 実施例71

4-(ベンジルオキシ)-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド塩酸塩

[0393] [化55]



[0394] 実施例68の工程E、Fと同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(70.9 mg) および4-(ベンジルオキシ)ベンゾイル クロリド (69.4 mg) から標題化合物 (50.2 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 413.3.

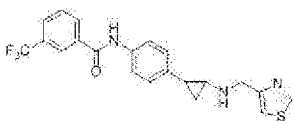
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.30-0.40 (2H, m),, 0.51-0.63 (2H, m), 0.96-1.13 (1H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.39-1.53 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.85-3.04 (3H, m), 5.21 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m), 7.30-7.51 (5H, m), 7.70 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.03 (2H, brs), 10.07 (1H, s).

[0395] 実施例72

N-(4-{trans-2-[(1,3-チアゾール-4-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フ

フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0396] [化56]



[0397] 実施例 6 5 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (80 mg) および 1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド (33 mg) から標題化合物 (40 mg) を得た。

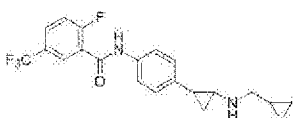
MS (API+): [M+H]⁺ 417.9.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.34-1.55 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.04 (1H, td, J = 4.3, 3.4 Hz), 4.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64-7.79 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16-8.29 (2H, m), 9.10 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0398] 実施例 7 3

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0399] [化57]



[0400] A) (シクロプロピルメチル)[trans-2-(4-{[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバミン酸tert-ブチル tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(80.0 mg) およびトリエチルアミン (32.1 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液を氷冷し、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル クロリド (71.9 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、氷冷下にて水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (115 mg) を得た。

MS (API+): [M-tBu+2H]⁺437.0.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.12-0.31 (2H, m), 0.37-0.54 (2H, m), 0.93-1.12 (1H, m), 1.22-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.07-2.16 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 2.99-3.13 (1H, m), 3.19-3.35 (1H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.38 (1H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75-7.84 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 6.7 Hz).

[0401] B) N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

(シクロプロピルメチル)[trans-2-(4-{[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバミン酸tert-ブチル(110 mg)のTHF(1 mL)溶液を氷冷し、4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液(15 mL)を加えた。室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物(72.0 mg)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 393.0.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.38-0.48 (2H, m), 0.69-0.79 (2H, m), 1.09-1.18 (1H, m), 1.36-1.58 (2H, m), 2.49 (1H, ddd, J = 10.0, 6.5, 3.7 Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.09 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.86-7.97 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 6.2, 2.3 Hz).

[0402] 実施例 7 4

N-(4-{trans-2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0403] [化58]



[0404] 実施例 6 5 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩(80 mg)および 1-ベ

ンジルピペリジン-4-オン (55.2 mg) から標題化合物 (65 mg) を得た。

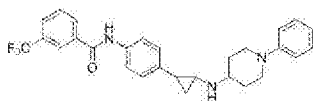
MS (API+): [M+H]⁺ 494.2.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.42-1.63 (2H, m), 2.02-2.21 (2H, m), 2.39-2.59 (3H, m), 3.03 (1H, brs), 3.14-3.25 (2H, m), 3.56-3.74 (3H, m), 4.37 (2H, brs), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.50-7.61 (5H, m), 7.66-7.80 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.16-8.29 (2H, m).

[0405] 実施例 7 5

N-(4-{trans-2-[(1-フェニルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0406] [化59]



[0407] 実施例 6 5 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (80 mg) および 1-フェニルピペリジン-4-オン (51.1 mg) から標題化合物 (45 mg) を得た。

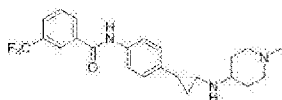
MS (API+): [M+H]⁺ 480.1.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.46-1.69 (2H, m), 2.22-2.44 (2H, m), 2.46-2.66 (3H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.59-3.97 (5H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.69-7.79 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16-8.30 (2H, m).

[0408] 実施例 7 6

N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0409] [化60]



[0410] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (80 mg) のメタノール (3 mL)/THF (3 mL)溶液に1-メチ

ルピペリジン-4-オン(33.0 mg) および炭酸水素ナトリウム (37.7 mg) を加えた。反応混合物を60°Cで2時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (17.0 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、0°Cに氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル, 酢酸エチル/メタノール) で精製した。10%塩酸メタノール溶液を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (40 mg) を得た。

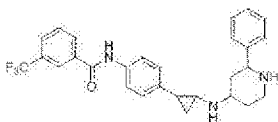
MS (API+): [M+H]⁺ 418.0.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.42-1.65 (2H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.34-2.63 (3H, m), 2.92 (3H, s), 3.01-3.27 (3H, m), 3.60-3.78 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.79 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.17-8.28 (2H, m).

[0411] 実施例 7 7

N-(4-{trans-2-[(2-フェニルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0412] [化61]



[0413] A) 2-フェニル-4-{[trans-2-(4-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (60 mg) のメタノール (1.5 mL)/THF (1.5 mL)溶液に、4-オキソ-2-フェニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (60.2 mg) および炭酸水素ナトリウム (28.3 mg) を加えた。反応混合物を60°Cで1時間攪拌後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (12.7 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、0°Cに氷冷し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた

。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製して標題化合物（62 mg）を得た。

MS (API+): [M-Boc+H]⁺480.1.

[0414] B) N-(4-{trans-2-[(2-フェニルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

2-フェニル-4-[[trans-2-(4-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]フェニル)シクロプロピル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (62 mg)をTHF (0.5 mL) に溶解し、0°Cに氷冷し、4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (5.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (24 mg) を得た。

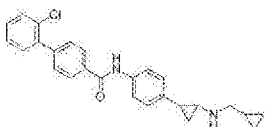
MS (API+): [M+H]⁺ 480.1.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.43-1.55 (1H, m), 1.56-1.67 (1H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.31 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.47-2.67 (3H, m), 3.07 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.35-3.40 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.83-3.98 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 12.6 Hz), 7.22 (2H, t, J = 9.8 Hz), 7.48-7.59 (5H, m), 7.64-7.78 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15-8.31 (2H, m).

[0415] 実施例 7 8

2'-クロロ-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0416] [化62]



[0417] A) [trans-2-(4-[[2'-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 7 9 の工程Aと同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノ

フェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (75.0 mg) および2'-クロロビフェニル-4-カルボン酸 (69.2 mg) から標題化合物 (115 mg) を得た。

MS (API+): [M-tBu+2H]⁺461.0.

[0418] B) 2'-クロロ-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[trans-2-(4-{[(2'-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバミン酸 tert-ブチル(115 mg) をTHF (0.5 mL) に溶解し、0°Cに氷冷し、4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (5 mL)を加え、室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (65.0 mg) を得た。

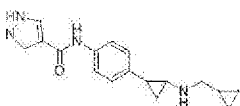
MS (API+): [M+H]⁺ 417.0.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.38-0.52 (2H, m), 0.69-0.80 (2H, m), 1.14 (1H, tt, J = 7.8, 4.8 Hz), 1.40 (1H, m), 1.48-1.59 (1H, m), 2.50 (1H, d dd, J = 10.2, 6.6, 3.6 Hz), 3.00 (1H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34-7.47 (3H, m), 7.49-7.63 (3H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[0419] 実施例 79

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

[0420] [化63]



[0421] A) (シクロプロピルメチル)(trans-2-{4-[(1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル)カルバミン酸tert-ブチル

tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(75 mg) のDMF (3 mL) 溶液を氷冷し、1H-ピラゾール

-4-カルボン酸 (33.4 mg)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (143 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (49.4 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (80 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、氷冷下にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (72 mg) を得た。

MS (API+): [M-tBu+2H]⁺341.0.

[0422] B) N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

(シクロプロピルメチル)(trans-2-{4-[(1H-ピラゾール-4-イルカルボニル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (72 mg) をTHF (0.5 mL) に溶解し、0°Cに氷冷し、4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (4.5 mL)を加え、室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (45 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 297.0.

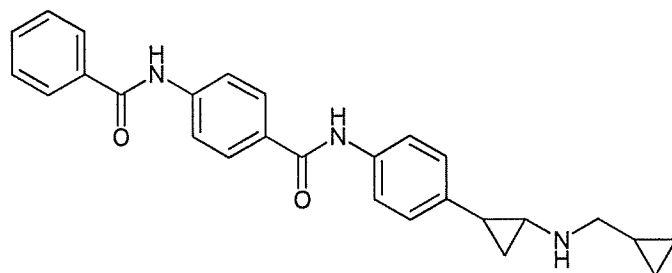
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.37-0.47 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 1.04-1.22 (1H, m), 1.33-1.43 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 2.48 (1H, ddd, J = 10.1, 6.5, 3.6 Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 3.08 (2H, dd, J = 7.4, 1.6 Hz), 6.87 (1H, brs), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, brs).

[0423] 実施例 80

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-[(フェニルカルボニル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩

[0424]

[化64]



[0425] A) tert-ブチル [trans-2-(4-{[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]アミノ}フェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート

tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (90.9 mg)、4-ベンズアミド安息香酸 (87 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (60.9 mg) のDMF (1.5 mL) 溶液にN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (86 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、0.5N塩酸に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (98.0 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.07-0.17 (1H, m), 0.18-0.29 (1H, m), 0.34-0.52 (2H, m), 0.91-1.02 (1H, m), 1.15-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 14.5, 6.9$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50-7.63 (3H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91-8.01 (6H, m), 10.09 (1H, s), 10.51 (1H, s).

[0426] B) 4-(ベンゾイルアミノ)-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル [trans-2-(4-{[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]アミノ}フェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (98.0 mg) を4 N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (1 mL) に溶解し、室温で2時間攪

拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (44.6 mg) を得た。

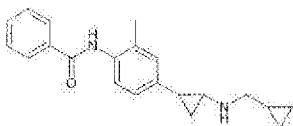
MS (API+): $[M+H]^+$ 426.4.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.32–0.41 (2H, m), 0.54–0.64 (2H, m), 0.98–1.14 (1H, m), 1.23–1.33 (1H, m), 1.43–1.55 (1H, m), 2.39–2.47 (1H, m), 2.85–3.05 (3H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51–7.66 (3H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.89–8.05 (6H, m), 9.13 (2H, brs), 10.15 (1H, s), 10.53 (1H, s).

[0427] 実施例 8 1

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}-2-メチルフェニル)ベンズアミド塩酸塩

[0428] [化65]



[0429] A) N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)ベンズアミド

4-ブromo-2-メチルアニリン (3.55 g) のピリジン (95 mL) 溶液にベンゾイルクロリド (2.66 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (4.35 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.49–7.64 (4H, m), 7.94–8.00 (2H, m), 9.90 (1H, brs).

[0430] B) エチル trans-2-[4-(ベンゾイルアミノ)-3-メチルフェニル]シクロプロパンカルボキシラート

N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)ベンズアミド (4.35 g) および4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.54 g) のTHF (64.3 mL)/

水 (10.7 mL) 溶液に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (0.367 g) およびトリエチルアミン (4.18 mL) を加えた。反応混合物を60°Cで終夜攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製してN-(2-メチル-4-ビニルフェニル)ベンズアミドを含む混合物 (4.42 g) を得た。本混合物 (4.42 g) と塩化銅(I) (0.233 g) のトルエン (36 mL)/THF (5 mL) 溶液にエチル ジアゾアセタート (9.79 mL) のトルエン (25 mL) 溶液を80°Cで1時間以上かけて滴下した。反応混合物を80°Cで終夜攪拌した後、室温まで冷却し、セライトろ過した。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.29 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.34-1.53 (2H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.35-2.46 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.47-7.62 (3H, m), 7.97 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.83 (1H, s).

[0431] C) trans-2-[4-(ベンゾイルアミノ)-3-メチルフェニル]シクロプロパンカルボン酸

エチル trans-2-[4-(ベンゾイルアミノ)-3-メチルフェニル]シクロプロパンカルボキシラート (1.29 g) のエタノール (7.98 mL) 溶液に1N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.98 mL) を加えた。反応混合物を50°Cで6.5時間攪拌した後、氷冷下1N 塩酸 (10 mL) を加え、氷冷下にて1時間攪拌した。析出物をろ取して標題化合物 (576.9 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.47 (2H, m), 1.74-1.85 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.31-2.44 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.19-7.27 (1H, m), 7.46-7.67 (3H, m), 7.97 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.82 (1H, s), 12.30 (1H, brs).

[0432] D) tert-ブチル {trans-2-[4-(ベンゾイルアミノ)-3-メチルフェニル]シクロプロピル}カルバマート

trans-2-[4-(ベンゾイルアミノ)-3-メチルフェニル]シクロプロパンカルボン酸 (576.0 mg) にトルエン (200 mL) を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン (10 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.326 mL)、THF (2 mL) およびジフェニルホスホリル アジド (0.504 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、tert-ブチルアルコール (1.83 mL) を加えた。反応混合物を80°Cで終夜攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (125.8 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01-1.14 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.80-1.94 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.54-2.67 (1H, m), 6.92 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.46-7.63 (3H, m), 7.97 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.81 (1H, s).

[0433] E) N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-2-メチルフェニル]ベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル {trans-2-[4-(ベンゾイルアミノ)-3-メチルフェニル]シクロプロピル}カルバマート (125.8 mg) を4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (1.5 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (95.9 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.29 (1H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.24-2.33 (1H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45-7.67 (3H, m), 7.97 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.32 (3H, brs), 9.85 (1H, s).

[0434] F) N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}-2-メチルフェニル)ベンズアミド塩酸塩

N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)-2-メチルフェニル]ベンズアミド塩酸塩 (90.1 mg) および炭酸水素ナトリウム (50.0 mg) のTHF (1.49 mL)/メタノール (1.49 mL) 溶液にシクロプロパンカルバルデヒド (0.029 mL) を加えた。反応混合物を60°Cで1時間攪拌した後、0°Cに氷冷し水素化ホウ素ナトリウム (22.51 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液 (0.5 mL) を加えた。溶媒を減圧下留去し、残渣をメタノール/ジイソプロピルから再結晶して標題化合物 (55.9 mg) を得た。

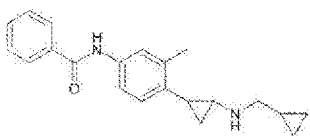
MS (API+): [M+H]⁺ 321.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.41 (2H, m), 0.54-0.64 (2H, m), 1.00-1.14 (1H, m), 1.23-1.34 (1H, m), 1.47-1.57 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.42-2.48 (1H, m), 2.86-3.05 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.64 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.4 Hz), 9.24 (2H, brs), 9.85 (1H, s).

[0435] 実施例 8 2

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}-3-メチルフェニル)ベンズアミド塩酸塩

[0436] [化66]



[0437] 実施例 8 1 と同様の方法により、4-ブromo-3-メチルアニリン (3.55 g) から標題化合物 (50.1 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 321.4.

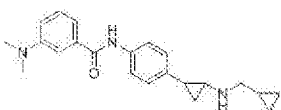
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.34-0.43 (2H, m), 0.54-0.67 (2H, m), 0.98-1.27 (2H, m), 1.37-1.51 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.41-2.46 (1H, m), 2

.89-3.06 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46-7.66 (5H, m), 7.94 (2H, d, J = 7.4 Hz), 9.04 (2H, brs), 10.16 (1H, s).

[0438] 実施例 8 3

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

[0439] [化67]



[0440] tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(30 mg) に3-(ジメチルアミノ)安息香酸 (33 mg) のDMF (1 mL) 溶液、0-(7-アザ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 ヘキサフルオロリン酸塩 (76 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (26 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水 (1 mL) と酢酸エチル (3 mL) を加え攪拌した後、有機層をフェーズ分離フィルターに通し、分離液を空気噴き付け装置により溶媒を蒸発させた。残渣にトリフルオロ酢酸(200 μL)を加え1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液) で精製し、標題化合物 (12.6 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 350.1.

[0441] 上記実施例 8 3 に記載の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0442]

[表1-6]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
84	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド		2CF3COOH	350.1
85	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド		CF3COOH	361.1
86	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアミド		CF3COOH	403.1
87	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド		CF3COOH	385.0
88	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-スルファモイルベンズアミド		CF3COOH	386.0
89	4-シクロヘキシル-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ベンズアミド		CF3COOH	389.1
90	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1,3-ベンゾチアゾール-6-カルボキサミド		CF3COOH	364.0
91	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(メチルスルホニル)ベンズアミド		CF3COOH	385.0

[0443]

[表1-7]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
92	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアミド		2CF3COOH	373.0
93	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-5-フェニル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド		CF3COOH	374.0
94	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド		2CF3COOH	373.0
95	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド		CF3COOH	374.0
96	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド		2CF3COOH	384.1
97	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2-(3-チエニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド		CF3COOH	429.1
98	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2-(2-フリル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド		CF3COOH	413.1
99	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド		2CF3COOH	347.0

[0444]

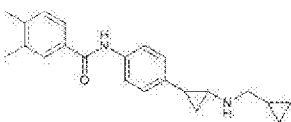
[表1-8]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
100	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンズアミド		CF3COOH	375.0
101	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)ベンズアミド		CF3COOH	404.1
102	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド		CF3COOH	375.0
103	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド		CF3COOH	374.0
104	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド		CF3COOH	374.0

[0445] 実施例 105

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3,4-ジメチルベンズアミド塩酸塩

[0446] [化68]



[0447] 実施例 80 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (94.0 mg) および 3,4-ジメチル安息香酸 (56.0 mg) から標題化合物 (54.7 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 335.3.

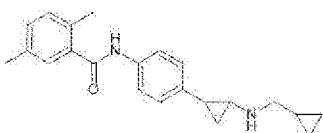
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25-0.44 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m), 0.9

8-1.13 (1H, m), 1.19-1.32 (1H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 2.30 (6H, brs), 2.36-2.47 (1H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63-7.78 (4H, m), 9.00 (2H, brs), 10.10 (1H, s).

[0448] 実施例 106

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2,5-ジメチルベンズアミド塩酸塩

[0449] [化69]



[0450] 実施例 80 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (94.6 mg) および 2,5-ジメチル安息香酸 (56.4 mg) から標題化合物 (50.9 mg) を得た。

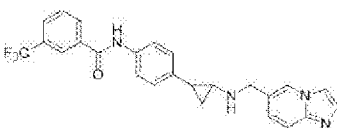
MS (API+): [M+H]⁺ 335.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.41 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 1.00-1.12 (1H, m), 1.19-1.31 (1H, m), 1.42-1.55 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.39-2.47 (1H, m), 2.83-3.05 (3H, m), 7.09-7.27 (5H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.9 Hz), 9.17 (2H, brs), 10.23 (1H, s).

[0451] 実施例 107

N-(4-{trans-2-[(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0452] [化70]



[0453] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (80 mg) およびイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルバルデヒド (42.6 mg) から標題化合物 (33 mg)

を得た。

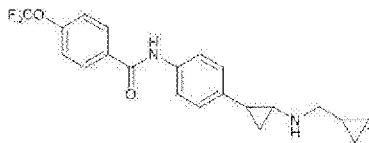
MS (API+): [M+H]⁺ 451.0.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.34-1.44 (1H, m), 1.56-1.69 (1H, m), 2.40-2.51 (1H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 4.54-4.70 (2H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.83-7.89 (1H, m), 7.96-8.07 (2H, m), 8.13-8.25 (4H, m), 9.01-9.05 (1H, m).

[0454] 実施例 108

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド塩酸塩

[0455] [化71]



[0456] 実施例 80 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (87.2 mg) および 4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (71.3 mg) から標題化合物 (55.7 mg) を得た。

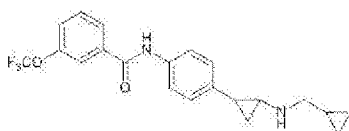
MS (API+): [M+H]⁺ 391.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.30-0.41 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 0.93-1.13 (1H, m), 1.19-1.36 (1H, m), 1.38-1.55 (1H, m), 2.33-2.46 (1H, m), 2.82-3.04 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.90 (2H, brs), 10.33 (1H, s).

[0457] 実施例 109

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド塩酸塩

[0458] [化72]



[0459] 実施例 80 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (88.4 mg) および 3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (72.3 mg) から標題化合物 (82.8 mg) を得た。

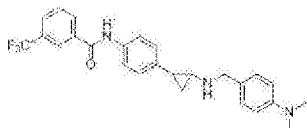
MS (API+): [M+H]⁺ 391.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.30-0.40 (2H, m), 0.52-0.63 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.37-1.55 (1H, m), 2.31-2.46 (1H, m), 2.79-3.08 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56-7.76 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.96 (2H, brs), 10.37 (1H, s).

[0460] 実施例 110

N-[4-(trans-2-{[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ}シクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0461] [化73]



[0462] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (80 mg) および 4-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド (43.5 mg) から標題化合物 (30 mg) を得た。

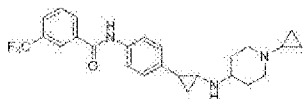
MS (API+): [M+H]⁺ 454.0.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.35-1.45 (1H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 3.07-3.24 (6H, m), 4.40 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18-8.26 (2H, m).

[0463] 実施例 111

N-(4-{trans-2-[(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0464] [化74]



[0465] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (60 mg) および1-シクロプロピルピペリジン-4-オン (30.4 mg) から標題化合物 (50 mg) を得た。

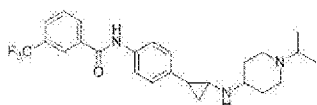
MS (API+): [M+H]⁺ 444.3.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.89-1.00 (2H, m), 1.02-1.10 (2H, m), 1.46 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.52-1.62 (1H, m), 2.01-2.16 (2H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 2.52 (1H, ddd, J = 10.0, 6.5, 3.5 Hz), 2.68-2.82 (1H, m), 3.02 (1H, dt, J = 7.6, 3.8 Hz), 3.17-3.29 (2H, m), 3.62-3.81 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.78 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16-8.27 (2H, m).

[0466] 実施例 112

N-[4-(trans-2-{[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}シクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0467] [化75]



[0468] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (60 mg) および1-イソプロピルピペリジン-4-オン (30.9 mg) から標題化合物 (51 mg) を得た。

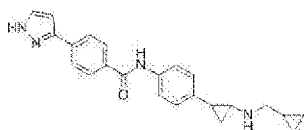
MS (API+): [M+H]⁺ 446.1.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.36-1.52 (7H, m), 1.56-1.68 (1H, m), 2.09-2.29 (2H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.50-3.81 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63-7.79 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16-8.28 (2H, m).

[0469] 実施例 113

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-
4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド塩酸塩

[0470] [化76]



[0471] 実施例 79 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (100 mg) および 4-(1H-ピラゾール-3-イル)安息香酸 (93 mg) から標題化合物 (78 mg) を得た。

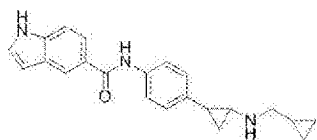
MS (API+): [M+H]⁺ 373.0.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.42 (2H, q, J = 4.8 Hz), 0.68-0.77 (2H, m), 1.05-1.19 (1H, m), 1.39 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.45-1.55 (1H, m), 2.48 (1H, ddd, J = 10.3, 6.6, 3.7 Hz), 2.99 (1H, dt, J = 7.8, 4.1 Hz), 3.05-3.13 (2H, m), 6.91-6.96 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 8.02 (2H, d, J = 7.5 Hz).

[0472] 実施例 114

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-
1H-インドール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

[0473] [化77]



[0474] tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (30 mg) にインドール-5-カルボン酸 (32 mg) のDMF (1 mL) 溶液、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (28.8 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水 (1 mL) と酢酸エチル (3 mL) を加え攪拌した後、有機層をフェーズ分離フィルターに通し、分離液を空気噴き付け装置

により溶媒を蒸発させた。残渣にトリフルオロ酢酸(200 μ L)を加え1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液) で精製し、標題化合物 (18.1mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 345.9.

[0475] 上記実施例114に記載の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0476]

[表1-9]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
115	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド		CF3COOH	345.9
116	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4'-プロピルビフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	425.1
117	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド		2CF3COOH	372.0
118	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4'-メチルビフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	397.1
119	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(1,2,3-チアジゾール-4-イル)ベンズアミド		CF3COOH	390.9
120	4'-tert-ブチル-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ピフェニル-4-カルボキサミド		CF3COOH	439.1
121	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		2CF3COOH	387.0
122	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド		CF3COOH	388.0

[0477]

[表1-10]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS
123	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-5-フェニル-2-フルアミド		CF3COOH	372.9
124	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド		2CF3COOH	373.0
125	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド		CF3COOH	389.9
126	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		2CF3COOH	373.0
127	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド		CF3COOH	345.9
128	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		CF3COOH	346.9
129	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド		CF3COOH	346.9
130	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド		3CF3COOH	405.1

[0478]

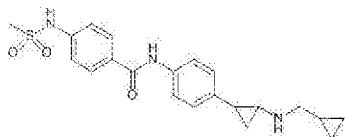
[表1-11]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩	MS
131	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド		3CF3COOH	405.1
132	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド		2CF3COOH	384.0
133	N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-フェニル-1,2-オキサゾール-5-カルボキサミド		CF3COOH	373.9
134	2-アセチル-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-8-カルボキサミド		CF3COOH	418.1

[0479] 実施例 1 3 5

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩

[0480] [化78]



[0481] 実施例 80 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (96.9 mg) および 4-(メタンサルホンアミド)安息香酸 (83 mg) から標題化合物 (81.1 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 400.3.

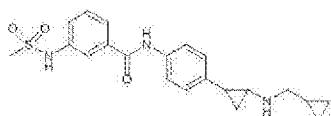
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.32-0.40 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m), 0.97-1.12 (1H, m), 1.21-1.33 (1H, m), 1.41-1.53 (1H, m), 2.36-2.46 (1H,

m), 2.82-3.01 (3H, m), 3.09 (3H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.08 (2H, brs), 10.14 (2H, s).

[0482] 実施例 136

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩

[0483] [化79]



[0484] 実施例 80と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (95.3 mg) および3-(メタンサルホンアミド)安息香酸 (81 mg) から標題化合物 (75.4 mg) を得た。

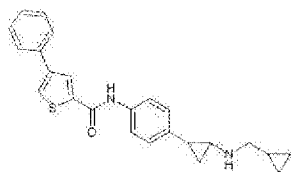
MS (API+): [M+H]⁺ 400.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26-0.42 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 0.93-1.14 (1H, m), 1.18-1.33 (1H, m), 1.37-1.54 (1H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 3.04 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.55 (2H, m), 7.63-7.76 (4H, m), 9.03 (2H, brs), 9.98 (1H, brs), 10.27 (1H, s).

[0485] 実施例 137

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド塩酸塩

[0486] [化80]



[0487] 実施例 80と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (83.1 mg) および4

-フェニルチオフェン-2-カルボン酸 (67.3 mg) から標題化合物 (46.8 mg) を得た。

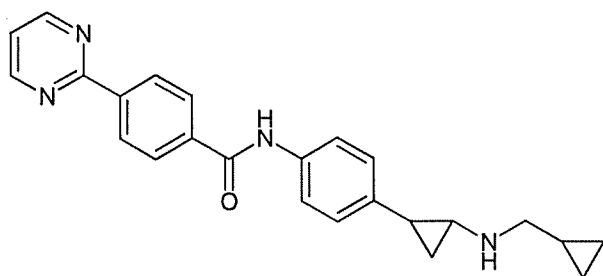
MS (API+): [M+H]⁺ 389.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27-0.44 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 0.95-1.15 (1H, m), 1.21-1.34 (1H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.84-3.01 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.48 (2H, dd, J = 7.4, 7.3 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.52 (1H, brs), 9.01 (1H, brs), 10.32 (1H, brs).

[0488] 実施例 138

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド塩酸塩

[0489] [化81]



[0490] 実施例 80 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (87.7 mg) および 4-(ピリミジン-2-イル)安息香酸 (69.7 mg) から標題化合物 (34.3 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 385.1.

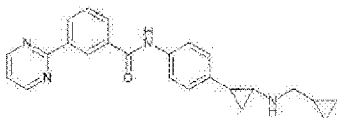
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.30-0.42 (2H, m), 0.53-0.66 (2H, m), 0.98-1.12 (1H, m), 1.24-1.35 (1H, m), 1.43-1.55 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.86-3.07 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.97 (2H, d, J = 4.9 Hz), 9.06 (2H, brs), 10.37 (1H, s)

).

[0491] 実施例 1 3 9

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-
3-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド塩酸塩

[0492] [化82]



[0493] 実施例 8 0 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (93.0 mg) および 3-(ピリミジン-2-イル)安息香酸 (73.9 mg) から標題化合物 (38.9 mg) を得た。

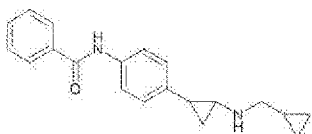
MS (API+): [M+H]⁺ 385.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.32-0.42 (2H, m), 0.53-0.65 (2H, m), 0.98-1.11 (1H, m), 1.23-1.35 (1H, m), 1.41-1.55 (1H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.87-3.08 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 7.6 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, ddd, J = 7.6, 1.7, 1.5 Hz), 8.59 (1H, ddd, J = 7.8, 1.6, 1.5 Hz), 8.95 (1H, dd, J = 1.7, 1.6 Hz), 8.97 (2H, d, J = 4.9 Hz), 9.05 (2H, brs), 10.45 (1H, s).

[0494] 実施例 1 4 0

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)
ベンズアミド塩酸塩

[0495] [化83]



[0496] 実施例 6 8 の工程 E、F と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (91.8

mg) およびベンゾイル クロリド (42.3 μ L) から標題化合物 (79.3 mg) を得た。

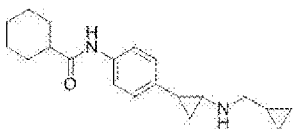
MS (API+): [M+H]⁺ 307.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.22-0.38 (2H, m), 0.46-0.63 (2H, m), 0.90-1.11 (1H, m), 1.13-1.30 (1H, m), 1.31-1.49 (1H, m), 2.28-2.46 (1H, m), 2.78-2.97 (3H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.47-7.63 (3H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.90-7.98 (2H, m), 10.22 (1H, brs).

[0497] 実施例 1 4 1

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

[0498] [化84]



[0499] 実施例 7 3 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (170 mg) およびシクロヘキサンカルボニル クロリド (99.0 mg) から標題化合物 (145 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 313.1.

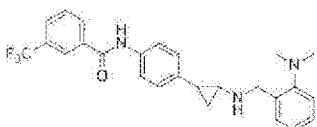
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.41 (2H, q, J = 5.0 Hz), 0.65-0.76 (2H, m), 1.03-1.17 (1H, m), 1.33-1.60 (7H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.78-1.90 (4 H, m), 2.27-2.50 (2H, m), 2.94 (1H, dt, J = 7.8, 4.0 Hz), 3.06 (2H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0500] 実施例 1 4 2

N-{4-[trans-2-{[2-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ}シクロプロピル]フェニル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0501]

[化85]



[0502] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (100 mg) および 2-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド (41.8 mg) から標題化合物 (40 mg) を得た。

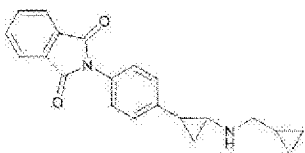
MS (API+): [M+H]⁺ 454.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.34 (1H, m), 1.56-1.71 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.82 (6H, s), 2.98-3.11 (1H, m), 4.52 (2H, brs), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24-7.38 (1H, m), 7.42-7.57 (2H, m), 7.67-7.82 (4H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22-8.33 (2H, m), 9.84 (2H, brs), 10.52 (1H, s).

[0503] 実施例 143

2-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン塩酸塩

[0504] [化86]



[0505] A) tert-ブチル (シクロプロピルメチル){trans-2-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)フェニル]シクロプロピル}カルバマート tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(177.9 mg)およびトリエチルアミン (98 μL) のTHF (2.94 mL) 溶液にフタル酸無水物 (105 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を無水酢酸 (3 mL) に溶解し、反応混合物を80°Cで5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化

合物 (252.7 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.07-0.18 (1H, m), 0.19-0.31 (1H, m), 0.33-0.56 (2H, m), 0.90-1.07 (1H, m), 1.25-1.34 (2H, m), 1.38 (9H, s), 2.10-2.24 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 14.4, 6.7$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 14.4, 6.7$ Hz), 7.22-7.39 (4H, m), 7.85-7.99 (4H, m).

[0506] B) 2-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル){trans-2-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)フェニル]シクロプロピル}カルバマート (252.7 mg) を4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (3 mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (176.2 mg) を得た。

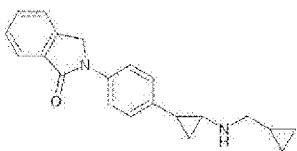
MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.2.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.34-0.43 (2H, m), 0.55-0.64 (2H, m), 1.02-1.16 (1H, m), 1.31-1.43 (1H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.90-3.07 (3H, m), 7.21-7.50 (4H, m), 7.84-8.03 (4H, m), 9.37 (2H, brs).

[0507] 実施例 1 4 4

2-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)イソインドリン-1-オン塩酸塩

[0508] [化87]



[0509] A) tert-ブチル (シクロプロピルメチル){trans-2-[4-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)フェニル]シクロプロピル}カルバマート

tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピル)

ルメチル)カルバマート(126.8 mg) およびトリエチルアミン (70.1 μ L) のHF (2.1 mL) 溶液に2-(クロロメチル)ベンゾイル クロリド (95 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物およびtert-ブチル [trans-2-(4-{2-(クロロメチル)ベンゾイル}アミノ}フェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマートを含む混合物 (260.5 mg) を得た。この混合物とテトラブチルアンモニウム ヨージド(15.51 mg) のDMF (4.2 mL) 溶液に水素化ナトリウム (20.16 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (123.7 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.07-0.17 (1H, m), 0.18-0.28 (1H, m), 0.33-0.53 (2H, m), 0.90-1.08 (1H, m), 1.14-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, $J = 9.4, 6.5, 3.2$ Hz), 2.65-2.78 (1H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz), 5.49 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50-7.73 (4H, m).

[0510] B) 2-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)イソインドリン-1-オン塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル){trans-2-[4-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)フェニル]シクロプロピル}カルバマート (123.7 mg) を4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (1.5 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (76.4 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.3.

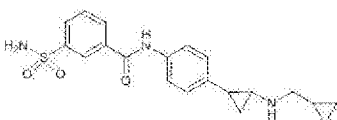
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.32-0.42 (2H, m), 0.52-0.64 (2H, m), 0.9

9-1.17 (1H, m), 1.22-1.36 (1H, m), 1.45-1.63 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 2.82-3.06 (3H, m), 5.65 (2H, brs), 7.08-7.44 (4H, m), 7.46-7.84 (3H, m), 7.98-8.41 (1H, m), 9.33 (2H, brs).

[0511] 実施例 1 4 5

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-スルファモイルベンズアミド塩酸塩

[0512] [化88]



[0513] A) tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-{4-[(3-スルファモイルベンゾイル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート

実施例 80 の工程Aと同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (76.0 mg) および3-スルファモイル安息香酸 (60.7 mg) から標題化合物 (125.0 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.07-0.16 (1H, m), 0.18-0.28 (1H, m), 0.33-0.51 (2H, m), 1.02 (1H, brs), 1.20-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 2.07 (1H, ddd, J = 9.6, 6.5, 3.1 Hz), 2.69-2.76 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 6.7 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.4, 6.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47-7.51 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz), 7.98-8.08 (1H, m), 8.10-8.22 (1H, m), 8.38 (1H, t, J = 1.6 Hz), 10.43 (1H, s).

[0514] B) N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-スルファモイルベンズアミド塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル)(trans-2-{4-[(3-スルファモイルベンゾイル)アミノ]フェニル}シクロプロピル)カルバマート (125.0 mg) を4N塩酸/酢酸エチル溶液 (1.25 mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して

標題化合物 (69.5 mg) を得た。

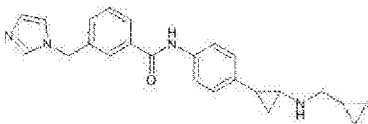
MS (API+): [M+H]⁺ 386.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28-0.40 (2H, m), 0.54-0.62 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.17-1.34 (1H, m), 1.35-1.52 (1H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (2H, s), 7.67-7.79 (3H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.14-8.19 (1H, m), 8.37 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.90 (2H, s), 10.48 (1H, s).

[0515] 実施例 1 4 6

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0516] [化89]



[0517] 実施例 1 4 5 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (76.6 mg) および 3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)安息香酸 (61.5 mg) から標題化合物 (21.0 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 387.4.

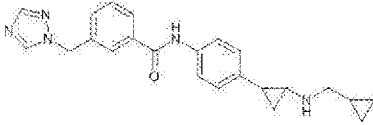
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29-0.45 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m), 1.05-1.12 (1H, m), 1.21-1.31 (1H, m), 1.47-1.60 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 2.85-3.00 (3H, m), 5.52 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.65 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 7.94-8.08 (2H, m), 9.22-9.45 (3H, m), 10.37 (1H, s).

[0518] 実施例 1 4 7

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0519]

[化90]



[0520] 実施例 1 4 5 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(76.6 mg) および3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)安息香酸 (61.8 mg) から標題化合物 (15.3 mg) を得た。

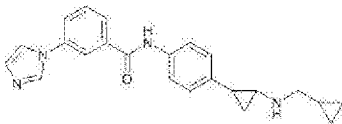
MS (API+): [M+H]⁺ 388.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33-0.40 (2H, m), 0.55-0.62 (2H, m), 1.00-1.12 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.42-1.54 (1H, m), 2.40-2.46 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 5.51 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45-7.58 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.82-7.94 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.08 (2H, brs), 10.27 (1H, s).

[0521] 実施例 1 4 8

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアミド塩酸塩

[0522] [化91]



[0523] 実施例 1 4 5 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(77.3 mg) および3-(1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸 (48.1 mg) から標題化合物 (48.2 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 373.3.

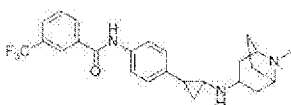
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.38 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m), 1.08-1.15 (1H, m), 1.22-1.32 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 2.88-3.01 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76-7.85 (3H, m), 7.90 (

1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (2H, d, J = 19.1 Hz), 9.42 (2H, brs), 9.81 (1H, brs), 10.68 (1H, s)

[0524] 実施例 1 4 9

N-(4-{trans-2-[(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0525] [化92]



[0526] 実施例 6 5 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (100 mg) および 8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン (50.7 mg) から標題化合物 (50 mg) を得た。

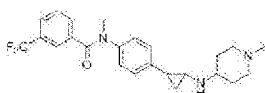
MS (API+): [M+H]⁺ 444.1.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.44-1.61 (3H, m), 1.66-1.78 (3H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.37-2.56 (3H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.80-2.86 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.80-4.30 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.78 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18-8.28 (2H, m).

[0527] 実施例 1 5 0

N-メチル-N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0528] [化93]



[0529] 実施例 6 4 と同様の方法により、N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (160 mg) から標題化合物 (3 mg) を得た。

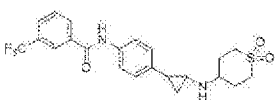
MS (API+): [M+H]⁺ 432.1.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.18-1.43 (2H, m), 1.48-1.62 (1H, m), 1.91-2.11 (2H, m), 2.31-2.58 (3H, m), 2.84-3.21 (5H, m), 3.46 (3H, s), 3.56-3.73 (3H, m), 7.05-7.19 (4H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m)

[0530] 実施例 1 5 1

N-(4-{trans-2-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0531] [化94]



[0532] N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (75 mg)、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン 1,1-ジオキシド (37.4 mg) および酢酸 (0.2 mL) のメタノール (2 mL) 溶液に2-ピコリン-ボラン錯体 (38.2 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、氷冷下にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール) で精製した。10% 塩酸メタノール溶液を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (32.0 mg) を得た。

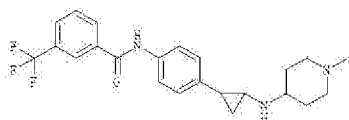
MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.1.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.39-1.61 (2H, m), 2.25 (2H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.43-2.63 (3H, m), 3.03 (1H, dt, $J = 7.7, 4.1$ Hz), 3.14-3.25 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.61-3.76 (1H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65-7.78 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.15-8.26 (2H, m).

[0533] 実施例 1 5 2

N-(4-{(1R,2S) or (1S,2R)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0534] [化95]



[0535] N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩 (113 mg) をHPLC (CHIRALCEL(登録商標) OD (CA002)、50 mmID×500 mmL、株式会社ダイセル製、移動相：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 900/100/0.5) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下濃縮し、残渣を0°Cに氷冷し、4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (3.0 mL) を加えた後、減圧下で濃縮し、標題化合物 (43 mg) を得た。

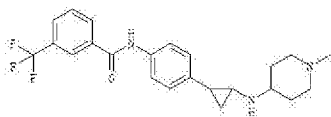
光学純度：99.9% ee, 保持時間：9.284 分 (CHIRACEL(登録商標) OD3 (NL022)、4.6 mmID×250 mmL、株式会社ダイセル製、移動相：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 900/100/0.1)

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.41-1.52 (1H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 2.00-2.19 (2H, m), 2.38-2.63 (3H, m), 2.91 (3H, s), 2.99-3.06 (1H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 3.59-3.75 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64-7.77 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17-8.27 (2H, m).

[0536] 実施例 153

N-(4-{(1S,2R) or (1R,2S)-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0537] [化96]



[0538] N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩 (113 mg) をHPLC (CHIRALCEL(登録商標) OD (CA002)、50 mmID×500 mmL、株式会社ダイセル製、移動相：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 900/100/0.5) で分取し、

目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下濃縮し、残渣を0°Cに氷冷し、4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (3.0 mL) を加えた後、減圧下で濃縮し、標題化合物 (46 mg) を得た。

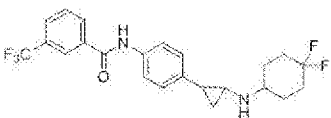
光学純度： 99.1% ee, 保持時間： 12.724 分 (CHIRACEL(登録商標) OD3 (NL 022)、4.6 mmID×250 mmL、株式会社ダイセル製、移動相：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 900/100/0.1)

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.43-1.52 (1H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 1.98-2.19 (2H, m), 2.37-2.61 (3H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.25 (3H, m), 3.59-3.76 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67-7.77 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.16-8.27 (2H, m).

[0539] 実施例 1 5 4

N-(4-{trans-2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0540] [化97]



[0541] 実施例 1 5 1 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (75 mg) および4,4-ジフルオロシクロヘキサノン (33.8 mg) から標題化合物 (45 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 439.0.

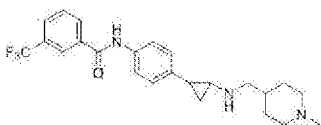
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.39-1.55 (2H, m), 1.73 (2H, q, J = 12.2 Hz), 1.83-2.08 (2H, m), 2.11-2.32 (4H, m), 2.44 (1H, ddd, J = 10.1, 6.7, 3.6 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.27 (2H, m).

[0542] 実施例 1 5 5

N-{4-[trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]アミノ]シクロプロピル}フェニル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0543]

[化98]



[0544] 実施例65と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (80 mg) および1-メチルピペリジン-4-カルバルデヒド (28.5 mg) から標題化合物 (20 mg) を得た。

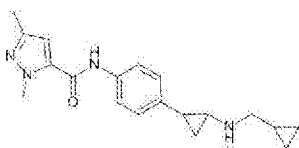
MS (API+): [M+H]⁺ 432.1.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.35-1.46 (1H, m), 1.51-1.73 (3H, m), 2.04-2.16 (3H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.86-2.92 (3H, m), 2.97-3.11 (3H, m), 3.20 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.52-3.63 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64-7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.29 (2H, m).

[0545] 実施例156

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩

[0546] [化99]



[0547] 実施例145と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(88.6 mg) および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (49.3 mg) から標題化合物 (89.6 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 325.3.

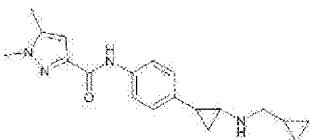
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.32-0.40 (2H, m), 0.52-0.64 (2H, m), 0.98-1.14 (1H, m), 1.22-1.32 (1H, m), 1.42-1.55 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.40-2.47 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 3.99 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.18 (2H, brs), 10.11

(1H, s).

[0548] 実施例 1 5 7

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-
1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド二塩酸塩

[0549] [化100]



[0550] 実施例 1 4 5 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (87.2 mg) および 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (48.5 mg) から標題化合物 (60.0 mg) を得た。

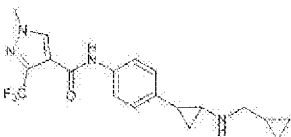
MS (API+): [M+H]⁺ 325.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.31-0.41 (2H, m), 0.53-0.63 (2H, m), 0.98-1.11 (1H, m), 1.18-1.33 (1H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.37-2.47 (1H, m), 2.85-3.03 (3H, m), 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.11 (2H, brs), 9.89 (1H, s).

[0551] 実施例 1 5 8

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-
1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

[0552] [化101]



[0553] 実施例 1 4 5 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (87.1 mg) および 1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (67.1 mg) から標題化合物 (40.8 mg) を得た。

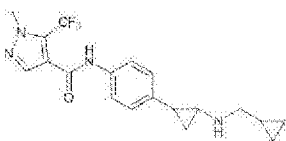
MS (API+): [M+H]⁺ 379.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29-0.39 (2H, m), 0.52-0.62 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.17-1.30 (1H, m), 1.35-1.52 (1H, m), 2.31-2.45 (1H, m), 2.81-3.01 (3H, m), 3.98 (3H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, s), 8.95 (2H, brs), 10.11 (1H, s).

[0554] 実施例 159

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

[0555] [化102]



[0556] 実施例 80 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (82.8 mg) および 1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (63.8 mg) から標題化合物 (56.1 mg) を得た。

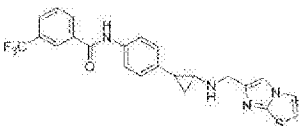
MS (API+): [M+H]⁺ 379.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29-0.40 (2H, m), 0.52-0.62 (2H, m), 0.95-1.11 (1H, m), 1.18-1.30 (1H, m), 1.39-1.52 (1H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 2.82-3.02 (3H, m), 3.98 (3H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, s), 9.01 (2H, brs), 10.12 (1H, s).

[0557] 実施例 160

N-(4-{trans-2-[(イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

[0558] [化103]



[0559] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フ

エニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (75 mg) およびイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-カルバルデヒド (41.6 mg) から標題化合物 (17 mg) を得た。

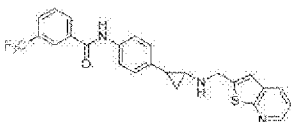
MS (API+): [M+H]⁺ 457.0.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.35 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.53-1.65 (1H, m), 2.50 (1H, s), 3.00-3.11 (1H, m), 4.60-4.66 (2H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51-7.69 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.00-8.26 (4H, m).

[0560] 実施例 161

N-(4-{trans-2-[(チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0561] [化104]



[0562] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (75 mg) およびチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒド (44.6 mg) から標題化合物 (10 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 468.0.

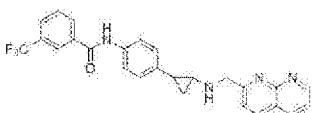
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.36-1.57 (2H, m), 2.41 (1H, ddd, J = 10.2, 6.5, 3.7 Hz), 3.01 (1H, dt, J = 7.6, 4.0 Hz), 4.73 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.54 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.30 (3H, m), 8.58 (1H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz).

[0563] 実施例 162

N-(4-{trans-2-[(1,8-ナフチリジン-2-イルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩

[0564]

[化105]



[0565] 実施例 65 と同様の方法により、N-[4-(trans-2-アミノシクロプロピル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩 (75 mg) および1,8-ナフチリジン-2-カルバルデヒド(43.2 mg) から標題化合物 (16 mg) を得た。

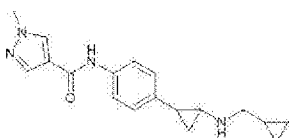
MS (API+): $[M+H]^+$ 463.0.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.42-1.53 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 4.95 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.64-7.77 (3H, m), 7.83-7.97 (3H, m), 8.16-8.27 (2H, m), 8.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.85 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 9.19-9.32 (1H, m).

[0566] 実施例 163

N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

[0567] [化106]



[0568] A) tert-ブチル (シクロプロピルメチル)[trans-2-(4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート(85.8 mg)および1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (42.9 mg) のDMF (1.42 mL) 溶液にN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (82 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (114.8 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.05-0.16 (1H, m), 0.16-0.28 (1H, m), 0.3

2-0.52 (2H, m), 0.89-1.05 (1H, m), 1.09-1.26 (2H, m), 1.36 (9H, s), 2.00-2.10 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 14.2, 6.9 Hz), 3.88 (3H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, s), 9.74 (1H, s).

[0569] B) N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

tert-ブチル (シクロプロピルメチル)[trans-2-(4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)シクロプロピル]カルバマート (14.8 mg) を4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (1 mL)に溶解し、室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 (51.1 mg) を得た。

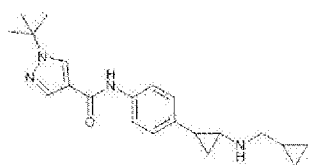
MS (API+): [M+H]⁺ 311.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.51-0.62 (2H, m), 1.01-1.15 (1H, m), 1.19-1.30 (1H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 2.43-2.49 (1H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.89 (3H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.41 (2H, brs), 9.86 (1H, s).

[0570] 実施例 164

1-tert-ブチル-N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

[0571] [化107]



[0572] 実施例 163 と同様の方法により、tert-ブチル [trans-2-(4-アミノフェニル)シクロプロピル](シクロプロピルメチル)カルバマート (76.5 mg) および 1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (51.1 mg) から標題化合物

(30.7 mg) を得た。

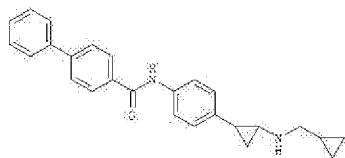
MS (API+): [M+H]⁺ 353.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27-0.42 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m), 0.99-1.13 (1H, m), 1.19-1.30 (1H, m), 1.42-1.51 (1H, m), 1.55 (9H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.84-2.98 (3H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.09 (2H, brs), 9.79 (1H, s).

[0573] 実施例 165

N-(4-{(1R,2S) or (1S,2R)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0574] [化108]



[0575] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (273 mg) を HPLC (CHIRALPAK(登録商標) AD(JG001)、50 mmID×500 mmL、株式会社ダイセル製、移動相：エタノール) で分取し、目的物を含む保持時間の小さい方の画分を減圧下濃縮し、残渣を 0°C に氷冷し、4N 塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (3.0 mL) を加えた後、減圧下で濃縮し、標題化合物 (116 mg) を得た。

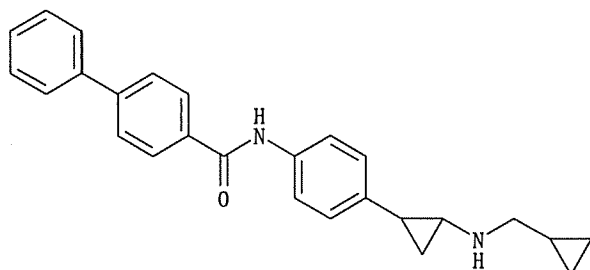
光学純度：99.7% ee, 保持時間：13.684 分 (CHIRALPAK(登録商標) AD(KF053)、4.6 mmID×250 mmL、株式会社ダイセル製、移動相：エタノール)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.39-0.48 (2H, m), 0.69-0.78 (2H, m), 1.06-1.23 (1H, m), 1.31-1.55 (2H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 10.3, 6.7, 3.6 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.36-7.53 (3H, m), 7.66-7.73 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.0 Hz).

[0576] 実施例 166

N-(4-((1S,2R) or (1R,2S)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

[0577] [化109]



[0578] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩 (273 mg)をHPLC (CHIRALPAK(登録商標) AD(JG001)、50 mmID×500 mL、株式会社ダイセル製、移動相：エタノール)で分取し、目的物を含む保持時間の大きい方の画分を減圧下濃縮し、残渣を0°Cに氷冷し、4N塩酸/シクロペンチルメチルエーテル溶液 (3.0 mL)を加えた後、減圧下で濃縮し、標題化合物 (128 mg)を得た。

光学純度：99.1% ee, 保持時間：16.256分 (CHIRALPAK(登録商標) AD(KF053)、4.6 mmID×250 mL、株式会社ダイセル製、移動相：エタノール)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.38-0.48 (2H, m), 0.69-0.79 (2H, m), 1.04-1.21 (1H, m), 1.36-1.55 (2H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 10.2, 6.6, 3.4 Hz), 2.95-3.02 (1H, m), 3.09 (2H, dd, J = 7.5, 2.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36-7.44 (1H, m), 7.44-7.53 (2H, m), 7.66-7.73 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[0579] 試験例 1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年)に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

(1) TEV Protease 切断配列を有する GST-Tag 付き発現ベクターの構築

TEV Protease 切断配列を有する GST-Tag 付き発現ベクターの構築は、連

続した 2 回の PCR 法により行なった。まず pGEX6P1 (GE ヘルスケア) を鋳型として、2 個のプライマー

GST-Sw-F :

5' -AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[配列番号 1]

GST-Tv-R1:

5' -CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTCG-3'

[配列番号 2]

及び PrimeStar GXL DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いて PCR を行なった。鋳型 DNA 0.5 μ L、5 \times Buffer 10 μ L、2.5 mM dNTP 溶液 4 μ L、10 μ M プライマー溶液各 1.5 μ L、PrimeStar GXL DNA Polymerase 1 μ L、滅菌蒸留水 31.5 μ L を混合した。PCR 反応は 98 $^{\circ}$ C で 1 分間処理した後、98 $^{\circ}$ C で 10 秒、65 $^{\circ}$ C で 5 秒、72 $^{\circ}$ C で 25 秒のサイクルを 35 回繰り返した後、72 $^{\circ}$ C で 1 分間処理した。次に得られた PCR 産物を鋳型として、2 個のプライマー

GST-Sw-F :

5' -AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[配列番号 1]

GST-Tv-R2:

5' -ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

[配列番号 3]

及び PrimeStar GXL DNA Polymerase を用いて PCR を行なった。鋳型 DNA 0.5 μ L、5 \times Buffer 10 μ L、2.5 mM dNTP 溶液 4 μ L、10 μ M プライマー溶液各 1.5 μ L、PrimeStar GXL DNA Polymerase 1 μ L、滅菌蒸留水 31.5 μ L を混合した。PCR 反応は 98 $^{\circ}$ C で 1 分間処理した後、98 $^{\circ}$ C で 10 秒、65 $^{\circ}$ C で 5 秒、72 $^{\circ}$ C で 25 秒のサイクルを 25 回繰り返した後、72 $^{\circ}$ C で 1 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、GST 遺伝子を一部含む約 0.3 kbp の DNA 断片をゲルから回収した

。回収したDNA断片は、制限酵素 *Swa* I (New England Biolabs) 及び *Bam* HI (タカラバイオ) で切断後、pGEX6P1 の *Swa* I/*Bam* HI 部位に挿入することにより発現ベクター pGEX7V1 を作製した。

[0580] (2) ヒト LSD1 (A0F2) 遺伝子のクローニング

ヒト LSD1 遺伝子のクローニングは、脳の cDNA Library (タカラバイオ) を鋳型として 2 個のプライマー

hLSD1-NheI-ko-F :

5' -TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC-3'

[配列番号 4]

hLSD1-St-NotI-R:

5' -TATTATGCGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[配列番号 5]

及び Pyrobest DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いた PCR 法により行なった。鋳型 DNA 0.5 μ L、10 \times Buffer 5 μ L、2.5 mM dNTP 溶液 4 μ L、10 μ M プライマー溶液各 2.5 μ L、Pyrobest DNA Polymerase 0.5 μ L、滅菌蒸留水 34 μ L を混合した。PCR 反応は 98 $^{\circ}$ C で 1 分間処理した後、98 $^{\circ}$ C で 10 秒、68 $^{\circ}$ C で 5 秒、72 $^{\circ}$ C で 2.5 分のサイクルを 35 回繰り返した後、72 $^{\circ}$ C で 1 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、ヒト LSD1 遺伝子を含む約 2.5 kbp の DNA 断片をゲルから回収した。回収した DNA 断片は、制限酵素 *Nhe* I 及び *Not* I (タカラバイオ) で切断後、pcDNA3.1(+) (Invitrogen) の *Nhe* I/*Not* I 部位に挿入することにより発現プラスミド pcDNA3.1/hLSD1 を作製した。

[0581] (3) ヒト LSD1(171-852) の大腸菌での発現プラスミドの構築

ヒト LSD1(171-852) を大腸菌で発現させるためのプラスミドは、pcDNA3.1/hLSD1 を鋳型として 2 個のプライマー

hLSD1-171aa-Bgl2-F :

5' -TATTATAGATCTCCATCGGGTGTGGAGGGCGCA-3'

[配列番号 6]

hLSD1-St-NotI-R:

5' -TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[配列番号5]

及び PrimeStar MAX DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いた PCR 法により行なった。鋳型 DNA 1 μ L、2 \times Enzyme PreMix 25 μ L、10 μ Mプライマー溶液各 1.5 μ L、滅菌蒸留水21 μ Lを混合した。PCR反応は 98 $^{\circ}$ Cで 1 分間処理した後、98 $^{\circ}$ Cで 10 秒、68 $^{\circ}$ Cで 10 秒のサイクルを25回繰り返した後、72 $^{\circ}$ Cで 1 分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、ヒト LSD1(171-852) 遺伝子を含む約 2 kbp のDNA断片をゲルから回収した。回収したDNA断片は、制限酵素 Bgl II 及び Not I (タカラバイオ) で切断後、pGEX7V1 の Bam HI/Not I 部位に挿入することにより発現プラスミド pGEX7V1/GST-hLSD1(171-852) を作製した。

[0582] (4) LSD1の調製

(3) で調製した発現プラスミドpGEX7V1/GST-hLSD1(171-852)を用いて大腸菌C43(DE3) pLysSを形質転換した。得られた組換え大腸菌を100mg/Lアンピシリン及び30mg/Lクロラムフェニコールを添加したTB培地 (1.2%トリプトン、2.4%酵母エキス、0.4%グリセロール、0.5%グルコース、17mM リン酸二水素カリウム及び72mM リン酸水素二カリウム) に接種し、37 $^{\circ}$ Cで培養を行った。濁度が600クレットユニットに達した時点で培養温度を16 $^{\circ}$ Cに変更し、終濃度0.5mMのIPTGを加え発現誘導を行い、さらに21時間培養を行った。培養液を9,000g、10分間遠心分離し、大腸菌ペレットを回収した。

[0583] 培養液量9L分の大腸菌ペレットを1340mLの抽出バッファー (PBS, 5%(V/V) Glycerol) に懸濁し、6700unitsのBenzonase (メルク社) を添加した。ブランソン社超音波破碎機を用いて3分間超音波破碎を行った後に33,000g、20分間遠心分離を行い、上清を回収した。上清に終濃度0.15Mとなるように5M NaCl溶液を加え、予めPBS, 0.15M NaCl, 5%(V/V) Glycerol (Buffer A)で平衡化したGSTrap 4B 5mLカラム(GEヘルスケア社) 2本に負荷し、カラムを各25mLのBuffer Aで洗浄した。それぞれのカラムより20mLの0.1M Tris (pH8.0), 10mM

GSH, 0.15M NaCl, 5%(V/V) GlycerolでGST-hLSD1(171-852)を溶出した。GST-hLSD1(171-852)を含む溶出液14mLを予めBuffer Aで平衡化したHiLoad 26/60 Superdex 200pgカラム(GEヘルスケア社)に負荷し、300mLのBuffer Aを用いて溶出を行った。GST-hLSD1(171-852)を含む画分を分画分子量 30K のAmicon Ultra 15 (日本ミリポア社)を用いて9mLまで濃縮し、精製GST-hLSD1(171-852)を得た。約36mgのGST-hLSD1(171-852) に対して1mgのHis-TEVプロテアーゼを加え50mM Tris (pH 8.0), 0.5 mM EDTA, 1mM DTT下で4°C、16時間で処理することによりGSTタグの切断を行った。切断反応後の反応液を予めBuffer Aで平衡化したGSTrap 4B 5mLカラム(GEヘルスケア社)に負荷し、GSTタグが除去されたhLSD1(171-852)を含む素通り画分を回収した。AmiconUltra 15 (日本ミリポア社)を用いて9mLまで濃縮し、再度Buffer Aで平衡化したHiLoad 26/60 Superdex 200pgカラム(GEヘルスケア社)により精製を行い、hLSD1(171-852)精製品を得た。hLSD1(171-852)のたん白質濃度はウシ血清アルブミンをスタンダードとしてBCA Protein Assay Kit (サーモサイエンティフィック社)により測定した。

[0584] (5) LSD1阻害活性の測定

2.8ngのLSD1を含む3 μ L反応溶液(50mM Tris-HCl (pH 8.0), 0.1% BSA, 1mM DTT)に2.5%DMSOに溶解した供試化合物を4 μ L添加した後、室温で15分間反応させた。Biotin-histone H3 mono methylated K4 peptide溶液(NH₂-ART(me-K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(Biotin)-CONH₂) (3.3 μ M)を3 μ L添加することにより反応を開始した。室温で20分間反応させた後、1mM 2-PCPA溶液を5 μ L添加することで反応を停止した。さらに、ユーロピウム標識した抗ヒストンH3抗体(和光純薬)とStreptavidin-XL665 (Cisbio)を含む検出溶液(800mM フッ化カリウム, 0.1% BSA)を5 μ L添加し、60分間放置した後、Envision (パーキンエルマー)で時間分解蛍光値(excitation 320nm, emission 615nm, 665nm)を測定した。供試化合物のLSD1に対する阻害率(%)は、下記の式にて算出した。

阻害率 (%) = (1 - (供試化合物のカウント - ブランク)) ÷ (コントロール - ブランク) × 100

化合物非添加条件のLSD1酵素反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびにLSD1酵素非添加条件でのカウントをブランクと表記した。結果を表2に示す。

[0585] 試験例 2

(1) MAO-A阻害活性の測定

以下に記載のMAO-A阻害活性評価は、プロメガ社のMAO-Glo (登録商標) Assayのプロトコールに従った。

400ngのMAO-A酵素 (シグマアルドリッチ) を含む25 μ L 反応溶液 (100mM HEPES (pH 7.5), 5% glycerol) に4% DMSOに溶解した供試化合物を12.5 μ L 添加した後、室温で10分間反応させた。MAO substrate (プロメガ) (160 μ M) を12.5 μ L 添加することにより反応を開始した。室温で60分間反応させた後、Luciferine detection reagent (プロメガ) を50 μ L 添加することで反応を停止した。攪拌しつつ、室温で20分間反応させた後、Envision (パーキンエルマー) で発光値を測定した。供試化合物のMAO-Aに対する阻害率 (%) は、下記の式にて算出した。

阻害率 (%) = (1 - (供試化合物のカウント - ブランク)) ÷ (コントロール - ブランク) × 100

化合物非添加条件のMAO-A酵素反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびにMAO-A酵素非添加条件でのカウントをブランクと表記した。結果を表2に示す。

[0586] (2) MAO-B阻害活性の測定

以下に記載のMAO-B阻害活性評価は、プロメガ社のMAO-Glo (登録商標) Assayのプロトコールに従った。

400ngのMAO-B酵素 (シグマアルドリッチ) を含む25 μ L 反応溶液 (100mM HEPES (pH 7.5), 5% glycerol, 10% DMSO) に4% DMSOに溶解した供試化合物を12.5 μ L 添加した後、室温で10分間反応させた。MAO substrate (プロメガ)

) (16 μM) を12.5 μL 添加することにより反応を開始した。室温で60分間反応させた後、Luciferine detection reagent (プロメガ) を50 μL 添加することで反応を停止した。攪拌しつつ、室温で20分間反応させた後、Envision (パーキンエルマー) で発光値を測定した。供試化合物のMAO-Bに対する阻害率 (%) は、下記の式にて算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - (\text{供試化合物のカウント} - \text{ブランク})) \div (\text{コントロール} - \text{ブランク}) \times 100$$

化合物非添加条件のMAO-B酵素反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびにMAO-B酵素非添加条件でのカウントをブランクと表記した。結果を表2に示す。

[0587]

[表2-1]

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
1	<0.1	3.8	9.7
2	0.2	9.3	>10
3	<0.1	4.4	9
4	0.24	>10	>10
5	<0.1	7.7	>10
6	<0.1	>10	>10
7	<0.1	5.6	>10
8	<0.1	5.8	>10
9	0.28	>10	>10
10	0.14	3.3	>10
11	0.15	2.4	>10
12	<0.1	4.7	>10
13	<0.1	>10	>10
14	<0.1	>10	>10
15	<0.1	6	>10
16	<0.1	4.7	>10
17	<0.1	>10	>10
18	<0.1	2.6	>10
19	<0.1	>10	3.2
20	<0.1	>10	>10
21	<0.1	>10	>10
22	0.41	3.6	2.6
23	<0.1	>10	>10
24	<0.1	>10	>10
25	<0.1	>10	>10
26	<0.1	9.2	>10
28	<0.1	3.5	>10
29	0.11	5.2	>10
30	0.58	1.7	>10

[0588]

[表2-2]

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
31	<0.1	>10	>10
32	<0.1	>10	>10
33	<0.1	>10	>10
34	0.19	>10	>10
35	0.13	1.3	>10
36	<0.1	4.6	>10
38	<0.1	9.1	>10
39	<0.1	>10	>10
40	<0.1	—	—
41	0.11	5.8	5.1
42	<0.1	>10	>10
43	0.11	3.3	4.7
44	<0.1	>10	9.3
45	0.29	>10	>10
46	<0.1	>10	>10
47	0.19	1.8	1.7
48	<0.1	4.3	3.8
49	<0.1	>10	>10
50	<0.1	>10	>10
51	0.1	>10	>10
52	0.16	>10	>10
53	0.23	4	3.4
54	<0.1	0.85	1.5
55	0.13	>10	>10
56	0.26	>10	>10
57	0.48	>10	>10
58	0.41	>10	>10
59	<0.1	7.1	>10
60	1.9	>10	>10

[0589]

[表2-3]

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
61	<0.1	2.2	3.3
62	<0.1	>10	>10
63	<0.1	>10	>10
64	0.2	8.5	>10
65	<0.1	8.6	9.6
66	<0.1	>10	>10
67	<0.1	>10	>10
68	<0.1	>10	>10
69	<0.1	>10	>10
70	<0.1	>10	>10
71	<0.1	>10	>10
72	<0.1	3.1	>10
73	<0.1	10.0	8.1
74	<0.1	>10	>10
75	<0.1	>10	>10
76	<0.1	>10	>10
77	<0.1	9.9	>10
78	<0.1	>10	>10
79	<0.1	>10	>10
80	<0.1	>10	>10
81	<0.1	>10	>10
82	<0.1	>10	>10
83	<0.1	>10	>10
84	<0.1	>10	>10
85	<0.1	9.1	4.9
86	1.0	>10	>10
87	<0.1	>10	>10
88	<0.1	>10	>10
89	0.1	>10	>10
90	<0.1	>10	>10

[0590]

[表2-4]

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
91	<0.1	>10	>10
92	<0.1	7.9	>10
93	<0.1	>10	>10
94	<0.1	>10	>10
95	<0.1	>10	>10
96	<0.1	>10	>10
97	<0.1	>10	>10
98	<0.1	>10	>10
99	<0.1	>10	>10
100	<0.1	>10	>10
101	<0.1	>10	>10
102	0.2	>10	>10
103	<0.1	>10	>10
104	<0.1	>10	>10
105	<0.1	>10	>10
106	<0.1	>10	>10
107	<0.1	4.3	>10
108	<0.1	>10	>10
109	<0.1	>10	>10
110	<0.1	>10	>10
111	<0.1	>10	>10
112	<0.1	>10	>10
113	<0.1	5.7	>10
114	<0.1	>10	>10
115	<0.1	>10	>10
116	1.8	>10	>10
117	<0.1	7.5	>10
118	0.1	>10	>10
119	<0.1	0.1	>10
120	1.6	>10	>10

[0591]

[表2-5]

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
121	<0.1	>10	>10
122	<0.1	>10	>10
123	<0.1	5.0	>10
124	<0.1	>10	>10
125	<0.1	2.5	>10
126	<0.1	>10	>10
127	0.1	>10	>10
128	<0.1	5.3	>10
129	<0.1	8.2	>10
130	<0.1	>10	>10
131	<0.1	>10	>10
132	<0.1	8.3	>10
133	<0.1	>10	>10
134	<0.1	>10	>10
135	0.1	>10	>10
136	<0.1	>10	>10
137	<0.1	4.2	>10
138	<0.1	>10	>10
139	<0.1	8.2	>10
140	<0.1	>10	>10
141	<0.1	>10	>10
142	0.1	>10	>10
143	<0.1	4.5	>10
144	0.2	>10	>10
145	<0.1	>10	>10
146	<0.1	6.7	>10
147	<0.1	>10	>10
148	<0.1	8.3	>10
149	<0.1	>10	>10
150	<0.1	>10	>10

[0592]

[表2-6]

実施例番号	LSD1 IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-A IC ₅₀ 値 (μ M)	MAO-B IC ₅₀ 値 (μ M)
151	<0.1	>10	>10
152	<0.1	>10	>10
153	<0.1	>10	>10
154	<0.1	>10	>10
155	<0.1	>10	>10
156	<0.1	>10	>10
157	0.1	>10	>10
158	<0.1	>10	>10
159	<0.1	>10	>10
160	<0.1	5.1	>10
161	<0.1	4.1	>10
162	<0.1	2.1	>10
163	0.1	>10	>10
164	0.2	>10	>10
165	<0.1	>10	>10
166	<0.1	>10	>10

[0593] 表2に示されるように、本発明化合物は優れたLSD1阻害活性を有する。また、本発明化合物のMAO-A阻害活性およびMAO-B阻害活性は低く、本発明化合物は選択的なLSD1阻害活性を有する。

[0594] 試験例3

HEL92.1.7急性骨髄性白血病細胞を用いた腫瘍増殖抑制効果試験

6週齢のSCIDマウスの皮下に 5×10^6 cells/100 μ LのHEL92.1.7急性骨髄性白血病細胞を移植し、15から17日後に体重および腫瘍体積による群分けを行った。各群5匹のマウスにVehicle (0.5%メチルセルロース) あるいは化

化合物A、化合物Bまたは化合物Cを経口投与した。投与は1日1回、投与期間中、連続で行った。Vehicle投与群の腫瘍体積変化を100%として化合物投与群の腫瘍体積変化率（T/C %）を算出した。腫瘍体積の測定は、ノギスを用いて腫瘍の長径と短径をそれぞれ測定し、以下の計算式を用いて算出した：（長径）×（短径）×（短径）/2。結果を表3に示す。

化合物A：N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミド塩酸塩

化合物B：N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド二塩酸塩

化合物C：N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド塩酸塩

[0595] [表3]

化合物	T/C (%)	投与量 (mg/kg)	投与期間 (日間)
A	12.54	30 mg/kg	14
B	-8.08	30 mg/kg	7
C	46.42	30 mg/kg	14

[0596] 表3に示されるように、本発明化合物は優れた抗腫瘍増殖活性を有する。

[0597] 製剤例 1

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例1で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
<u>(4) ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>10mg</u>

1カプセル 180mg

上記(1)、(2)および(3)の全量と5mgの(4)を混和した後、顆粒化し、これに残りの(4)を5mg加えて、全体をゼラチンカプセルに

封入する。

[0598] 2. 錠剤

(1) 実施例1で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(4) 微結晶セルロース	30mg
<u>(5) ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5mg</u>
1錠	230mg

上記(1)、(2)および(3)の全量と20mgの(4)および2.5mgの(5)を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの(4)を10mgおよび(5)を2.5mg加えて加圧成型し、錠剤とする。

産業上の利用可能性

[0599] 本発明化合物は、優れたLSD1阻害作用を有し、癌、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン舞踏病の予防または治療剤などの医薬として有用である。

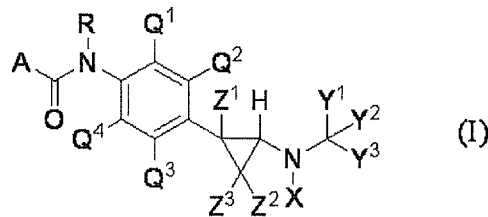
[0600] 本出願は、日本で出願された特願2011-174305を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1]

式

[化1]



〔式中、Aは、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

Rは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

AおよびRは互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；

Q¹、Q²、Q³およびQ⁴は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し；Q¹およびQ²並びにQ³およびQ⁴は、それぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；

Xは、水素原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基、または置換基を有していてもよい飽和環状基を示し；

Y¹、Y²およびY³は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を示し；

XおよびY¹並びにY¹およびY²は、それぞれ互いに結合して、置換基を有していてもよい環を形成してもよく；

Z¹、Z²およびZ³は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す〕

で表される化合物またはその塩。

[請求項2]

Aが、

(1) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、

- (2) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキルC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する4ないし11員複素環基、または
- (6) 置換基を有していてもよいC₁₀₋₁₄環状炭化水素基を示し；
Rが、水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；
AおよびRが互いに結合して、置換基を有していてもよい4ないし10員複素環を形成してもよい請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3]

Q¹が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し、
Q²、Q³およびQ⁴が、いずれも水素原子である
請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4]

Xが、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；
Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₀アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、
- (6) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし7員単環式芳香族複素環基、または
- (7) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテ

口原子を含有する2または3環式芳香族複素環基を示し；

XおよびY¹が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および炭素原子とともに、

置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子を1個含有し、さらに窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の単環式含窒素非芳香族複素環を形成してもよく；

Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

(1) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する5ないし7員の単環式非芳香族複素環、または

(2) 置換基を有していてもよい、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有する7ないし10員の複素架橋環を形成してもよい

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] Z¹、Z²およびZ³が、いずれも水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6] Aが、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ハロゲン原子、フェニル基、イミダゾリル基およびトリアゾリル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (4) C₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (5) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、

- (6) C₁₋₆アルキルスルホニル基、
 - (7) スルファモイル基、
 - (8) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、
 - (9) オキソ基、
 - (10) C₃₋₆シクロアルキル基、
 - (11) ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基、
 - (12) フェノキシ基、
 - (13) フェニルカルボニルアミノ基、
 - (14) ベンジルオキシカルボニルアミノ基、
 - (15) ベンゾイル基、
 - (16) ベンジルアミノ基、
 - (17) ピラゾリル基、
 - (18) C₁₋₆アルキル基およびオキソ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいジヒドロピラゾリル基、
 - (19) オキサゾリル基、
 - (20) 1または2個のC₁₋₆アルキル基を有するチアゾリル基、
 - (21) テトラゾリル基、
 - (22) ピロリル基、
 - (23) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有するピペラジニル基、
 - (24) イミダゾリル基、
 - (25) ピリジル基、
 - (26) ピリミジニル基、
 - (27) 1個のオキソ基を有していてもよいピペリジル基、
 - (28) チェニル基、
 - (29) フリル基、および
 - (30) チアジアゾリル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

フェニル-C₁₋₆アルキル基、
C₃₋₆シクロアルキル基、
テトラヒドロナフチル基、
フェニル基、
ビフェニリル基、
フリル基、
チエニル基、
オキサゾリル基、
イソオキサゾリル基、
チアゾリル基、
ピラゾリル基、
インダゾリル基、
ベンゾフリル基、
ベンゾイミダゾリル基、
ベンゾチアゾリル基、
インドリル基、または
テトラヒドロベンゾアゼピニル基を示し；
Rが、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；
AおよびRが互いに結合して、1または2個のオキシ基を有するジヒ
ドロイソインドール環を形成してもよく；
Q¹が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；
Q²、Q³およびQ⁴が、いずれも水素原子を示し；
Xが、水素原子または1個のC₃₋₆シクロアルキル基で置換されてい
てもよいC₁₋₆アルキル基を示し；
Y¹、Y²およびY³が、それぞれ独立して、
(1) 水素原子、
(2) アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、フェニル基、フェニルオキシ
基およびベンジルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有し

ていてもよいC₁₋₂₀アルキル基、

(3) C₃₋₈シクロアルキル基、

(4) ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃アルキレンジオキシ基およびジ-C₁₋₆アルキルアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基、

(5) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基を有していてもよいピリジル基、

(6) ナフチル基、

(7) ビフェニリル基、

(8) チエニル基、

(9) イミダゾリル基、

(10) チアゾリル基、

(11) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基を有していてもよいピペリジル基、

(12) イミダゾピリジル基、

(13) イミダゾチアゾリル基、

(14) チエノピリジル基、または

(15) 1, 8-ナフチリジニル基を示し；

Y¹およびY²が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とともに、

(1) ハロゲン原子、

(2) ハロゲン原子およびフェニル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) C₃₋₆シクロアルキル基、

(4) オキソ基、

(5) フェニル基、

(6) C₂₋₆アルケニルオキシーカルボニル基、および

(7) C₁₋₆アルキル-カルボニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
C₃₋₈シクロアルカン環、
ピロリジン環、
ピペリジン環、
テトラヒドロピラン環、
2, 3-ジヒドロインデン環、
フルオレン環、
8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環、または
テトラヒドロチオピラン環を形成してもよく；
X および Y¹ が、互いに結合して、これらが隣接する窒素原子および
炭素原子とともに、ピロリジン環を形成してもよく；
Z¹、Z² および Z³ が、いずれも水素原子を示す
請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項7]

A が、
1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換された C₁₋₆アルキル基を 1 ない
し 3 個有していてもよいフェニル基、
ビフェニリル基、または
ピラゾリル基を示し；
R が、水素原子を示し；
A および R が互いに結合して、1 または 2 個のオキシ基を有するジヒ
ドロイソインドール環を形成してもよく；
Q¹ が、水素原子または C₁₋₆アルキル基を示し；
Q²、Q³ および Q⁴ が、いずれも水素原子を示し；
X が、水素原子を示し；
Y¹、Y² および Y³ が、それぞれ独立して、水素原子または C₃₋₈シ
クロアルキル基を示し；
Y¹ および Y² が、互いに結合して、これらが隣接する炭素原子とと
もに、

1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよく；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、いずれも水素原子を示す

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項8] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)ビフェニル-4-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項9] N-(4-{trans-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドまたはその塩。

[請求項10] N-(4-{trans-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項11] 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

[請求項12] 癌の予防または治療剤である請求項 1 1 記載の医薬。

[請求項13] LSD 1 阻害薬である請求項 1 1 記載の医薬。

[請求項14] 統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療剤である請求項 1 1 記載の医薬。

[請求項15] 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療方法。

[請求項16] 統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

[請求項17] 統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病の予防または治療に使用するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項18] 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、LSD 1 阻害方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070267

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

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.
Y A	Claudia Binda et al., Biochemical, Structural, and Biological Evaluation of Tranlycypromine Derivatives as Inhibitors of Histone Demethylases LSD1 and LSD2, 'J. Am. Chem. Soc.', 2010, Vol.132, p.6827-6833	1-7, 11-14, 16, 17 8-10
Y A	WO 2010/084160 A1 (ORYZON GENOMICS S.A.), 29 July 2010 (29.07.2010), entire text & EP 2389362 A1	1-7, 11-14, 16, 17 8-10
Y A	WO 2011/035941 A1 (ORYZON GENOMICS S.A.), 31 March 2011 (31.03.2011), entire text (Family: none)	1-6, 11-14, 16, 17 7-10

 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
11 September, 2012 (11.09.12)Date of mailing of the international search report
25 September, 2012 (25.09.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070267

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 2010/143582 A1 (UNIV NAGOYA), 16 December 2010 (16.12.2010), entire text (Family: none)	1-14, 16, 17
P, Y P, A	WO 2011/131576 A1 (UNIV MILANO), 27 October 2011 (27.10.2011), entire text (Family: none)	1-7, 11-14, 16, 17 8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070267

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

C07C233/80(2006.01) i, A61K31/167(2006.01) i, A61K31/36(2006.01) i,
A61K31/366(2006.01) i, A61K31/381(2006.01) i, A61K31/40(2006.01) i,
A61K31/402(2006.01) i, A61K31/4035(2006.01) i, A61K31/404(2006.01) i,
A61K31/4184(2006.01) i, A61K31/42(2006.01) i, A61K31/421(2006.01) i,
A61K31/426(2006.01) i, A61K31/428(2006.01) i, A61K31/429(2006.01) i,
A61K31/433(2006.01) i, A61K31/4406(2006.01) i, A61K31/4409(2006.01) i,
A61K31/4453(2006.01) i, A61K31/4468(2006.01) i, A61K31/451(2006.01) i,
A61K31/495(2006.01) i, A61K31/55(2006.01) i, A61P35/00(2006.01) i,
A61P35/02(2006.01) i, C07C235/56(2006.01) i, C07C237/40(2006.01) i,
C07C271/22(2006.01) i, C07D207/06(2006.01) i, C07D207/337(2006.01) i,
C07D209/08(2006.01) i, C07D209/42(2006.01) i, C07D209/46(2006.01) i,
C07D209/48(2006.01) i, C07D211/56(2006.01) i, C07D211/58(2006.01) i,
C07D211/76(2006.01) i, C07D213/04(2006.01) i, C07D213/38(2006.01) i,
C07D213/56(2006.01) i, C07D223/16(2006.01) i, C07D231/14(2006.01) i,
C07D231/20(2006.01) i, C07D231/22(2006.01) i, C07D231/56(2006.01) i,
C07D233/61(2006.01) i, C07D233/64(2006.01) i, C07D239/36(2006.01) i,
C07D261/08(2006.01) i, C07D261/10(2006.01) i, C07D263/32(2006.01) i,
C07D263/34(2006.01) i, C07D277/20(2006.01) i, C07D277/28(2006.01) i,
C07D277/30(2006.01) i, C07D277/62(2006.01) i, C07D285/06(2006.01) i,
C07D295/14(2006.01) i, C07D309/14(2006.01) i, C07D317/58(2006.01) i,
C07D333/20(2006.01) i, C07D405/04(2006.01) i, C07D409/04(2006.01) i,
C07D471/04(2006.01) i, C07D495/04(2006.01) i, C07D513/04(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))

C07C233/80, A61K31/167, A61K31/36, A61K31/366, A61K31/381,
A61K31/40, A61K31/402, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/4184,
A61K31/42, A61K31/421, A61K31/426, A61K31/428, A61K31/429,
A61K31/433, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/4453, A61K31/4468,
A61K31/451, A61K31/495, A61K31/55, A61P35/00, A61P35/02,
C07C235/56, C07C237/40, C07C271/22, C07D207/06, C07D207/337,
C07D209/08, C07D209/42, C07D209/46, C07D209/48, C07D211/56,
C07D211/58, C07D211/76, C07D213/04, C07D213/38, C07D213/56,
C07D223/16, C07D231/14, C07D231/20, C07D231/22, C07D231/56,
C07D233/61, C07D233/64, C07D239/36, C07D261/08, C07D261/10,
C07D263/32, C07D263/34, C07D277/20, C07D277/28, C07D277/30,
C07D277/62, C07D285/06, C07D295/14, C07D309/14, C07D317/58,
C07D333/20, C07D405/04, C07D409/04, C07D471/04, C07D495/04,
C07D513/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070267

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

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

1. Claims Nos.: 15, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15 and 18 pertain to methods for treatment of the human body and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (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		
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
Y	Claudia Binda et al., Biochemical, Structural, and Biological Evaluation of Tranylcyproline Derivatives as Inhibitors of Histone Demethylases LSD1 and LSD2, 「J. Am. Chem. Soc.」, 2010, Vol. 132, p. 6827-6833	1-7, 11-14, 16, 17
A		8-10
Y	WO 2010/084160 A1 (ORYZON GENOMICS SA) 2010.07.29, 全文 & EP 2389362 A1	1-7, 11-14, 16, 17
A		8-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	11.09.2012	国際調査報告の発送日 25.09.2012
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 磯部 洋一郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4432

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
Y	WO 2011/035941 A1 (ORYZON GENOMICS SA) 2011.03.31, 全文 (ファミリーなし)	1-6, 11-14, 16, 17
A		7-10
A	WO 2010/143582 A1 (UNIV NAGOYA) 2010.12.16, 全文 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17
P Y	WO 2011/131576 A1 (UNIV MILANO) 2011.10.27, 全文 (ファミリーなし)	1-7, 11-14, 16, 17
P A		8-10

発明の属する分野の分類

C07C233/80(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i,
A61K31/366(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,
A61K31/402(2006.01)i, A61K31/4035(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i,
A61K31/426(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/429(2006.01)i,
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4406(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i,
A61K31/4453(2006.01)i, A61K31/4468(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i,
A61K31/495(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
C07C235/56(2006.01)i, C07C237/40(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i,
C07D207/06(2006.01)i, C07D207/337(2006.01)i, C07D209/08(2006.01)i,
C07D209/42(2006.01)i, C07D209/46(2006.01)i, C07D209/48(2006.01)i,
C07D211/56(2006.01)i, C07D211/58(2006.01)i, C07D211/76(2006.01)i,
C07D213/04(2006.01)i, C07D213/38(2006.01)i, C07D213/56(2006.01)i,
C07D223/16(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i, C07D231/20(2006.01)i,
C07D231/22(2006.01)i, C07D231/56(2006.01)i, C07D233/61(2006.01)i,
C07D233/64(2006.01)i, C07D239/36(2006.01)i, C07D261/08(2006.01)i,
C07D261/10(2006.01)i, C07D263/32(2006.01)i, C07D263/34(2006.01)i,
C07D277/20(2006.01)i, C07D277/28(2006.01)i, C07D277/30(2006.01)i,
C07D277/62(2006.01)i, C07D285/06(2006.01)i, C07D295/14(2006.01)i,
C07D309/14(2006.01)i, C07D317/58(2006.01)i, C07D333/20(2006.01)i,
C07D405/04(2006.01)i, C07D409/04(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D495/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07C233/80, A61K31/167, A61K31/36, A61K31/366, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/402, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/4184, A61K31/42, A61K31/421, A61K31/426, A61K31/428, A61K31/429, A61K31/433, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/4453, A61K31/4468, A61K31/451, A61K31/495, A61K31/55, A61P35/00, A61P35/02, C07C235/56, C07C237/40, C07C271/22, C07D207/06, C07D207/337, C07D209/08, C07D209/42, C07D209/46, C07D209/48, C07D211/56, C07D211/58, C07D211/76, C07D213/04, C07D213/38, C07D213/56, C07D223/16, C07D231/14, C07D231/20, C07D231/22, C07D231/56, C07D233/61, C07D233/64, C07D239/36, C07D261/08, C07D261/10, C07D263/32, C07D263/34, C07D277/20, C07D277/28, C07D277/30, C07D277/62, C07D285/06, C07D295/14, C07D309/14, C07D317/58, C07D333/20, C07D405/04, C07D409/04, C07D471/04, C07D495/04, C07D513/04

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 15, 18 は、この国際調査機関が調査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15及び18は治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査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ため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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