

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 2 月 24 日(24.02.2011)

(10) 国際公開番号
WO 2011/021645 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 451/04 (2006.01)	A61P 9/06 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)	A61P 9/08 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 25/06 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 27/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)	C07D 451/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07D 451/14 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)	

(NAKAJIMA, Tomoko) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). ▲高▼井 健太郎 (TAKAI, Kentaro) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 五十部 穰, 外(ISOBE, Yutaka et al.); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本住友製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

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

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

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/063945

(22) 国際出願日: 2010 年 8 月 18 日(18.08.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-190185 2009 年 8 月 19 日(19.08.2009) JP

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

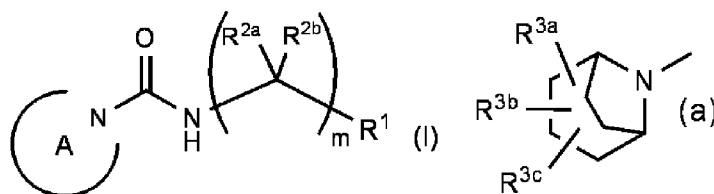
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 曾根 俊彦 (SONE, Toshihiko) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中嶋 友子

[続葉有]

(54) Title: BICYCLIC UREA DERIVATIVE OR PHARMACOLOGICALLY PERMITTED SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 2 環性ウレア誘導体、またはその薬学的に許容される塩



(57) Abstract: Provided is a bicyclic urea derivative that inhibits soluble epoxide hydrolase (sEH), said bicyclic urea derivative represented by formula (I), or a pharmacologically permitted salt thereof. In the formula, R¹ represents a C₃₋₉ cycloalkyl group that may be substituted, a C₆₋₁₀ aryl group that may be substituted, or the like; R^{2a} and R^{2b} each independently represent a hydrogen atom or the like; m is 0, 1, or the like; and ring A is a ring represented by formula (a) or the like (in which R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c} each independently represent a hydrogen atom or the like and may be identical or different, and n is 0 or the like).

(57) 要約: 可溶性エポキシヒドロラーゼ (sEH) を阻害する 2 環性ウレア誘導体、またはその薬学的に許容される塩の提供。式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。〔式中、R¹ は、置換されていてもよい C₃₋₉ シクロアルキル基、置換されていてもよい C₆₋₁₀ アリール基等であり; R^{2a} および R^{2b} は、各々独立して、水素原子等であり; m は、0、1 等であり; 環 A は、下記式 (a) 等 (ここにおいて、R^{3a}、R^{3b} および R^{3c} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子等であり; n は、0 等である。) である。〕



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

2 環性ウレア誘導体、またはその薬学的に許容される塩

技術分野

[0001] 本発明は、可溶性エポキシドヒドロラーゼ (soluble epoxide hydrolase : sEH) を阻害する新規な 2 環性ウレア誘導体、またはその薬学的に許容される塩に関する。より詳しくは、sEH 阻害剤として有効なトロピンウレア誘導体を有効成分とする高血圧を含む循環器系、末梢血管系、内分泌代謝系、呼吸器系ならびに自己免疫疾患系治療剤に関する。

背景技術

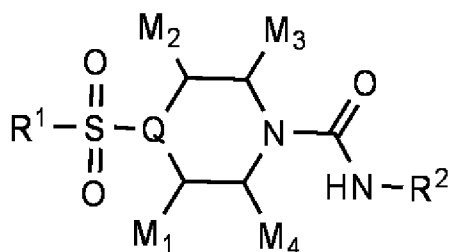
[0002] エポキシドヒドロラーゼ (EH) は、sEH やミクロソームエポキシドヒドロラーゼ (mEH) を含むいくつかのタイプが報告されている (非特許文献 1)。sEH は、全ての臓器 (非特許文献 2) 及び血液中 (リンパ球、単球、赤血球、血小板、血漿等) にも発現しており、血液中では、そのほとんどがリンパ球に存在している (非特許文献 3)。エポキシドヒドロラーゼ (EH) は、生理的に細胞内でアラキドン酸から P450 代謝経路により産生された *cis*-エポキシエイコサトリエン酸 (EETs) を、不活性物質であるジヒドロエイコサトリエン酸 (DHETs) へと変換する反応を担っている (非特許文献 4)。

[0003] sEH 阻害によって増加する EETs は、血管に存在する Ca^{2+} -activated K^{+} -channel を活性化し、血管内皮由来過分極因子 (Endothelium-derived hyperpolarization factor、EDHF) として働くことから、強力な血管拡張物質として知られている (非特許文献 5)。実験的にも、sEH の欠損した動物は、血管の過剰収縮が原因でおこる高血圧の発症を、著明かつ持続的に軽減することが証明されている (非特許文献 6)。また、ヒトの血管を用いた *in vitro* 試験において EETs は、血管拡張作用を示すことが知られている (非特許文献 7)。これらの結果は、sEH が高血圧発症ならびに維持に関与していることを示唆するものであり、sEH 阻害薬は高血圧治療薬として期待される。また 1-adamantyl -3-dodec

yl urea (ADU) 及び 1-adamantan-3-(5-(2-ethylethoxy)ethoxy)pentyl urea (AEPU) 等の sEH 阻害剤は、deoxycorticosterone acetate (DOCA) 及び生理食塩水負荷血管内皮障害モデルの血管内皮機能を改善すること（非特許文献 8）、ならびに腎臓の臓器障害や大動脈弓狭窄による心肥大を著明に改善すること（非特許文献 9、10）が報告されている。従って、EETs は、心肥大、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病、慢性腎症、糖尿病性腎症、閉塞性動脈硬化症、肥満、脂質代謝異常、脂肪肝など循環器系、末梢血管性疾患及び内分泌代謝性疾患に有効性を示すことが期待される。sEH によって産生される DHETs の一部は、成人呼吸促迫症候群の原因物質であることから、sEH 阻害剤は、その死亡率を改善すること（非特許文献 11）が報告されている。これらのことから、sEH 阻害剤は呼吸器疾患の予防または改善効果も期待される。

[0004] 2 環性を有する化合物としては、下記式

[0005] [化1]



[0006] [式中、R¹は、場合により置換基を有してもよいC₁-₆アルキル等を表し、R²は、場合により置換基を有してもよいフェニル等を表し、Qは、N又はCHを表し、M₁及びM₂は、それぞれ独立して、水素原子等を表し、M₃及びM₄は、それぞれ独立して、水素原子等を表すか、或いはM₄は、M₂又はM₃と一緒にあって、-CH₂-若しくは-CH₂-CH₂-を形成するものとする。] で表される 4-スルホニルピペリジン誘導体が知られている（特許文献 1）。該文献には、2 環性を有する化合物がいくつか記載されていてものの、いずれもスルホニル基を構造上の特徴としている点において、本発明と構造が異なる。

[0007] 一方、sEH 阻害剤として、いくつかの化合物が報告されている（特許文献 2～4）。しかしながら、いずれの化合物も本発明と構造が異なる。従って

、2環性ウレアを構造上の特徴とする化合物が、sEH阻害活性を有することはこれまでに一切知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：：国際公開WO2009/038021号 パンフレット
特許文献2：：国際公開WO2007/106705号 パンフレット
特許文献3：：国際公開WO2009/049165号 パンフレット
特許文献4：：国際公開WO2009/070497号 パンフレット

非特許文献

- [0009] 非特許文献1：：Chemico-Biological Interactions. 129, 41-59 (2000)
非特許文献2：：Eur J. Biochemistry. 126, 425-431 (1982)
非特許文献3：：Cancer Research. 44, 3654-3660 (1984)
非特許文献4：：Cardiovascular Drug Reviews. 24, 169-188 (2006)
非特許文献5：：Circulation Res. 78, 415-423 (1996)
非特許文献6：：Am. J. Physiol. Renal Physiol. 24, Epub ahead of print (2009)
非特許文献7：：Am. J. Physiol. 290, H491-H499 (2006)
非特許文献8：：Cell Biochem. Biophys. 47, 87-98 (2007)
非特許文献9：：Am. J. Physiol. Renal Physiol. 24, Epub ahead of print (2009)
非特許文献10：：PNAS. 103, 18733-18738 (2006)
非特許文献11：：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25, 434-438 (2001)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明者は、2環性化合物について鋭意研究した結果、2環性ウレアを構造上の特徴とする化合物群に強いsEH阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、強いsEH阻害活性を有す

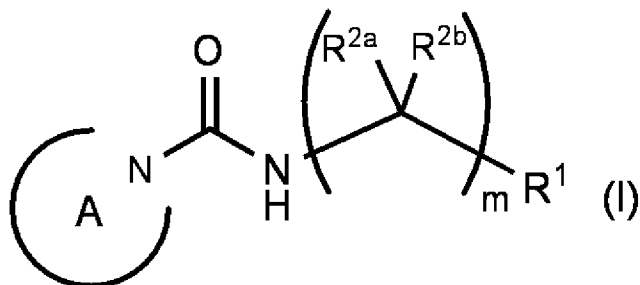
る新規な2環性ウレア誘導体を提供することが課題である。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明を以下に説明する。

項1：式(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0012] [化2]



[0013] [式中、 R^1 は、置換されていてもよい C_{3-9} シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい C_{3-9} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよい複素環- C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよい C_{7-14} アラルキル基、または置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基であり；

R^{2a} および R^{2b} は、

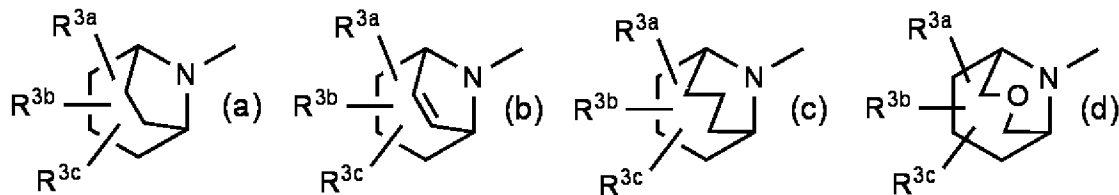
(i) 各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよいアミノ基であるか、あるいは

(ii) 一緒になって C_{3-6} シクロアルキル環、または4員～6員の飽和複素環を形成し(該 C_{3-6} シクロアルキル環および4員～6員の飽和複素環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノで置換されていてもよい。)

m は、0、1、2、3、4、または5であり；

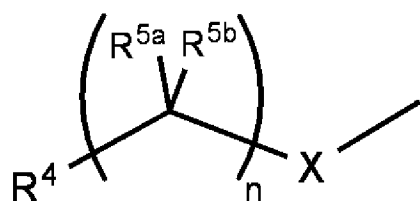
環Aは、下記式 (a) ~ (d)

[0014] [化3]



からなる群から選択されるいずれか一つで表される基（ここにおいて、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されていてもよいアミノカルボニル基、または下記式

[0015] [化4]



で表される基（ここにおいて、 R^4 は、置換されていてもよい C_{3-9} シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよい5員~10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり、

R^{5a} および R^{5b} は、

(i) 各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基であるか、あるいは

(ii) 一緒になって C_{3-6} シクロアルキル環、または4員~6員の飽和複素環を形成し（該 C_{3-6} シクロアルキル環および4員~6員の飽和複素環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノで置換されていてもよい。）

nは、0、1、2、または3であり、

Xは、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、または $-NR^6-$ であり、

R^6 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基である。)である。)である。但し、 R^4 が、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり、Xが、 $-SO_2-$ である化合物、

N-(2-フルオロフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、

3-(3,4-ジクロロフェノキシ)-N-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、

3-フェニル-N-[2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、

N-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、

N-フェニル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキサミド、

3-[5-メチル-6-[(2-メチル-3-ピリジニル)オキシ]-4-ピリミジニル]オキシ-N-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、および

N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミドである化合物、およびその薬学的に許容される塩を除く。]

[0016] 項2: R^1 が、

- (1) 置換されていてもよい C_{3-9} シクロアルキル基、
- (2) 置換されていてもよい複素環基、
- (3) 置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または
- (4) 置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0017] 項3： R^1 における置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、および置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基の置換基が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) C_{1-4} アルキル（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。） 、
- (c) C_{1-4} アルコキシ（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、 C_{1-4} アルコキシ、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。） 、
- (d) C_{1-4} アルキルチオ（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。） 、
- (e) カルボキシ、
- (f) シアノ、
- (g) C_{1-4} アルキルカルボニル、
- (h) C_{1-6} アルキルスルホニル、
- (i) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、
- (j) C_{6-10} アリールスルホニル（該アリールは、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。） 、
- (k) アミノ（該アミノは、
 - C_{1-6} アルキル、
 - C_{1-6} アルキルカルボニル、

C_{3-6} シクロアルキル、

C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、

C_{1-6} アルキルスルホニル、および

C_{3-6} シクロアルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

(l) 4員～7員の環状アミノ、

(m) アミノスルホニル（該アミノは、1～2個の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

(n) 4員～7員の環状アミノスルホニル、

(o) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ（該飽和複素環オキシは、前記(a)～(m)からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

(p) C_{6-10} アリール（該アリールは、前記(a)～(m)からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

(q) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基（該ヘテロアリールオキシは、前記(a)～(m)からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

(r) C_{6-10} アリールオキシ（該アリールオキシは、前記(a)～(m)からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、および

(s) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、前記(a)～(m)、および5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

(t) C_{3-6} シクロアルキル、

(u) C_{3-6} シクロアルキルオキシ、および

(v) C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。]である、項2に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[0018] 項 4 : R¹が、

(1) C₃₋₆シクロアルキル基 (該基は、

(a) 1～2個のフッ素原子、

(b) C₃₋₆シクロアルキル、

(c) C₆₋₁₀アリール (該基は、

ハロゲン原子、

C₁₋₄アルキル (1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。)

、

C₁₋₄アルコキシ (1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。

)、または

C₁₋₄アルキルスルホニルで置換されていてもよい。)、および

(d) C₆₋₁₀アリールオキシ (該基は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。) からなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。)、

(2) C₆₋₁₀アリール基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) 4員～7員の環状アミノ、

(c) C₁₋₄アルキル (該基は、1～3個のフッ素原子、ヒドロキシ、またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。)、

(d) C₁₋₄アルコキシ (該基は、1～3個のフッ素原子、またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。)、

(e) C₁₋₆アルキルスルホニル、

(f) C₃₋₆シクロアルキルスルホニル、

(g) C₆₋₁₀アリールスルホニル (該アリールは、C₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。)、

(h) アミノスルホニル、

(i) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール (該基は、ハ

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

(j) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ、

(k) C_{6-10} アリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

(j) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

(l) C_{3-6} シクロアルキル、および

(m) C_{3-6} シクロアルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。）、

(3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、

(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、または

(4) 複素環基（該環は、

(a) C_{1-4} アルコキシカルボニル、または

(b) C_{6-10} アリールスルホニル（該アリールは、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）置換されていてもよい。）である、項1または項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0019] 項5： R^{2a} および R^{2b} が、各々独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) C_{1-6} アルキル基（該基は、

(a) 1～5個のフッ素原子、または

(b) C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

(5) C_{1-6} アルコキシ基（該基は、

- (a) 1～5個のフッ素原子、または
- (b) C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
- (6) C_{6-10} アリール基（該基は、
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) C_{1-4} アルキル（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、 C_{1-4} アルコキシ、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。）、
 - (c) C_{1-4} アルコキシ（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。）、
 - (d) C_{1-4} アルキルチオ（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。）、
 - (e) カルボキシ、
 - (f) シアノ、
 - (g) C_{1-4} アルキルカルボニル、
 - (h) C_{1-6} アルキルスルホニル、
 - (i) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、
 - (j) アミノ（該アミノは、
 - C_{1-6} アルキル、
 - C_{1-6} アルキルカルボニル、
 - C_{3-6} シクロアルキル、
 - C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、
 - C_{1-6} アルキルスルホニル、および
 - C_{3-6} シクロアルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、
 - (k) 4員～7員の環状アミノ、
 - (l) アミノスルホニル（該アミノは、1～2個の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい。）、および
 - (m) 4員～7員の環状アミノスルホニルからなる群から選択される同種

または異種の 1～2 個の基で置換されていてもよい。）、

(7) アミノ基、

(8) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、または

(9) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基である、項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0020] 項 6 : R^{2a} および R^{2b} が、各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{6-10} アリール基（該基は、1～3 個のハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルコキシで置換されていてもよい。）である、項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0021] 項 7 : R^{2a} および R^{2b} が、共に水素原子である、項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0022] 項 8 : m が、0、1、2、3、または 4 である、項 1～項 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0023] 項 9 : m が、0 である、項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0024] 項 10 : m が、1 または 2 である、項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0025] 項 11 : R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が、各々独立して、同一または異なって、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) C_{1-6} アルキル基（該基は、

(a) 1～3 個のハロゲン原子、

(b) ヒドロキシ、

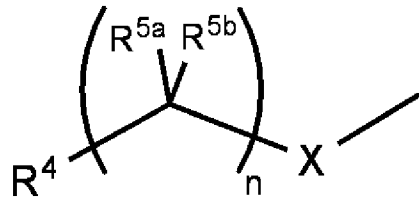
(c) アミノ、または

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

- (5) C_{1-6} アルコキシ基（該基は、
 (a) 1～3個のハロゲン原子、
 (b) ヒドロキシ、
 (c) アミノ、または
 (d) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。））、
- (6) C_{1-4} アルキルカルボニル基（該 C_{1-4} アルキルは、
 (a) 1～3個のハロゲン原子、
 (b) ヒドロキシ、または
 (c) C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。））、
- (7) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルカルボニル基（該 C_{3-6} シクロアルキルは、
 (a) ハロゲン原子、
 (b) ヒドロキシ、または
 (c) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。））、
- (8) アミノカルボニル基（該アミノは、
 (a) C_{1-6} アルキル、および
 (b) C_{3-6} シクロアルキル（該アルキルおよびシクロアルキルは、1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシ、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種また異種の1～2個の基で置換されていてもよい。））、または
- (9) 下記式

[0026]

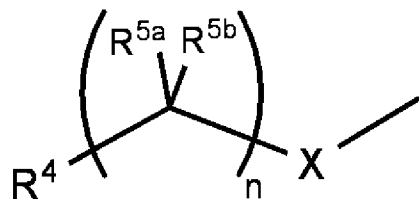
[化5]



で表される基である、項 1 ～ 項 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0027] 項 12 : R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} のいずれか二つが、水素原子であり、残りの一つが下記式

[0028] [化6]



で表される基である、項 11 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0029] 項 13 : R^4 における置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、および置換されていてもよい 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基の置換基が、

(1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-4} アルキル (該基は、

(a) 1～3 個のハロゲン原子、

(b) C_{1-4} アルコキシ、

(c) アミノ (該アミノは、

(i) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、

C_{1-4} アルコキシ、

5 員もしくは 6 員の複素環、

4 員～7 員の環状アミノ、または

- C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい。）、
- (i i) C_{1-4} アルキルカルボニル、
- (i i i) C_{1-6} アルキルスルホニル、
- (i v) C_{3-6} シクロプロピルスルホニル、
- (v) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、
- (v i) C_{3-6} シクロアルキル、
- (v i i) C_{7-14} アラルキル（該アラルキルは、
ハロゲン原子、
シアノ、
 C_{1-4} アルキル、または
 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
- (v i i i) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、および
- (i x) 5員もしくは6員の複素環（該環は、 C_{1-4} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、
- (d) 4員～7員の環状アミノ（該アミノは、
ヒドロキシ、
 C_{1-4} アルキル、
 C_{6-10} アリール、または
 C_{7-14} アラルキルで置換されていてもよい。）、
- (e) アミノカルボニル（該アミノは、前記アミノの置換基である(i)～(i x)からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、
- (f) C_{1-4} アルコキシカルボニル、
- (g) カルボキシ、
- (h) C_{6-10} アリールオキシ、
- (i) C_{7-14} アラルキルオキシ、

- (j) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールオキシ、
- (k) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールC₁₋₄アルコキシ、
- (l) C₆₋₁₀アリーールチオ、
- (m) C₇₋₁₄アラルキルチオ、
- (n) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールチオ、
- (o) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールC₁₋₄アルキルチオ、または
- (p) シアノで置換されていてもよい。）、
- (3) C₃₋₆シクロアルキル（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）、
- (4) C₂₋₆アルケニル（該基は、カルボキシ、またはC₁₋₄アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、
- (5) C₁₋₄アルコキシ（該基は、
 - (a) 1～3個のフッ素原子、
 - (b) アミノ（該アミノは、C₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい。）、
 - (c) 4員～7員の環状アミノ、
 - (d) カルボキシ、または
 - (e) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリーールで置換されていてもよい。）、
- (6) C₃₋₆シクロアルコキシ（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）、
- (7) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）、
- (8) C₁₋₄アルキルチオ（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。）、
- (9) C₆₋₁₀アリーールチオ、

- (10) C_{7-14} アラルキルチオ、
- (11) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ、
- (12) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルチオ、
- (13) カルボキシ、
- (14) シアノ、
- (15) C_{1-4} アルキルカルボニル、
- (16) C_{1-6} アルキルスルホニル、
- (17) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、
- (18) C_{6-10} アリールスルホニル、
- (19) C_{7-14} アラルキルスルホニル、
- (20) 5員～10員単環式もしくは多環式のヘテロアリールスルホニル、
- (21) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキルスルホニル、
- (22) アミノ（該アミノは、
 - (a) C_{1-6} アルキル（該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシ、またはカルボキシで置換されていてもよい。））、
 - (b) C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。））、
 - (c) C_{3-6} シクロアルキル、
 - (d) C_{6-10} アリール、
 - (e) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、
 - (f) C_{6-10} アリールカルボニル、
 - (g) C_{7-14} アラルキルカルボニル、
 - (h) 5員もしくは6員の複素環、
 - (i) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール、
 - (j) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールカルボニル、

(k) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC₁₋₄アルキルカルボニル、

(l) C₁₋₆アルキルスルホニル、

(m) C₃₋₆シクロアルキルスルホニル、

(n) C₆₋₁₀アリールスルホニル、

(o) C₇₋₁₄アラルキルスルホニル、

(p) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールスルホニル、および

(q) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールC₁₋₄アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。)、

(23) 4員～7員の環状アミノ、

(24) アミノカルボニル(該アミノは、前記(22)のアミノと同じ基で置換されていてもよい。)、

(25) アミノスルホニル(該アミノは、前記(22)のアミノと同じ基で置換されていてもよい。)、

(26) 4員～7員の環状アミノスルホニル、

(27) C₆₋₁₀アリール、

(28) C₇₋₁₄アラルキル、

(29) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、

(30) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、

(31) C₆₋₁₀アリールオキシ、

(32) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ、および

(33) C₁₋₄アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基である、項1～項12のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0030] 項 1 4 : R^4 が、

(1) C_{6-10} アリール基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシル、

(c) シアノ、

(d) C_{1-4} アルキル (該基は、

1 ~ 3 個のハロゲン原子、

カルボキシル、

アミノ (該アミノは、

(i) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、

C_{1-4} アルコキシ、

5 員もしくは 6 員の複素環、

4 員 ~ 7 員の環状アミノ、または

C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい。)、

(i i) C_{1-4} アルキルカルボニル、

(i i i) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(i v) C_{3-6} シクロアルキル、

(v) C_{7-14} アラルキル (該アラルキルは、

ハロゲン原子、

シアノ、

C_{1-4} アルキル、または

C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。)、

(v i) 5 員 ~ 10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4}

アルキル、および

(v i i) 5 員もしくは 6 員の複素環 (該環は、 C_{1-4} アルキルスル

ホニルで置換されていてもよい。) からなる群から選択される同種または異

種の 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい。)、

4 員 ~ 7 員の環状アミノ (該アミノは、

ヒドロキシ、
 C_{1-4} アルキル、
 C_{6-10} アリール、または
 C_{7-14} アラルキルで置換されていてもよい。）、
 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、
 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、
 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、
 C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 アミノカルボニル（該アミノは、 C_{1-6} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）、または
 シアノで置換されていてもよい。）、
 (e) C_{2-6} アルケニル（該基は、
 カルボキシル、または
 C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、
 (f) C_{1-4} アルコキシ、
 (g) C_{1-4} アルコキシカルボニル、および
 (h) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールからなる群から
 選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。）、ま
 たは
 (2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、 C_{1-4}
 C_{1-4} アルキル（該基は、カルボキシルで置換されていてもよい。）である、項
 13に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0031] 項15: R^{5a} および R^{5b} が、各々独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (3) C_{1-6} アルキル基（該基は、
 - (a) 1～3個のハロゲン原子、

(b) 水酸基、または

(c) C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい。)、または

(4) C_{1-6} アルコキシ基 (該基は、

(a) 1～3個のハロゲン原子、

(b) 水酸基、または

(c) C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい。)である、項1～項1

3のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0032] 項16: R^{5a} および R^{5b} が、各々独立して、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である、項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0033] 項17: n が、0、または1である、項1～項16のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

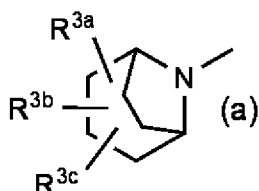
[0034] 項18: n が、0である、項17に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0035] 項19: X が、酸素原子、または硫黄原子である、項1～項18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0036] 項20: X が、酸素原子である、項19に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0037] 項21: 環Aが、下記式(a)

[0038] [化7]

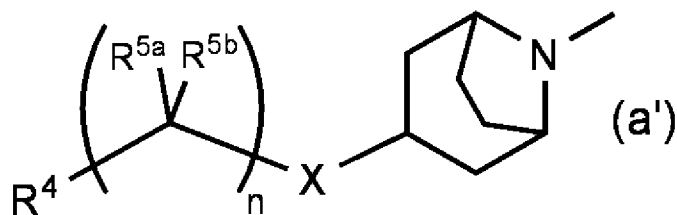


で表される基である、項1～項20のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0039] 項22: 環Aが、下記式(a')

[0040]

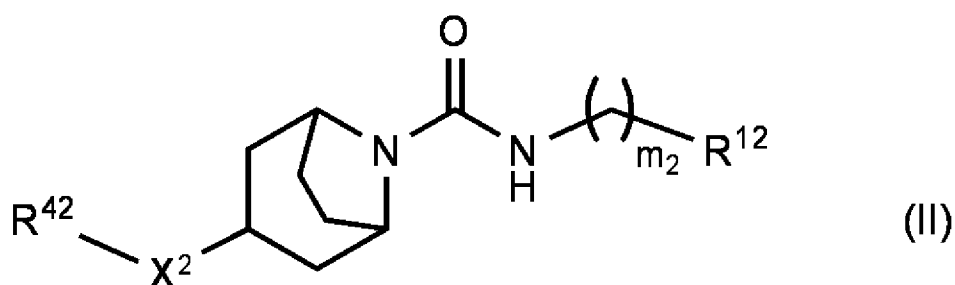
[化8]



で表される基である、項 2 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0041] 項 2 3 : 式 (I I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0042] [化9]



[式中、R¹²は、

(1) C₃₋₆シクロアルキル基 (該基は、

(a) 1~2個のフッ素原子、

(b) C₃₋₆シクロアルキル、

(c) C₆₋₁₀アリール (該基は、

ハロゲン原子、

C₁₋₄アルキル (1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい。)

、

C₁₋₄アルコキシ (1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい。

)、または

C₁₋₄アルキルスルホニルで置換されていてもよい。)、および

(d) C₆₋₁₀アリールオキシ (該基は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。) からなる群から選択される同種または異種の 1~3 個の基で置換されていてもよい。)、

- (2) C_{6-10} アリール基（該基は、
- (a) ハロゲン原子、
 - (b) 4員～7員の環状アミノ、
 - (c) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子、ヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
 - (d) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のフッ素原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
 - (e) C_{1-6} アルキルスルホニル、
 - (f) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、
 - (g) C_{6-10} アリールスルホニル（該アリールは、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
 - (h) アミノスルホニル、
 - (i) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
 - (j) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ、
 - (k) C_{6-10} アリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
 - (j) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
 - (l) C_{3-6} シクロアルキル、および
 - (m) C_{3-6} シクロアルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。）、
- (3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、
- (a) ハロゲン原子、および
 - (b) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、または

(4) 複素環基 (該環は、

(a) C_{1-4} アルコキシカルボニル、または

(b) C_{6-10} アリールスルホニル (該アリールは、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。) 置換されていてもよい。) であり；

m_2 は、0、1、2、または3であり；

$R^{4,2}$ は、

(1) C_{6-10} アリール基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシル、

(c) シアノ、

(d) C_{1-4} アルキル (該基は、

1～3個のハロゲン原子、

カルボキシル、

アミノ、

5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、

C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、

C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、または

C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、

(e) C_{2-6} アルケニル (該基は、

カルボキシル、または

C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、

(f) C_{1-4} アルコキシ (該基は、

1～3個のハロゲン原子、

カルボキシル、または

5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール基で置換されていてもよい

。)、および

(g) C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。)、または

(2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル基（該基は、前記(a)～(g)(1) C_{6-10} アリアル基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシル、

(c) シアノ、

(d) C_{1-4} アルキル（該基は、

1～3個のハロゲン原子、

カルボキシル、

アミノ（該アミノは、

(i) C_{1-6} アルキル（該アルキルは、

C_{1-4} アルコキシ、

5員もしくは6員の複素環、

4員～7員の環状アミノ、または

C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

(ii) C_{1-4} アルキルカルボニル、

(iii) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル、

(v) C_{7-14} アラルキル（該アラルキルは、

ハロゲン原子、

シアノ、

C_{1-4} アルキル、または

C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

(vi) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル C_{1-4} アルキル、および

(vii) 5員もしくは6員の複素環（該環は、 C_{1-4} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

4員～7員の環状アミノ（該アミノは、

ヒドロキシ、
 C_{1-4} アルキル、
 C_{6-10} アリール、または
 C_{7-14} アラルキルで置換されていてもよい。）、
 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、
 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、
 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、
 C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 アミノカルボニル（該アミノは、 C_{1-6} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）、または
 シアノで置換されていてもよい。）、
 (e) C_{2-6} アルケニル（該基は、
 カルボキシル、または
 C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、
 (f) C_{1-4} アルコキシ、
 (g) C_{1-4} アルコキシカルボニル、および
 (h) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。）、
 または
 (2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、 C_{1-4} アルキル（該基は、カルボキシルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。）であり；
 X^2 は、酸素原子、または硫黄原子である。但し、3-（3,4-ジクロロフェノキシ）-N-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミドである化合物、またはその薬学的に許容される塩を除く。
 ）

[0043] 項24： R^{12} が、

- (1) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (2) C_{6-10} アリール基（該基は、
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) 4員～7員の環状アミノ、
 - (c) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。））、
 - (d) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。））、
 - (e) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ、
 - (f) C_{6-10} アリール、および
 - (g) C_{6-10} アリールオキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。））、または
- (3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、項24に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0044] 項25： $R^{4,2}$ が、

- (1) C_{6-10} アリール基（該基は、
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) カルボキシル、
 - (c) シアノ、
 - (d) C_{1-4} アルキル（該基は、
 - 1～3個のハロゲン原子、
 - カルボキシル、
 - アミノ、
 - C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、
 - C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、または
 - C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。））、
 - (e) C_{2-6} アルケニル（該基は、
 - カルボキシル、または

C₁₋₄アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、

(f) C₁₋₄アルコキシ、および

(g) C₁₋₄アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。）、または

(2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、項23または項24に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0045] 項26：項1～項25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0046] 項27：項1～項25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するsEH阻害剤。

[0047] 項28：高血圧症、急性および慢性うっ血性心不全、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患、心肥大、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害、閉塞性動脈硬化症、糖尿病、肥満、脂質代謝異常、脂肪肝、血管障害、およびアテローム性動脈硬化からなる群から選択される疾患の治療及び／又は予防に有用である、項27に記載のsEH阻害剤。

[0048] 項29：高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療及び／又は予防に有用である、項27または項28に記載のsEH阻害剤。

[0049] 項30：項1～項25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療剤。

[0050] 項31：sEH阻害剤の製造のための、項1～項25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

[0051] 項32：治療を必要とする患者に、項1～項25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する、高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療方法。

発明の効果

[0052] 式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩（以下、本発明化合物と称する場合もある。）は、高血圧症の予防及び／又は治療薬として有用である。本発明化合物は、急性および慢性うっ血性心不全の管理にも有益である。また、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患（例えば、糸球体腎炎、IgA腎症、糖尿病性腎症、高血圧性腎症（腎硬化症）、ネフローゼ症候群、腎不全など）、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害（例えば、アルツハイマー病、脳血管性認知症の治療など）、および血管障害（例えば、片頭痛、レイノー病など）の予防及び／又は治療、並びにアテローム性動脈硬化プロセスを最小に抑制するためにも有用である。また、高眼圧に関連した疾患（例えば、緑内障など）の治療に有用である。

発明を実施するための形態

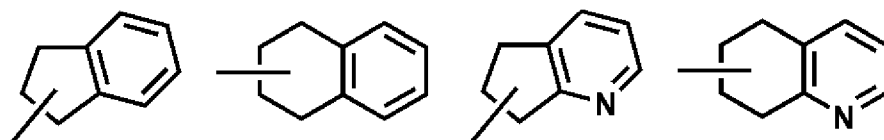
[0053] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C₁₋₆」などと表記する場合もある。具体的には、「C₁₋₆アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキル基と同義である。また、本明細書において、「置換されてもよい」または「置換された」なる用語を特に明示していない置換基については、「非置換」の置換基を意味する。例えば、「C₁₋₆アルキル」とは、「非置換」であることを意味する。

[0054] 本明細書において「基」なる用語は、1価基を意味する。例えば、「アルキル基」は、1価の飽和炭化水素基を意味する。また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。尚、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換基で

ある場合にも該当する。

- [0055] 「ハロゲン原子」は、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。
- [0056] 「 C_{1-6} アルキル基」は、炭素数1～6個を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「 C_{1-4} アルキル基」等が挙げられる。
「 C_{1-6} アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。
- [0057] 「 C_{2-6} アルケニル基」は、炭素数2～6個を有し、二重結合を1個含む直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。
- [0058] 「 C_{2-6} アルキニル基」は、炭素数2～6個を有し、三重結合を1個含む直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。例えば、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。
- [0059] 「 C_{3-9} シクロアルキル基」は、炭素数3～9個を有し、環状の飽和または不飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「 C_{3-6} シクロアルキル基」である。「 C_{3-9} シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキシニル等が挙げられる。
- [0060] 前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」には、「 C_{3-6} シクロアルキル」とフェニルまたは5員もしくは6員の窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって1個以上（例えば1～4個）含有する環と縮環した基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

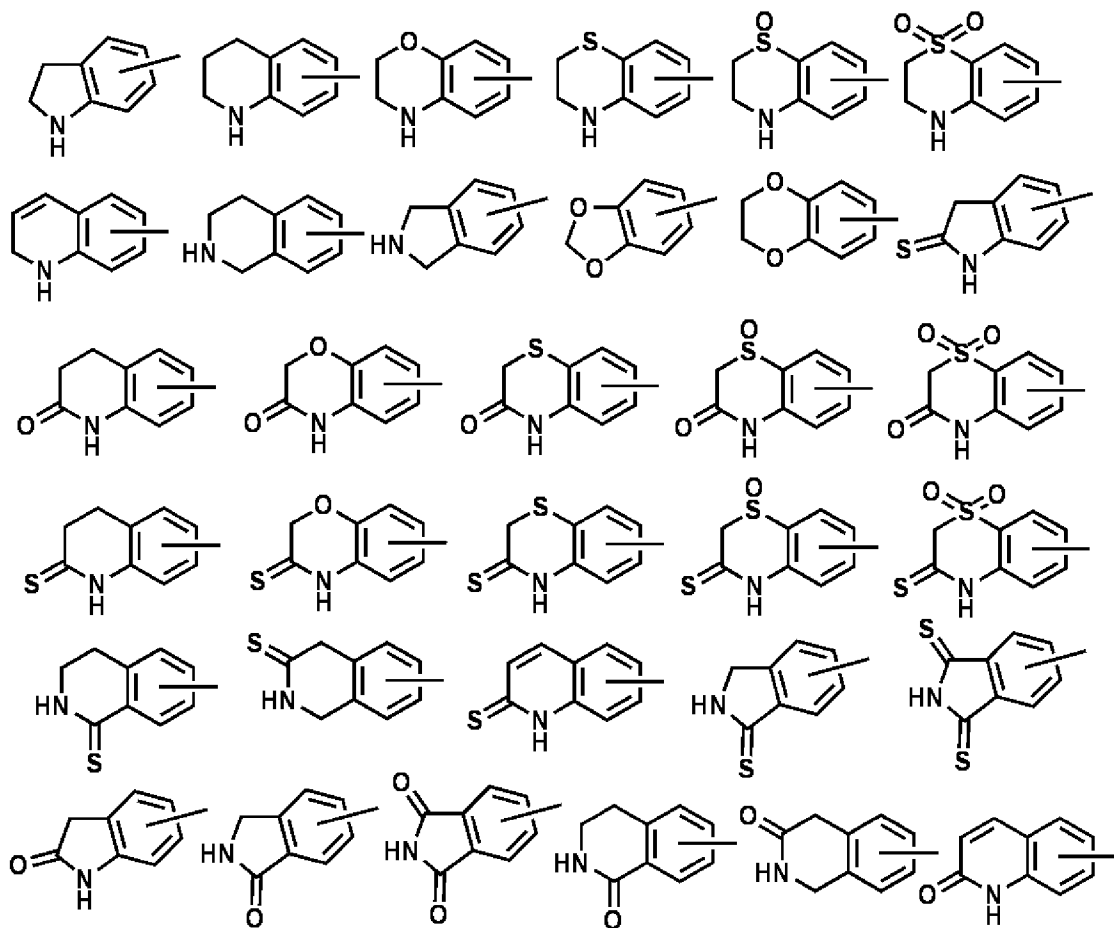
[0061] [化10]



[0062] 「 C_{6-10} アリール基」は、炭素数6～10個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましくは「 C_6 アリール基」（フェニル）等が挙げられる。「 C_{6-10} アリール基」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

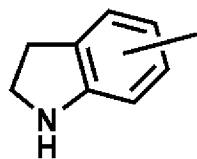
[0063] 前記「 C_{6-10} アリール基」には、「 C_6 アリール」と5員もしくは6員の窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって1個以上（例えば1～4個）含有する環と縮環した基も包含される。該基の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

[0064] [化11]



[0065] 但し、縮環する C_{6-10} アリール基の場合には、芳香環のみが「基」の結合手を有する。例えば、下記式

[0066] [化12]



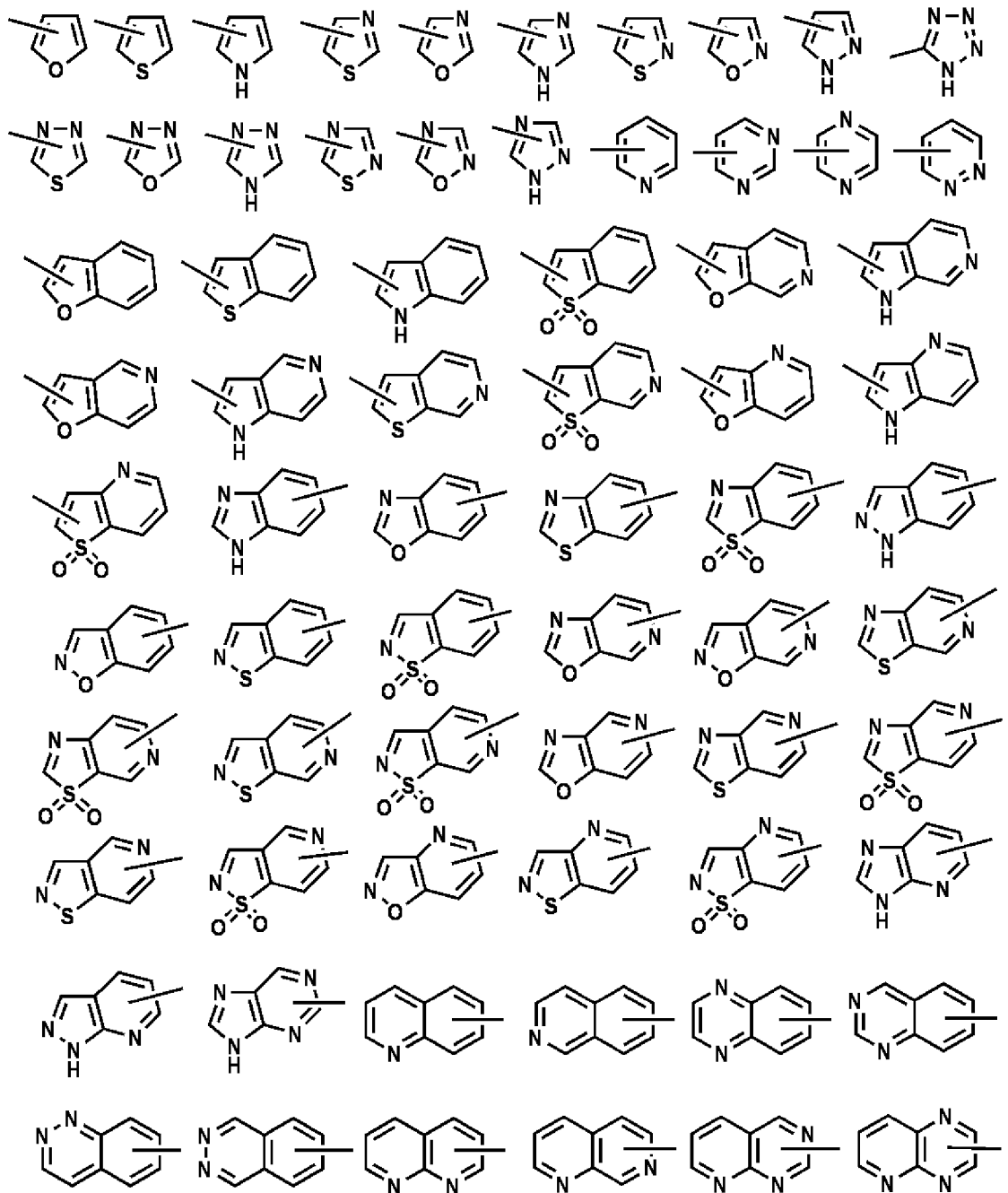
で表される「 C_{6-10} アリール基」の場合には、「基」が4-、5-、6-、または7-位で結合することを意味する。

[0067] 「 C_{7-14} アラルキル基」とは、「 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル基」を意味し、前記「アルキル基」に前記「アリール基」が置換した基を意味する。好ましくは、「 C_{7-10} アラルキル基」（ C_6 アリール C_{1-4} アルキル基）が挙げられる。「 C_{7-14} アラルキル基」の具体例としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる。

[0068] 「ヘテロアリール基」としては、例えば、5員～10員の単環式もしくは多環式の芳香族基等が挙げられ、該基は、窒素原子、硫黄原子または酸素原子から選ばれるヘテロ原子を同じまたは異なって1個以上（例えば1～4個）含有する。「単環式ヘテロアリール基」としては、5員もしくは6員が好ましい。「多環式ヘテロアリール基」としては、2もしくは3環式の基が好ましく、2環式の基がより好ましい。多環式のヘテロアリール基は、前記単環式のヘテロアリール基と芳香族環（ベンゼン、ピリジンなど）または非芳香族環（シクロヘキシルなど）とが縮環したものを含む。「ヘテロアリール基」の具体例としては、例えば、下記式で表される基が挙げられる。

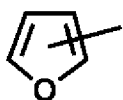
[0069]

[化13]



[0070] 前記式において環を横切る結合手は、「基」が該環における置換可能な位置で結合することを意味する。例えば、下記式

[0071] [化14]

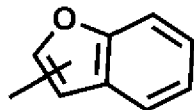


のヘテロアリール基の場合には、2-フリル基、または3-フリル基である

ことを意味する。

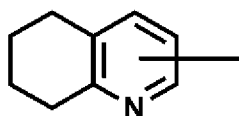
[0072] 更に、「ヘテロアリール基」が多環式の基である場合において、例えば、下記式

[0073] [化15]



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

[0074] [化16]



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

[0075] 「ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基」とは、前記「アルキル基」に前記「ヘテロアリール基」が置換した基を意味する。該ヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示した具体例と同じものが挙げられる。例えば、「ヘテロアリールC₁₋₄アルキル」が挙げられる。具体的には、例えば、2-ピリジルメチルなどが挙げられる。

[0076] 「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される同種または異種の原子を1～3個有する4員～6員の複素環基等が挙げられる。前記窒素原子、酸素原子および硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。該複素環基は、飽和または部分不飽和のいずれであってもよい。具体的には、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジ

ニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。該基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合手となることはない。すなわち、該基には、例えば、ピロリジノ基などの概念は包含されない。

[0077] 前記「複素環基」は、6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環と縮合環を形成してもよい。例えば、前掲の5員もしくは6員の「複素環基」と6員の芳香族炭化水素または6員の不飽和ヘテロ環が縮合した二環式の11もしくは12員の「複素環」が挙げられる。6員の芳香族炭化水素としては、ベンゼンなどが挙げられる。6員の不飽和ヘテロ環としては、ピリジン、ピリミジンまたはピリダジン等が挙げられる。具体的には、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリニル、インダゾリル、ピロロリジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニルまたはテトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。

[0078] 「複素環-C₁₋₄アルキル基」とは、前記「アルキル基」に前記「複素環基」が置換した基を意味する。該複素環部分としては、前記の複素環基として例示した具体例と同じものが挙げられる。

[0079] 「C₁₋₆アルコキシ基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルコキシ基」等が挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

[0080] 「C₁₋₆アルキルチオ基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルチオ基」等が挙げられる。「C₁₋₆アルキルチオ基」の具体例としては、例えば、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、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。

[0081] 「 C_{3-6} シクロアルキルチオ基」の「 C_{3-6} シクロアルキル」部分は、前記「 C_{3-6} シクロアルキル」と同義である。「 C_{3-6} シクロアルキルチオ基」の具体例としては、例えば、シクロプロピルチオ等が挙げられる。

[0082] 「 C_{6-10} アリールチオ基」の「 C_{6-10} アリール」部分は、前記「 C_{6-10} アリール」と同義である。「 C_{6-10} アリールチオ基」の具体的としては、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

[0083] 「 C_{7-14} アラルキルチオ基」の「 C_{7-14} アラルキル」部分は、前記「 C_{7-14} アラルキル」と同義である。「 C_{7-14} アラルキルチオ基」の具体的としては、例えば、ベンジルチオ等が挙げられる。

[0084] 「ヘテロアリールチオ基」の「ヘテロアリール」部分は、前記「ヘテロアリール基」と同義である。具体例としては、ピリジルチオなどが挙げられる。

[0085] 「ヘテロアリール C_{1-4} アルキルチオ基」の「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル」部分は、前記「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」と同義である。具体例としては、ピリジルメチルチオなどが挙げられる。

[0086] 「複素環チオ基」の「複素環」部分は、前記「複素環基」と同義である。具体例としては、4-ピラニルチオなどが挙げられる。

[0087] 「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」の「 C_{1-6} アルキル」部分は、前記「 C_{1-6} アルキル」と同義である。好ましくは、「 C_{1-4} アルキルスルフィニル基」等が挙げられる。「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。

[0088] 「 C_{3-6} シクロアルキルスルフィニル基」の「 C_{3-6} シクロアルキル」部分

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

[0089] 「 C_{6-10} アリールスルフィニル基」の「 C_{6-10} アリール」部分は、前記「 C_{6-10} アリール」と同義である。具体例としては、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

[0090] 「 C_{7-14} アラルキルスルフィニル基」の「 C_{7-14} アラルキル」部分は、前記「 C_{7-14} アラルキル」と同義である。具体例としては、例えば、ベンジルスルフィニル等が挙げられる。

[0091] 「ヘテロアリール C_{1-4} アルキルスルフィニル基」の「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル」部分は、前記「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」と同義である。具体例としては、ピリジルメチルスルフィニルなどが挙げられる。

[0092] 「複素環スルフィニル基」の「複素環」部分は、前記「複素環基」と同義である。具体例としては、4-ピラニルスルフィニルなどが挙げられる。

[0093] 「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」の「 C_{1-6} アルキル」部分は、前記「 C_{1-6} アルキル」と同義である。好ましくは、「 C_{1-4} アルキルスルホニル基」等が挙げられる。「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0094] 「 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基」の「 C_{3-6} シクロアルキル」部分は、前記「 C_{3-6} シクロアルキル」と同義である。具体例としては、例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0095] 「 C_{6-10} アリールスルホニル基」の「 C_{6-10} アリール」部分は、前記「 C_{6-10} アリール」と同義である。具体例としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0096] 「 C_{7-14} アラルキルスルホニル基」の「 C_{7-14} アラルキル」部分は、前記

「C₇₋₁₄アラルキル」と同義である。具体例としては、例えば、ベンジルスルホニル等が挙げられる。

[0097] 「ヘテロアリールスルホニル基」の「ヘテロアリール」部分は、前記「ヘテロアリール基」と同義である。具体例としては、ピリジルスルホニルなどが挙げられる。

[0098] 「ヘテロアリールC₁₋₄アルキルスルホニル基」の「ヘテロアリールC₁₋₄アルキル」部分は、前記「ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基」と同義である。具体例としては、ピリジルメチルスルホニルなどが挙げられる。

[0099] 「複素環スルホニル基」の「複素環」部分は、前記「複素環基」と同義である。具体例としては、4-ピラニルスルホニルなどが挙げられる。

[0100] 「C₃₋₆シクロアルコキシ基」の「C₃₋₆シクロアルキル」部分は、前記「C₃₋₆シクロアルキル」と同義である。具体例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0101] 「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の「C₆₋₁₀アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀アリール」と同義である。「C₆アリールオキシ」（フェニルオキシ）が好ましい。「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の具体的としては、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

[0102] 「C₇₋₁₄アラルキルオキシ基」（C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキルオキシ基）の「C₇₋₁₄アラルキル」部分は、前記「C₇₋₁₄アラルキル」と同義である。好ましくは、「C₇₋₁₀アラルキルオキシ基」（「フェニルC₁₋₄アルキル基」）などが挙げられる。「C₇₋₁₄アラルキルオキシ基」の具体例としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

[0103] 「ヘテロアリールオキシ基」としては、前記「アラルキルオキシ基」の「アラルキル」部分が「ヘテロアリール」に置き換わった基を意味する。例えば、「5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基」等が挙げられる。好ましくは、「5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールオキシ

基」である。

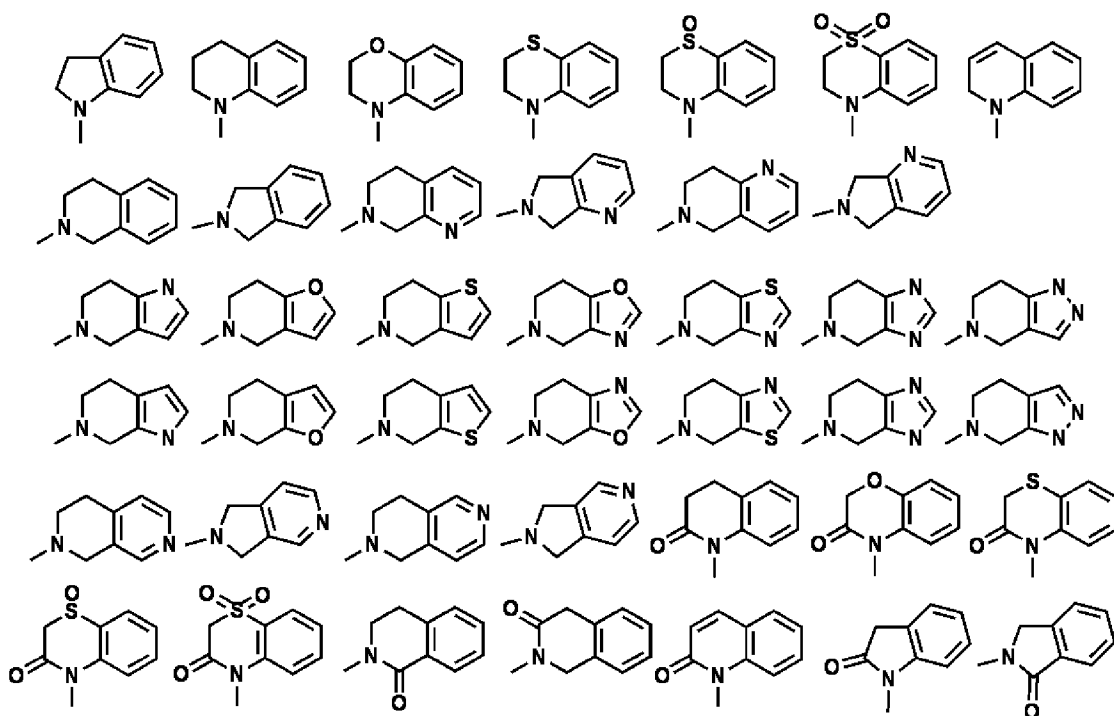
- [0104] 「ヘテロアリール C_{1-4} アルキルオキシ基」の「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル」部分は、前記「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」と同義である。具体例としては、ピリジルメチルオキシなどが挙げられる。
- [0105] 「複素環オキシ基」の「複素環」部分は、前記「複素環基」と同義である。具体例としては、4-ピラニルオキシなどが挙げられる。
- [0106] 「 C_{1-4} アルコキシカルボニル基」は、前記「 C_{1-4} アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。
- [0107] 「 C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル基」は、前記「 C_{3-6} シクロアルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、 C_{3-6} シクロアルコキシ部分としては、前記の C_{3-6} シクロアルコキシ基として例示したものが挙げられる。
- [0108] 「 C_{6-10} アリールオキシカルボニル基」は、前記「 C_{6-10} アリールオキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、 C_{6-10} アリールオキシ部分として、前記の C_{6-10} アリールオキシ基として例示したものが挙げられる。
- [0109] 「 C_{1-4} アルキルカルボニル基」は、前記「 C_{1-4} アルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等が挙げられる。
- [0110] 「 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基」は、前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味する。具体例としては、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。
- [0111] 「 C_{6-10} アリールカルボニル基」の「 C_{6-10} アリール」部分は、前記「 C_{6-10} アリール」と同義である。具体例としては、フェニルカルボニルなどが挙げられる。

- [0112] 「 C_{7-14} アラルキルカルボニル基」の「 C_{7-14} アラルキル」部分は、前記「 C_{7-14} アラルキル」と同義である。具体例としては、ベンジルカルボニルなどが挙げられる。
- [0113] 「ヘテロアリールカルボニル基」の「ヘテロアリール」部分は、前記「ヘテロアリール基」と同義である。具体例としては、ピリジルカルボニルなどが挙げられる。
- [0114] 「ヘテロアリール C_{1-4} アルキルカルボニル基」の「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル」部分は、前記「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」と同義である。具体例としては、ピリジルメチルカルボニルなどが挙げられる。
- [0115] 「複素環カルボニル基」の「複素環」部分は、前記「複素環基」と同義である。具体例としては、4-ピラニルカルボニルなどが挙げられる。
- [0116] 「 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基」の「 C_{1-4} アルキル」部分は、前記「 C_{1-4} アルキル基」と同義である。具体例としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシなどが挙げられる。
- [0117] 「 C_{5-6} シクロアルケニル基」の具体例としては、シクロペンテニル等が挙げられる。
- [0118] 「 C_{5-6} シクロアルケニルオキシ基」の「 C_{5-6} シクロアルケニル」部分は、前記「 C_{5-6} シクロアルケニル」と同義である。
- [0119] 「 C_{5-6} シクロアルケニルオキシカルボニル基」「 C_{5-6} シクロアルケニル」部分は、前記「 C_{5-6} シクロアルケニル」と同義である。
- [0120] 「4員～7員の環状アミノ基」は、4員～7員からなる環状のアミノ基を意味する。該環の窒素原子が直接「基」の結合手となる基を意味する。好ましくは、5員～7員であり、更に好ましくは5員もしくは6員である。具体例としては、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノオキシド、チオモルホリノジオキシド、ピペラジノ、2-ピロリドン-1-イル等が挙げられる。該環は、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい C_6 アリールな

どで置換されてもよい。尚、該基には、部分不飽和を含む環である環状アミノ基も含まれる。

[0121] 「4員～7員の環状アミノ基」は、6員の芳香族炭化水素と5員もしくは6員の複素環と縮合環を形成してもよい。具体例としては、下記で表される「基」等が挙げられる。

[0122] [化17]



[0123] 「置換されてもよいC₁₋₆アルキル基」の置換基としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシル基、
- (4) シアノ基、
- (5) ホルミル基、
- (6) オキシ基、
- (7) 置換されていてもよいアミノ基、
- (8) 置換されていてもよいアミノカルボニル基、
- (9) 置換されていてもよいアミノスルホニル基、

- (10) C_{1-4} アルコキシ基、
- (11) C_{1-4} アルキルカルボニル基、
- (12) C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、
- (13) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
- (14) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (15) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (16) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (17) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (18) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (19) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、
- (20) C_{3-6} シクロアルキルチオ基、
- (21) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、
- (22) C_{3-6} シクロアルキルスルフィニル基、
- (23) 複素環基、
- (24) 複素環オキシ基、
- (25) 複素環スルホニル基、
- (26) 複素環カルボニル基、
- (27) 複素環チオ基、
- (28) 複素環スルフィニル基、
- (29) C_{6-10} アリール基、
- (30) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、
- (31) C_{6-10} アリールカルボニル基、
- (32) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールカルボニル基、
- (33) C_{6-10} アリールオキシ基、
- (34) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、
- (35) C_{6-10} アリールチオ基、
- (36) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ基、

- (37) C_{6-10} アリールスルホニル基、
- (38) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルホニル基、
- (39) C_{6-10} アリールスルフィニル基、
- (40) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルフィニル基、
- (41) C_{7-14} アラルキル基、
- (42) C_{7-14} アラルキルオキシ基、
- (43) C_{7-14} アラルキルカルボニル基、
- (44) C_{7-14} アラルキルチオ基、
- (45) C_{7-14} アラルキルスルフィニル基、
- (46) C_{7-14} アラルキルスルホニル基、
- (47) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、
- (48) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルオキシ基、
- (49) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルカルボニル基、
- (50) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルチオ基、
- (51) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルスルフィニル基、または
- (52) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルスルホニル基等が挙げられる。

[0124] 「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、「置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基」、「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」、および「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基」、の置換基は、前記(1)～(52)から選ばれる基等が挙げられる。

[0125] 「置換されていてもよい C_{3-9} シクロアルキル基」、「置換されていてもよい C_{3-9} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環- C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{6-10} アリール基」、「置換されていてもよい C_{7-14} アラルキル基」、「5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基」、および「5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」の置換基としては、例えば、

- (a 1) ハロゲン原子、
- (a 2) 水酸基、
- (a 3) カルボキシ基、
- (a 4) シアノ基、
- (a 5) ニトロ基、
- (a 6) ホルミル基、
- (a 7) 置換されていてもよいアミノ基、
- (a 8) 置換されていてもよいアミノカルボニル基、
- (a 9) 置換されていてもよいアミノスルホニル基、
- (a 10) 置換されていてもよいアミノチオカルボニル基、
- (a 11) C_{1-4} アルキル基、
- (a 12) C_{2-6} アルケニル基、
- (a 13) C_{2-6} アルキニル基、
- (a 13) C_{1-4} アルコキシ基、
- (a 14) C_{1-4} アルキルカルボニル基、
- (a 15) C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、
- (a 16) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
- (a 17) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (a 18) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (a 19) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (a 20) C_{3-6} シクロアルキル基、

- (a 2 1) C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、
- (a 2 2) C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、
- (a 2 3) C₃₋₆シクロアルキルチオ基、
- (a 2 4) C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、
- (a 2 5) C₃₋₆シクロアルキルスルフィニル基、
- (a 2 6) 複素環基、
- (a 2 7) 複素環オキシ基、
- (a 2 8) 複素環スルホニル基、
- (a 2 9) 複素環カルボニル基、
- (a 3 0) 複素環チオ基、
- (a 3 1) 複素環スルフィニル基、
- (a 3 2) C₆₋₁₀アリール基、
- (a 3 3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、
- (a 3 4) C₆₋₁₀アリールカルボニル基、
- (a 3 5) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールカルボニル基、
- (a 3 6) C₆₋₁₀アリールオキシ基、
- (a 3 7) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、
- (a 3 8) C₆₋₁₀アリールチオ基、
- (a 3 9) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ基、
- (a 4 0) C₆₋₁₀アリールスルホニル基、
- (a 4 1) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルホニル基、
- (a 4 2) C₆₋₁₀アリールスルフィニル基、
- (a 4 3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルフィニル基、
- (a 4 4) C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基、
- (a 4 5) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシカル

ボニル基等が挙げられる。

- [0126] 前記 (a 1 1) ~ (a 1 9) の基は、例えば、
- (b 1) ハロゲン原子、
 - (b 2) 水酸基、
 - (b 3) カルボキシ基、
 - (b 4) ホルミル基、
 - (b 5) オキソ基、
 - (b 6) シアノ基、
 - (b 7) 置換されていてもよいアミノ基、
 - (b 8) 置換されていてもよいアミノカルボニル基、
 - (b 9) 置換されていてもよいアミノスルホニル基、
 - (b 10) C_{1-4} アルコキシ基、
 - (b 12) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
 - (b 13) C_{1-6} アルキルチオ基、
 - (b 14) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 - (b 15) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 - (b 16) C_{3-6} シクロアルキル基、
 - (b 17) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
 - (b 18) C_{3-6} シクロアルキルチオ基、
 - (b 19) C_{3-6} シクロアルキルスルフィニル基、
 - (b 20) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、
 - (b 21) 複素環基、
 - (b 22) 複素環オキシ基、
 - (b 23) 複素環チオ基、
 - (b 24) 複素環スルフィニル基、
 - (b 25) 複素環スルホニル基、
 - (b 26) C_{6-10} アリール基、
 - (b 27) C_{6-10} アリールオキシ基、

- (b 2 8) C_{6-10} アリールチオ基、
- (b 2 9) C_{6-10} アリールスルホニル基、
- (b 3 0) C_{6-10} アリールスルフィニル基、
- (b 3 1) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、
- (b 3 2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、
- (b 3 3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ基、
- (b 3 4) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルホニル基、および
- (b 3 5) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルフィニル基からなる群から選択される同種または異種の1～5個の置換基で置換されていてもよい。

[0127] 前記 (a 2 0) ～ (a 3 1) の基は、例えば、

- (b 1) ハロゲン原子、
- (b 2) 水酸基、
- (b 3) カルボキシ基、
- (b 4) ホルミル基、
- (b 5) オキソ基、
- (b 1 0) C_{1-4} アルコキシ基、
- (b 1 2) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
- (b 1 3) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (b 1 4) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (b 1 5) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (b 1 6) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (b 1 7) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (b 2 1) 複素環基、
- (b 2 2) 複素環オキシ基、
- (b 2 6) C_{6-10} アリール基、
- (b 2 7) C_{6-10} アリールオキシ基、

(b 2 8) C_{6-10} アリールチオ基、
(b 2 9) C_{6-10} アリールスルホニル基、
(b 3 1) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、
(b 3 2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、
(b 3 3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ基、
(b 3 4) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルホニル基、アミノ基、アミノカルボニル基、およびアミノスルホニル基（アミノ、アミノカルボニルおよびアミノスルホニルにおけるアミノは、同種または異種の1～2の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～5個の置換基で置換されていてもよい。

[0128] 前記 (a 3 2) ～ (a 4 5) の基は、例えば、

(b 1) ハロゲン原子、
(b 2) 水酸基、
(b 3) カルボキシル基、
(b 4) ホルミル基、
(b 6) シアノ基、
(b 1 0) C_{1-4} アルコキシ基、
(b 1 2) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
(b 1 3) C_{1-6} アルキルチオ基、
(b 1 4) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
(b 1 5) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
(b 1 6) C_{3-6} シクロアルキル基、
(b 2 1) 複素環基、
(b 2 2) 複素環オキシ基、
(b 2 6) C_{6-10} アリール基、
(b 2 7) C_{6-10} アリールオキシ基、
(b 2 8) C_{6-10} アリールチオ基、
(b 2 9) C_{6-10} アリールスルホニル基、

(b 3 1) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル基、
(b 3 2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアルオキシ基、
(b 3 3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアルチオ基、
(b 3 4) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアルスルホニル基、
C₁₋₄アルキル基、ニトロ基、アミノ基、アミノカルボニル基、およびアミノスルホニル基（アミノ、アミノカルボニルおよびアミノスルホニルにおけるアミノは、同種または異種の1～2のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～5個の置換基で置換されていてもよい。

[0129] 前記 (a 1 1) ～ (a 1 9) の基に置換する (b 1 0) ～ (b 1 5) の基は、更に、

- (c 1) ハロゲン原子、
- (c 2) 水酸基、
- (c 3) カルボキシル基、
- (c 4) ホルミル基、
- (c 5) オキソ基、
- (c 6) シアノ基、
- (c 7) 置換されていてもよいアミノ基、
- (c 8) 置換されていてもよいアミノカルボニル基、
- (c 9) 置換されていてもよいアミノスルホニル基、
- (c 1 0) C₃₋₆シクロアルキル基、
- (c 1 1) C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、
- (c 1 2) C₃₋₆シクロアルキルチオ基、
- (c 1 3) C₃₋₆シクロアルキルスルフィニル基、
- (c 1 4) C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、
- (c 1 5) C₅₋₆シクロアルケニル基、
- (c 1 6) C₅₋₆シクロアルケニルオキシ基、
- (c 1 7) 複素環基、

- (c 18) 複素環オキシ基、
- (c 19) 複素環チオ基、
- (c 20) 複素環スルフィニル基、
- (c 21) 複素環スルホニル基、
- (c 22) C₆₋₁₀アリール基、
- (c 23) C₆₋₁₀アリールオキシ基、
- (c 24) C₆₋₁₀アリールチオ基、
- (c 25) C₆₋₁₀アリールスルホニル基、
- (c 26) C₆₋₁₀アリールスルフィニル基、
- (c 27) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、
- (c 28) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基、
- (c 29) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ基、
- (c 30) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルホニル基、または
- (c 31) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルフィニル基等で置換されていてもよい（ここにおいて、(c 10)～(c 31)の基は、更に、
- (d 1) ハロゲン原子、
- (d 2) 水酸基、
- (d 3) カルボキシル基、
- (d 4) ホルミル基、
- (d 5) シアノ基、
- (d 6) C₁₋₄アルキル基（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）
- 、
- (d 7) C₂₋₆アルケニル基（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）
- 、
- (d 8) C₁₋₄アルコキシ基（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）
- 、

(d 9) C_{1-4} アルキルカルボニル基、
(d 10) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
(d 11) C_{1-6} アルキルスルホニル基（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）
(d 12) 置換されていてもよいアミノ基、
(d 13) 置換されていてもよいアミノカルボニル基、または
(d 14) 置換されていてもよいアミノスルホニル基等で置換されていてもよい。）。

[0130] 前記 (a 11) ~ (a 19) の基に置換する (b 16) ~ (b 34) の基は、更に、
前記 (d 1) ~ (d 14) からなる群から選択される基で置換されていてもよい。

[0131] 前記 (a 20) ~ (a 45) の基に置換する (b 10) ~ (b 34)、 C_{1-4} アルキル基、アミノ基、アミノカルボニル基およびアミノスルホニル基は、更に、
(c 1) ハロゲン原子、
(c 2) 水酸基、
(c 3) カルボキシル基、
 C_{1-4} アルキル基、
 C_{1-4} アルコキシ基、
 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
 C_{1-6} アルキルスルホニル基、
アミノ基、
アミノカルボニル基、および
アミノスルホニル基（アミノ、アミノカルボニルおよびアミノスルホニルにおけるアミノは、同種または異種の 1 ~ 2 の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される基等で置換されていてもよい。

[0132] 「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基、モノーもしくはジー置

換されたアミノ基、または置換されていてもよい4員～7員の環状アミノ基を意味する。

[0133] 「モノーもしくはジー置換されたアミノ基」の置換基としては、例えば、

- (e 1) C_{1-6} アルキル基、
- (e 2) C_{1-4} アルキルカルボニル基、
- (e 3) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
- (e 4) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (e 5) C_{2-6} アルケニル基、
- (e 6) C_{6-10} アリール基、
- (e 7) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール基、
- (e 8) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (e 9) 複素環基、
- (e 10) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、
- (e 11) C_{6-10} アリールカルボニル、
- (e 12) C_{7-14} アラルキルカルボニル、
- (e 13) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールカルボニル、
- (e 14) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキルカルボニル、
- (e 15) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、
- (e 16) C_{6-10} アリールスルホニル、
- (e 17) C_{7-14} アラルキルスルホニル、
- (e 18) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールスルホニル、および
- (e 19) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基等が挙げられる。

[0134] 前記(e 1)～(e 5)の基は、更に、

- (f 1) ハロゲン原子、
- (f 2) 水酸基、
- (f 3) カルボキシ基、
- (f 4) オキシ基、
- (f 5) C_{1-4} アルコキシ基、
- (f 6) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、
- (f 7) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (f 8) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (f 9) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (f 10) アミノ基（該アミノは、同種または異種の 1～2 の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。） 、
- (f 11) アミノカルボニル基（該アミノは、同種または異種の 1～2 の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。） 、
- (f 12) C_{3-6} シクロアルキル基、
- (f 13) C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、
- (f 14) C_{3-6} シクロアルキルオキシカルボニル基、
- (f 15) C_{3-6} シクロアルキルチオ基、
- (f 16) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、
- (f 17) C_{5-6} シクロアルケニル基、
- (f 18) C_{5-6} シクロアルケニルオキシ基、
- (f 19) C_{5-6} シクロアルケニルオキシカルボニル基、
- (f 20) 複素環基、
- (f 21) 複素環オキシ基、
- (f 22) 複素環チオ基、
- (f 23) 複素環スルホニル基、
- (f 24) C_{6-10} アリール基、
- (f 25) C_{6-10} アリールオキシ基、
- (f 26) C_{6-10} アリールチオ基、

- (f 27) C_{6-10} アリールスルホニル基、
(f 28) 4～7員の環状アミノ基、
(f 29) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、
(f 30) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルホニル基、または
(f 31) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル基等で置換されていてもよい（ここにおいて、(f 12)～(f 31)の基は、更に
(g 1) ハロゲン原子、
(g 2) ヒドロキシ、
(g 3) カルボキシル、
(g 4) C_{1-4} アルキル（該アルキルは、カルボキシで置換されていてもよい。））、
(g 5) C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは、カルボキシで置換されていてもよい。））、
(g 6) アミノ（該アミノは、同種または異種の1～2の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。））、
(g 7) アミノカルボニル（該アミノは、同種または異種の1～2の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。））、
(g 8) アミノスルホニル（該アミノは、同種または異種の1～2の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。））、
(g 9) C_{1-6} アルキルスルホニル、または
(g 10) シアノ等で置換されていてもよい。）。

[0135] 前記(e 6)～(e 19)の基は、更に、(f 1) ハロゲン原子、(f 2) 水酸基、(f 3) カルボキシル基、(f 5) C_{1-4} アルコキシ基、(f 9) C_{1-6} アルキルスルホニル基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、アミノカルボニル基、またはアミノスルホニル基（該アミノ、アミノカルボニルおよびアミノスルホニルは、同種または異種の1～2の C_{1-6} アルキルで置換

されていてもよい。)等で置換されていてもよい。

[0136] 前記 (e 6) ~ (e 19) の基に置換基において、(f 5) C_{1-4} アルコキシ基、(f 9) C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキル基、(f 10) アミノカルボニル基、または (f 11) アミノスルホニル基は、更に、(g 1)、(g 2)、(g 3)、(g 4)、(g 6)、(g 7) または C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい。

[0137] 「置換されていてもよい4員~7員の環状アミノ基」の置換基としては、例えば、

(h 1) ハロゲン原子、

(h 2) 水酸基、

(h 3) カルボキシル基、

(h 4) C_{1-4} アルキル基、

(h 5) C_{1-4} アルキルカルボニル基、

(h 6) C_{1-4} アルキルスルホニル

(h 7) C_{1-4} アルコキシ基、

(h 8) C_{1-4} アルコキシカルボニル基、

(h 9) C_{6-10} アリール基、または

(h 10) C_{7-14} アラルキル基等が挙げられる(該 (f 4) ~ (f 6) の基は、更に、

(i 1) ヒドロキシ、

(i 2) C_{1-4} アルコキシ、

(i 3) カルボキシ、

(i 4) アミノ(該アミノは、同種または異種の1~2の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。)、または

(i 5) アミノカルボニル(該アミノは、同種または異種の1~2の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。))。

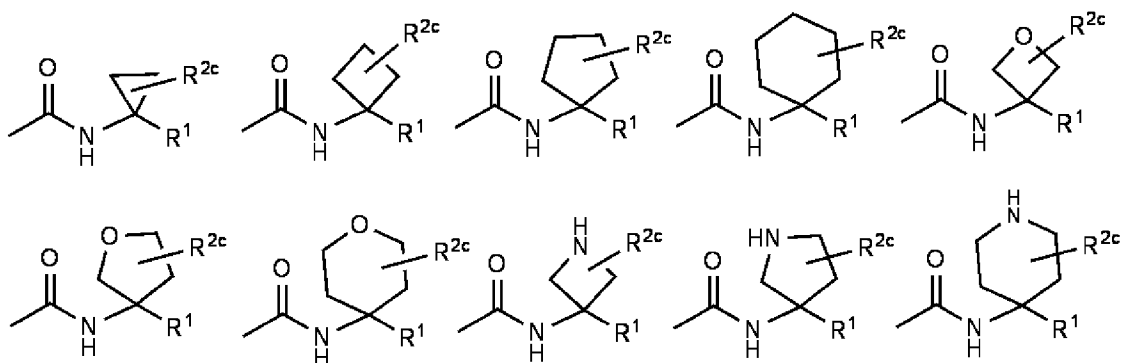
[0138] 前掲の「置換されていてもよいアミノカルボニル基」および「置換されていてもよいアミノスルホニル基」における「置換されていてもよいアミノ」

は、前掲と同義である。

[0139] 本発明における定義について、更に詳細に説明する。

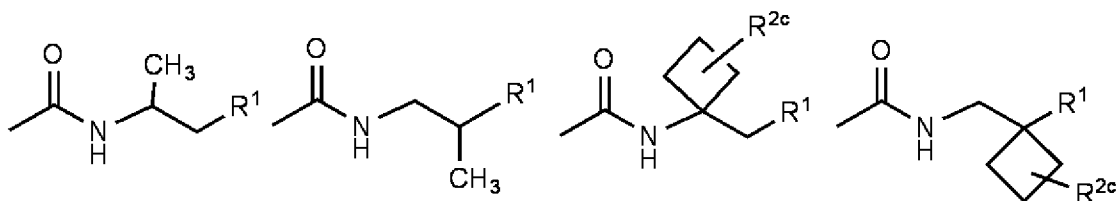
[0140] 式（I）で表される基において、「 R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって C_{3-6} シクロアルキル環、または4員～6員の飽和複素環を形成する」の具体例としては、例えば、下記式群で表される基などが挙げられる（ここにおいて、式中、 R^{2c} は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、またはモノ- C_{1-6} アルキルアミノである。4員～6員の飽和複素環において、 R^{2c} は環を構成する窒素原子に置換していてもよい。）。

[0141] [化18]



[0142] 式（I）で表される基において、 m が2～5の場合には、各々の炭素原子に置換する R^{2a} および R^{2b} は、各々独立する。例えば、 m が2である場合には、下記

[0143] [化19]

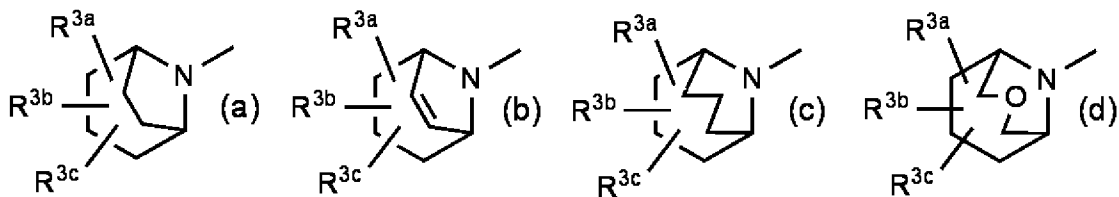


で表される基も包含される。 m が3～5の場合も、 m が2の場合と同様である。

[0144] 環Aにおける下記式（a）～（d）

[0145]

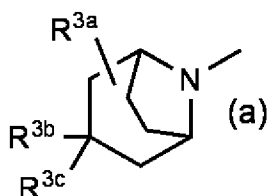
[化20]



からなる群から選択されるいずれか一つで表される基において、環を横切る「 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} 」は、下記式（a）～（d）で表される環の置換可能な位置で置換することを意味する。

[0146] 但し、「 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} 」のいずれか二つが、同じ置換位置で置換することはない。すなわち、式（a）で表される基において、下記式

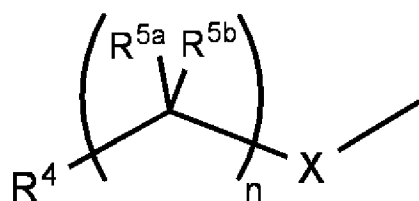
[0147] [化21]



で表される基などは、式（I）で表される化合物には包含されない。式（b）～（d）で表される基の場合も同様である。

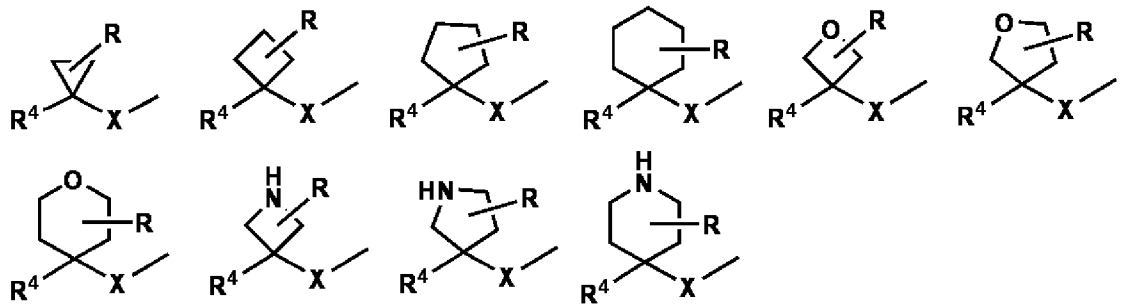
[0148] 下記式

[0149] [化22]



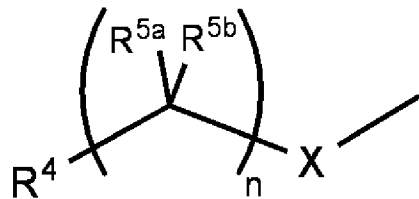
で表される基において、「 R^{5a} および R^{5b} が、一緒になって C_{3-6} シクロアルキル環、または4員～6員の飽和複素環を形成する」の具体例としては、例えば、下記式群で表される基などが挙げられる（ここにおいて、式中、 R は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、またはモノ- C_{1-6} アルキルアミノである。4員～6員の飽和複素環において、 R は環を構成する窒素原子に置換していてもよい。）。

[0150] [化23]



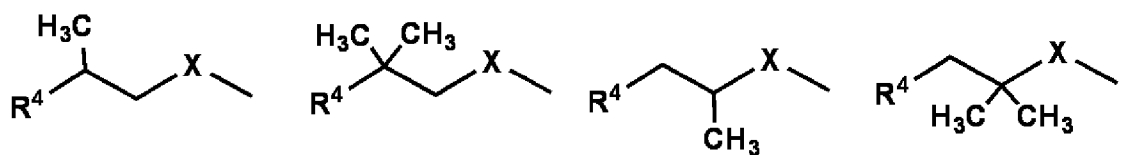
[0151] 下記式

[0152] [化24]



で表される基において、 n が2または3の場合には、各々の炭素原子に置換する R^{5a} および R^{5b} は、各々独立する。例えば、 n が2である場合には、下記

[0153] [化25]



で表される基も包含される。 n が3の場合も、 n が2の場合と同様である。

[0154] 「 R^1 」としては、(1) C_{3-6} シクロアルキル基（該基は、

(a) 1～2個のフッ素原子、

(b) C_{3-6} シクロアルキル、(c) C_{6-10} アリール（該基は、

ハロゲン原子、

 C_{1-4} アルキル（1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。）

C₁₋₄アルコキシ（1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。）
）、または

C₁₋₄アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）
）、および

（d）C₆₋₁₀アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、
またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。）からなる群から選択され
る同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。）
）、

（2）C₆₋₁₀アリール基（該基は、

（a）ハロゲン原子、

（b）4員～7員の環状アミノ、

（c）C₁₋₄アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子、ヒドロキシ、また
はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。）
）、

（d）C₁₋₄アルコキシ（該基は、1～3個のフッ素原子、またはC₁₋₄ア
ルコキシで置換されていてもよい。）
）、

（e）C₁₋₆アルキルスルホニル、

（f）C₃₋₆シクロアルキルスルホニル、

（g）C₆₋₁₀アリールスルホニル（該アリールは、C₁₋₄アルコキシで置
換されていてもよい。）
）、

（h）アミノスルホニル、

（i）5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（該基は、ハ
ロゲン原子、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよ
い。）
）、

（j）5員もしくは6員の飽和複素環オキシ、

（k）C₆₋₁₀アリール（該基は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、または
C₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。）
）、

（j）C₆₋₁₀アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、
またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。）
）、

（l）C₃₋₆シクロアルキル、および

（m）C₃₋₆シクロアルキルオキシからなる群から選択される同種または異

種の 1～3 個の基で置換されていてもよい。）、

(3) 5 員～10 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、

(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3 個のフッ素原子で置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の 1～2 個の基で置換されていてもよい。）、または

(4) 複素環基（該環は、

(a) C_{1-4} アルコキシカルボニル、または

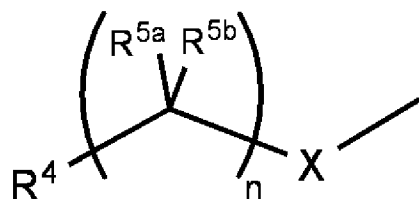
(b) C_{6-10} アリールスルホニル（該アリールは、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）置換されていてもよい。）が好ましい。

[0155] 「 R^{2a} 」および「 R^{2b} 」は、共に水素原子が好ましい。

[0156] 「m」は、0、1、または 2 が好ましい。

[0157] 「 R^{3a} 」、「 R^{3b} 」および「 R^{3c} 」は、これらのいずれか二つが、水素原子であり、残りの一つが下記式

[0158] [化26]



で表される基が好ましい。

[0159] 「 R^4 」は、

(1) C_{6-10} アリール基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシル、

(c) シアノ、

(d) C_{1-4} アルキル（該基は、

1～3 個のハロゲン原子、

カルボキシル、

アミノ（該アミノは、

（i） C_{1-6} アルキル（該アルキルは、

C_{1-4} アルコキシ、

5員もしくは6員の複素環、

4員～7員の環状アミノ、または

C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

（ii） C_{1-4} アルキルカルボニル、

（iii） C_{1-6} アルキルスルホニル、

（iv） C_{3-6} シクロアルキル、

（v） C_{7-14} アラルキル（該アラルキルは、

ハロゲン原子、

シアノ、

C_{1-4} アルキル、または

C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

（vi）5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、および

（vii）5員もしくは6員の複素環（該環は、 C_{1-4} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

4員～7員の環状アミノ（該アミノは、

ヒドロキシ、

C_{1-4} アルキル、

C_{6-10} アリール、または

C_{7-14} アラルキルで置換されていてもよい。）、

5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、

C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、

C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、

C_{1-4} アルコキシカルボニル、

アミノカルボニル（該アミノは、 C_{1-6} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。） 、または

シアノで置換されていてもよい。） 、

（e） C_{2-6} アルケニル（該基は、

カルボキシル、または

C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。） 、

（f） C_{1-4} アルコキシ、

（g） C_{1-4} アルコキシカルボニル、および

（h） 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。） 、
または

（2） 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、 C_{1-4} アルキル（該基は、カルボキシルで置換されていてもよい。） からなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。） が好ましい。

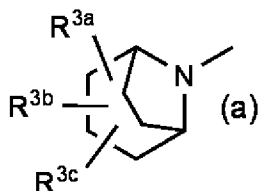
[0160] 「 R^{5a} 」 および「 R^{5b} 」 は、各々独立して、水素原子、または C_{1-6} アルキル基が好ましい。

[0161] 「 n 」 は、0が好ましい。

[0162] 「 X 」 は、酸素原子、または硫黄原子が好ましい。

[0163] 「環A」 は、下記式（a）

[0164] [化27]

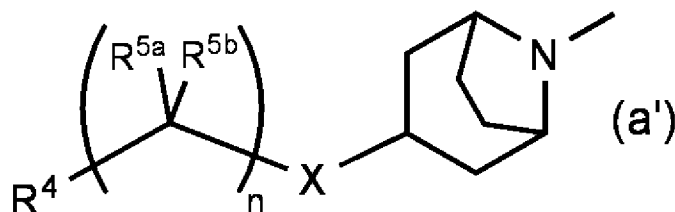


で表される基が好ましい。

[0165] 「環A」 は、下記式（a'）

[0166]

[化28]



で表される基が好ましい。

[0167] また、本発明には、式（I）で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩が含まれる。また、この水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、あらゆる態様の結晶形のものも包含している。

[0168] 本明細書における「式（I）の化合物のプロドラッグ」なる用語は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式（I）の化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式（I）の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解を起こして化合物（I）の化合物に変化する化合物のことを意味する。

[0169] 式（I）の化合物は、互変異性体として存在する場合もあり得る。従って、本発明は、式（I）の化合物の互変異性体も包含する。

[0170] 本発明化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本発明は、本発明化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。本発明の化合物が、2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本発明は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物も包含する。

[0171] 式（I）で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。尚、式（I）で表される化合物は、出発原料の種類に応じて、下記に示す方法を適宜選択して、組み合わせることにより合成することができる。

[0172] 式（I）で表される化合物またはその塩は、例えば、下記に示す2種類の方法によって製造される。

[0173] 式（I）で表される本発明の化合物は、公知化合物から、以下に示す製造法 1～9 に示す方法、下記の製造法に類似の方法、又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができる。また、本明細書において、記載の簡略化のために次の略号を使用する場合がある。

B o c : tert-ブトキシカルボニル基

C b z : ベンジルオキシカルボニル基

T M S : トリメチルシリル基

T B S : tert-ブチルジメチルシリル基

S E M : 2-[(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基

A c : アセチル基

M e : メチル基

E t : エチル基

P r : プロピル基

i - P r : イソプロピル基

B u : ブチル基

i - B u : イソブチル基

t - B u : tert-ブチル基

P h : フェニル基

B n : ベンジル基

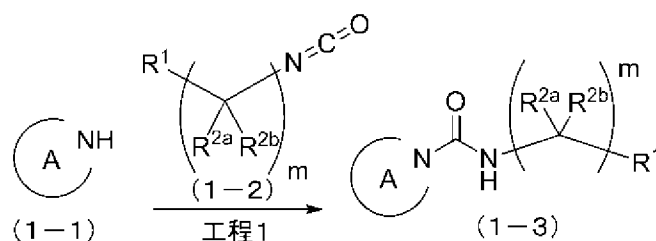
M s : メタンスルホニル基

T F A : トリフルオロ酢酸

A l l o c : アリルオキシカルボニル基

[0174] 製造法 1 :

[0175] [化29]



[0176] [式中、環A、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、及びmは前掲と同義である。]

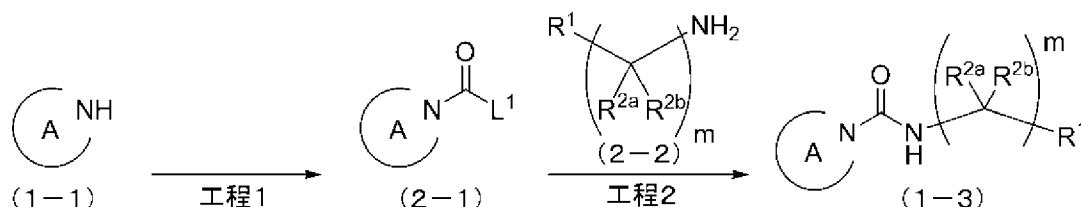
工程 1 :

化合物(1-3)は、有機溶媒中、塩基存在下、公知または公知の合成法により得られるアミン(1-1)と公知または公知の合成法により得られるイソシアナート(1-2)を反応させることにより製造することができる。有機溶媒としては、非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類(トルエン、ベンゼン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、トルエン、テトラヒドロフランが挙げられる。また有機溶媒-水の2層系で製造することもできる。塩基としては有機塩基、無機塩基いずれも使用可能である。有機塩基としては(1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等)が挙げられる。無機塩基としては水酸化アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)、炭酸水素ナトリウム、炭酸アルカリ(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム)、アルカリアルコキシド(ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等)、アルカリ金属(n-ブチルリチウム、メチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等)が挙げられる。反応温度としては、約-78℃~約200℃の範囲から選択することができる。化合物(1-2)の使用量は、化合物(1-1)1モルに対して、通常、1~5モル、好ましくは1.2~3モルである。塩基の使用量は、化合物(1-1)1モルに対して、通常、1~10モル、好ましくは1~3モルである。反応時間は、通常、約0.5~約48時間、好ましくは

は約0.5～約12時間である。反応温度は、通常、約-20～約180℃、好ましくは、約0～約120℃である。

[0177] 製造法2：

[0178] [化30]



[0179] [式中、環A、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、及びmは前掲と同じである。L¹は、脱離基（例えば、塩素原子、イミダゾール、ピロールまたは置換されてもよいフェノキシ基等）を表す。]

工程1：

本工程は、化合物（1-1）に種々の塩基存在下、適当な溶媒中、ウレア化剤（N-N'-カルボニルジイミダゾール、N-N'-カルボニルジピロール、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、もしくはクロロ蟻酸フェニル等）を用い、化合物（2-1）へと活性化する工程である。塩基としては（1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等）が挙げられる。有機溶媒としては、非プロトン性溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）が挙げられる。ウレア化の使用量は、化合物（1-1）1モルに対して、通常、0.3～5モル、好ましくは0.3～3モルである。塩基の使用量は、化合物（1-1）1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

反応時間は、通常、約0.5～約48時間、好ましくは約0.5～約24時間である。反応温度は、通常、約-20～約180℃、好ましくは、約0

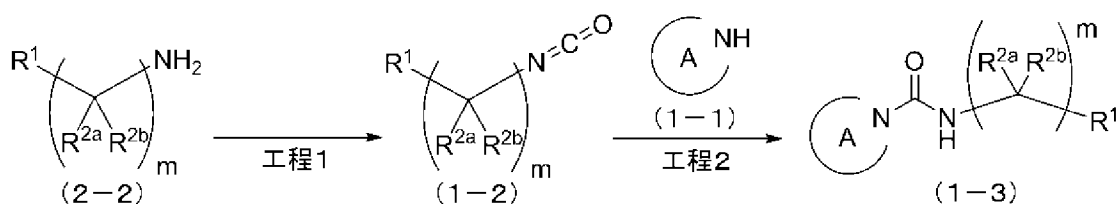
～約 120℃である。

[0180] 工程 2 :

本工程は、上記工程 1 で活性化された化合物 (2-1) に種々の塩基存在下、適当な溶媒中、化合物 (2-2) を反応させて、化合物 (1-3) を得る工程である。また工程 1 及び本工程を連続して行うことも可能である。製造は製造法 1 記載の工程 1 と同様の方法によって行われる。

[0181] 製造法 3 :

[0182] [化31]



[0183] [式中、環 A、R¹、R^{2a}、R^{2b}、及び m は前掲と同じである。]

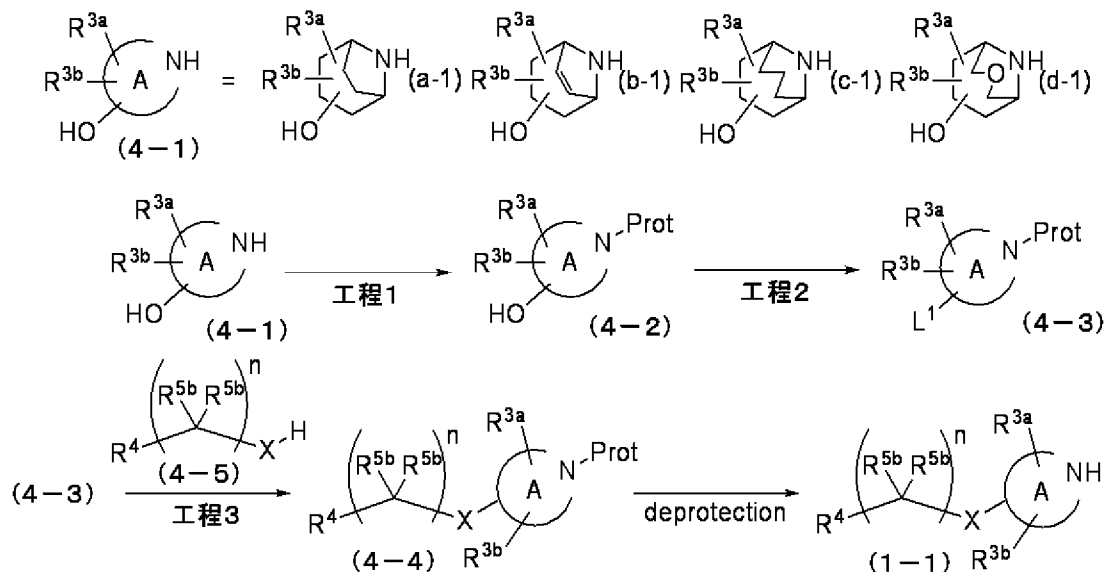
工程 1 :

本工程は、化合物 (2-2) に種々の塩基存在下、適当な溶媒中、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンを用い、イソシアナート化合物 (1-2) を製造する工程である。塩基としては (1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等) が挙げられる。有機溶媒としては、非プロトン性溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等)、ハロゲン化炭化水素類 (ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等) が挙げられる。ホスゲン類の使用量は、化合物 (2-2) 1 モルに対して、通常、0.3～5 モル、好ましくは 0.3～3 モルである。塩基の使用量は、化合物 (2-2) 1 モルに対して、通常、1～10 モル、好ましくは 1～3 モルである。反応時間は、通常、約 0.5～約 48 時間、好ましくは約 0.5～約 24 時間である。反応温度は、通常、約 -20～約 1

80℃、好ましくは、約0～約120℃である。

[0184] 製造法4：

[0185] [化32]



[0186] [式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 及び n は前掲と同じである。 L^1 は、脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）を表す。Protは、アミノ基の保護基 {Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)} を表す。]

[0187] 工程1：

本工程は、文献 {Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)} に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(4-1)から化合物(4-2)を製造することができる。

[0188] 工程2：

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989等参照）に記載されている方法等によって、化合物(4-2)から化合物(4-3)を製造することができる。

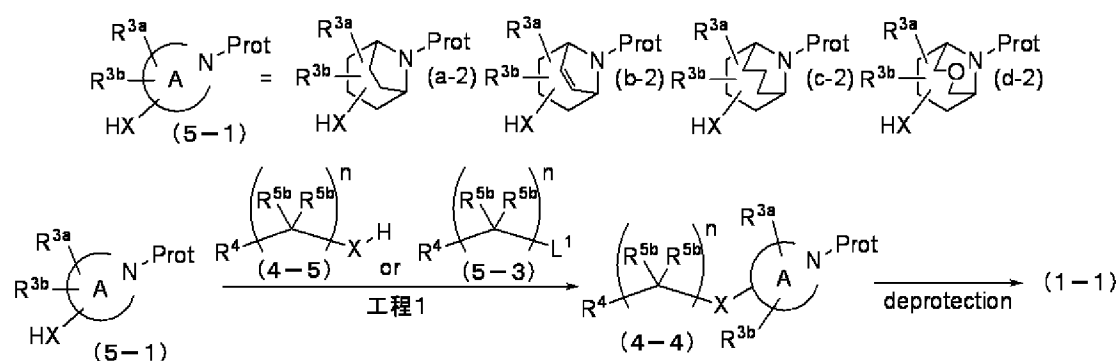
[0189] 工程3：

化合物(4-4)は、不活性溶媒中、化合物(4-3)と化合物(4-5)を塩基の存在下または非存在下に反応させることにより製造することができる。

る。化合物（４－５）がアミン類、アルコール類、チオール類、フェノール類、チオフェノール類、またはアニリン類である場合には、塩基としては、例えば、有機塩基（１－ヒドロキシベンズトリアゾール、*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、１，８-ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデカ-７-エン、１，５-ジアザビシクロ[４．３．０]ノナ-５-エン、１，４-ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデカ-７-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等）、無機塩基として炭酸アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等）、水素化アルカリ（水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等）または水酸化アルカリ（水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等）等が挙げられ、好適には、トリエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物（１－１０）に対して通常１～３当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒（*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-２-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、１，４-ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）が挙げられる。またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約－７８℃～約１８０℃の範囲から選択することができる。

[0190] 製造法５：

[0191] [化33]



[0192] [式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 X 及び n は前掲と同じである。 L^1

は、脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）を表す。Protは、アミノ基の保護基 {Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)} を表す。]

[0193] 工程 1 :

本工程は、化合物 (5-1) を (4-5)、もしくは (5-3) と反応させることにより化合物 (4-4) を製造する工程である。

化合物 (5-1) と (4-5) を反応させる場合、光延反応（文献、例えば Mitsunobu, O. Synthesis, 1 (1981), Hughes, D. L. Org. React. 335, 42 (1992), Tsunoda, T. Tetrahedron., 2463, 37 (1996), Dembinski, R. Eur. J. Org. Chem. 2763 (2004).)

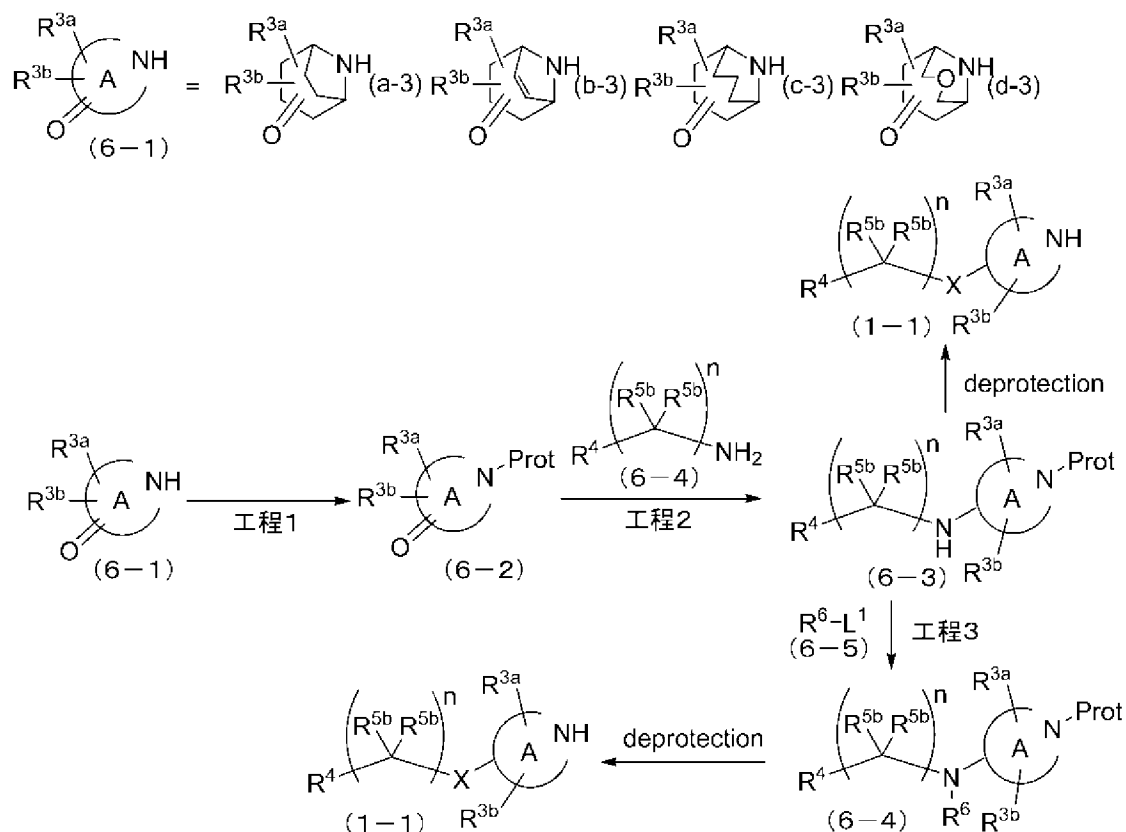
により (4-4) を製造することが出来る。

[0194] 化合物 (5-1) と (5-3) を反応させる場合、不活性溶媒中、塩基と反応させることにより (4-4) を製造することが出来る。化合物 (5-3) の使用量としては、化合物 (5-1) に対して、通常 1 当量～過剰量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒（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-ジオキサン等）、非プロトン性極性溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等）、ケトン類（アセトン等）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等）、水素化アルカリ（水素化ナトリウム、水素化カリウム等）または水酸化アルカリ（水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等）、アルカリアルコキシド（ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等）が挙げられ、好適には、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (1-4) に対して通常 1～5 当量の範囲から選択される。反応温度としては、約 0℃～約 150℃の範囲から選択されるが、通常還流下にて反

応を行う。

[0195] 製造法 6 :

[0196] [化34]



[0197] [式中、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、X、およびnも前記と同義である。L¹は、脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等）を表す。Protは、アミノ基の保護基 {Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)} を表す。]

[0198] 工程 1 :

本工程は、文献 {Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)} に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (6-1) から化合物 (6-2) を製造することができる。

[0199] 工程 2 :

本工程は、ケトン (6-2) とアミン (6-4) を酸存在下もしくは非存在下、有機溶媒中、還元反応を行うことで製造することが出来る。還元剤と

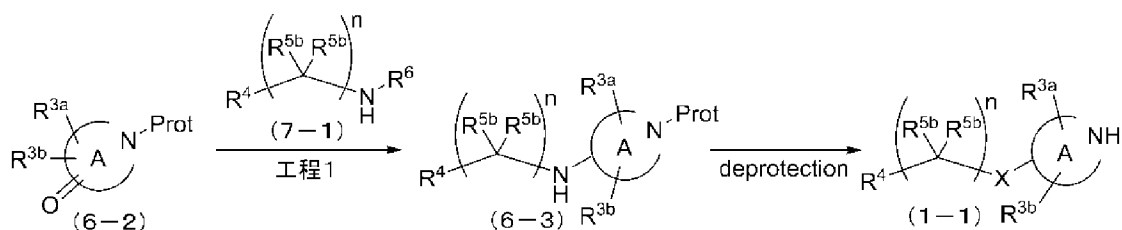
しては、水素化ホウ素試薬（シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等）もしくは２－ピコリン－ボランが挙げられる。文献参照（Abdel-Magid, A. F. J. Org. Chem. 3849, 61 (1996), Sato, S. Tetrahedron. 7899, 60 (2004)等）

[0200] 工程 3 :

本工程は製造法 5 記載の工程 1 と同様の方法によって行われる。

[0201] 製造法 7 :

[0202] [化35]



[0203] [式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 及び n も前記と同義である。Protは、アミノ基の保護基 {Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)} を表す。]

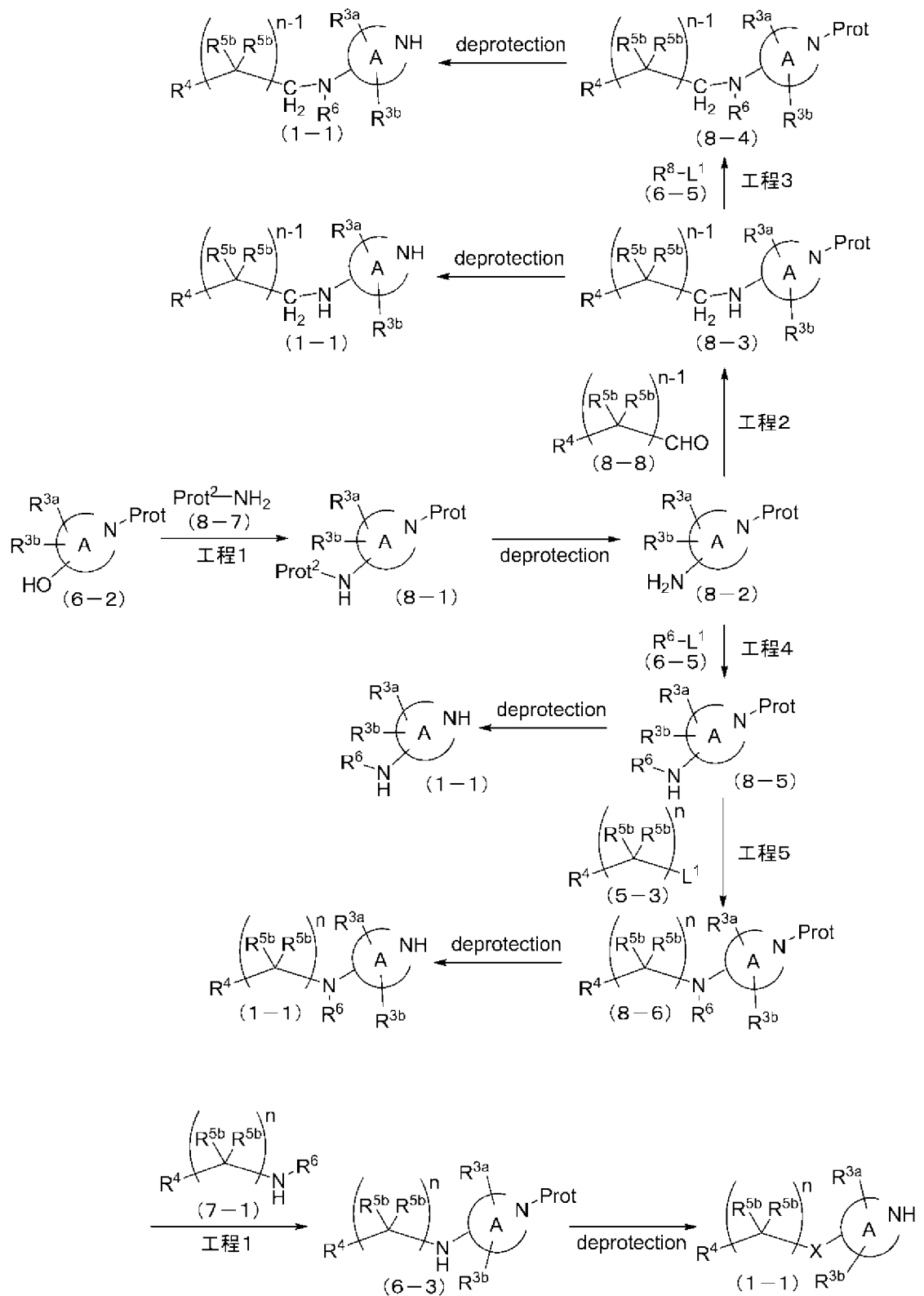
[0204] 工程 1 :

本工程は製造法 6 記載の工程 2 と同様の方法によって行われる。

[0205] 製造法 8 :

[0206]

[化36]



[0207] [式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 及び n も前記と同義である。 L^1

は、脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンシルホニル

オキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等)を表す。Prot及びProt²は、アミノ基の保護基 [Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)] を表す。

[0208] 工程 1

本工程は製造法 6 記載の工程 2 と同様の方法によって行われる。

[0209] 工程 2

本工程は製造法 6 記載の工程 2 と同様の方法によって行われる。

[0210] 工程 3

本工程は製造法 5 記載の工程 1 と同様の方法によって行われる。

[0211] 工程 4

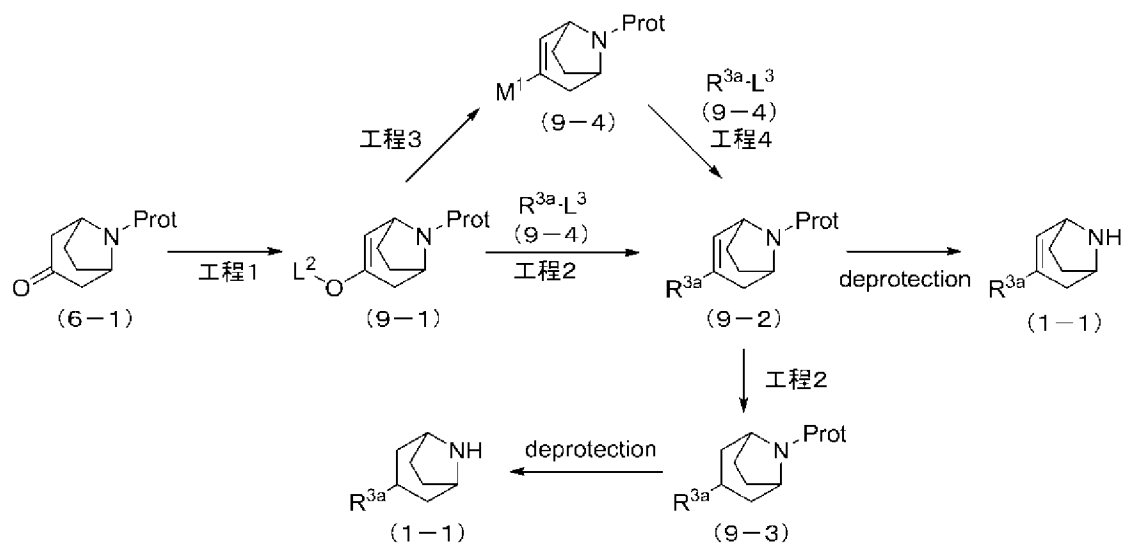
本工程は製造法 5 記載の工程 1 と同様の方法によって行われる。

[0212] 工程 5

本工程は製造法 5 記載の工程 1 と同様の方法によって行われる。

[0213] 製造法 9 :

[0214] [化37]



[0215] [式中、(6-1)は上記と同義に(a-3)~(d-3)を表し、 R^{3a} は前掲と同じである。 L^2 は、トリフルオロメタンスルホニル基を表す。 L^3 は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子又はホウ素を表す。 M^1 は、スズ、珪素又は

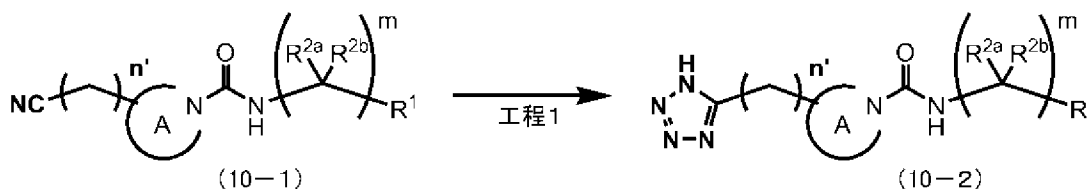
ホウ素を表す。Protは、アミノ基の保護基 {Protective Groups in Organic Synthesis 4th Edition (WILEY-INTERSCIENCE)} を表す。]

[0216] 工程 1 ～ 4 :

本工程 (1 ～ 4) は、文献 {例えば Bioorg. Med. Chem. Lett. 1817, 13 (2003), US2009/0023934、Palladium Reagents and Catalysts, Jiro Tsuji 著, John Wiley & Sons Ltd, 2004、Molander, G. A. Aldrichimica Acta 49, 38 (2005)、J. Am. Chem. Soc. 6716, 129 (2007)} に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (6-1) から化合物 (9-1) もしくは化合物 (9-4) を経由して、化合物 (1-1) を製造することができる。

[0217] 製造法 10 :

[0218] [化38]



[0219] [式中、環A、R¹、R^{2a}、R^{2b}、及びmは前掲と同じである。n'は0または1である。]

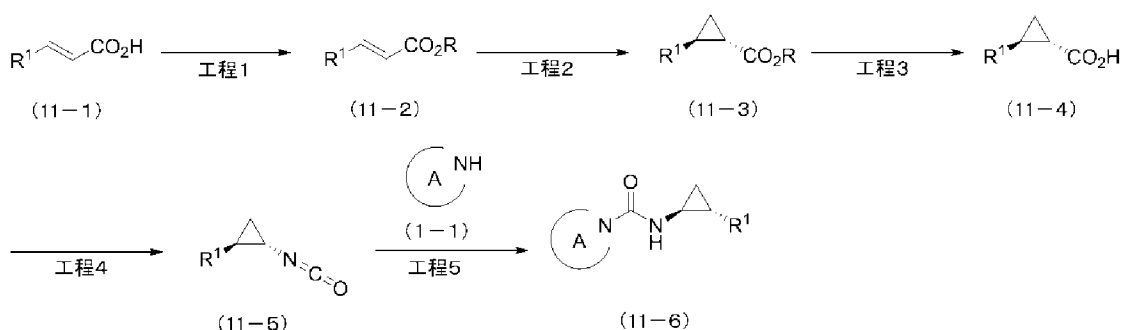
[0220] 工程 1 :

本工程は、化合物 (10-1) に適当な溶媒中、アジド化合物を用いてテトラゾール化合物 (10-2) を製造する工程である。アジド化合物としてアジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド、トリブチルスズアジドなどが挙げられ、添加剤として塩化アンモニウム、アルキルアミン塩酸塩、ジブチルスズオキシド等を用いることも出来る。溶媒としては、非プロトン性溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等)、ハロゲン化炭化水素類 (ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類 (トルエン、ベンゼン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、ジメチルスルホキシド、トルエンが挙げられる。ア

ジ化合物の使用量は、化合物（１０－１）１モルに対して１～１０モル、好ましくは１～３モルである。添加剤の使用量は０．１～１０モル、好ましくは０．３～３モルである。反応時間は、通常、約０．５～約４８時間、好ましくは約０．５～約２４時間である。反応温度は、通常、約－２０～約１８０℃、好ましくは、約０～約１２０℃である。

[0221] 製造法 1 1 :

[0222] [化39]



[0223] [式中、環A、およびR¹は前掲と同じである。Rはアルキル基（例えばメチル基、エチル基、または置換されていても良いシクロヘキシル基等）を表す]

工程 1 :

本工程は、入手可能な不飽和カルボン酸（１，１－１）に適当な縮合剤存在下、適当な溶媒中種々のアルコールを用いて不飽和エステル化合物（１，１－２）を製造する工程である。縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシートリスジメチルアミノホスホニウム塩、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシートリスジメチルアミノホスホニウム塩などが挙げられる。溶媒としては非プロトン性溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン等）が挙げられる。また適当な添加剤を加え

てもよく、添加剤としては例えば4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどが挙げられる。縮合剤の使用量は、化合物（11-1）1モルに対して1～10モル、好ましくは1～3モルである。添加剤の使用量は0.1～10モル、好ましくは0.1～3モルである。反応時間は、通常、約0.5～約48時間、好ましくは約0.5～約24時間である。反応温度は、通常、約-20～約180℃、好ましくは、約0～約120℃である。

[0224] 工程2：

本工程は化合物（11-2）を適当な塩基存在下、溶媒中でトリメチルスルホキシニウムと反応させることによりシクロプロパン化合物（11-3）を製造する工程である。トリメチルスルホキシニウムとしては例えばトリメチルスルホキシニウムブロミド、トリメチルスルホキシニウムヨーゾドなどが挙げられる。塩基としては例えば金属アルコキシド（ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド）、水素化アルカリ（水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等）または水酸化アルカリ（水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等）等が挙げられる。溶媒としては非プロトン性溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）が挙げられる。トリメチルスルホキシニウムの使用量は化合物（11-2）1モルに対して1～5モル、好ましくは1～3モルである。塩基の使用量は化合物（11-2）1モルに対して1～5モル、好ましくは1～3モルである。反応時間は、通常、約0.5～約48時間、好ましくは約0.5～約24時間である。反応温度は、通常、約-20～約180℃、好ましくは、約0～約120℃である。

[0225] 工程3：

本工程は化合物（11-3）を適当な塩基存在下、溶媒中で加水分解することによりカルボン酸化合物（11-4）を製造する工程である。塩基として

は例えば金属アルコキシド（ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド）、水素化アルカリ（水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等）または水酸化アルカリ（水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等）等が挙げられる。溶媒としては非プロトン性溶媒（N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）が挙げられ、またそれらを混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物（11-3）1モルに対して1～10モルである。反応温度は、通常、約-20～約180℃、好ましくは、約0～約120℃である。

[0226] 工程4：

本工程は化合物（11-4）を公知の方法（例えばJ. Org. Chem., 65, 79 77 (2000)、Tetrahedron, 58, 4917 (2002)等）によりイソシアネート化合物（11-5）を製造する工程である。

[0227] 工程5：

本工程は製造法1記載の工程1と同様の方法によって行うことができる。また本工程と工程4は連続して行うこともできる。

[0228] 式（I）で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

[0229] 本発明化合物は、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸、硝酸等の無機酸、あるいは酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リ

ンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

[0230] 本発明化合物は、その可溶性エポキシドヒドロラーゼ (soluble epoxide hydrolase: sEH) に対する阻害作用より様々な疾病の予防または治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、高血圧症の予防または治療薬として有用である。本発明化合物は、急性および慢性うっ血性心不全の管理にも有益である。本発明化合物は、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患（例えば、糸球体腎炎、IgA腎症、糖尿病性腎症、高血圧性腎症（腎硬化症）、ネフローゼ症候群、腎不全など）、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害（例えば、アルツハイマー病、脳血管性認知症の治療など）、および血管障害（例えば、片頭痛、レイノー病など）の予防または治療、並びにアテローム性動脈硬化プロセスを最小に抑制するためにも有用であると期待される。また、高眼圧に関連した疾患（例えば、緑内障など）の治療に有用である。

[0231] 本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

[0232] 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人（体重50kg）に対して、本発明化合物またはそれらの薬学上許容される塩を、0.1~1000mg/

日、好ましくは1～300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

[0233] 本発明化合物は、その効果の増強を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としても良い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

[0234] なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、DSP-8658等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、メトホルミン等）、インスリン分泌促進剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等のスルホニルウレア剤；レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等）、GLP-1、GLP-1アナログ（エキセナタイド、リラグルタイド、SUN-E7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等）、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、 β 3アゴニスト（例、GW-427353B、N-5984等）、DPP-IV阻害剤（例、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン等

）が挙げられる。

[0235] 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレストアット、エパルレストアット、ゼナレストアット、ゾポレストアット、ミナレストアット、フィダレストアット、SK-860、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）が挙げられる。抗高脂血剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらのナトリウム塩もしくはカルシウム塩等）、スクアレン合成酵素阻害剤、ACAT阻害剤等が挙げられる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、オルメサルタン メドキシミル、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、アジルサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等）、ACE/NEP阻害剤（例、オマパトリラート、ファシドトリル等）、 β 遮断薬（例、アテノロール、ビソプロロール、ベタキソロール、メトプロロール等）、 α 遮断薬（例、ウラピジル、テラゾシン、ドキサゾシン、ブナゾシン等）、 $\alpha\beta$ 遮断薬（例、アモスラロール、アロチノロール、ラベタロール、カルベジロール等）、レニン阻害薬（例、アリスキレン、SPP 635、SPP 1148、SPP 676等）が挙げられる。

[0236] 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、SR-1

4 1 7 1 6 A等)、臍リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0237] 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。

[0238] 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、これらの薬剤の使用量は、薬剤の副作用を考えて安全な範囲内で低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。

実施例

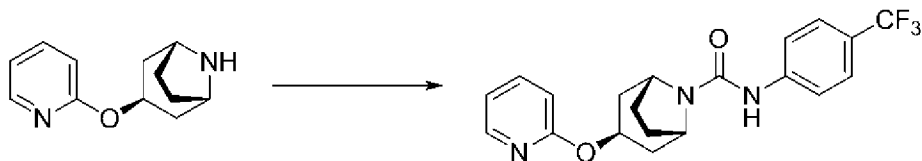
[0239] 以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0240] 実施例 1 :

(3-endo)-3-(ピリジン-2-イルオキシ)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド
(3-endo)-3-(pyridin-2-yloxy)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0241]

[化40]



[0242] 参考例3で得られた化合物(50mg)のトルエン(2ml)溶液に、25℃にて4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート(51 μ l)を加えた。同温にて1時間攪拌後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物(53mg)を得た。

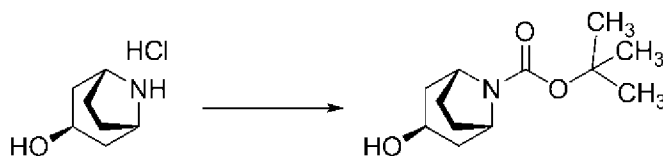
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17–8.11 (m, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.56 (s, 4H), 6.90–6.82 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.42 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.33 (bs, 2H), 2.35–2.33 (m, 4H), 2.13–2.02 (m, 4H). MS (ESI+) 392 ($\text{M}^+ + 1$)

[0243] 参考例1:

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

tert-butyl (3-endo)-3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0244] [化41]



[0245] ノルトロピン塩酸塩(100.3g)、水酸化ナトリウム(60g)の水溶液(500ml)に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(305g)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液を0℃にて滴下した。滴下終了後、25℃に昇温しながら1時間攪拌した。析出した固体をろ過した。ろ液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をヘキサンにて攪拌後、ろ過した。得られた白色個体をあわせて乾

燥し表題の化合物 (223.89g) を得た。

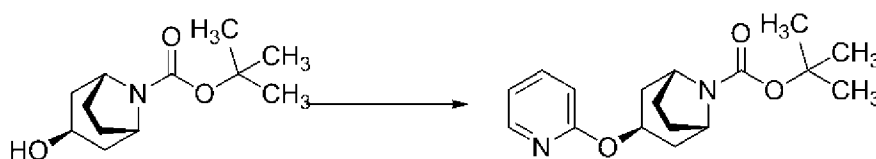
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20–4.10 (m, 3H), 2.20–2.02 (m, 3H), 2.00–1.87 (m, 2H), 1.74–1.43 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0246] 参考例 2 :

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

tert-butyl (3-endo)-3-(pyridin-2-yloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0247] [化42]



[0248] 参考例 1 で得られた化合物 (4.54g)、カリウム-tert-ブトキシド (4.49g) の N,N-ジメチルホルムアミド (40ml) 溶液を、0℃にて10分攪拌した。同温にて、反応溶液に2-フルオロピリジン (3.47ml) をゆっくりと滴下した。25℃に昇温しながら3時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (6.03g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 4.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.60–7.50 (m, 1H), 6.88–6.80 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.40–4.05 (m, 2H), 2.30–2.05 (m, 4H), 2.05–1.88 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). MS (ESI+) 305 ($M^+ + 1$)

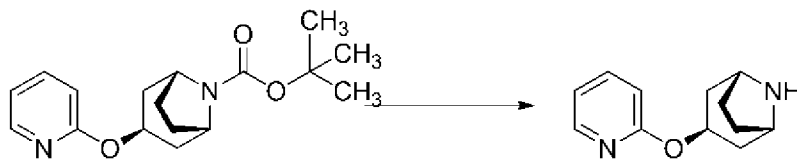
[0249] 参考例 3 :

(3-endo)-3-(ピリジン-2-イルオキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

(3-endo)-3-(pyridin-2-yloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]octane

[0250]

[化43]



[0251] 参考例 2 で得られた化合物 (6.03g) に、0℃にて4規定塩酸の1,4-ジオキサン(40ml)溶液を加えて25℃で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後表題の化合物(4.21g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.60–7.50 (m, 1H), 6.88–6.78 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.54 (bs, 2H), 2.25–2.15 (m, 2H), 2.13–2.03 (m, 2H), 2.03–1.90 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H).

[0252] 実施例 2 ～ 25 :

実施例 1 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0253]

[表1]

実施例	R ¹	MS (ESI+)	実施例	R ¹	MS (ESI+)
2		325	1 4		375
3		355	1 5		338
4		401	1 6		357
5		342	1 7		368
6		358	1 8		352
7		409	1 9		345
8		408	2 0		353
9		417	2 1		386
1 0		425	2 2		370
1 1		427	2 3		429
1 2		383	2 4		359
1 3		375	2 5		429

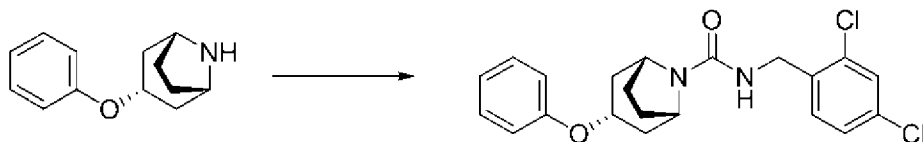
[0254] 実施例 2 6 :

(3-exo)-N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-フェノキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-exo)-N-(2,4-dichlorobenzyl)-3-phenoxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0255]

[化44]



[0256] 参考例 5 で得られた化合物 (50mg) を用い、実施例 1 と同様に 2,4ジクロロベンジルイソシアナートと反応を行い表題の化合物 (55mg) を得た。

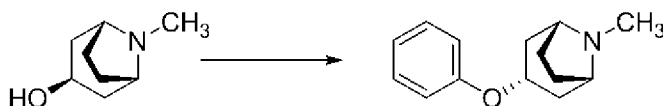
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 3H), 6.98–6.92 (m, 1H), 6.92–6.85 (m, 2H), 4.98–4.88 (m, 1H), 4.75–4.60 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.25 (br, 2H), 2.16–2.00 (m, 4H), 1.86–1.70 (m, 4H). MS (ESI+) 405 ($\text{M}^+ + 1$)

[0257] 参考例 4 :

(3-exo)-8-メチル-3-フェノキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

(3-exo)-8-methyl-3-phenoxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane

[0258] [化45]



トロピン (9.89g)、フェノール (6.59g)、トリフェニルホスフィン (23.87g) のテトラヒドロフラン (200ml) 溶液に、 0°C にてジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (20.95g) を加えた。 25°C に昇温した後に、同温にて15時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (10.1g) を得た。

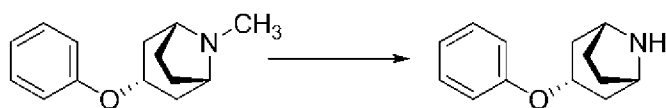
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.22 (m, 2H), 6.96–6.86 (m, 3H), 4.55–4.43 (m, 1H), 3.30–3.15 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13–1.90 (m, 4H), 1.90–1.70 (m, 2H).

[0259] 参考例 5 :

(3-exo)-3-フェノキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

(3-exo)-3-phenoxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane

[0260] [化46]



[0261] 参考例 4 で得られた化合物 (10.1g) のジクロロエタン (100ml) 溶液を、0℃に冷却した後、1-クロロエチルクロロホルメート (17.7ml) を滴下した。反応溶液を0℃から90℃に昇温した後、同温にて40時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、エチルアルコール (150ml) を加えた。アルコール溶液を80℃にて7時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルにて洗浄を行った。水層を炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後に、クロロホルムにて抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (2.2g) を得た。

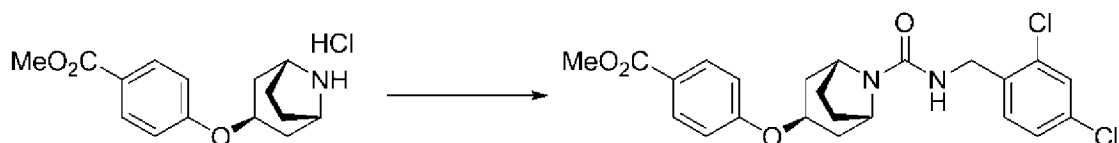
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.22 (m, 2H), 6.96–6.86 (m, 3H), 4.60–4.47 (m, 1H), 3.70–3.60 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.93–1.82 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H). MS (ESI+) 204 (M⁺+1)

[0262] 実施例 27 :

メチル4-[(3-endo)-8-[(2,4-ジクロロベンジル)アミノ]カルボニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)オキシ]ベンゾエート

Methyl 4-[(3-endo)-8-[(2,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)oxy]benzoate

[0263] [化47]



[0264] 参考例 9 で得られた化合物 (74mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、25℃にて2,4-ジクロロベンジルイソシアナート (61mg) を加えた。同

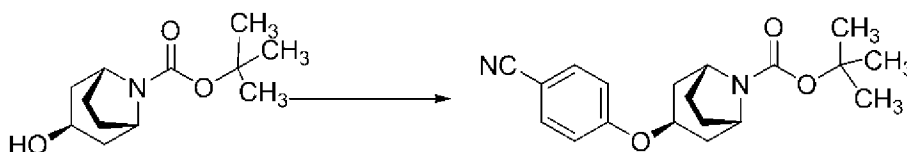
温にて8時間攪拌後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1規定塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、表題の化合物を得た。MS (ESI+) 463 (M⁺+1)

[0265] 参考例 6 :

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

tert-butyl (3-endo)-3-(4-cyanophenoxy)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0266] [化48]



[0267] 4-フルオロベンゾニトリル(2.91g)を用い、参考例2と同様に反応を行い表題の化合物(6.88g)を得た。

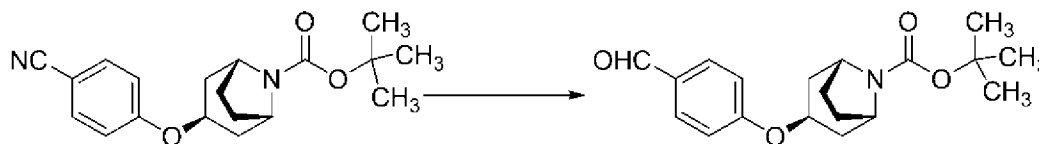
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.35-4.10 (m, 2H), 2.30-1.85 (m, 8H), 1.48 (s, 9H). MS (ESI+) 351 (M⁺+Na)

[0268] 参考例 7 :

tert-ブチル (3-endo)-3-(4-ホルミルフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-(4-formylphenoxy)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0269] [化49]



[0270] 参考例6で得られた化合物(3.88g)のジクロロメタン(100ml)溶液に、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウムDIBAL(0.98M, 55.4ml)を滴下

した。同温にて1時間撹拌した後に、1規定塩酸を加えた。25℃まで昇温した後に、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、表題の化合物(3.93g)を得た。

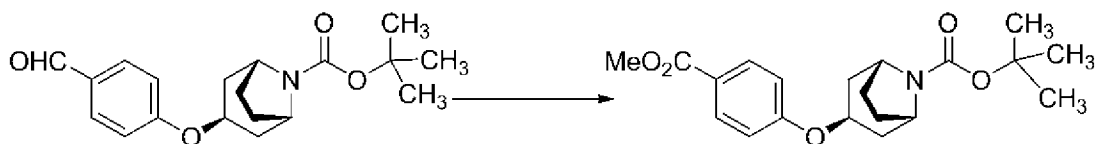
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.86 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.75–4.65 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 2H), 2.25–1.85 (m, 8H), 1.46 (s, 9H).

[0271] 参考例 8 :

tert-ブチル (3-endo)-3-[4-(メトキシカルボニル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-[4-(methoxycarbonyl)phenoxy]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0272] [化50]



[0273] 参考例 7 で得られた化合物 (1.66g) のメタノール (100ml) 溶液に、0℃にて水酸化カリウム (701mg)、ヨウ素 (761mg) を加えた。0℃にて3時間撹拌を行った後に、25℃まで昇温し2時間撹拌した。反応溶液に、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物(850mg)を得た。

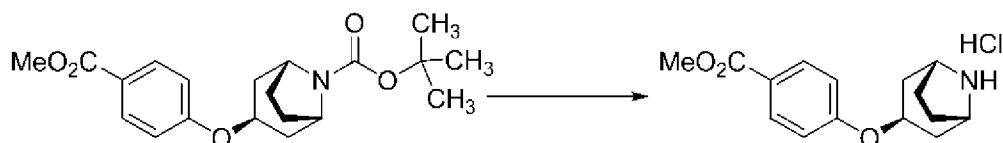
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.73–4.63 (m, 1H), 4.30–4.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.30–2.00 (m, 4H), 2.00–1.85 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0274] 参考例 9 :

メチル4-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチ-3-イルオキシ]ベンゾエート ヒドロクロリド

methyl 4-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]benzoate hydrochloride

[0275] [化51]



[0276] 参考例 8 で得られた化合物 (850mg) に、0℃にて4規定塩酸の1,4-ジオキサン(40ml)溶液を加えて25℃で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後表題の化合物(720mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30–8.90 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.83–4.75 (m, 1H), 3.93 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.40–2.25 (m, 2H), 2.20–2.05 (m, 2H), 2.05–1.88 (m, 4H).

[0277] 実施例 28 :

4-[(3-endo)-8-[[(2,4-ジクロロベンジル) アミノ]カルボニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)オキシ]ベンゾイック アシッド

4-[(3-endo)-8-[[(2,4-dichlorobenzyl) amino]carbonyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)oxy]benzoic acid

[0278] [化52]



[0279] 実施例 27 で得られた白色固体に、メタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、25℃にて6時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、1規定塩酸を加えた。続いて酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物(98mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (bs, 1H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.65–7.53 (m, 1H), 7.50–7.37 (m, 1H), 7.37–7.25 (m, 1H), 7.20–7.08 (m

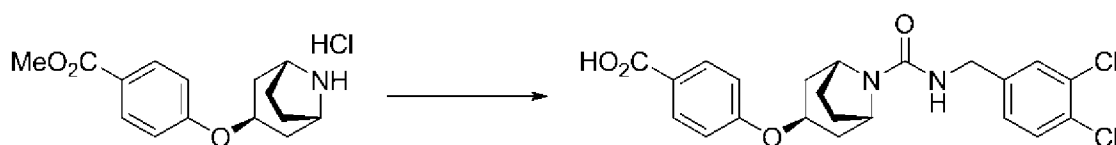
, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.81 (bs, 1H), 4.40–4.10 (m, 4H), 2.25–1.70 (m, 8H). MS (ESI+) 449 (M⁺+1)

[0280] 実施例 29 :

4-[(3-endo)-8-[[3,4-ジクロロベンジル)アミノ]カルボニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)オキシ]ベンゾイック アシッド

4-[(3-endo)-8-[[3,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)oxy]benzoic acid

[0281] [化53]



[0282] 実施例 27、28と同様に反応を行い表題の化合物(102mg)を得た。

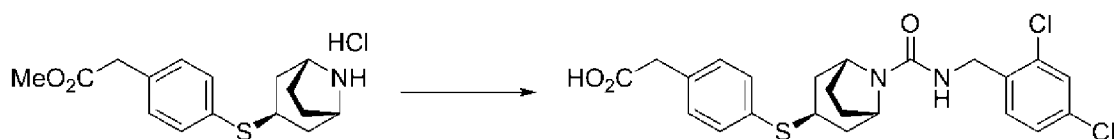
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.85–4.75 (m, 1H), 4.30–4.10 (m, 4H), 2.15–1.95 (m, 4H), 1.93–1.70 (m, 4H). MS (ESI+) 449 (M⁺+1)

[0283] 実施例 30 :

4-[(3-endo)-8-[[2,4-ジクロロベンジル)アミノ]カルボニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)チオ]フェニル]アセチック アシッド

4-[(3-endo)-8-[[2,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)thio]phenyl}acetic acid

[0284] [化54]



[0285] 参考例 15で得られた化合物を用いて、実施例 27、28と同様に反応を行い表題の化合物(160mg)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.17 (m, 7H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H)

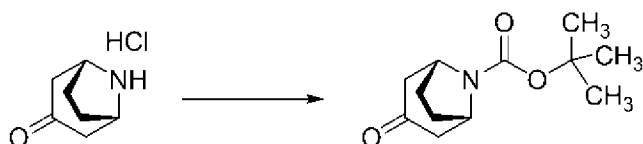
, 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.14 (br, 2H), 3.70–3.50 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.45–2.20 (m, 4H), 2.15–1.95 (m, 2H), 1.87–1.75 (m, 2H).

[0286] 参考例 10 :

tert-ブチル (1R, 5S)-3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (1R, 5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0287] [化55]



[0288] ノルトロピン塩酸塩 (100.3g) を用い、参考例 1 と同様に反応を行い表題の化合物 (126.3g) を得た。

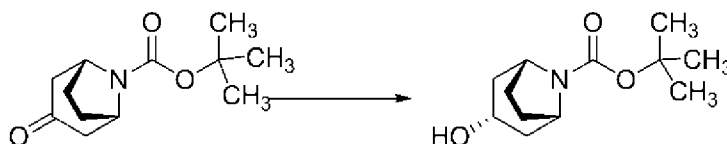
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.60–4.25 (m, 2H), 2.80–2.45 (m, 2H), 2.35–2.25 (m, 2H), 2.13–1.98 (m, 2H), 1.70–1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0289] 参考例 11 :

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

tert-butyl (3-exo)-3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0290] [化56]



[0291] 参考例 10 で得られた化合物 (10g) のメタノール (50ml) 溶液に、 0°C にて水素化ホウ素ナトリウム (2.52g) をゆっくりと加えた。 0°C にて 1 時間攪拌した後に、酢酸 (4ml) を加え 10 分攪拌した。反応溶液を濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。続いて酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (3.6g) を得た。

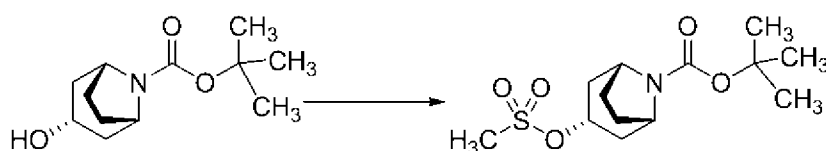
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.36–4.00 (m, 3H), 2.05–1.85 (m, 4H), 1.70–1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (br, 1H).

[0292] 参考例 1 2 :

tert-ブチル (3-exo)-3-[(メチルスルホニル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-exo)-3-[(methylsulfonyl)oxy]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-
8-carboxylate

[0293] [化57]



[0294] 参考例 1 1 で得られた化合物 (3.4g)、トリエチルアミン (3.14ml) のテトラヒドロフラン (35ml) 溶液に、 0°C にてメタンサルホニルクロリド (1.39ml) をゆっくりと加えた。 0°C にて 1 時間攪拌した後に、飽和食塩水、酢酸エチルを加えた。続いて酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、表題の化合物 (4.8g) を得た。

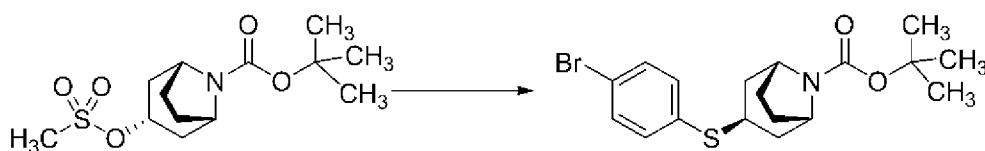
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.13–4.97 (m, 1H), 4.40–4.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.20–1.55 (m, 8H), 1.47 (s, 9H).

[0295] 参考例 1 3 :

tert-ブチル (3-endo)-3-[(4-ブロモフェニル)チオ]-8-アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-[(4-bromophenyl)thio]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-
-8-carboxylate

[0296] [化58]



[0297] 参考例 1 2 で得られた化合物 (1.5g)、炭酸カリウム (1.36g)、4-ブロモチオフェノール (2.60g) の N,N-ジメチルホルムアミド (40ml) 溶液を 80°C にて 12 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水、酢酸エチルを加えた。続いて酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (1.76g) を得た。

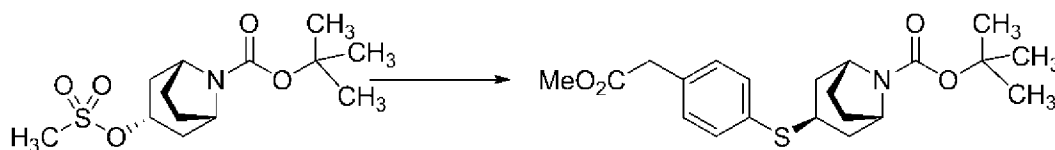
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.20 (br, 2H), 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.40–2.23 (m, 2H), 2.23–2.12 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.84–1.72 (m, 2H), 1.60 (br, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0298] 参考例 1 4 :

tert-ブチル (3-endo)-3-[[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル]チオ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-[[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl]thio]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0299] [化59]



[0300] 参考例 1 2 で得られた化合物 (1.62g)、炭酸カリウム (2.93g)、4-メルカプトフェニルアセチック アシッド (1.85mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (40ml) 溶液を 80°C にて 16 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水、酢酸エチルを加えた。続いて酢酸エチルにて抽出を行った。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより混合物として表題の化合物 (2.62g) を得た。

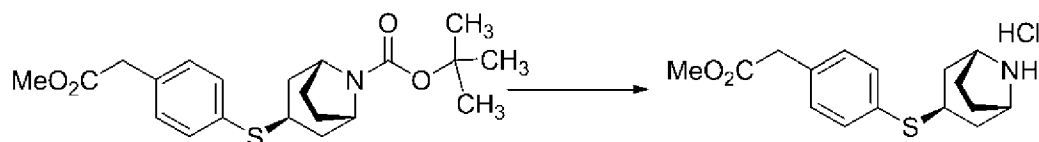
MS (ESI+) 392 (M⁺+1)

[0301] 参考例 15 :

メチル 4-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルチオ]フェニル]
アセテート ヒドロクロリド

methyl 4-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylthio]phenyl]acetate h
ydrochloride

[0302] [化60]



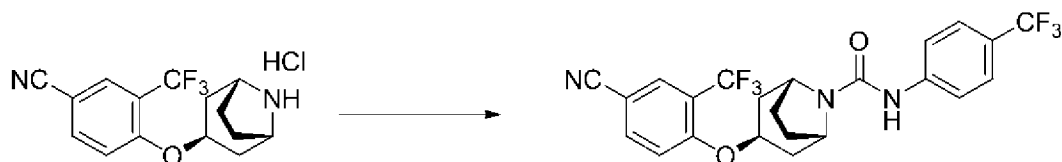
[0303] 参考例 9 と同様に反応を行い表題の化合物 (1.53g) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (bs, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H),
7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.95 (br, 2H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.67 (s,
2H), 3.60 (s, 3H), 2.50–2.33 (m, 2H), 2.33–2.20 (m, 2H), 2.10–1.95 (m
, 2H), 1.90–1.75 (m, 2H).

[0304] 実施例 31 :

(3-endo)-3-[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[4-(トリフル
オロメチル)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-カルボキサミド
(3-endo)-3-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-N-[4-(trifluoromethyl
)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0305] [化61]



[0306] 参考例 17 で得られた化合物を用いて、実施例 27 と同様に反応を行い表
題の化合物 (320mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8
, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 4H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (bs, 1H),
4.85–4.75 (m, 1H), 4.40–4.30 (m, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.28–2.06 (

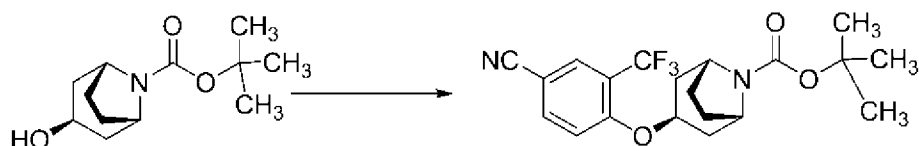
m, 4H), 2.05 (s, 2H). MS (ESI+) 484 (M⁺+1)

[0307] 参考例 16 :

tert-ブチル (3-endo)-3-[4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0308] [化62]



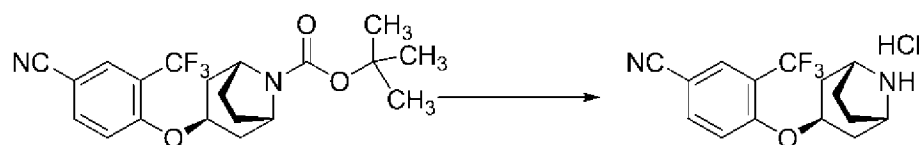
[0309] 4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (2.08g) を用い、参考例 2 と同様に反応を行い表題の化合物 (2.4g) を得た。

[0310] 参考例 17 :

4-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルオキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

4-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

[0311] [化63]



参考例 9 と同様に反応を行い表題の化合物 (235mg) を得た。

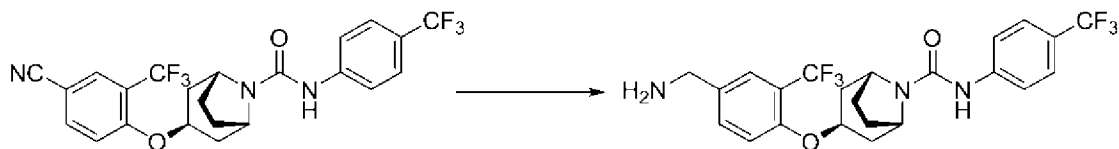
[0312] 実施例 32 :

(3-endo)-3-[4-(アミノメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-endo)-3-[4-(aminomethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0313]

[化64]



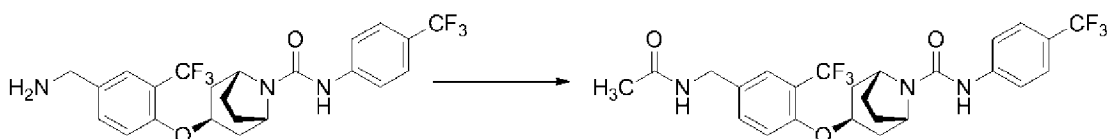
[0314] 実施例 3 1 で得られた化合物 (310mg) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (27mg) を加え2時間攪拌した。更に水素化リチウムヒドリド (50mg)、テトラヒドロフラン (1ml) を加え3時間攪拌した。反応溶液に水 (0.1ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.1ml)、水 (0.3ml) を加えた。反応溶液をろ過、減圧濃縮後、表題の化合物 (230mg) を得た。MS (ESI+) 488 (M⁺+1)。

[0315] 実施例 3 3 :

(3-endo)-3-[4-[(アセチルミノ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-endo)-3-[4-[(acetylamino)methyl]-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0316] [化65]



[0317] 実施例 3 2 で得られた化合物 (120mg)、アセチルクロリド (26ul)、トリエチルアミン (52ul) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液を、25℃にて5時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (13mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.36–8.31 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77–7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61–7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46–7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09–7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H)

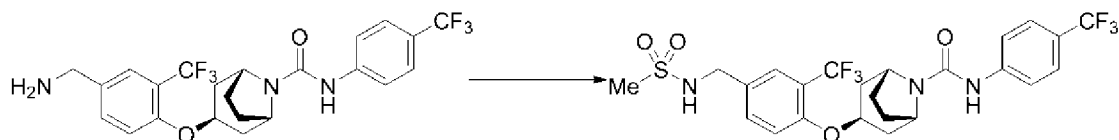
H), 4.83–4.81 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.22–4.20 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.50–2.20 (m, 2H), 2.07–2.04 (m, 2H), 1.94–1.84 (m, 7H). MS (ESI+) 530 ($M^{+}+1$)

[0318] 実施例 3 4 :

(3-endo)-3-[4-[[(メチルスルホニル) アミノ] メチル]-2-(トリフルオロメチル) フェノキシ]-N-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-endo)-3-[4-[[(methylsulfonyl) amino] methyl]-2-(trifluoromethyl) phenoxy]-N-[4-(trifluoromethyl) phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0319] [化66]



[0320] 実施例 3 2 で得られた化合物 (110mg)、メタンスルホニルクロリド (26ul)、トリエチルアミン (47ul) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液を、25°C にて 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (20mg) を得た。MS (ESI+) 566 ($M^{+}+1$)

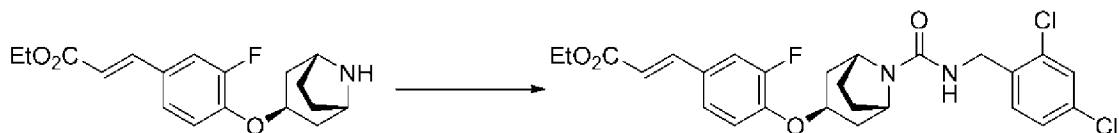
[0321] 実施例 3 5 :

エチル (2E)-3-[4-[[(3-endo)-8-[[(2,4-ジクロロベンジル) アミノ] カルボニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) オキシ]-3-フルオロフェニル] アクリレート

ethyl (2E)-3-[4-[[(3-endo)-8-[[(2,4-dichlorobenzyl) amino] carbonyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl) oxy]-3-fluorophenyl] acrylate

[0322]

[化67]



[0323] 参考例 19 を用いて、実施例 27 と同様に反応を行い表題の化合物 (250mg) を得た。

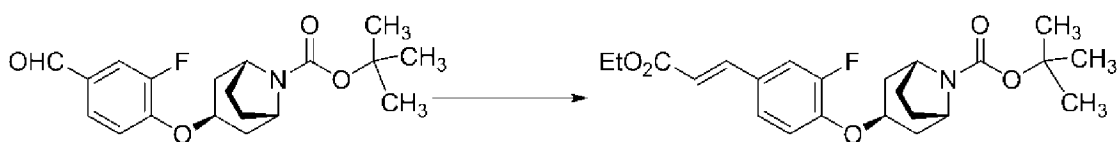
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.33–7.20 (m, 3H), 6.83 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.00–4.90 (m, 1H), 4.74–4.64 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.17 (bs, 2H), 2.30–2.15 (m, 4H), 2.10–1.95 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI+) 521 ($M^+ + 1$)

[0324] 参考例 18 :

tert-ブチル (3-endo)-3-[4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-フルオロフェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-[4-[(1E)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-2-fluorophenoxy]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0325] [化68]



参考例 7 と同様の方法により合成した tert-ブチル (3-endo)-3-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (815mg) を、水素化ナトリウム (156mg)、エチルジエチルホスホノアセテート (709ul) のテトラヒドロフラン (12ml) 溶液に 0°C で加えた。 0°C から 25°C にて 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (771mg) を得た。

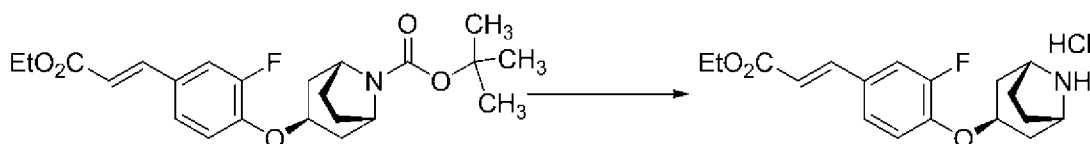
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (bs, 2H), 7.74 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.90–4.82 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (bs, 2H), 2.40–2.28 (m, 2H), 2.21–2.10 (m, 2H), 2.10–1.90 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0326] 参考例 19 :

エチル (2E)-3-{4-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}アクリレート

ethyl (2E)-3-{4-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy]-3-fluorophenyl}acrylate

[0327] [化69]



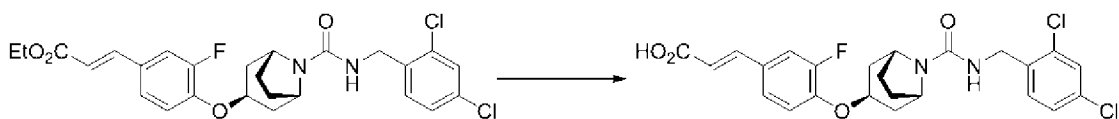
[0328] 参考例 9 と同様に反応を行い表題の化合物 (690mg) を得た。MS (ESI+) 420 (M⁺+1)

[0329] 実施例 36 :

(2E)-3-{4-[(3-endo)-8-[[2,4-ジクロロベンジル]アミノ]カルボニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}アクリリック アシッド

(2E)-3-{4-[(3-endo)-8-[[2,4-dichlorobenzyl]amino]carbonyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)oxy]-3-fluorophenyl}acrylic acid

[0330] [化70]



[0331] 実施例 35 と同様に反応を行い表題の化合物 (176mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.35–7.31 (dd, J = 11.8, 2.1 Hz, 1H), 7.25–7.23 (m, 2H), 6.88–

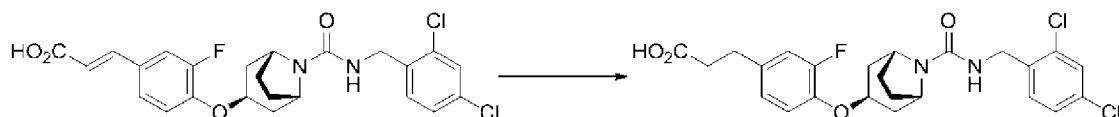
6.84 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.34–6.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.95–4.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.72–4.70 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.51–4.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.25–2.20 (m, 4H), 2.06–1.99 (m, 4H). MS (ESI+) 495 ($M^{+}+3$)

[0332] 実施例 37 :

3-{4-[(3-endo)-8-{[(2,4-ジクロロベンジル)アミノ]カルボニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}プロパノイックアシッド

3-{4-[(3-endo)-8-{[(2,4-dichlorobenzyl)amino]carbonyl}]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)oxy}-3-fluorophenyl}propanoic acid

[0333] [化71]



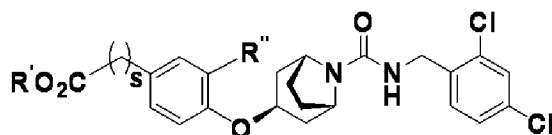
[0334] 実施例 36 で得られた化合物 (100mg)、10%Rh-C (20mg) のメタノール (1ml)、テトラヒドロフラン (1ml) 混合溶液を、水素ガス雰囲気下、25°C にて 5 時間攪拌した。反応溶液をセライトにてろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物 (62mg) を得た。MS (ESI+) 495 ($M^{+}+1$)

[0335] 実施例 38 ~ 55 :

実施例 27、28、37 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0336]

[表2]



実施例	s	R'	R''	MS (ESI+)	NMR(MHz, solvent) δ
3 8	0	CH ₃	F	481	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.75 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.25-7.22 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 4.95-4.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.75-4.72 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.50-4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.17 (bs, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 4H).
3 9	0	CH ₃	Cl	497	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09-8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93-7.89 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.25-7.20 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.81-6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.77-4.74 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.50-4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 4H).
4 0	0	CH ₃	CH ₃	477	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88-7.84 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.22 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.96-4.92 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.72-4.68 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.51-4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.19 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 7H), 2.07-1.97 (m, 4H).
4 1	0	CH ₃	CF ₃	531	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.31-8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20-8.16 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.27-7.22 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.88-6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.97-4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76-4.72 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.52-4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.34-2.26 (dt, J = 15.2, 4.3 Hz, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 4H).
4 2	0	CH ₃	OCH ₃	493	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.66-7.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.25-7.20 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.78-6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.73-4.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51-4.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.17-4.12 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.23-2.16 (dt, J = 14.8, 4.1 Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 4H).
4 3	0	H	F	467	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.75-7.66 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 4H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 4H).
4 4	0	H	Cl	485	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.93-7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87-7.84 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 4H).

[表3]

4 5	0	H	CH ₃	463	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.77-7.73 (m, 2H), 7.60-7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46-7.43 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 4.82-4.79 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.30-4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.25 (bs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.12 (dt, J = 15.0, 4.0 Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.86-1.79 (d, J = 14.6 Hz, 2H).
4 6	0	H	CF ₃	517	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.17-8.11 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46-7.42 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20-7.15 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.94-4.90 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.32-4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.25 (bs, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H).
4 7	0	H	OCH ₃	479	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.52-7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48-7.45 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44-4.43 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.33-7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.10 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.29-4.28 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 4H), 1.87-1.79 (m, 4H).
4 8	2	Et	CH ₃	519	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.43-7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96-6.92 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.58-6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.94-4.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.59-4.54 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.50-4.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.18-4.08 (m, 4H), 2.88-2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60-2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.25-2.12 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 4H), 1.27-1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
4 9	2	Et	CF ₃	573	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.42-7.36 (m, 3H), 7.32-7.26 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.25-7.20 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.74-6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95-4.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.64-4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50-4.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.18-4.08 (m, 4H), 2.95-2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62-2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.01-1.92 (m, 4H), 1.27-1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
5 0	2	H	H	478	¹ H-NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.09 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.17 (bs, 2H), 2.74-2.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H).

[表4]

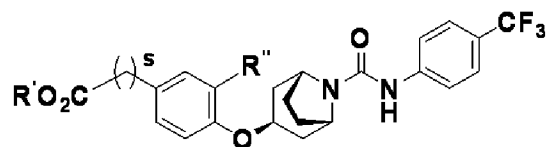
5 1	2	H	F	495	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.41-7.36 (m, 2H), 7.24-7.20 (d, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.98-6.93 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 6.91-6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80-6.74 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96-4.91 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.58-4.54 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.50-4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.11 (bs, 2H), 2.92-2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68-2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.18-2.10 (dt, J = 14.9, 4.2 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H).
5 2	2	H	Cl	511	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.59-7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46-7.42 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.98-6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.79-4.75 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.30-4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.22 (bs, 2H), 2.77-2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.82-1.75 (d, J = 14.7 Hz, 2H).
5 3	2	H	CH ₃	491	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.24-7.20 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98-6.93 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.57-6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94-4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59-4.52 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.50-4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (bs, 2H), 2.90-2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66-2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25-2.12 (m, 7H), 2.04-1.93 (m, 4H).
5 4	2	H	CF ₃	545	¹ H-NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.58-7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.34-7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.11 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.05-6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.31-4.25 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.22 (bs, 2H), 2.82-2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.81-1.73 (d, J = 14.7 Hz, 2H).
5 5	2	H	OCH ₃	507	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.58-7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.42 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11-7.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.87-6.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.80-6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72-6.68 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.59-4.55 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.29-4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.20 (bs, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.78-2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.08-2.00 (dt, J = 14.8, 4.2 Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H).

[0339] 実施例 5 6 ~ 7 3 :

実施例 2 7、2 8、3 7 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0340]

[表5]



実施例	s	R'	R''	MS (ESI+)	NMR(MHz, solvent) δ
5 6	0	CH ₃	F	467	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.83-7.77 (m, 2H), 7.56 (s, 4H), 6.91-6.86 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.82-4.79 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.35 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 4H).
5 7	0	CH ₃	Cl	483	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.11-8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94-7.91 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 3H), 6.83-6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83-4.80 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.35 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.14-2.05 (m, 4H).
5 8	0	CH ₃	CH ₃	463	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.90-7.86 (m, 2H), 7.56 (s, 4H), 6.70-6.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.78-4.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.36 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 7H), 2.15-2.07 (m, 4H).
5 9	0	CH ₃	CF ₃	517	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.32-8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21-8.17 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 4H), 6.90-6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.82-4.79 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.36 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.43-2.35 (dt, J = 15.1, 4.3 Hz, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 4H).
6 0	0	CH ₃	OCH ₃	479	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 7.67-7.64 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 3H), 6.80-6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.78-4.75 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.33 (bs, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.41-2.36 (t, 2H), 2.32-2.25 (dt, J = 14.9, 4.2 Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 4H).
6 1	0	H	F	453	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) d 8.90 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.60-7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21-7.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.92-4.91 (m, 1H), 4.44 (bs, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 4H).
6 2	0	H	Cl	469	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) d 8.90 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87-7.85 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17-7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.22-2.17 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 4H).

[0341]

[表6]

6 3	0	H	CH ₃	449	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.53 (bs, 1H), 7.80-7.74 (m, 4H), 7.62-7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92-6.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.84-4.80 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.45 (bs, 2H), 2.25-2.16 (m, 5H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H).
6 4	0	H	CF ₃	503	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.79-7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62-7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26-7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.98-4.92 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.45 (bs, 2H), 2.30-2.21 (dt, J = 15.2, 4.1 Hz, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 4H).
6 5	0	H	OCH ₃	466	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 19.7, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.97 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.42 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 4H), 1.99-1.87 (m, 4H).
6 6	2	Et	CH ₃	505	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (s, 4H), 7.03-7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98-6.94 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.59-6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.65-4.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.17-4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89-2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61-2.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.34-2.21 (m, 7H), 2.13-2.04 (m, 4H), 1.27-1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
6 7	2	Et	CF ₃	559	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (s, 4H), 7.44-7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33-7.28 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.77-6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.70-4.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.16-4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95-2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63-2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 4H), 1.27-1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0342]

[表7]

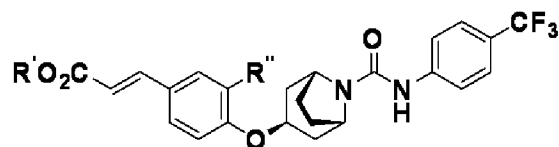
6 8	2	H	H	463	¹ H-NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12.07 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 2.77-2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 4H), 1.95-1.76 (m, 4H).
6 9	2	H	F	482	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.76-2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 4H), 1.93-1.86 (m, 4H).
7 0	2	H	Cl	497	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 7.77-7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32-3.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15-7.10 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.97-6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.80-4.77 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (bs, 2H), 2.77-2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 4H).
7 1	2	H	CH ₃	477	
7 2	2	H	CF ₃	531	
7 3	2	H	OCH ₃	493	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 7.77-7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89-6.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.80-6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72-6.68 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.61-4.57 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (bs, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.77-2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.11-2.03 (dt, J = 14.8, 3.8 Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 4H).

[0343] 実施例 7 4 ~ 8 3 :

実施例 2 7、2 8、3 7 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0344]

[表8]



実施例	R'	R''	MS (ESI+)	NMR(MHz, solvent) δ
7 4	Et	F	507	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61–7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.33–7.29 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 7.25–7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89–6.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34–6.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.77–4.74 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.30–4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37–2.27 (m, 4H), 2.13–2.09 (m, 4H), 1.37–1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
7 5	Et	Cl	523	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.55 (m, 6H), 7.39–7.36 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.80–6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.35–6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.79–4.76 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (bs, 2H), 4.30–4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44–2.38 (m, 2H), 2.36–2.30 (dt, J = 14.9, 4.1 Hz, 2H), 2.13–2.09 (m, 4H), 1.37–1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
7 6	Et	CH_3	503	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.34–7.28 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.68–6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.39–6.27 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.74–4.68 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (bs, 2H), 4.29–4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33–2.25 (m, 7H), 2.15–2.05 (m, 4H), 1.36–1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
7 7	Et	CF_3	557	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79–7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66–7.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.64–7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 6.87–6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.39–6.33 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.78–4.71 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (bs, 2H), 4.31–4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.41–2.31 (dt, J = 15.0, 4.2 Hz, 2H), 2.30–2.23 (m, 2H), 2.13–2.04 (m, 4H), 1.37–1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
7 8	Et	OCH_3	519	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66–7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.10–7.07 (m, 2H), 6.78–6.76 (m, 1H), 6.35–6.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.74–4.70 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.33 (bs, 2H), 4.30–4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.42–2.36 (m, 2H), 2.25–2.23 (dt, J = 14.9, 4.2 Hz, 1H), 2.15–2.10 (m, 4H), 1.38–1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
7 9	H	F	479	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.37–7.32 (dd, J = 11.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90–6.86 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.35–6.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.78–4.77 (m, 1H), 4.34 (bs, 2H), 2.35–2.29 (m, 4H), 2.13–2.06 (m, 4H).

[表9]

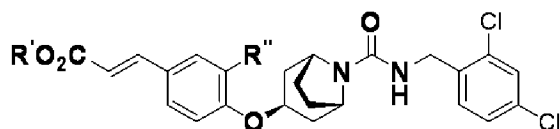
8 0	H	Cl	495	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.87-8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65-7.62 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53-7.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.49-6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 4.44 (bs, 2H), 2.21-2.16 (m, 4H), 1.99-1.87 (m, 4H).
8 1	H	CH ₃	475	¹ H-NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 7.78-7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54-7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 6.87-6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.38-6.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.44 (bs, 2H), 2.24-2.05 (m, 7H), 1.97-1.88 (m, 4H).
8 2	H	CF ₃	529	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.82-7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74-7.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.55 (s, 4H), 6.88-6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40-6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.80-4.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.34 (bs, 2H), 2.43-2.33 (dt, J = 14.8, 4.2 Hz, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 4H).
8 3	H	OCH ₃	491	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56-7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54-7.50 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.35-7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20-7.17 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46-6.42 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.41 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 4H).

[0346] 実施例 8 4 ~ 9 2 :

実施例 2 7、2 8 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0347]

[表10]



実施例	R'	R''	MS (ESI+)	NMR(MHz, solvent) δ
8 4	Et	Cl	539	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.25-7.22 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.78-6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.33-6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.99-4.95 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73-4.70 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.50-4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29-4.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.26-2.20 (dt, J = 14.9, 4.1 Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.36-1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
8 5	Et	CH_3	517	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.33-7.27 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.66-6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.32-6.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.95-4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68-4.62 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51-4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29-4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (bs, 2H), 2.27-2.14 (m, 7H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.35-1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
8 6	Et	CF_3	571	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65-7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.64-7.59 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.25-7.20 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.85-6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.38-6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.97-4.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.71-4.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51-4.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.30-4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (bs, 2H), 2.32-2.22 (dt, J = 14.7, 4.6 Hz, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.37-1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
8 7	Et	OCH_3	533	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.25-7.20 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.34-6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.95-4.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68-4.65 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.50-4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.30-4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.21-2.14 (dt, J = 14.9, 4.2 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.37-1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
8 8	H	F	495	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.69-7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.31 (dd, J = 11.8, 2.1 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.88-6.84 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34-6.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.95-4.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.72-4.70 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51-4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 (bs, 2H), 2.25-2.20 (m, 4H), 2.06-1.99 (m, 4H).

[表11]

8 9	H	Cl	511	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.86-7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64-7.62 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.59-7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.45-7.43 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.13 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.10-7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.48-6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.30-4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.24 (bs, 2H), 2.16-2.13 (m, 4H), 1.91-1.79 (m, 4H).
9 0	H	CH ₃	489	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.73-7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.35-7.31 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (d, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.68-6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.28-6.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.96-4.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.70-4.64 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.52-4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.18 (bs, 2H), 2.28-2.14 (m, 7H), 2.06-1.94 (m, 4H).
9 1	H	CF ₃	543	¹ H-NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.98-7.91 (m, 2H), 7.62-7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.34-7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.54-6.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.32-4.25 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.24 (bs, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.84-1.74 (d, J = 14.5 Hz, 2H).
9 2	H	OCH ₃	505	¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.58-7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.45-7.42 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33-7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.17 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.13-7.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.46-6.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.29-4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.21 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 4H).

[0349] 実施例 9 3 ~ 1 2 4 :

文献（例えばJ. Org. Chem. 61, 3849 (1996)等参照）に記載されている方法等と同様な方法によって市販の試薬と対応するアルデヒドを用い下記化合物を得た。

[0350]

[表12]

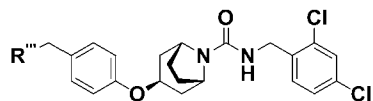
実施例	R'	R''	MS (ESI+)	実施例	R'	R''	MS (ESI+)
9 3	Et	H	463	1 1 0		H	528
9 4	Et	Et	491	1 1 1		H	532
9 5		H	533	1 1 2		H	529
9 6		H	555	1 1 1		H	532
9 7		H	526	1 1 2		H	529
9 8		H	517	1 1 3		H	564
9 9	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	493	1 1 4		H	477
1 0 0		H	531	1 1 5		H	550
1 0 1		H	560	1 1 6		H	564
1 0 2		H	546	1 1 7		CH ₃	539
1 0 3		H	555	1 1 8		H	560
1 0 4		H	526	1 1 9		H	555
1 0 5		H	526	1 2 0		H	574
1 0 6		H	539	1 2 1		H	519
1 0 7		H	539	1 2 2		H	596
1 0 8		H	531	1 2 3		CH ₃	553
1 0 9		H	515	1 2 4		H	543

[0351] 実施例 1 2 5 ~ 1 3 1 :

文献（例えばJ. Org. Chem. 61, 3849 (1996)等参照）に記載されている方法等と同様な方法によって市販の試薬と対応するアルデヒドを用い下記化合物を得た。

[0352]

[表13]

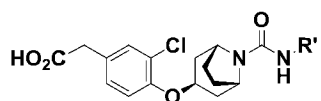


実施例	R'''	MS (ESI+)	実施例	R'''	MS (ESI+)
1 2 5		505	1 2 9		559
1 2 6		503	1 3 0		519
1 2 7		551	1 3 1		580
1 2 8		593			

[0353] 実施例 1 3 2 ~ 1 6 4 :

実施例 2 8、3 0 4 と同様の手法で、下記化合物を得た。

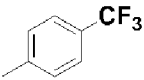
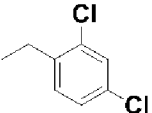
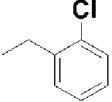
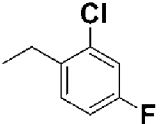
[0354] [表14]



実施例	R'	MS (ESI+)	実施例	R'	MS (ESI+)
1 3 2		479	1 3 8		507
1 3 3		479	1 3 9		543
1 3 4		499	1 4 0		544
1 3 5		490	1 4 1		581
1 3 6		583	1 4 2		547
1 3 7		549			

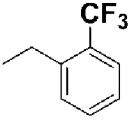
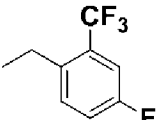
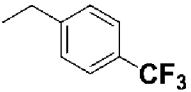
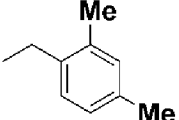
[0355]

[表15]

1 4 3		483	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.38 (bs, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.56 - 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.34 - 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.17 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.96 - 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.78 - 4.82 (m, 1 H), 4.42 (bs, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.10 - 2.21 (m, 4 H), 1.84 - 1.93 (m, 4 H).
1 4 4		497	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.38 (bs, 1 H), 7.56 - 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.41 - 7.46 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 6.95 - 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.75 - 4.81 (m, 1 H), 4.26 - 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.22 (bs, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.12 - 2.18 (m, 4 H), 1.76 - 1.92 (m, 4 H).
1 4 5		463	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.40 - 7.44 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.37 (m, 4 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 6.96 - 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.78 - 4.82 (m, 1 H), 4.30 - 4.34 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.24 (bs, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.10 - 2.18 (m, 4 H), 1.86 - 1.91 (m, 2 H), 1.78 - 1.84 (d, J = 15.3 Hz, 2 H).
1 4 6		481	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.39 - 7.43 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (dt, J = 2.6, 8.7 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.09 - 7.13 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.97 - 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.78 - 4.82 (m, 1 H), 4.27 - 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.23 (bs, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.09 - 2.19 (m, 4 H), 1.86 - 1.91 (m, 2 H), 1.77 - 1.83 (d, J = 14.9 Hz, 2 H).

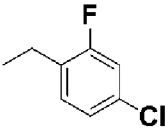
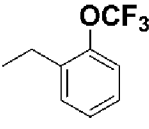
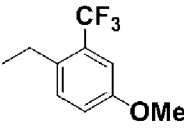
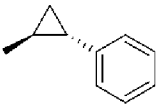
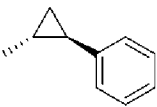
[0356]

[表16]

1 4 7		497	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.65 - 7.71 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.42 - 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.33 - 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.16 - 7.20 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (d, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.98 - 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.79 - 4.83 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.45 - 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.25 (bs, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.11 - 2.20 (m, 4 H), 1.87 - 1.93 (m, 2 H), 1.78 - 1.84 (d, J = 14.7 Hz, 2 H).
1 4 8		515	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.53 - 7.60 (m, 3 H), 7.33 - 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 - 7.22 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.97 - 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.79 - 4.82 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.39 - 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.24 (bs, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.09 - 2.19 (m, 4 H), 1.87 - 1.92 (m, 2 H), 1.78 - 1.83 (d, J = 14.7 Hz, 2 H).
1 4 9		497	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.66 - 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.45 - 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.33 - 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 - 7.22 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.12 - 7.16 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.96 - 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.78 - 4.82 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.31 - 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.22 (bs, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.08 - 2.18 (m, 4 H), 1.84 - 1.89 (m, 2 H), 1.76 - 1.82 (d, J = 14.7 Hz, 2 H).
1 5 0		457	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.31 - 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.11 - 7.15 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.05 - 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 3 H), 6.84 - 6.89 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.73 - 4.79 (m, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 4.15 - 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 2.06 - 2.15 (m, 4 H), 1.73 - 1.86 (m, 4 H).

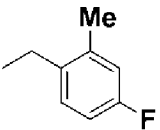
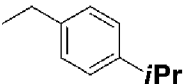
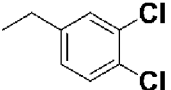
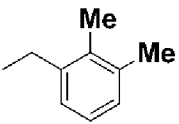
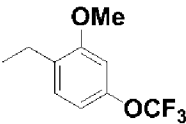
[0357]

[表17]

1 5 1		481	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.24 – 7.40 (m, 4 H), 7.07 – 7.16 (m, 2 H), 6.94 – 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.73 – 4.79 (m, 1 H), 4.23 – 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.20 (bs, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.02 – 2.17 (m, 4 H), 1.73 – 1.90 (m, 4 H).
1 5 2		513	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.28 – 7.41 (m, 5 H), 7.08 – 7.16 (m, 2 H), 6.96 – 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.75 – 4.80 (m, 1 H), 4.30 – 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.22 (bs, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.06 – 2.19 (m, 4 H), 1.75 – 1.91 (m, 4 H).
1 5 3		527	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.38 – 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 – 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.21 – 7.27 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.08 – 7.18 (m, 3 H), 6.96 – 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.77 – 4.82 (m, 1 H), 4.34 – 4.38 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 4.23 (bs, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 2.07 – 2.18 (m, 4 H), 1.74 – 1.92 (m, 4 H).
1 5 4		455	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.31 – 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.20 – 7.27 (m, 2 H), 7.07 – 7.16 (m, 4 H), 6.93 – 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.77 – 6.81 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.73 – 4.78 (m, 1 H), 4.15 (bs, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.68 – 2.75 (m, 1 H), 2.02 – 2.30 (m, 4 H), 1.71 – 1.92 (m, 5 H), 1.12 – 1.20 (m, 1 H), 1.03 – 1.10 (m, 1 H).
1 5 5		455	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.32 – 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.20 – 7.27 (m, 2 H), 7.07 – 7.16 (m, 4 H), 6.94 – 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.78 – 6.81 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.73 – 4.78 (m, 1 H), 4.15 (bs, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.67 – 2.76 (m, 1 H), 2.01 – 2.15 (m, 4 H), 1.71 – 1.91 (m, 5 H), 1.11 – 1.19 (m, 1 H), 1.02 – 1.10 (m, 1 H).

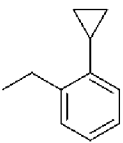
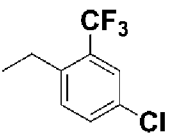
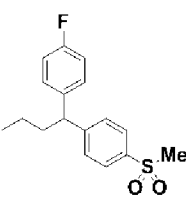
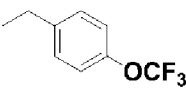
[0358]

[表18]

1 5 6		461	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.43 (bs, 1 H), 7.36 - 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 6.96 - 7.06 (m, 4 H), 4.79 - 4.84 (m, 1 H), 4.26 (bs, 2 H), 4.21 - 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.09 - 2.20 (m, 4 H), 1.79 - 1.93 (m, 4 H).
1 5 7		471	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.38 (bs, 1 H), 7.32 - 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 5 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 4.75 - 4.79 (m, 1 H), 4.18 - 4.22 (d, J = 5.7 Hz, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 2.78 - 2.90 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.05 - 2.15 (m, 4 H), 1.72 - 1.88 (m, 4 H), 1.15 - 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6 H).
1 5 8		497	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.38 (bs, 1 H), 7.55 - 7.60 (d, J = 8.3, 1 H), 7.48 - 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.32 - 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 6.95 - 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.74 - 4.78 (m, 1 H), 4.20 - 4.24 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.19 (bs, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 2.03 - 2.17 (m, 4 H), 1.74 - 1.89 (m, 4 H).
1 5 9		457	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.38 (bs, 1 H), 7.32 - 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 4 H), 4.76 - 4.80 (m, 1 H), 4.20 - 4.25 (d, J = 5.5 Hz, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.05 - 2.17 (m, 4 H), 1.73 - 1.88 (m, 4 H).
1 6 0		543	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.32 - 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.11 - 7.17 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.90 - 7.00 (m, 4 H), 4.77 - 4.81 (m, 1 H), 4.23 (bs, 2 H), 4.18 - 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 2.07 - 2.17 (m, 4 H), 1.74 - 1.89 (m, 4 H).

[0359]

[表19]

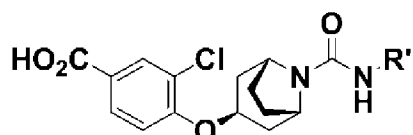
1 6 1		469	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.32 – 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.10 – 7.19 (m, 4 H), 6.92 – 7.01 (m, 3 H), 4.76 – 4.80 (m, 1 H), 4.41 – 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.23 (bs, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.07 – 2.17 (m, 4 H), 1.94 – 2.03 (m, 1 H), 1.75 – 1.88 (m, 4 H), 0.87 – 0.93 (m, 2 H), 0.58 – 0.62 (m, 2 H).
1 6 2		531	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 7.81–7.75(m, 2H), 7.54–7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25–7.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.18–7.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00–6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.82–4.79 (br, 1H), 4.43–4.41 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.24 (bs, 2 H), 3.52 (s, 2H), 2.20–2.06 (m, 4H), 1.92–1.78 (m, 4H).
1 6 3		630	(CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.82 – 7.87(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 – 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.31 – 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.17 – 7.24 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2 H), 7.07 – 7.12 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.96 – 7.03 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1 H), 6.66 – 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.55 – 4.60 (m, 2 H), 4.02 – 4.10 (m, 3 H), 3.54 (s, 2 H), 3.19 – 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.24 – 2.36 (m, 4 H), 2.07 – 2.17 (m, 2 H), 1.88 – 2.00 (m, 4 H).
1 6 4		513	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.29 – 7.40 (m, 5 H), 7.12 – 7.17 (m, 2 H), 6.96 – 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.76 – 4.80 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.25 – 4.28 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.21 (bs, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.07 – 2.16 (m, 4 H), 1.84 – 1.89 (m, 2 H), 1.75 – 1.82 (d, J = 14.7 Hz, 2 H).

[0360] 実施例 1 6 5 ~ 1 8 4 :

実施例 2 8、3 0 4 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0361]

[表20]



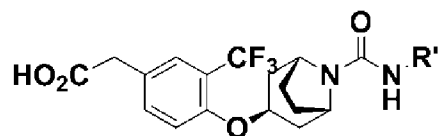
実施例	R'	MS (ESI+)	実施例	R'	MS (ESI+)
1 6 5		514	1 7 5		501
1 6 6		441	1 7 6		441
1 6 7		499	1 7 7		467
1 6 8		451	1 7 8		493
1 6 9		499	1 7 9		467
1 7 0		483	1 8 0		443
1 7 1		459	1 8 1		484
1 7 2		443	1 8 2		523
1 7 3		451	1 8 3		445
1 7 4		429	1 8 4		429

[0362] 実施例 1 8 5 ~ 2 2 3 :

参考例 2 0、2 1、2 4、2 6、3 0、3 2 及び市販の試薬を用いて実施

例 28、304 と同様の手法で、下記化合物を得た。

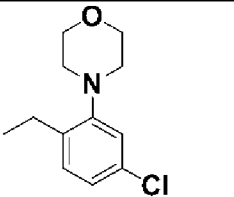
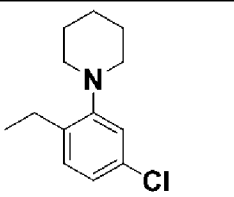
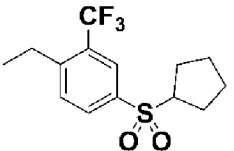
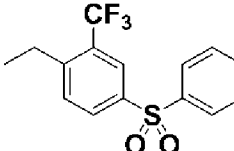
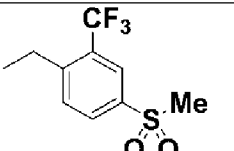
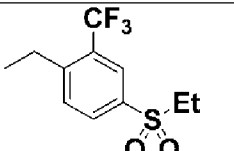
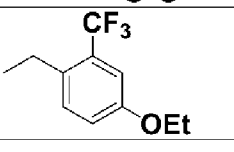
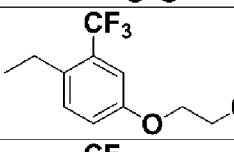
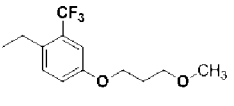
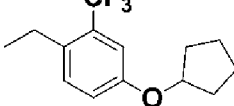
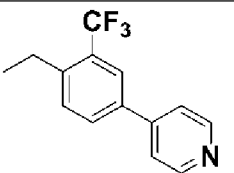
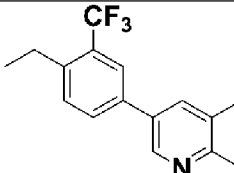
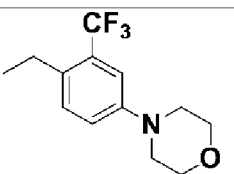
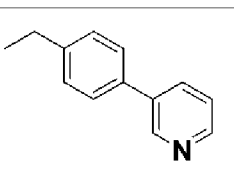
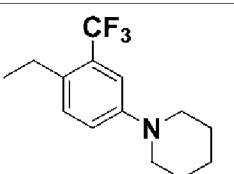
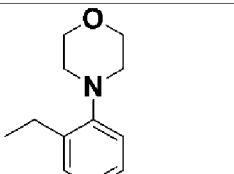
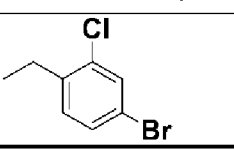
[0363] [表21]



実施例	R'	MS (ESI+)	実施例	R'	MS (ESI+)
185		663	196		576
186		577	197		547
187		576	198		503
188		549	199		561
189		565	200		532
190		495	201		491
191		516	202		531
192		497	203		515
193		498	204		565
194		561	205		566
195		545	206		560

[0364]

[表22]

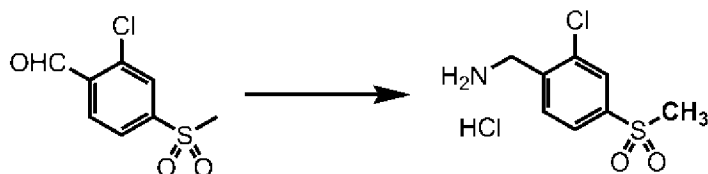
2 0 7		583	2 1 6		581
2 0 8		663	2 1 7		701
2 0 9		609	2 1 8		623
2 1 0		575	2 1 9		605
2 1 1		619	2 2 0		615
2 1 2		608	2 2 1		658
2 1 3		616	2 2 2		540
2 1 4		614	2 2 3		548
2 1 5		576			

[0365] 参考例 2 0 :

2-クロロ-4-メタンシルホニルベンジルアミン塩酸塩

2-Chloro-4-methanesulfonylbenzylamine hydrochloride

[0366] [化72]



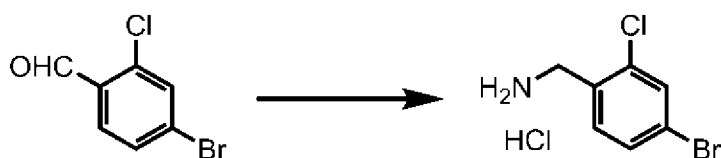
[0367] 2-クロロ-4-メタンスルホニルベンズアルデヒド(500mg)、tert-ブチルカーバメート(247mg)、トリフルオロ酢酸(313 μ l)のトルエン(4ml)溶液に、室温下トリクロロシラン(452 μ l)を加え、2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた固体を40°Cで減圧乾燥し、表題化合物(457mg)を得た。

[0368] 参考例 2 1 :

4-ブromo-2-クロロベンジルアミン塩酸塩

4-bromo-2-chlorobenzylamine hydrochloride

[0369] [化73]



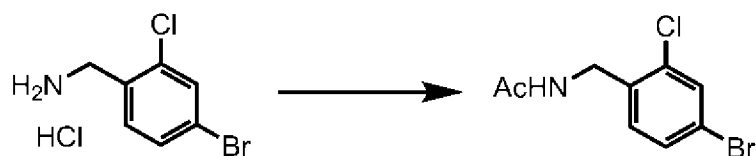
[0370] 4-ブromo-2-クロロベンズアルデヒドを用いて参考例 2 7 と同様に反応を行い、表題化合物(4.77g)を得た。

[0371] 参考例 2 2 :

4-ブromo-2-クロロベンジルアセトアミド

4-bromo-2-chlorobenzylacetamide

[0372] [化74]



[0373] 参考例 2 1 の化合物(1.0g)のピリジン(10ml)溶液に、室温下無水酢酸(437mg)を加え、4時間攪拌した。反応液に1N HClを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し

、濾過した。濾液を減圧濃縮後、析出した固体をヘキサン/酢酸エチルでトリチュレートし、濾取した。得られた固体を40℃で減圧乾燥し、表題化合物(760mg)を得た。

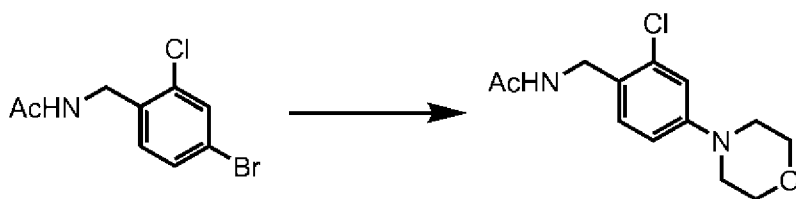
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.40–7.36 (d, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.95 (bs, 1H), 4.48–4.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H). MS (ESI+) 262 ($\text{M}^+ + 1$).

[0374] 参考例 23 :

2-クロロ-4-モルホリノベンジルアセトアミド

2-chloro-4-morpholinobenzylacetamide

[0375] [化75]



[0376] 酢酸パラジウム(17mg)、X-Phos(36mg)、ナトリウムtert-ブトキシド(44mg)のトルエン/tert-ブチルアルコール(1ml/0.2ml)溶液に、室温下参考例@@の化合物(100mg)、モルホリン(40mg)のトルエン/tert-ブチルアルコール(1ml/0.2ml)溶液を加え、120℃で12時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(43mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94–6.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.82–6.77 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.46–4.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.90–3.84 (m, 4H), 3.19–3.14 (m, 4H), 2.00 (s, 3H). MS (ESI+) 269 ($\text{M}^+ + 1$).

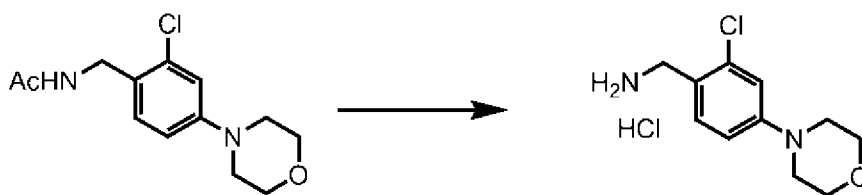
[0377] 参考例 24 :

2-クロロ-4-モルホリノベンジルアミン塩酸塩

2-chloro-4-morpholinobenzylamine hydrochloride

[0378]

[化76]



[0379] 参考例 2 3 の化合物 (40mg) の EtOH (1ml) 溶液に、6N HCl (3ml) を加え、110°C で 5 時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮することで、表題化合物を得た。

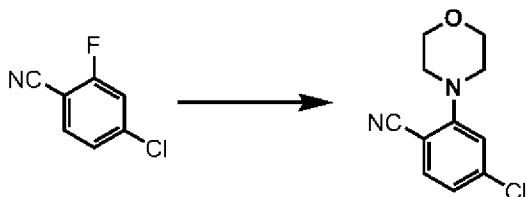
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (bs, 3H), 7.49–7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06–7.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.02–6.97 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.02–3.95 (m, 2H), 3.76–3.70 (m, 4H), 3.20–3.13 (m, 4H).

[0380] 参考例 2 5 :

4-クロロ-2-モルホリノシアノベンゼン

4-chloro-2-morpholinocyanobenzene

[0381] [化77]



[0382] 4-クロロ-2-フルオロシアノベンゼン (1.50g)、炭酸カリウム (2.67g)、モルホリン (1.26g) の DMF (35ml) 溶液を 70°C で 3.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた固体をヘキサン/酢酸エチルでトリチュレートし、濾取した。得られた固体を 40°C で減圧乾燥することで表題化合物 (1.57g) を得た。

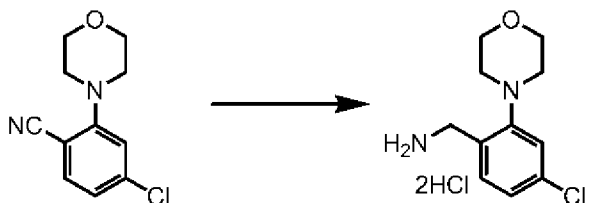
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.04–7.01 (d, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.99–6.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.93–3.88 (m, 4H), 3.26–3.22 (m, 4H). MS (ESI+) 223 ($\text{M}^+ + 1$).

[0383] 参考例 2 6 :

4-クロロ-2-モルホリノベンジルアミン2塩酸塩

4-chloro-2-morpholinobenzylamine dihydrochloride

[0384] [化78]



[0385] 参考例 2 5 の化合物 (600mg)、テトラメチルジシロキサン (952 μ l) のトルエン (5ml) 溶液に室温下チタニウムテトライソプロポキシド (1.60ml) を加え、60 $^{\circ}$ C で 18 時間撹拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣に 4M HCl/ジオキサンを加え、減圧濃縮することで、表題化合物 (360mg) を得た。

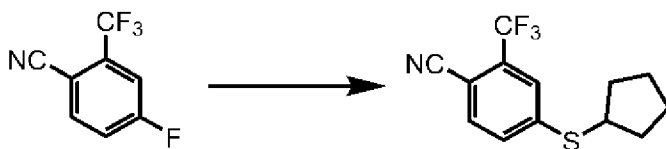
MS (ESI+) 227 ($M^{+}+1$).

[0386] 参考例 2 7 :

4-シクロペンチルスルフィニル-2-(トリフルオロメチル)シアノベンゼン

4-cyclopentylsulfinyl-2-(trifluoromethyl) cyanobenzene

[0387] [化79]



[0388] 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)シアノベンゼン (1.5g)、炭酸カリウム (2.19g)、シクロペンチルチオール (849 μ l) の DMF (30ml) 溶液を 70 $^{\circ}$ C で 4 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (2.11g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60–7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49–7.45 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.80–3.71 (m,

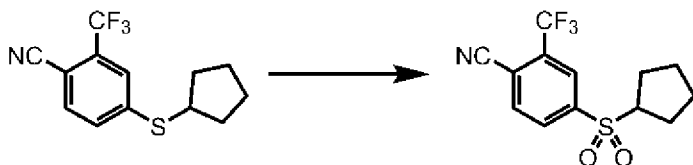
1H), 2.25–2.16 (m, 2H), 1.89–1.77 (m, 2H), 1.75–1.63 (m, 4H).

[0389] 参考例 28 :

4-シクロペンチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)シアノベンゼン

4-cyclopentylsulfonyl-2-(trifluoromethyl)cyanobenzene

[0390] [化80]



[0391] 参考例 27 の化合物 (2.11g) のジクロロメタン (30ml) 溶液に氷浴下 m-クロロ過安息香酸 (3.46g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮することで得られた固体をヘキサン/酢酸エチルでトリチュレートし、濾取した。得られた固体を 40°C で減圧乾燥し、表題化合物 (2.06g) を得た。

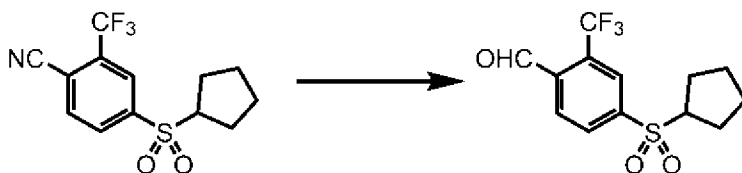
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.26–8.23 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.10–8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58–3.50 (m, 1H), 2.14–2.04 (m, 2H), 1.97–1.80 (m, 4H), 1.74–1.63 (m, 2H). MS (ESI+) 320 (M⁺+1).

[0392] 参考例 29 :

4-シクロペンチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

4-cyclopentylsulfonyl-2-(trifluoromethyl)benzaldehyde

[0393] [化81]



[0394] 参考例 28 の化合物を用いて参考例 7 と同様の反応を行い、表題化合物 (330mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.46 (s, 1H), 8.34–8.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.26–8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.60–3.51 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H)

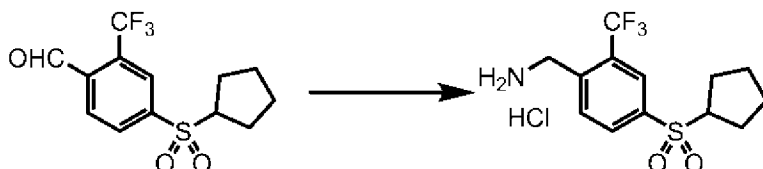
), 1.96–1.79 (m, 4H), 1.72–1.63 (m, 2H). MS (ESI+) 307 (M⁺+1).

[0395] 参考例 30 :

4-シクロペンチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン塩酸塩

4-cyclopentylsulfonyl-2-(trifluoromethyl)benzylamine hydrochloride

[0396] [化82]



[0397] 参考例 29 の化合物を用いて参考例 21 と同様の反応を行い、表題化合物 (240mg) を得た。

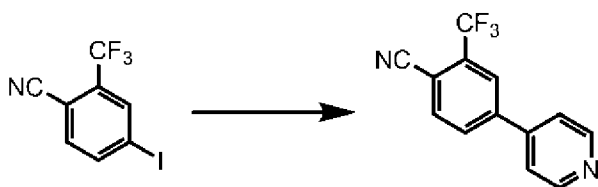
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (bs, 3H), 8.37–8.33 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.19–8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16–8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 4.06–3.98 (m, 1H), 1.92–1.74 (m, 4H), 1.70–1.52 (m, 4H).

[0398] 参考例 31 :

4-(4-ピリジル)-2-(トリフルオロメチル)シアノベンゼン

4-(4-pyridyl)-2-(trifluoromethyl)cyanobenzene

[0399] [化83]



[0400] 4-ヨード-2-(トリフルオロメチル)シアノベンゼン (450mg)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム (278mg)、X-Phos (290mg)、リン酸カリウム (645mg)、4-ピリジルボロン酸 (279mg) の n-ブチルアルコール (2ml) 溶液を 100°C で 5 時間攪拌した。反応溶液を濾過し、酢酸エチルを加えた。水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮することで得られた固体をヘキサンでトリチュレートし、濾取した。得られた固体を 40°C で減圧乾燥し、表題化合物 (379mg) を得た。

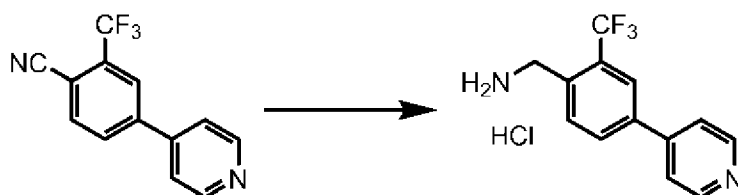
MS (ESI+) 249 (M^{+1}).

[0401] 参考例 3 2 :

4-(4-ピリジル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン塩酸塩

4-(4-pyridyl)-2-(trifluoromethyl)benzylamine hydrochloride

[0402] [化84]



[0403] 参考例 3 1 の化合物を用いて、参考例 2 1 の化合物と同様に反応を行い、表題化合物を得た。

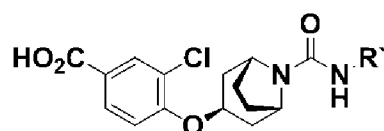
MS (ESI+) 253 (M^{+1}).

[0404] 実施例 2 2 4 ~ 2 5 2 :

実施例 2 8、3 0 4 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0405]

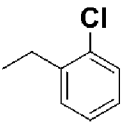
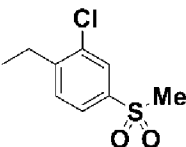
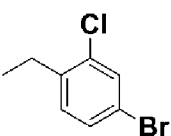
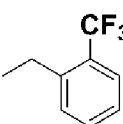
[表23]



実施例	R'	MS (ESI+)	NMR(solvent, MHz) δ
2 2 4		449	(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.14 – 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.95 – 7.99 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.25 – 7.35 (m, 4 H), 6.81 – 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.76 – 4.82 (m, 2 H), 4.43 – 4.46 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 4.22 (bs, 2 H), 2.26 – 2.35 (m, 4 H), 1.99 – 2.08 (m, 4 H).
2 2 5		463	($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.91 – 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 – 7.88 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.33 – 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 – 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.10 – 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.55 – 6.60 (t, J = 5.6, 1 H), 4.83 – 4.86 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.14 (bs, 2 H), 3.22 – 3.29 (dt, J = 7.0, 5.6, 2 H), 2.70 – 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.00 – 2.11 (m, 4 H), 1.81 – 1.86 (m, 2 H), 1.70 – 1.77 (d, J = 14.8, 2 H).
2 2 6		463	(CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.13 – 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.95 – 7.99 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.22 – 7.33 (m, 4 H), 6.79 – 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.02 – 5.10 (dt, 7.2, 6.9 Hz, 1 H), 4.76 – 4.80 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.62 – 4.66 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.19 (bs, 2 H), 2.22 – 2.33 (m, 4 H), 1.97 – 2.06 (m, 4 H), 1.48 – 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

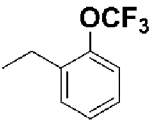
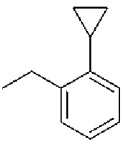
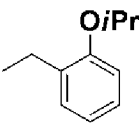
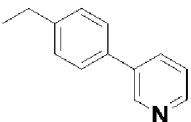
[0406]

[表24]

2 2 7		449	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.97 (bs, 1 H), 7.92 – 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.84 – 7.89 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.39 – 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.25 – 7.37 (m, 3 H), 7.16 – 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 – 7.14 (t, J = 5.7, 1 H), 4.93 – 4.97 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.31 – 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.26 (bs, 2 H), 2.11 – 2.21 (m, 4 H), 1.88 – 1.93 (m, 2 H), 1.79 – 1.85 (d, J = 14.8, 2 H).
2 2 8		527	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.95 – 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.92 – 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.89 – 7.93 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.84 – 7.88 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.54 – 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.25 – 7.29 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.15 – 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.94 – 4.98 (t, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.37 – 4.40 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.26 (bs, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.12 – 2.22 (m, 4 H), 1.89 – 1.95 (m, 2 H), 1.80 – 1.86 (d, J = 14.7 Hz, 2 H).
2 2 9		529	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.91 – 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 – 7.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.68 – 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.54 – 7.58 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.24 – 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.13 – 7.18 (m, 2 H), 4.91 – 4.95 (t, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.25 – 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.24 (bs, 2 H), 2.11 – 2.19 (m, 4 H), 1.86 – 1.92 (m, 2 H), 1.78 – 1.84 (d, J = 15.0 Hz, 2 H).
2 3 0		483	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.91 – 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.83 – 7.88 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 – 7.71 (m, 2 H), 7.41 – 7.52 (m, 2 H), 7.14 – 7.23 (m, 2 H), 4.92 – 4.97 (m, 1 H), 4.43 – 4.47 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.26 (bs, 2 H), 2.11 – 2.22 (m, 4 H), 1.78 – 1.94 (m, 4 H).

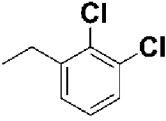
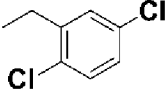
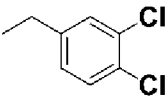
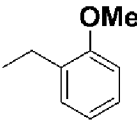
[0407]

[表25]

2 3 1		481	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.91 – 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.82 – 7.88 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.22 – 7.32 (m, 3 H), 6.97 – 7.46 (t, J = 74.3 Hz, 1 H), 7.12 – 7.18 (m, 2 H), 7.03 – 7.08 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.89 – 4.94 (m, 1 H), 4.26 – 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.23 (bs, 2 H), 2.07 – 2.20 (m, 4 H), 1.73 – 1.91 (m, 4 H).
2 3 2		455	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.91 – 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 – 7.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.12 – 7.22 (m, 4 H), 6.94 – 7.00 (m, 1 H), 4.91 – 4.95 (t, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.43 – 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.26 (bs, 2 H), 2.10 – 2.19 (m, 4 H), 1.96 – 2.03 (m, 1 H), 1.86 – 1.92 (m, 2 H), 1.78 – 1.83 (d, J = 15.0 Hz, 2 H), 0.89 – 0.94 (m, 2 H), 0.59 – 0.63 (m, 2 H).
2 3 3		473	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.92 – 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.84 – 7.88 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.13 – 7.19 (m, 3 H), 6.94 – 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.86 – 6.91 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.82 – 6.86 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.92 – 4.96 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.57 – 4.64 (tt, J = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.25 (bs, 2 H), 4.21 – 4.25 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.11 – 2.21 (m, 4 H), 1.87 – 1.92 (m, 2 H), 1.78 – 1.83 (m, 2 H), 1.78 – 1.83 (d, J = 14.7 Hz, 2 H), 1.37 – 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6 H).
2 3 4		492	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.87 – 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.54 – 8.57 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.03 – 8.07 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.91 – 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 – 7.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 – 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.46 – 7.50 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1 H), 7.38 – 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.14 – 7.17 (m, 2 H), 4.91 – 4.94 (m, 1 H), 4.29 – 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.25 (bs, 2 H), 2.10 – 2.19 (m, 4 H), 1.86 – 1.92 (m, 2 H), 1.78 – 1.83 (d, J = 15.1 Hz, 2 H).

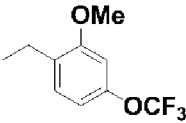
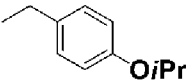
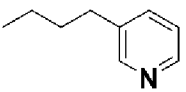
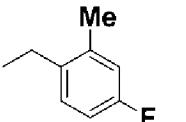
[0408]

[表26]

2 3 5		483	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.92 - 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.84 - 7.88 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.27 - 7.39 (dt, J = 1.6, 7.9 Hz, 1 H), 7.17 - 7.21 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.14 - 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.92 - 4.95 (t, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.33 - 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.26 (bs, 2 H), 2.11 - 2.20 (m, 4 H), 1.88 - 1.93 (m, 2 H), 1.79 - 1.85 (d, J = 14.9 Hz, 2 H).
2 3 6		483	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.92 - 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 - 7.87 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.14 - 7.19 (m, 2 H), 4.91 - 4.94 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.29 - 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.27 (bs, 2 H), 2.11 - 2.18 (m, 4 H), 1.88 - 1.93 (m, 2 H), 1.81 - 1.86 (d, J = 14.9 Hz, 2 H).
2 3 7		483	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.91 - 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 - 7.87 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.56 - 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.49 - 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.24 - 7.28 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 4.90 - 4.93 (t, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.22 - 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.21 (bs, 2 H), 2.09 - 2.16 (m, 4 H), 1.86 - 1.91 (m, 2 H), 1.78 - 1.83 (d, J = 14.7 Hz, 2 H).
2 3 8		445	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.91 - 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 - 7.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 6.87 - 6.97 (m, 3 H), 4.91 - 4.95 (m, 1 H), 4.25 (bs, 2 H), 4.22 - 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 4 H), 1.87 - 1.92 (m, 2 H), 1.78 - 1.83 (d, J = 14.7 Hz, 2 H).

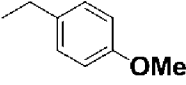
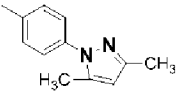
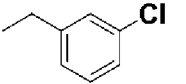
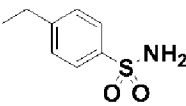
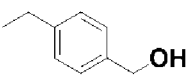
[0409]

[表27]

2 3 9		529	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.92 - 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.84 - 7.88 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.21 - 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.15 - 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 3 H), 4.92 - 4.96 (m, 1 H), 4.24 (bs, 2 H), 4.20 - 4.23 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 4 H), 1.87 - 1.92 (m, 2 H), 1.77 - 1.83 (d, J = 14.8 Hz, 2 H).
2 4 0		457	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.90 - 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.82 - 7.87 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 5 H), 7.00 - 7.06 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.88 - 4.93 (m, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 4.18 - 4.21 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.79 - 2.89 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.07 - 2.18 (m, 4 H), 1.74 - 1.90 (m, 4 H), 1.15 - 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).
2 4 1		444	(CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.59 - 8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.47 - 8.51 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.12 - 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.89 - 7.94 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.67 - 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1 H), 6.76 - 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.73 - 4.81 (m, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 4.14 (bs, 2 H), 3.27 - 3.36 (m, 2 H), 2.72 - 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 4 H), 1.87 - 2.07 (m, 6 H).
2 4 2		447	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.90 - 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.81 - 7.87 (dd, J = 8.6 Hz, 2.2, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 6.93 - 7.01 (m, 3 H), 4.88 - 4.93 (m, 1 H), 4.23 (bs, 1 H), 4.17 - 4.22 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.07 - 2.17 (m, 4 H), 1.75 - 1.90 (m, 4 H).

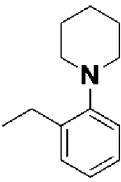
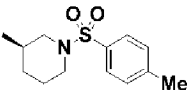
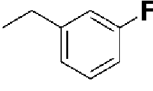
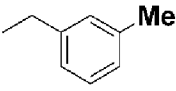
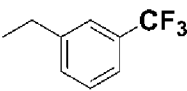
[0410]

[表28]

2 4 3		445	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.98 (bs, 1 H), 7.90 - 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.81 - 7.87 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 6.99 - 7.05 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.84 - 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.88 - 4.93 (m, 1 H), 4.20 (bs, 2 H), 4.16 - 4.19 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 4 H), 1.73 - 1.91 (m, 4 H).
2 4 4		495	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8.69 (s, 1 H), 7.91 - 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.82 - 7.87 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 - 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.30 - 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.12 - 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.91 - 4.97 (m, 1 H), 4.42 (bs, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 4 H), 1.84 - 1.98 (m, 4 H).
2 4 5		449	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.91 - 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 - 7.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 3 H), 7.21 - 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 4.90 - 4.94 (t, J = 4.0, 1 H), 4.23 - 4.27 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.23 (bs, 2 H), 2.10 - 2.17 (m, 4 H), 1.86 - 1.91 (m, 2 H), 1.78 - 1.83 (d, J = 14.9 Hz, 2 H).
2 4 6		494	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.92 (s, 1 H), 7.81 - 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.75 - 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 - 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 (s, 2 H), 7.18 - 7.22 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.06 - 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.87 - 4.91 (m, 1 H), 4.29 - 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.23 (bs, 2 H), 2.11 - 2.18 (m, 4 H), 1.86 - 1.91 (m, 2 H), 1.77 - 1.83 (d, J = 15.1 Hz, 2 H).
2 4 7		445	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.91 - 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.83 - 7.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.23 - 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.19 - 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.14 - 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.05 - 7.09 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.10 - 5.15 (m, 1 H), 4.89 - 4.93 (m, 1 H), 4.46 (bs, 2 H), 4.22 - 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 2.08 - 2.18 (m, 4 H), 1.85 - 1.90 (m, 2 H), 1.76 - 1.82 (d, J = 14.8 Hz, 2 H).

[0411]

[表29]

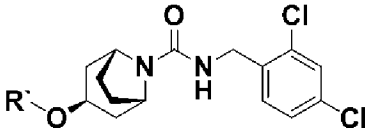
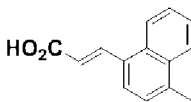
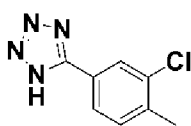
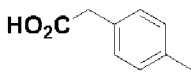
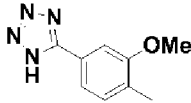
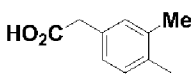
2 4 8		498	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.92 - 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.84 - 7.88 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 7.01 - 7.06 (m, 3 H), 6.96 - 6.70 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.93 - 4.97 (t, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.33 - 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.25 (bs, 2 H), 2.76 - 2.80 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 2.10 - 2.21 (m, 4 H), 1.86 - 1.93 (m, 2 H), 1.77 - 1.83 (d, J = 14.9 Hz, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 4 H), 1.50 - 1.56 (m, 2 H).
2 4 9		562	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.92 - 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.84 - 7.88 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.62 - 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.44 - 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.12 - 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.26 - 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.88 - 4.92 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.17 (bs, 2 H), 3.47 - 3.69 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.06 - 2.18 (m, 5 H), 1.66 - 1.96 (m, 7 H), 1.42 - 1.57 (m, 1 H), 1.09 - 1.21 (m, 1 H).
2 5 0		433	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.98 (bs, 1H), 7.90 - 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.82 - 7.87 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (dd, J = 14.5, 8.4 Hz, 1 H), 7.02 - 7.18 (m, 5 H), 4.88 - 4.94 (m, 1 H), 4.24 - 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.23 (bs, 2 H), 2.07 - 2.18 (m, 4 H), 1.75 - 1.92 (m, 4 H).
2 5 1		429	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.97 (bs, 1H), 7.90 - 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.83 - 7.87 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 4 H), 4.88 - 4.94 (m, 1 H), 4.16 - 4.27 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.06 - 2.18 (m, 4 H), 1.74 - 1.91 (m, 4 H).
2 5 2		483	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.98 (bs, 1H), 7.90 - 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.82 - 7.87 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 4 H), 7.20 - 7.26 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.12 - 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.87 - 4.93 (m, 1 H), 4.31 - 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.22 (bs, 2 H), 2.07 - 2.17 (m, 4 H), 1.76 - 1.91 (m, 4 H).

[0412] 実施例 2 5 3 ~ 2 6 6 :

実施例 2 8、2 6 7 及び 3 0 4 と同様の手法で、下記化合物を得た。

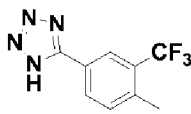
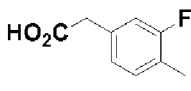
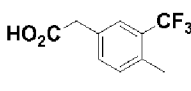
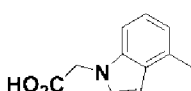
[0413]

[表30]

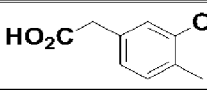
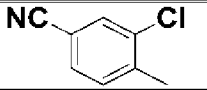
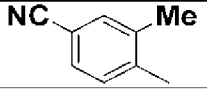
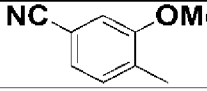
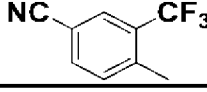
			
実施例	R'	MS (ESI+)	NMR(solvent, MHz) δ
2 5 3		525	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8.26 – 8.33 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 8.17 – 8.25 (m, 2 H), 7.91 – 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 – 7.66 (m, 3 H), 7.42 – 7.48 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 – 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.21 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.94 – 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.46 – 6.53 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 5.02 – 5.09 (m, 1 H), 4.25 – 4.27 (m, 4 H), 2.11 – 2.28 (m, 4 H), 1.89 – 1.99 (m, 4 H).
2 5 4		507	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.09 – 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.94 – 7.98 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.57 – 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.42 – 7.46 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.32 – 7.35 (d, 8.4 Hz, 1 H), 7.29 – 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.14 – 7.18 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.84 – 4.88 (t, J = 3.9 Hz, 1 H), 4.28 – 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.26 (bs, 2 H), 2.13 – 2.21 (m, 4 H), 1.89 – 1.94 (m, 2 H), 1.82 – 1.88 (d, J = 15.0 Hz, 2 H).
2 5 5		463	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.29 (bs, 1 H), 7.57 – 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.42 – 7.46 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.30 – 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.14 – 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.09 – 7.13 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.81 – 6.85 (d, 8.6 Hz, 2 H), 4.67 – 4.70 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.27 – 4.30 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.21 (bs, 2 H), 2.03 – 2.11 (m, 4 H), 1.84 – 1.89 (m, 2 H), 1.76 – 1.82 (d, J = 14.5, 2 H).
2 5 6		503	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.81 – 7.87 (m, 3 H), 7.66 – 7.70 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.54 – 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.34 – 7.39 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.33 – 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.01 – 5.04 (t, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.51 – 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.46 (bs, 2 H), 2.31 – 2.43 (m, 4 H), 2.03 – 2.14 (m, 4 H).
2 5 7		477	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.57 – 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.42 – 7.46 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.30 – 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.11 – 7.16 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.02 – 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.97 – 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.71 – 6.75 (d, 8.4 Hz, 1 H), 4.65 – 4.69 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.27 – 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.24 (bs, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 2.04 – 2.18 (m, 7 H), 1.87 – 1.93 (m, 2 H), 1.79 – 1.85 (d, J = 14.6 Hz, 2 H).

[0414]

[表31]

2 5 8		541	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.28 – 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.25 – 8.29 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.58 – 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.43 – 7.47 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.38 – 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 – 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.16 – 7.20 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.16 – 7.20 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.94 – 4.98 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.29 – 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.26 (bs, 2 H), 2.19 – 2.27 (dt, J = 15.0, 4.3 Hz, 2 H), 2.00 – 2.06 (m, 2 H), 1.88 – 1.92 (m, 2 H), 1.81 – 1.87 (d, J = 15.0 Hz, 2 H).
2 5 9		481	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.36 (bs, 1 H), 7.57 – 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.41 – 7.46 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.28 – 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.09 – 7.15 (m, 2 H), 6.96 – 7.05 (m, 2 H), 4.71 – 4.75 (m, 1 H), 4.25 – 4.29 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.21 (bs, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.04 – 2.12 (m, 4 H), 1.77 – 1.89 (m, 4 H).
2 6 0		531	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.57 – 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.51 – 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.42 – 7.49 (m, 2 H), 7.31 – 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.13 – 7.17 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.04 – 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.79 – 4.82 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.28 – 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.24 (bs, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.15 – 2.22 (dt, J = 14.8, 4.4 Hz, 2 H), 2.01 – 2.06 (m, 2 H), 1.85 – 1.91 (m, 2 H), 1.76 – 1.82 (d, J = 14.8 Hz, 2 H).
2 6 1		503	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.69 – 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.42 – 7.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 – 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.09 – 7.15 (m, 2 H), 6.89 – 6.96 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.80 – 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.36 – 6.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.29 – 6.32 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.82 – 4.86 (m, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 4.26 – 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.22 (bs, 2 H), 2.20 – 2.17 (m, 2 H), 2.06 – 2.16 (m, 2 H), 1.85 – 1.93 (m, 4 H).

[0415] [表32]

実施例	R'	MS (ESI+)	実施例	R'	MS (ESI+)
2 6 2		494	2 6 5		464
2 6 3		444	2 6 6		460
2 6 4		498			

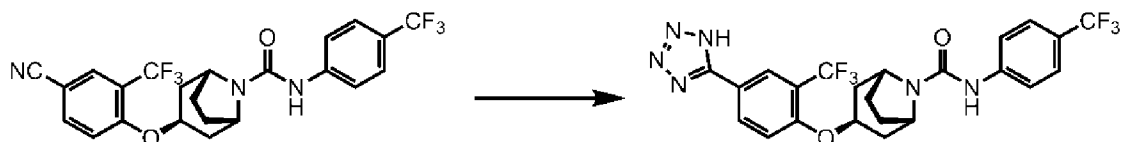
[0416] 実施例 2 6 7 :

(3-endo)-3-[4-(5-テトラゾリル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[4

-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-endo)-3-[4-(tetrazolyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0417] [化85]



[0418] 実施例 3 1 で得られた化合物(120mg)、トリメチルシリルアジド (86mg)、ジブチルスズオキシド(18mg)のトルエン(3ml)溶液を120℃にて17時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題の化合物(46mg)を得た。

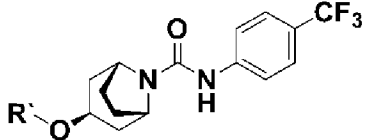
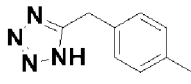
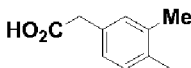
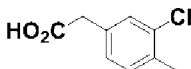
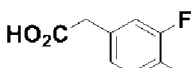
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (bs, 1 H), 8.25 – 8.32 (m, 2 H), 7.74 – 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.58 – 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.38 – 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.96 – 4.99 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.47 (bs, 2 H), 2.24 – 2.32 (m, 2 H), 2.05 – 2.10 (m, 2 H), 1.89 – 1.99 (m, 4 H). MS (ESI+) 527(M^++1).

[0419] 実施例 2 6 8 ~ 2 7 7 :

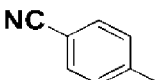
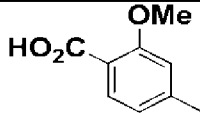
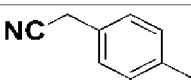
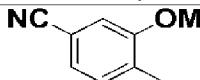
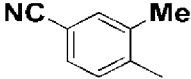
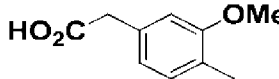
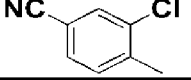
実施例 2 8、2 6 7 及び 3 0 4 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0420]

[表33]

実施例	R'	MS (ESI+)	NMR(solvent, MHz) δ
268		493	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.91 (bs, 1 H), 8.06 – 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.91 – 7.95 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.74 – 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.57 – 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.22 – 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.92 – 4.96 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.46 (bs, 2 H), 2.17 – 2.25 (m, 4 H), 1.90 – 1.99 (m, 4 H).
269		473	(MeOD, 400 MHz) δ 7.62 – 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.52 – 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.18 – 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.86 – 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.71 – 4.75 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.43 (bs, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 2.20 – 2.32 (m, 5 H), 2.00 – 2.07 (m, 4 H).
270		463	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.24 (bs, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.74 – 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.57 – 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.03 – 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.97 – 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.71 – 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.67 – 4.71 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.44 (bs, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 2.09 – 2.19 (m, 7 H), 1.86 – 1.97 (m, 4 H).
271		483	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.38 (bs, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.72 – 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.56 – 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.34 – 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.12 – 7.17 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.96 – 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.78 – 4.82 (m, 1 H), 4.42 (bs, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.10 – 2.21 (m, 4 H), 1.84 – 1.93 (m, 4 H).
272		467	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.40 (bs, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.72 – 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.56 – 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.10 – 7.17 (dd, J = 12.8, 1.8 Hz, 1 H), 6.96 – 7.06 (m, 2 H), 4.72 – 4.78 (m, 1 H), 4.42 (bs, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.06 – 2.18 (m, 4 H), 1.84 – 1.95 (m, 4 H).

[0421] [表34]

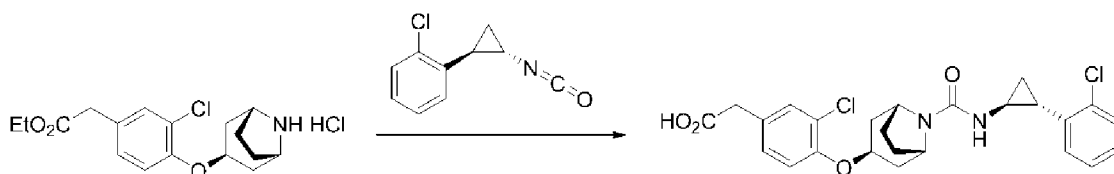
273		416	277		465
274		430	278		446
275		430	279		479
276		450			

[0422] 実施例 280 :

(3-クロロ-4-[[(3-endo)-8-[[(1S*, 2R*)-2-(2-クロロフェニル) シクロプロピル]カルバモイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]オキシ]フェニル) アセチック アシッド

(3-chloro-4-[[(3-endo)-8-[[(1S*, 2R*)-2-(2-chlorophenyl) cyclopropyl]carbamoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]oxy]phenyl)acetic acid

[0423] [化86]



[0424] 参考例 36 の化合物を用いて実施例 27 及び 28 と同様に反応を行い、表題化合物 (60mg) を得た。

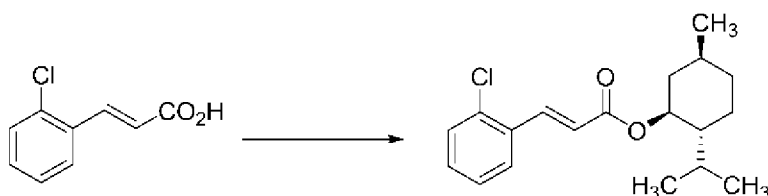
MS (ESI+) 490 (M⁺+1)

[0425] 参考例 33 :

(1S, 2R, 5S)-5-メチル-2-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル(2E)-3-(2-クロロフェニル)プロパン-2-エノエート

(1S, 2R, 5S)-5-methyl-2-(propan-2-yl) cyclohexyl (2E)-3-(2-chlorophenyl) prop-2-enoate

[0426] [化87]



[0427] 2-クロロ桂皮酸 (2.0g)、d-メントール (1.88g)、4-ジメチルアミノピリジン (133mg) のジクロロメタン (40ml) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (3.15g) を加え、室温下 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル

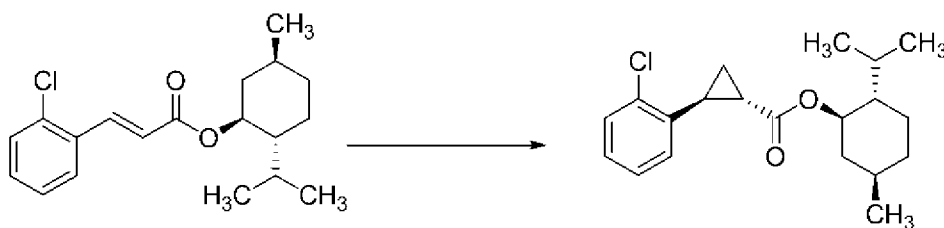
カラムクロマトグラフィーにて精製することで、表題の化合物 (2.39g) を得た。

[0428] 参考例 34 :

(1S, 2R, 5S)-5-メチル-2-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル(1S*, 2S*)-2-(2-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキシラート

(1S, 2R, 5S)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl (1S*, 2S*)-2-(2-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylate

[0429] [化88]

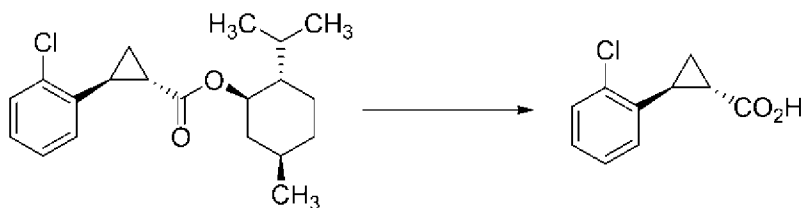


[0430] トリメチルスルホキソニウムヨード (432mg) のジメチルスルホキシド (3ml) 溶液に水酸化ナトリウム (78mg) を加え、室温下80分撹拌した。反応溶液にヨウ化ナトリウム (294mg)、水 (100 μ l) を加え、5分撹拌した。その後参考例 33 の化合物 (300mg) のジメチルスルホキシド (3ml) 溶液を加え、3.5時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、表題の化合物 (141mg) を得た。

[0431] 参考例 35 :

(1S*, 2S*)-2-(2-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキシリック アシッド
(1S*, 2S*)-2-(2-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylic acid

[0432] [化89]



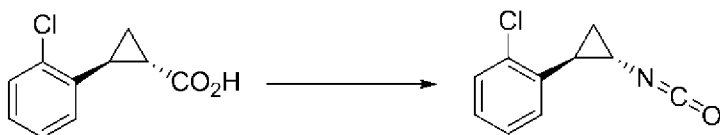
[0433] 参考例 3 4 の化合物 (140mg) のエタノール (2ml) 溶液に 45% 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、45℃ で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、水層をトルエンで洗浄した。水層に 2N HCl を加え、pH を約 1 にした後に酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、表題の化合物 (71mg) 得た。

[0434] 参考例 3 6 :

1-クロロ-2-[(1R*, 2S*)-2-イソシアネートシクロプロピル]ベンゼン

1-chloro-2-[(1R*, 2S*)-2-isocyanatocyclopropyl]benzene

[0435] [化90]



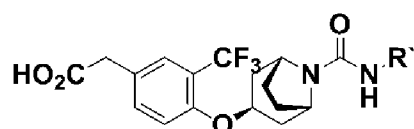
[0436] 参考例 3 5 の化合物 (60mg) のトルエン (2ml) 溶液に、トリエチルアミン (109 μ l)、ジフェニルリン酸アジド (73 μ l) を加え、100℃ で 2 時間攪拌することで参考例 4 3 の化合物を調製した。その後室温に冷却し、精製することなく続く反応に使用した。

[0437] 実施例 2 8 1 ~ 3 0 3 :

参考例 3 3、3 4、3 5、3 6 及び市販の試薬を用いて実施例 2 7、2 8 0 と同様の手法で、下記化合物を得た。

[0438]

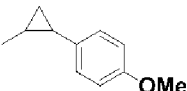
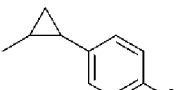
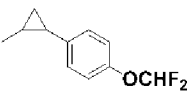
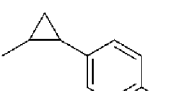
[表35]



実施例	R'	MS (ESI+)	NMR(solvent, MHz) δ
281		495	(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.44 (bs, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.46 - 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.05 - 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.50 (bs, 1 H), 4.76 - 4.81 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.16 (bs, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 2.31 (bs, 1 H), 1.57 - 2.20 (m, 13H), 0.99 - 1.26 (m, 5 H), 0.38 - 0.67 (m, 3 H).
282		573	(MeOD, 300 MHz) δ 7.40 - 7.55 (m, 2 H), 7.19 - 7.30 (m, 3 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 6.91 - 6.97 (m, 1 H), 4.92 - 4.97 (m, 1 H), 4.69 - 4.74 (m, 1 H), 4.24 (bs, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.99 - 3.06 (m, 1 H), 2.12 - 2.27 (m, 4 H), 1.90 - 1.99 (m, 4 H), 1.27 - 1.34 (m, 2H), 1.09 - 1.14 (m, 1 H).
283		557	(MeOD, 400 MHz) δ 7.60 - 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 6.95 - 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.85 - 4.88 (m, 1 H), 4.72 - 4.76 (m, 1 H), 4.26 (bs, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.10 - 3.14 (m, 1 H), 2.18 - 2.30 (m, 5 H), 1.91 - 2.00 (m, 4 H), 1.26 - 1.33 (m, 1 H), 1.14 - 1.21 (m, 1 H).
284		539	(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.81 - 7.88 (m, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 3 H), 7.32 - 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.04 - 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.89 - 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.79 - 4.83 (m, 1 H), 4.21 (bs, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.83 - 2.90 (m, 1 H), 1.99 - 2.21 (m, 5 H), 1.74 - 1.89 (m, 4H), 1.21 - 1.31 (m, 2 H).

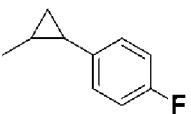
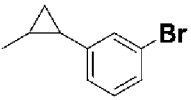
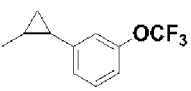
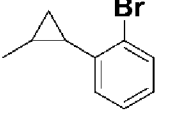
[0439]

[表36]

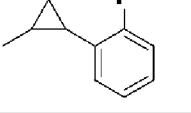
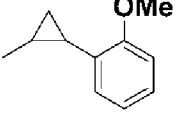
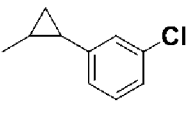
2 8 5		519	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.42 (bs, 1 H), 7.58 – 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 – 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.10 – 7.14 (m, 3 H), 6.87 – 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.83 – 6.85 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.82 – 4.86 (m, 1 H), 4.24 (bs, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 2.69 – 2.74 (m, 1 H), 2.17 – 2.24 (m, 2 H), 2.05 – 2.10 (m, 2 H), 1.79 – 1.94 (m, 5H), 1.12 – 1.20 (m, 1 H), 1.02 – 1.10 (m, 1 H).
2 8 6		523	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.43 (bs, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.50 – 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.34 – 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.19 – 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.09 – 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (bs, 1 H), 4.82 – 4.87 (m, 1 H), 4.23 (bs, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 2.72 – 2.78 (m, 1 H), 2.18 – 2.25 (m, 2 H), 2.02 – 2.09 (m, 2 H), 1.80 – 2.01 (m, 5H), 1.24 – 1.32 (m, 1 H), 1.12 – 1.20 (m, 1 H).
2 8 7		555	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.27 (bs, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.45 – 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.98 – 7.37 (m, 6 H), 6.82 – 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.76 – 4.80 (m, 1 H), 4.18 (bs, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 2.69 – 2.75 (m, 1 H), 2.12 – 2.20 (m, 2 H), 2.00 – 2.17 (m, 2 H), 1.72 – 1.97 (m, 5H), 1.15 – 1.23 (m, 1 H), 1.05 – 1.13 (m, 1 H).
2 8 8		568	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.52 (s, 1 H), 7.41 – 7.47 (m, 3 H), 7.07 – 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.02 – 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.96 (bs, 1 H), 4.76 – 4.80 (m, 1 H), 4.21 (bs, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.68 – 2.74 (m, 1 H), 2.10 – 2.19 (m, 2 H), 1.99 – 2.04 (m, 2 H), 1.89 – 1.94 (m, 1H), 1.73 – 1.85 (m, 4 H), 1.22 – 1.29 (m, 1 H), 1.05 – 1.12 (m, 1 H).

[0440]

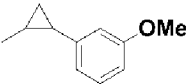
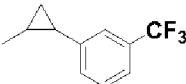
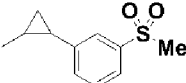
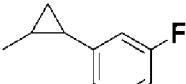
[表37]

289		507	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.53 (s, 1 H), 7.45 - 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 7.03 - 7.12 (m, 3 H), 6.83 (bs, 1 H), 4.76 - 4.80 (m, 1 H), 4.18 (bs, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.68 - 2.72 (m, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 2 H), 1.99 - 2.05 (m, 2 H), 1.72 - 1.95 (m, 5 H), 1.03 - 1.18 (m, 2 H).
290		567	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.38 (bs, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.45 - 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.35 (bs, 2 H), 7.18 - 7.24 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.09 - 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.03 - 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.85 (bs, 1 H), 4.75 - 4.80 (m, 1 H), 4.18 (bs, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.10 - 2.21 (m, 2 H), 1.98 - 2.03 (m, 2 H), 1.71 - 1.91 (m, 5 H), 1.13 - 1.28 (m, 2 H).
291		573	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.53 (s, 1 H), 7.42 - 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.06 - 7.16 (m, 3 H), 7.00 - 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.84 (bs, 1 H), 4.72 - 4.77 (m, 1 H), 4.15 (bs, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 1.90 - 2.02 (m, 3 H), 1.69 - 1.85 (m, 4 H), 1.11 - 1.28 (m, 2 H).
292		567	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.51 - 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.39 - 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.98 - 7.10 (m, 3 H), 6.85 (bs, 1 H), 4.70 - 4.74 (m, 1 H), 4.15 (bs, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 2.88 - 2.97 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 3 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 4 H), 1.21 - 1.30 (m, 1 H), 0.92 - 1.01 (m, 1 H).

[0441] [表38]

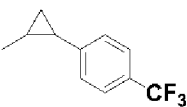
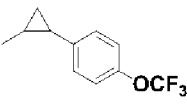
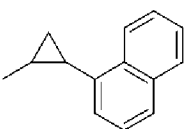
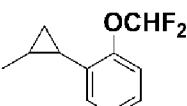
293		507	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.46 (s, 1 H), 7.38 - 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.87 - 7.14 (m, 6 H), 4.68 - 4.73 (m, 1 H), 4.15 (bs, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.81 - 2.90 (m, 1 H), 1.90 - 2.12 (m, 5 H), 1.63 - 1.81 (m, 4 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 1.01 - 1.09 (m, 1 H).
294		519	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.47 (s, 1 H), 7.38 - 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 6.97 - 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.86 - 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.78 (bs, 2 H), 6.69 (bs, 1 H), 4.69 - 4.74 (m, 1 H), 4.13 (bs, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 2.82 - 2.90 (m, 1 H), 2.05 - 2.18 (m, 3 H), 1.91 - 1.98 (m, 2 H), 1.63 - 1.81 (m, 4 H), 1.04 - 1.11 (m, 1 H), 0.84 - 0.91 (m, 1 H).
295		523	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.59 (s, 1 H), 7.51 - 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 6.91 - 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.81 - 4.85 (m, 1 H), 4.25 (bs, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.79 - 2.85 (m, 1 H), 2.17 - 2.26 (m, 2 H), 2.05 - 2.10 (m, 2 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 4 H), 1.19 - 1.33 (m, 2 H).

[0442] [表39]

2 9 6		519	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.47 (bs, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.50 - 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 - 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.09 - 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.89 (bs, 1 H), 6.70 - 6.79 (m, 3 H), 4.81 - 4.84 (m, 1 H), 4.25 (bs, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 2.79 - 2.83 (m, 1 H), 2.16 - 2.24 (m, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 2 H), 1.79 - 1.95 (m, 5 H), 1.20 - 1.27 (m, 1 H), 1.10 - 1.17 (m, 1 H).
2 9 7		557	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.43 - 7.59 (m, 6 H), 7.05 - 7.10 (m, 2 H), 4.80 - 4.84 (m, 1 H), 4.28 (bs, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.82 - 2.88 (m, 1 H), 2.18 - 2.24 (m, 2 H), 2.05 - 2.06 (m, 3 H), 1.79 - 1.82 (m, 4 H), 1.33 - 1.1 (m, 1 H), 1.24 - 1.32 (m, 1 H).
2 9 8		567	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.27 (bs, 1 H), 7.69 - 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 4 H), 7.03 - 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.88 - 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.76 - 4.79 (m, 1 H), 4.18 (bs, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.79 - 2.84 (m, 1 H), 1.99 - 2.19 (m, 5 H), 1.72 - 1.89 (m, 4 H), 1.15 - 1.34 (m, 2 H).
2 9 9		507	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12.39 (bs, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.42 - 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (dd, J = 14.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.00 - 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.88 - 6.99 (m, 3 H), 6.80 - 6.82 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.72 - 4.76 (m, 1 H), 4.15 (bs, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 1.70 - 2.19 (m, 9 H), 1.06 - 1.26 (m, 2 H).

[0443]

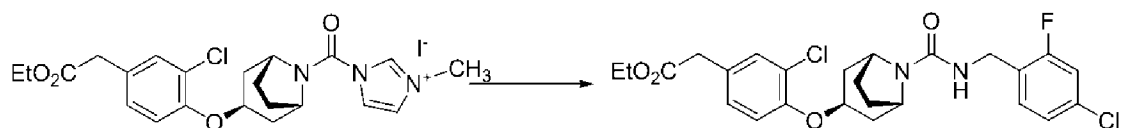
[表40]

3 0 0		557	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.50 – 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.37 – 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.23 – 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.95 – 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.79 – 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.65 – 4.74 (m, 1 H), 4.10 (bs, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.67 – 2.77 (m, 1 H), 2.00 – 2.13 (m, 2 H), 1.89 – 1.98 (m, 3 H), 1.63 – 1.80 (m, 4 H), 1.06 – 1.29 (m, 2 H).
3 0 1		573	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.58 (s, 1 H), 7.50 – 7.54 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.29 (s, 4 H), 7.09 – 7.12 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.90 – 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.81 – 4.85 (m, 1 H), 4.23 (bs, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.75 – 2.83 (m, 1 H), 2.15 – 2.25 (m, 2 H), 1.98 – 2.10 (m, 3 H), 1.77 – 1.92 (m, 4 H), 1.13 – 1.33 (m, 2 H).
3 0 2		539	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8.35 – 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.82 – 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.67 – 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.27 – 7.57 (m, 6 H), 6.97 – 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.89 – 6.92 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.71 – 4.75 (m, 1 H), 4.17 (bs, 2 H), 2.77 – 2.83 (m, 1 H), 2.37 – 2.45 (m, 1 H), 2.06 – 2.21 (m, 2 H), 1.93 – 2.04 (m, 2 H), 1.68 – 1.84 (m, 4 H), 1.06 – 1.26 (m, 2 H).
3 0 3		555	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.57 (s, 1 H), 7.49 – 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.18 – 7.29 (m, 4 H), 7.05 – 7.11 (m, 2 H), 6.93 – 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.78 – 4.82 (m, 1 H), 4.24 (bs, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.86 – 2.91 (m, 1 H), 2.01 – 2.25 (m, 5 H), 1.79 – 1.92 (m, 4 H), 1.29 – 1.38 (m, 1 H), 1.17 – 1.26 (m, 1 H).

[0444] 実施例 3 0 4 :

エチル [3-クロロ-4-({(3-endo)-8-[(4-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}オキシ)フェニル]アセテート
 ethyl [3-chloro-4-({(3-endo)-8-[(4-chloro-2-fluorobenzyl) carbamoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}oxy)phenyl]] acetate

[0445] [化91]



参考例 4 0 で得られた化合物 (112mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に、25℃にて4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン (63.8mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μl)を加えた。85℃にて24時間攪拌後、反応

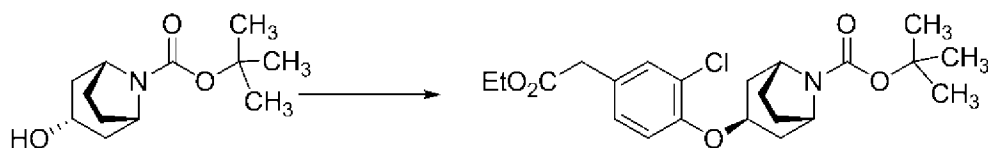
溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1規定塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を得た(88 mg)。MS (ESI+) 509 ($M^+ + 1$)

[0446] 参考例 37 :

tert-ブチル (3-endo)-3-[2-クロロ-4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-[2-chloro-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0447] [化92]

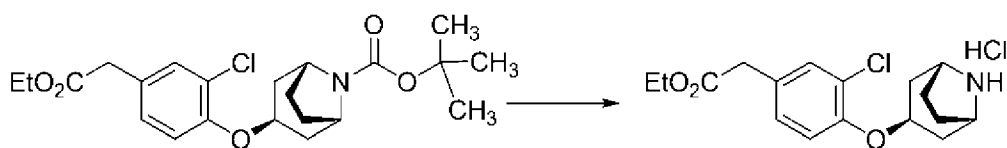


参考例 11 で得られた化合物 (10.0g)、エチル2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテート(9.44g)を用い、参考例 4 と同条件に反応を行い表題の化合物を得た(16.0g)。MS (ESI+) 424 ($M^+ + 1$), $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0448] 参考例 38 :

エチル {4-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルオキシ]-3-クロロフェニル}アセテート ハイドロクロリド

[0449] [化93]



参考例 37 で得られた化合物 (16.0g) を用い、参考例 9 と同様に反応を行い表題の化合物を得た(13.3g)。MS (ESI+) 324 ($M^+ - \text{HCl} + 1$), $^1\text{H-NMR}$ (400 M

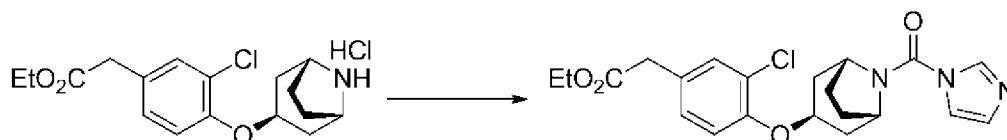
Hz, DMSO- d_6) δ 8.97 (br, 2H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.83–4.75 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.47–2.20 (m, 4H), 2.07–1.90 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0450] 参考例 39 :

エチル (3-クロロ-4-[[(3-endo)-8-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]オキシ]フェニル)アセテート

ethyl (3-chloro-4[[(3-endo)-8-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]oxy]phenyl)acetate

[0451] [化94]



参考例 38 で得られた化合物 (11.0g) のN,N-ジメチルホルムアミド (300ml) 溶液に、25°Cにて1, 1'-カルボニルジイミダゾール (7.48g)、トリエチルアミン (6.18g) を加えた。同温にて3日間攪拌後、反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、続いて飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮後、表題の化合物を得た (10.7g)。MS (ESI+) 418 (M^++1), ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.76–4.68 (m, 1H), 4.55–4.41 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.50–2.36 (m, 2H), 2.33–2.00 (m, 6H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

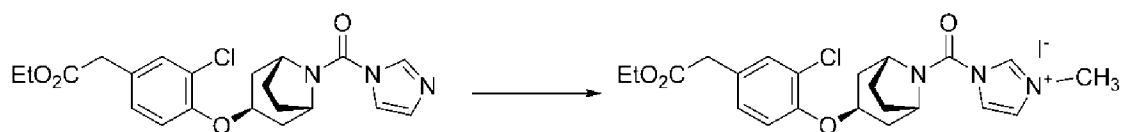
[0452] 参考例 40 :

1-((3-endo)-3-[2-クロロ-4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル]カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾリ-3-ウム ヨード

1-((3-endo)-3-[2-chloro-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]-8-azabicyclo

[3. 2. 1]oct-8-yl} carbonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium iodide

[0453] [化95]

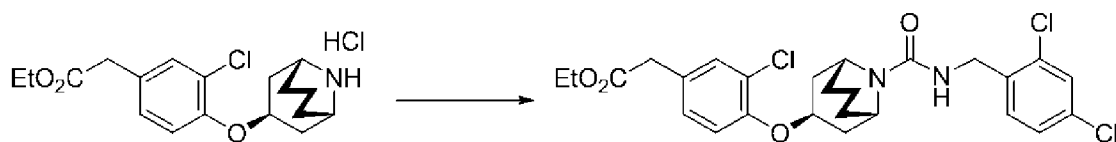


参考例 39 で得られた化合物 (10.7g) のアセトニトリル (130ml) 溶液に、25°Cにてヨウ化メチル (36.1g) を加えた。同温にて2日間攪拌後、減圧濃縮を行い表題の化合物を得た (13.1g)。MS (ESI+) 432 (M^+-1+1)

[0454] 実施例 305 :

エチル [3-クロロ-4-({(3-endo)-9-[(2,4-ジクロロベンジル)カルバモイル]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}オキシ)フェニル]アセテート
ethyl [3-chloro-4-({(3-endo)-9-[(2,4-dichlorobenzyl)carbamoyl]-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl}oxy)phenyl]acetate

[0455] [化96]

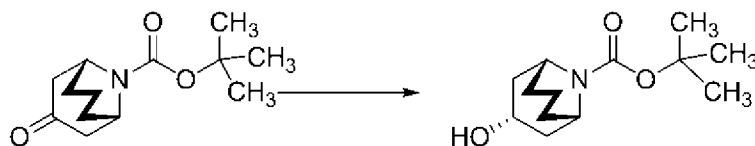


参考例 26 を用いて、実施例 27 と同様に反応を行い表題の化合物 (105mg) を得た。

[0456] 参考例 41 :

tert-ブチル (3-exo)-3-ヒドロキシ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート
tert-butyl (3-exo)-3-hydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylate

[0457] [化97]



N-ボック-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オン (1.0g) の1-ペンタノール (25ml) 溶液に、ナトリウム (1.6g) を加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷

下イソプロピルアルコールに反応溶液を滴下した後、1N HClを加え中和した。反応溶液を濃縮した後、炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥しろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物(0.96g)を得た。参考文献W02007/039563

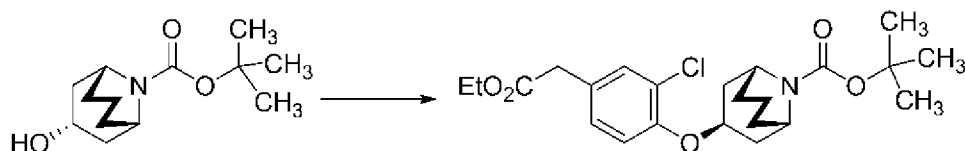
MS (ESI+) 242 (M^{+1}), $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.64–4.48 (m, 1H), 4.44–4.24 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.85–1.50 (m, 8H), 1.46 (s, 9H).

[0458] 参考例 4 2 :

tert-ブチル (3-endo)-3-[2-クロロ-4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

tert-butyl (3-endo)-3-[2-chloro-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylate

[0459] [化98]



参考例 4 1 で得られた化合物 (0.84g)、エチル2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテート(0.74g)を用い、参考例 4 と同条件に反応を行い表題の化合物を得た(0.82g)。MS (ESI+) 438 (M^{+1}), $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.55–4.33 (m, 2H), 4.33–4.20 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.50–2.25 (m, 3H), 1.78–1.45 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

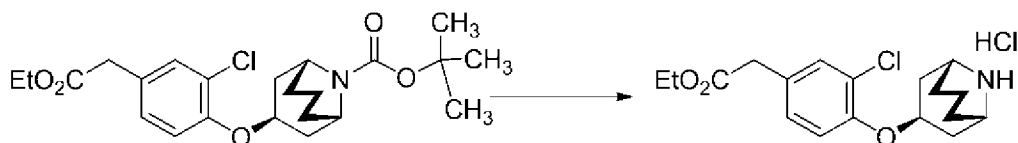
[0460] 参考例 4 3 :

エチル {4-[(3-endo)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イルオキシ]-3-クロロフェニル}アセテート ハイドロクロリド

ethyl {4-[(3-endo)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yloxy]-3-chlorophenyl}ace

tate hydrochloride

[0461] [化99]

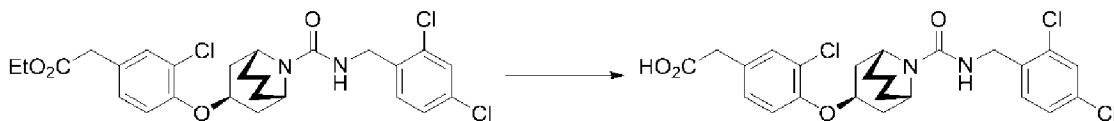


参考例 4 2 で得られた化合物 (0.82g) を用い、参考例 9 と同様に反応を行い表題の化合物を得た (0.63g)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (br, 2H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.75-2.40 (m, 3H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0462] 実施例 306 :

[3-クロロ-4-({(3-endo)-9-[(2,4-ジクロロベンジル)カルバモイル]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}オキシ)フェニル]アセテック アシッド
[[3-chloro-4-({(3-endo)-9-[(2,4-dichlorobenzyl)carbamoyl]-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl}oxy)phenyl]acetic acid

[0463] [化100]



実施例 2 8 と同様に反応を行い表題の化合物 (80mg) を得た。

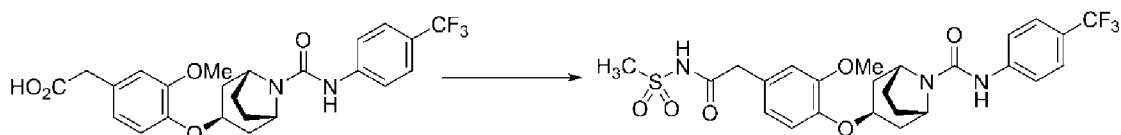
MS (ESI+) 511 (M⁺+1), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.35 - 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.23 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.06 - 7.12 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 - 5.02 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.48 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.35 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.28 - 2.48 (m, 3H), 1.63 - 1.77 (m, 4H), 1.51 - 1.60 (m, 3H).

[0464] 実施例 307 :

(3-endo)-3-(2-メトキシ-4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-オキソエチル}フェノキシ)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-endo)-3-(2-methoxy-4-{2-[(methylsulfonyl)amino]-2-oxoethyl}phenoxy)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0465] [化101]



実施例 280 の化合物 (60mg) の THF (2ml) 溶液にカルボジイミダゾール (31mg) を加え、70℃で1時間攪拌した。その後室温に冷却し、メタンサルホンアミド (15mg)、ジアザビシクロウンデセン (28 μl) を加え3日間攪拌した。反応溶液に5%KHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、表題の化合物 (68mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 7.78-7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92-6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87-6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78-6.73 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.41 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 4H).

MS (ESI+) 556 (M⁺+1).

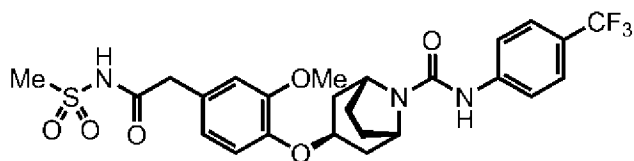
[0466] 実施例 308 :

(3-endo)-3-(2-メトキシ-4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-オキソエチル}フェノキシ)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-endo)-3-(2-methoxy-4-{2-[(methylsulfonyl)amino]-2-oxoethyl}phenoxy)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0467] [化102]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 7.78–7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60–7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.92–6.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.87–6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78–6.73 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.41 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.26–2.18 (m, 2H), 2.13–2.04 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 4H).

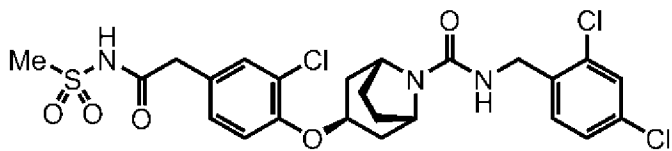
MS (ESI+) 556 ($\text{M}^+ + 1$).

[0468] 実施例 309 :

(3-endo)-3-(2-クロロ-4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-オキソエチル}フェノキシ)-N-(2,4-ジクロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

(3-endo)-3-(2-chloro-4-{2-[(methylsulfonyl)amino]-2-oxoethyl}phenoxy)-N-(2,4-dichlorobenzyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxamide

[0469] [化103]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 7.59–7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.46–7.42 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.36–7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33–7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17–7.12 (m, 2H), 7.03–7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.31–4.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.19–2.07 (m, 4H), 1.92–1.86 (m, 2H), 1.83–1.87 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H).

MS (ESI+) 574 (M^+1).

[0470] 薬理試験例：in vitro sEH阻害活性測定試験

組み換えヒトsEHは、ヒトsEHとマルトース結合蛋白を融合させた蛋白を大腸菌で発現させたものを精製し実験に使用した。96-well blackプレート上で、60 ngの組換えヒトsEHを0.1 mg/mL BSAを含む25 mM Bis-Tris buffer pH 7.0中で 基質、被験化合物とともに25 °Cで1時間反応させた。基質としてはEpoxy Fluor 7 (Cayman Chemical) を最終濃度25 μ Mとなるように添加した。励起波長330 nm、蛍光波長465 nmにおける蛍光強度の上昇を蛍光プレートリーダーを用いて検出し、被験化合物添加時の酵素阻害活性を算出した。

[0471] [表41]

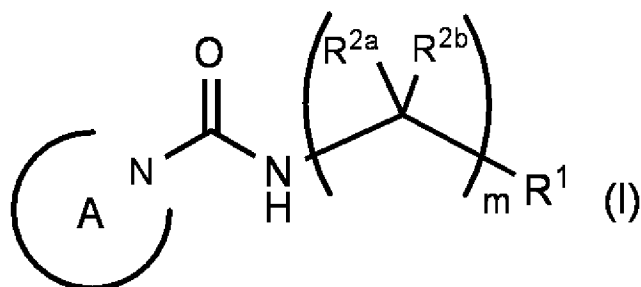
実施例	100 nM% inhibition	実施例	100 nM% inhibition
1	97	46	102
4	57	52	103
6	77	97	97
8	61	136	104
9	90	137	96
10	65	144	102
13	96	148	100
19	58	153	103
23	49	162	98
25	47	182	97
28	102	185	100
29	92	218	105
30	99	254	102
31	95	260	100
33	105	261	102
34	100	286	100
36	104	306	100
37	100	307	98

産業上の利用可能性

[0472] 本発明化合物は、その可溶性エポキシドヒドロラーゼ (soluble epoxide hydrolase: sEH) に対する阻害作用より様々な疾病 (例えば、高血圧症など) の予防及び／又は治療に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。



[式中、R¹は、置換されていてもよいC₃₋₉シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、置換されていてもよいC₃₋₉シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、置換されていてもよい複素環-C₁₋₄アルキル基、置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキル基、または置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基であり；

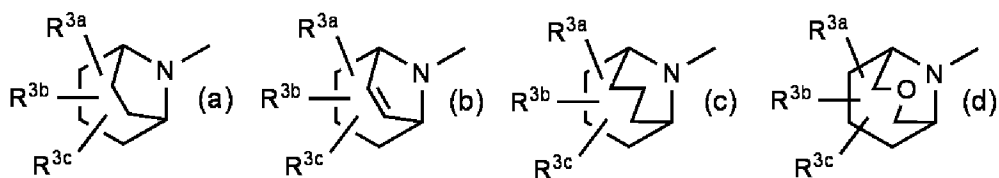
R^{2a}およびR^{2b}は、

(i) 各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または置換されていてもよいアミノ基であるか、あるいは

(ii) 一緒になってC₃₋₆シクロアルキル環、または4員～6員の飽和複素環を形成し（該C₃₋₆シクロアルキル環および4員～6員の飽和複素環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、またはジ-C₁₋₆アルキルアミノで置換されていてもよい。）；

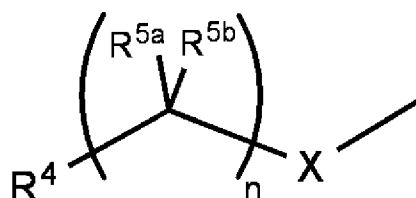
mは、0、1、2、3、4、または5であり；

環Aは、下記式(a)～(d)



からなる群から選択されるいずれか一つで表される基（ここにおいて、

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されていてもよいアミノカルボニル基、または下記式



で表される基（ここにおいて、 R^4 は、置換されていてもよい C_{3-9} シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり、

R^{5a} および R^{5b} は、

(i) 各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基であるか、あるいは

(ii) 一緒になって C_{3-6} シクロアルキル環、または4員～6員の飽和複素環を形成し（該 C_{3-6} シクロアルキル環および4員～6員の飽和複素環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノで置換されていてもよい。）

n は、0、1、2、または3であり、

Xは、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、または $-NR^6-$ であり、

R^6 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基である。)である。)である。但し、 R^4 が、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、または置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり、Xが、 $-SO_2-$ である化合物、

N-(2-フルオロフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、

3-(3,4-ジクロロフェノキシ)-N-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、

3-フェニル-N-[2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、

N-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、
N-フェニル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキサミド、

3-[5-メチル-6-[(2-メチル-3-ピリジニル)オキシ]-4-ピリミジニル]オキシ-N-フェニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド、および

N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミドである化

合物、およびその薬学的に許容される塩を除く。]

[請求項2]

R¹が、

- (1) 置換されていてもよいC₃₋₉シクロアルキル基、
- (2) 置換されていてもよい複素環基、
- (3) 置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または
- (4) 置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

R¹における置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、および置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基の置換基が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) C₁₋₄アルキル（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。））、
- (c) C₁₋₄アルコキシ（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、C₁₋₄アルコキシ、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。））、
- (d) C₁₋₄アルキルチオ（該アルキルは、1～3個のフッ素原子、4員～7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。））、
- (e) カルボキシ、
- (f) シアノ、
- (g) C₁₋₄アルキルカルボニル、
- (h) C₁₋₆アルキルスルホニル、
- (i) C₃₋₆シクロアルキルスルホニル、
- (j) C₆₋₁₀アリールスルホニル（該アリールは、C₁₋₄アルキル、

またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよい。）、

(k) アミノ（該アミノは、

C₁₋₆アルキル、

C₁₋₆アルキルカルボニル、

C₃₋₆シクロアルキル、

C₃₋₆シクロアルキルカルボニル、

C₁₋₆アルキルスルホニル、および

C₃₋₆シクロアルキルスルホニルからなる群から選択される同種

または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

(l) 4員～7員の環状アミノ、

(m) アミノスルホニル（該アミノは、1～2個のC₁₋₆アルキル、
C₃₋₆シクロアルキルで置換されていてもよい。）、

(n) 4員～7員の環状アミノスルホニル、

(o) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ（該飽和複素環オキシは、
前記(a)～(m)からなる群から選択される同種または異種の1
～2個の基で置換されていてもよい。）、

(p) C₆₋₁₀アリール（該アリールは、前記(a)～(m)からなる
群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されてい
てもよい。）、

(q) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ基
（該ヘテロアリールオキシは、前記(a)～(m)からなる群から選
択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

、

(r) C₆₋₁₀アリールオキシ（該アリールオキシは、前記(a)～
(m)からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置
換されていてもよい。）、および

(s) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（該ヘテ
ロアリールは、前記(a)～(m)、および5員もしくは6員の単環

式ヘテロアリールからなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 2 個の基で置換されていてもよい。）、

(t) C_{3-6} シクロアルキル、

(u) C_{3-6} シクロアルキルオキシ、および

(v) C_{1-4} アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよい。) である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4]

R^1 が、

(1) C_{3-6} シクロアルキル基 (該基は、

(a) 1 ～ 2 個のフッ素原子、

(b) C_{3-6} シクロアルキル、

(c) C_{6-10} アリール (該基は、

ハロゲン原子、

C_{1-4} アルキル (1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい。))、

C_{1-4} アルコキシ (1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい。))、または

C_{1-4} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。))、および

(d) C_{6-10} アリールオキシ (該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。) からなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよい。))、

(2) C_{6-10} アリール基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) 4 員～7 員の環状アミノ、

(c) C_{1-4} アルキル (該基は、1 ～ 3 個のフッ素原子、ヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。))、

(d) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のフッ素原子、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。））、

(e) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(f) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、

(g) C_{6-10} アリールスルホニル（該アリールは、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。））、

(h) アミノスルホニル、

(i) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。））、

(j) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ、

(k) C_{6-10} アリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。））、

(l) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。））、

(m) C_{3-6} シクロアルキル、および

(n) C_{3-6} シクロアルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。））、

(3) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基（該基は、

(a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-4} アルキル（該基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。））からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。））、または

(4) 複素環基（該環は、

(a) C_{1-4} アルコキシカルボニル、または

(b) C_{6-10} アリールスルホニル（該アリールは、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）置換されていてもよい。）である、請求

項 1 または請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項 5]

R^{2a} および R^{2b} が、各々独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) C_{1-6} アルキル基（該基は、
 - (a) 1～5 個のフッ素原子、または
 - (b) C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
- (5) C_{1-6} アルコキシ基（該基は、
 - (a) 1～5 個のフッ素原子、または
 - (b) C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
- (6) C_{6-10} アリール基（該基は、
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) C_{1-4} アルキル（該アルキルは、1～3 個のフッ素原子、 C_{1-4} アルコキシ、4 員～7 員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。）、
 - (c) C_{1-4} アルコキシ（該アルキルは、1～3 個のフッ素原子、4 員～7 員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。）、
 - (d) C_{1-4} アルキルチオ（該アルキルは、1～3 個のフッ素原子、4 員～7 員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。）、
 - (e) カルボキシ、
 - (f) シアノ、
 - (g) C_{1-4} アルキルカルボニル、
 - (h) C_{1-6} アルキルスルホニル、
 - (i) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、

- (j) アミノ（該アミノは、
C₁₋₆アルキル、
C₁₋₆アルキルカルボニル、
C₃₋₆シクロアルキル、
C₃₋₆シクロアルキルカルボニル、
C₁₋₆アルキルスルホニル、および
C₃₋₆シクロアルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、
- (k) 4員～7員の環状アミノ、
- (l) アミノスルホニル（該アミノは、1～2個のC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキルで置換されていてもよい。）、および
- (m) 4員～7員の環状アミノスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、
- (7) アミノ基、
- (8) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、または
- (9) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項6] R^{2a}およびR^{2b}が、各々独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはC₆₋₁₀アリール基（該基は、1～3個のハロゲン原子、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、またはC₃₋₆シクロアルコキシで置換されていてもよい。）である、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項7] R^{2a}およびR^{2b}が、共に水素原子である、請求項6に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] mが、0、1、2、3、または4である、請求項1～請求項7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項9] mが、0である、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項10] m が、1または2である、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項11] R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が、各々独立して、同一または異なって、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) C_{1-6} アルキル基（該基は、
 - (a) 1～3個のハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) アミノ、または
 - (d) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、
- (5) C_{1-6} アルコキシ基（該基は、
 - (a) 1～3個のハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) アミノ、または
 - (d) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、
- (6) C_{1-4} アルキルカルボニル基（該 C_{1-4} アルキルは、
 - (a) 1～3個のハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、または
 - (c) C_{1-4} アルコキシ（該アルコキシは、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、
- (7) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルカルボニル基（該 C_{3-6} シクロアルキルは、
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) ヒドロキシ、または
 - (c) C_{1-4} アルコキシ（該基は、1～3個のハロゲン原子で置換

されていてもよい。)で置換されていてもよい。)、

(8) アミノカルボニル基 (該アミノは、

(a) C_{1-6} アルキル、および

(b) C_{3-6} シクロアルキル (該アルキルおよびシクロアルキルは

、

1～3個のハロゲン原子、

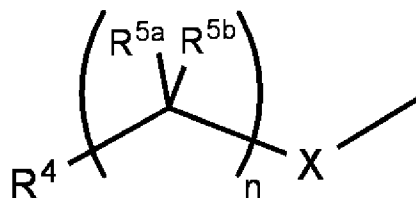
ヒドロキシ、および

1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシで

置換されていてもよい。)からなる群から選択される同種また異種の

1～2個の基で置換されていてもよい。)、または

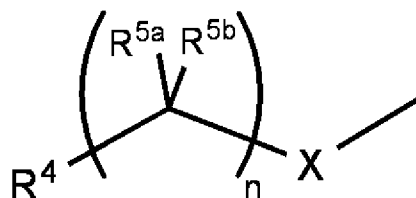
(9) 下記式



で表される基である、請求項1～請求項10のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項12]

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} のいずれか二つが、水素原子であり、残りの一つが下記式



で表される基である、請求項11に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項13]

R^4 における置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、および置換されていてもよい5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基の置換基が、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) C_{1-4} アルキル（該基は、
 - (a) 1～3個のハロゲン原子、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、
 - (c) アミノ（該アミノは、
 - (i) C_{1-6} アルキル（該アルキルは、
 C_{1-4} アルコキシ、
5員もしくは6員の複素環、
4員～7員の環状アミノ、または
 C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい。）、
 - (ii) C_{1-4} アルキルカルボニル、
 - (iii) C_{1-6} アルキルスルホニル、
 - (iv) C_{3-6} シクロプロピルスルホニル、
 - (v) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、
 - (vi) C_{3-6} シクロアルキル、
 - (vii) C_{7-14} アラルキル（該アラルキルは、
ハロゲン原子、
シアノ、
 C_{1-4} アルキル、または
 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
 - (viii) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール
 C_{1-4} アルキル、および
 - (ix) 5員もしくは6員の複素環（該環は、 C_{1-4} アルキルスルホニルで置換されていてもよい。）からなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、
 - (d) 4員～7員の環状アミノ（該アミノは、
ヒドロキシ、
 C_{1-4} アルキル、

- C_{6-10} アリール、または
 C_{7-14} アラルキルで置換されていてもよい。）、
- (e) アミノカルボニル（該アミノは、前記アミノの置換基である
(i) ~ (ix) からなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 2
個の基で置換されていてもよい。）、
- (f) C_{1-4} アルコキシカルボニル、
- (g) カルボキシ、
- (h) C_{6-10} アリールオキシ、
- (i) C_{7-14} アラルキルオキシ、
- (j) 5員 ~ 10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ
、
- (k) 5員 ~ 10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4}
アルコキシ、
- (l) C_{6-10} アリールチオ、
- (m) C_{7-14} アラルキルチオ、
- (n) 5員 ~ 10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ、
- (o) 5員 ~ 10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4}
アルキルチオ、または
- (p) シアノで置換されていてもよい。）、
- (3) C_{3-6} シクロアルキル（該基は、カルボキシで置換されていてもよい。）、
- (4) C_{2-6} アルケニル（該基は、カルボキシ、または C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、
- (5) C_{1-4} アルコキシ（該基は、
- (a) 1 ~ 3 個のフッ素原子、
- (b) アミノ（該アミノは、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。）、
- (c) 4員 ~ 7員の環状アミノ、

(d) カルボキシ、または

(e) 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールで置換されていてもよい。)、

(6) C_{3-6} シクロアルコキシ(該基は、カルボキシで置換されていてもよい。)

(7) 5員もしくは6員の飽和複素環オキシ(該基は、カルボキシで置換されていてもよい。)、

(8) C_{1-4} アルキルチオ(該アルキルは、1~3個のフッ素原子、4員~7員の環状アミノ、またはカルボキシで置換されていてもよい。)、

(9) C_{6-10} アリールチオ、

(10) C_{7-14} アラルキルチオ、

(11) 5員~10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ、

(12) 5員~10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール C_{1-4} アルキルチオ、

(13) カルボキシ、

(14) シアノ、

(15) C_{1-4} アルキルカルボニル、

(16) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(17) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、

(18) C_{6-10} アリールスルホニル、

(19) C_{7-14} アラルキルスルホニル、

(20) 5員~10員単環式もしくは多環式のヘテロアリールスルホニル、

(21) 5員~10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキルスルホニル、

(22) アミノ(該アミノは、

(a) C_{1-6} アルキル(該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシ、または

カルボキシで置換されていてもよい。）、

(b) C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、

(c) C_{3-6} シクロアルキル、

(d) C_{6-10} アリール、

(e) C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、

(f) C_{6-10} アリールカルボニル、

(g) C_{7-14} アラルキルカルボニル、

(h) 5員もしくは6員の複素環、

(i) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール、

(j) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールカルボニル、

(k) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキルカルボニル、

(l) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(m) C_{3-6} シクロアルキルスルホニル、

(n) C_{6-10} アリールスルホニル、

(o) C_{7-14} アラルキルスルホニル、

(p) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリールスルホニル、および

(q) 5員～10員の単環式もしくは多環式のヘテロアリール C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から選択される同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、

(23) 4員～7員の環状アミノ、

(24) アミノカルボニル（該アミノは、前記(v)のアミノと同じ基で置換されていてもよい。）、

(25) アミノスルホニル（該アミノは、前記(v)のアミノと同じ基で置換されていてもよい。）、

- (26) 4員～7員の環状アミノスルホニル、
- (27) C₆₋₁₀アリール、
- (28) C₇₋₁₄アラルキル、
- (29) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、
- (30) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、
- (31) C₆₋₁₀アリールオキシ、
- (32) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールオキシ、および
- (33) C₁₋₄アルコキシカルボニルからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基である、請求項1～請求項12のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項14]

R⁴が、

- (1) C₆₋₁₀アリール基（該基は、
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) カルボキシル、
 - (c) シアノ、
 - (d) C₁₋₄アルキル（該基は、
 - 1～3個のハロゲン原子、
 - カルボキシル、
 - アミノ（該アミノは、
 - (i) C₁₋₆アルキル（該アルキルは、
 - C₁₋₄アルコキシ、
 - 5員もしくは6員の複素環、
 - 4員～7員の環状アミノ、または
 - C₃₋₆シクロアルキルで置換されていてもよい。））、
 - (ii) C₁₋₄アルキルカルボニル、
 - (iii) C₁₋₆アルキルスルホニル、

- (i v) C_{3-6} シクロアルキル、
- (v) C_{7-14} アラルキル（該アラルキルは、
ハロゲン原子、
シアノ、
 C_{1-4} アルキル、または
 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい。）、
- (v i) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリー
ル C_{1-4} アルキル、および
- (v i i) 5員もしくは6員の複素環（該環は、 C_{1-4} アル
キルスルホニルで置換されていてもよい。）からなる群から選択され
る同種または異種の1～2個の基で置換されていてもよい。）、
- 4員～7員の環状アミノ（該アミノは、
ヒドロキシ、
 C_{1-4} アルキル、
 C_{6-10} アリール、または
 C_{7-14} アラルキルで置換されていてもよい。）、
- 5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、
 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、
 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、
 C_{1-4} アルコキシカルボニル、
アミノカルボニル（該アミノは、 C_{1-6} アルキルスルホニル
で置換されていてもよい。）、または
シアノで置換されていてもよい。）、
- (e) C_{2-6} アルケニル（該基は、
カルボキシル、または
 C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、
- (f) C_{1-4} アルコキシ、
- (g) C_{1-4} アルコキシカルボニル、および

(h) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい。)、または

(2) 5員～10員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基(該基は、 C_{1-4} アルキル(該基は、カルボキシルで置換されていてもよい。))である、請求項13に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項15] R^{5a} および R^{5b} が、各々独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(3) C_{1-6} アルキル基(該基は、

(a) 1～3個のハロゲン原子、

(b) 水酸基、または

(c) C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい。)、または

(4) C_{1-6} アルコキシ基(該基は、

(a) 1～3個のハロゲン原子、

(b) 水酸基、または

(c) C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい。)である、請求項1～請求項13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項16] R^{5a} および R^{5b} が、各々独立して、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

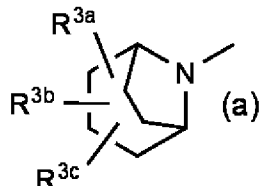
[請求項17] n が、0、または1である、請求項1～請求項16のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項18] n が、0である、請求項17に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項19] Xが、酸素原子、または硫黄原子である、請求項1～請求項18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

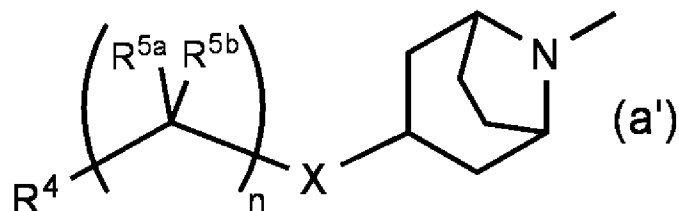
[請求項20] Xが、酸素原子である、請求項19に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項21] 環Aが、下記式(a)



で表される基である、請求項1～請求項20のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項22] 環Aが、下記式(a')



で表される基である、請求項21に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項23] 請求項1～請求項22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項24] 請求項1～請求項22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するsEH阻害剤。

[請求項25] 高血圧症、急性および慢性うっ血性心不全、原発性および二次性肺高血圧症、原発性および二次性アルドステロン血症、腎血管性高血圧症、原発性および二次性腎疾患、心肥大、左室肥大、左室線維化、左室拡張不全、左心室不全、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋症、脳卒中、血管再建術後の再狭窄、糖尿病性網膜症、認知障害、閉塞性動脈硬化症、糖尿病、肥満、脂質代謝異常、脂肪肝、血管障害、およびアテローム性動脈硬化からなる群から選択される疾患の治療及び

／又は予防に有用である、請求項 2 4 に記載の s E H 阻害剤。

[請求項26] 高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療及び／又は予防に有用である、請求項 2 4 または請求項 2 5 に記載の s E H 阻害剤。

[請求項27] 請求項 1 ～請求項 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療剤。

[請求項28] s E H 阻害剤の製造のための、請求項 1 ～請求項 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項29] 治療を必要とする患者に、請求項 1 ～請求項 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する、高血圧症、及び／又は原発性および二次性腎疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063945

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)

C07D451/04, A61K31/439, A61K31/46, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/5377, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/08, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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.
X A	WO 2009/037719 A1 (LUPIN LTD.), 26 March 2009 (26.03.2009), page 158, lines 29 to 30; page 178, lines 20 to 21; page 183, lines 1 to 2; page 184, lines 26 to 27 (Family: none)	1-9, 21, 23, 27 10-20, 22, 24-26, 28
X A	JP 2009-508963 A (Incyte Corp.), 05 March 2009 (05.03.2009), examples 15, 16, 70 to 74; example 15, synthesis steps 4 and 5 & US 2007/066584 A1 & WO 2007/038138 A2 & EP 1931652 A2	1-9, 11, 21, 23, 27 10, 12-20, 22, 24-26, 28

☒ 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
15 October, 2010 (15.10.10)

Date of mailing of the international search report
26 October, 2010 (26.10.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2008-509910 A (Incyte Corp.), 03 April 2008 (03.04.2008), examples 163 to 170, 197, 211 to 218, 227 to 231, 234, 238, 243 to 246, 252 to 257; example 163, steps 2, 3 & WO 2006/020598 A2 & US 2006/122197 A1 & EP 1778229 A2	1-9, 11, 21, 23, 27 10, 12-20, 22, 24-26, 28
X A	JP 2007-509915 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 19 April 2007 (19.04.2007), examples 27, 28 & WO 2005/051390 A1 & EP 1682141 A1 & US 2007/135423 A1	1-9, 11, 13-18, 21, 23 10, 12, 19-20, 22, 24-28
X A	JP 2007-502324 A (Aventis Pharmaceuticals Inc.), 08 February 2007 (08.02.2007), compounds A412 to 413, 415 to 416, 418 to 419, 421 to 422, 424 to 425, 427 to 428, 430 to 431, 433 to 434, 436 to 437, 439 to 440, 442 to 443, 445 to 446, 448 to 449, 451 to 454, 456 to 457, 459 to 460, 462 to 463, 465 to 466, 468 to 469, 471 to 472, 474 to 475, 477 to 478 & WO 2004/100946 A1 & EP 1622610 A1 & US 2006/063796 A1 & EP 1622610 B1 & US 7541368 B2	1-9, 21, 23, 27 10-20, 22, 24-26, 28
X A	JP 2005-516006 A (F. Hoffmann-LA Roche AG.), 02 June 2005 (02.06.2005), example 3 & WO 2003/049741 A1 & US 2003/149036 A1 & US 6727247 B2 & EP 1455792 A1 & US 2004/229893 A1 & US 7019001 B2 & EP 1455792 B1 & JP 4245483 B2	1-3, 5-9, 11, 21, 23 4, 10, 12-20, 22, 24-28
A	WO 2009/011872 A1 (MERCK & CO., INC.), 22 January 2009 (22.01.2009), claims (Family: none)	1-28
A	WO 2007/106705 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.), 20 September 2007 (20.09.2007), claims & EP 1996545 A1 & US 2009/111791 A1 & JP 2009-529577 A	1-28
P, X	WO 2009/111207 A1 (MERCK & CO., INC.), 11 September 2009 (11.09.2009), claims; example 5; table 2 (Family: none)	1-9, 11-18, 21-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2010/009195 A1 (SCHERING CORP.) , 21 January 2010 (21.01.2010) , compound 6 (page 60) (Family: none)	1-9, 11-12, 15-18, 21-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063945

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D451/04(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/46(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i,
A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D451/06(2006.01)i, C07D451/14(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))

A61P25/06, A61P25/28, A61P27/02, A61P27/06, A61P43/00, C07D451/06,
C07D451/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063945

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.: 29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 29 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search
(Continued to extra sheet.)
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063945

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

under the provision of PCT Rule 67.1(iv) that PCT Rule 43*bis*.1(b) applies
mutatis mutandis.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D451/04, A61K31/439, A61K31/46, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/5377, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/08, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P25/06, A61P25/28, A61P27/02, A61P27/06, A61P43/00, C07D451/06, C07D451/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2009/037719 A1 (LUPIN LIMITED) 2009.03.26, 第158頁 第29-30行、第178頁 第20-21行、第183頁 第1-2行、 第184頁 第26-27行 (ファミリーなし)	1-9, 21, 23, 27 10-20, 22, 24-26, 28
X A	JP 2009-508963 A (インサイト・コーポレイション) 2009.03.05, 実施例15、16、70-74、実施例15の合成ステップ4及び5 & US 2007/066584 A1 & WO 2007/038138 A2 & EP 1931652 A2	1-9, 11, 21, 23, 27 10, 12-20, 22, 24-26, 28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 5 . 1 0 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

2 6 . 1 0 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号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）

鳥居 福代

4 P

3 4 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2008-509910 A (インサイト・コーポレイション) 2008. 04. 03, 実施例 163-170、197、211-218、227-231、234、238、243-246、252-257、 実施例 163 の工程 2 及び 3 & WO 2006/020598 A2 & US 2006/122197 A1 & EP 1778229 A2	1-9, 11, 21, 23, 27 10, 12-20, 22, 24-26, 28
X A	JP 2007-509915 A (メルク シャープ エンド ドーム リミテッ ド) 2007. 04. 19, 実施例 27 及び 28 & WO 2005/051390 A1 & EP 1682141 A1 & US 2007/135423 A1	1-9, 11, 13-18 , 21, 23 10, 12, 19-20, 22, 24-28
X A	JP 2007-502324 A (アベンティス・ファーマスーティカルズ・イン コーポレイテッド) 2007. 02. 08, 化合物 A412-413, 415-416, 418-419, 421-422, 424-425, 427-428, 430-431, 433-434, 436-437, 439-440, 442-443, 445-446, 448-449, 451- 454, 456-457, 459-460, 462-463, 465-466, 468-469, 471-472, 474-475, 477-478 & WO 2004/100946 A1 & EP 1622610 A1 & US 2006/063796 A1 & EP 1622610 B1 & US 7541368 B2	1-9, 21, 23, 27 10-20, 22, 24- 26, 28
X A	JP 2005-516006 A (エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 2005. 06. 02, 実施例 3 & WO 2003/049741 A1 & US 2003/149036 A1 & US 6727247 B2 & EP 1455792 A1 & US 2004/229893 A1 & US 7019001 B2 & EP 1455792 B1 & JP 4245483 B2	1-3, 5-9, 11, 21, 23 4, 10, 12-20, 2 2, 24-28
A	WO 2009/011872 A1 (MERCK&CO. INC.) 2009. 01. 22, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-28
A	WO 2007/106705 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.) 2007. 09. 20, 特許請求の範囲 & EP 1996545 A1 & US 2009/111791 A1 & JP 2009-529577 A	1-28
P, X	WO 2009/111207 A1 (MERCK&CO. INC.) 2009. 09. 11, 特許請求の範囲、実施例 5、Table 2 (ファミリーなし)	1-9, 11-18, 21-28

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
P, X	WO 2010/009195 A1 (SCHERING CORPORATION) 2010.01.21, 化合物 6 (第 60 頁) (ファミリーなし)	1-9, 11-12, 15 -18, 21-23

発明の属する分野の分類

C07D451/04(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/46(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,
A61P9/06(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D451/06(2006.01)i,
C07D451/14(2006.01)i

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT規則43(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 29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項29は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであって、PCT規則43の2.1(b)において準用する同規則67.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。