(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-512553
(P2024-512553A)
(43)公表日　令和6年3月19日(2024.3.19)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 211/58	*(2006.01)*	C07D	211/58		4C063
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C086
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/12	ZNA	4H006
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00		

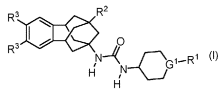
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

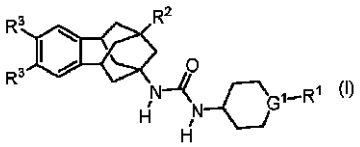
(21)出願番号　特願2023-558325(P2023-558325)
(86)(22)出願日　令和4年3月14日(2022.3.14)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月22日(2023.11.22)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/056557
(87)国際公開番号　WO2022/200105
(87)国際公開日　令和4年9月29日(2022.9.29)
(31)優先権主張番号　21382237.2
(32)優先日　令和3年3月24日(2021.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　513295641
ユニベルシタ デ バルセロナ
スペイン国 ０８０２８ バルセロナ バルディリ レシャク ４－トーレ ディー セントレ デ パテンツ デ ラ ウーベー
(74)代理人　110000796
弁理士法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　コドニー イ ヒスベルト サンドラ
スペイン国 ０８０２８ バルセロナ バルディリ レシャク ４ トーレ ディー セントロ デ パテンテス ウーベー ユニベルシタ デ バルセロナ
(72)発明者　グリニャン フェレ クリスティアン ガスパール
スペイン国 ０８０２８ バルセロナ バ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　可溶性エポキシドヒドロラーゼ阻害剤としての化合物

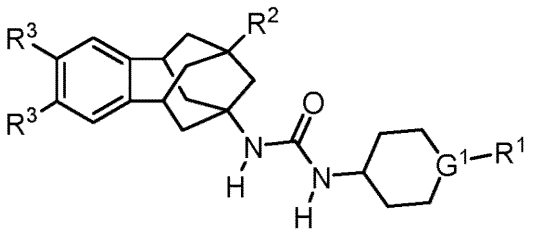
(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）：





の可溶性エポキシドヒドロラーゼ（ｓＥＨ）阻害剤、それを得る方法及びその治療指標に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

（式中、
G^1は、窒素原子又は－ＣＨ－基を表し、
G^1が窒素原子基である場合、R^1は、
ａ）ａ１）いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）及びC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される１つの置換基によって任意に置換された、直鎖又は分岐C_3～C_6アシル又はC_3～C_6シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）、ａ２）トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル、オキセタンカルボニル又は（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、並びにａ３）ヘテロアリール基が環系中に５個～１４個の成員を有し、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群より選択される１個～３個のヘテロ原子を有し、いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ及びC_1～C_6アルキルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換された、C_6～C_{14}－アリールカルボニル又はC_4～C_{14}－ヘテロアリールカルボニルからなる群より選択されるカルボニル含有基；
ｂ）ハロゲン原子、C_1～C_6アシル、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、フルオロスルホニル（ＳＯ$_2$Ｆ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換されていてもよいフェニル、並びに、
ｃ）ハロゲン原子、ニトロ（ＮＯ$_2$）、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ又は２つの置換基によって任意に置換された直鎖又は分岐C_1～C_6アルキルスルホニル、C_3～C_6シクロアルキルスルホニル及びC_6～C_{10}アリールスルホニルからなる群より選択されるスルホニル含有基から選択され、
G^1が－ＣＨ－基である場合、R^1は、非置換であっても、又はＣＯＯＨ、ＣＯＯＲ^4、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、クロロ、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨから選択される１つ～４つの基によって置換されていてもよいフェノキシであり、

R^2は、ハロゲン原子であり、
R^3は、水素及びメトキシからなる群より選択され、
R^4は、C_1～C_6アルキル及びC_3～C_6シクロアルキルから選択されるラジカルである）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。
【請求項２】
G^1がＮである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
R^1が、ａ１）いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）及びC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される１つの置換基によって任意に置換された、直鎖又は分岐C_3～C_6アシル、C_3～C_6シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）、ａ２）トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル、オキセタンカルボニル又は（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、並びにａ３）ヘテロアリール基が環系中に５個～１４個の成員を有し、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群より選択される１個～３個のヘテロ原子を有し、いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯR^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ及びC_1～C_6アルキルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換された、C_6～C_{14}－アリールカルボニル又はC_4～C_{14}－ヘテロアリールカルボニルからなる群より選択されるカルボニル含有基である、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
R^1が、Ｆ原子又はシアノ基、トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル、オキセタンカルボニル、（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、好ましくは２－メチルブタノイル、シクロプロピル－Ｃ（＝Ｏ）及びテトラヒドロピランカルボニルで任意に置換された直鎖又は分岐C_3～C_6アシル、C_3～C_6シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）からなる群より選択される、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
R^1が、ハロゲン原子、C_1～C_6アシル、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、フルオロスルホニル（ＳＯ$_2$Ｆ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯR^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換されていてもよいフェニルである、請求項２に記載の化合物。
【請求項６】
R^1が、ハロゲン原子、ニトロ（ＮＯ$_2$）、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯR^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチル、好ましくはC_1～C_6アルキルスルホニル及びC_3～C_6シクロアルキルスルホニルからなる群より選択される１つ又は２つの置換基によって任意に置換されていてもよい直鎖又は分岐C_1～C_6アルキルスルホニル、C_3～C_6シクロアルキルスルホニル及びC_6～C_{10}アリールスルホニルからなる群より選択されるスルホニル含有基である、請求項２に記載の化合物。
【請求項７】
G^1が－ＣＨ－基であり、R^1が、非置換であっても、又はＣＯＯＨ、ＣＯＯR^4、Ｃ

ＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、クロロ、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨから選択される１つ若しくは２つの基によって置換されていてもよいフェノキシである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{2}が塩素又はフッ素原子であり、好ましくは、Ｇ^{1}が窒素である場合にはフッ素原子であり、Ｇ^{1}がＣＨである場合には塩素原子である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ^{3}がどちらも水素原子である、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

ｉ．　４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸、

ｉｉ．　４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸、

ｉｉｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｉｖ．　１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｖ．　１－（９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｖｉ．　１－（９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｖｉｉ．　１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｖｉｉｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｉｘ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｘ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｘｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）尿素、

ｘｉｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－プロピオニルピペリジン－４－イル）尿素、

ｘｉｉｉ．　４－（４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸、

ｘｉｖ．　４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ

－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸、
ｘｖ．　メチル４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）ベンゾエート、及び、
ｘｖｉ．　４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）安息香酸からなる群より選択される、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
治療有効量の請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物又は動物用組成物。
【請求項１２】
医薬として使用される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１２に記載の組成物。
【請求項１３】
ヒトを含む動物における可溶性エポキシドヒドロラーゼの阻害による改善が可能な疾患又は障害の治療用又は予防用の、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の組成物。
【請求項１４】
前記疾患又は障害が高血圧、アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺障害、喘息、サルコイドーシス及び嚢胞性線維症等の肺疾患、急性腎障害、糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病、高血圧による腎臓障害及び高脂肪食による腎損傷等の腎疾患、脳卒中、疼痛、神経障害性疼痛、炎症、膵炎、特に急性膵炎、免疫障害、統合失調症及び自閉症スペクトラム障害等の神経発達障害、眼疾患、特に糖尿病性角膜症、滲出型加齢黄斑変性、並びに未熟児網膜症及び糖尿病性網膜症等の網膜症、癌、肥満誘発性結腸炎症を含む肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、子癇前症、神経性無食欲症、抑鬱、勃起障害等の男性性機能障害、創傷治癒、ＮＳＡＩＤ誘発性潰瘍、気腫、スクレイピー、パーキンソン病、関節炎、不整脈、心臓線維症、アルツハイマー病、レイノー症候群、ニーマンピック病Ｃ型、心筋症、血管性認知障害、軽度認知障害、炎症性腸疾患、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症、骨粗鬆症、慢性歯周炎、敗血症、癲癇等の発作性障害、認知症、脳浮腫等の浮腫、注意欠陥多動性障害、統合失調症、薬物依存症、社交不安症、大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、化学療法誘発性副作用、蹄葉炎、炎症性関節痛及び滑膜炎、内皮機能不全、動脈瘤性くも膜下出血を含むくも膜下出血、外傷性脳損傷、脳虚血、糖尿病誘発性学習及び記憶障害、サイトカインストーム、多発性硬化症、並びに特発性肺線維症からなる群より選択される、請求項１３に記載の使用のための化合物又は組成物。
【請求項１５】
ヒトを含む動物における可溶性エポキシドヒドロラーゼの阻害による改善が可能な疾患又は障害の治療用又は予防用の薬剤の製造における、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の組成物の使用。
【請求項１６】
前記疾患又は障害が高血圧、アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺障害、喘息、サルコイドーシス及び嚢胞性線維症等の肺疾患、急性腎障害、糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病、高血圧による腎臓障害及び高脂肪食による腎損傷等の腎疾患、脳卒中、疼痛、神経障害性疼痛、炎症、膵炎、特に急性膵炎、免疫障害、統合失調症及び自閉症スペクトラム障害等の神経発達障害、眼疾患、特に糖尿病性角膜症、滲出型加齢黄斑変性、並びに未熟児網膜症及び糖尿病性網膜症等の網膜症、癌、肥満誘発性結腸炎症を含む肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、子癇前症、神経性無食欲症、抑鬱、勃起障害等の男性性機能障害、創傷治癒、ＮＳＡＩＤ誘発性潰瘍、気腫、スクレイピー、パーキンソン病、関節炎、不整

脈、心臓線維症、アルツハイマー病、レイノー症候群、ニーマンピック病Ｃ型、心筋症、血管性認知障害、軽度認知障害、炎症性腸疾患、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症、骨粗鬆症、慢性歯周炎、敗血症、癲癇等の発作性障害、認知症、脳浮腫等の浮腫、注意欠陥多動性障害、統合失調症、薬物依存症、社交不安症、大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、化学療法誘発性副作用、蹄葉炎、炎症性関節痛及び滑膜炎、内皮機能不全、動脈瘤性くも膜下出血を含むくも膜下出血、外傷性脳損傷、脳虚血、糖尿病誘発性学習及び記憶障害、サイトカインストーム、多発性硬化症、並びに特発性肺線維症からなる群より選択される、請求項１５に記載の使用。

【請求項１７】

予防又は治療を必要とする患者に請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の組成物を投与することにより、可溶性エポキシドヒドロラーゼの阻害による改善が可能な疾患又は障害を予防又は治療する方法。

【請求項１８】

前記疾患又は障害が高血圧、アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺障害、喘息、サルコイドーシス及び嚢胞性線維症等の肺疾患、急性腎障害、糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病、高血圧による腎臓障害及び高脂肪食による腎損傷等の腎疾患、脳卒中、疼痛、神経障害性疼痛、炎症、膵炎、特に急性膵炎、免疫障害、統合失調症及び自閉症スペクトラム障害等の神経発達障害、眼疾患、特に糖尿病性角膜症、滲出型加齢黄斑変性、並びに未熟児網膜症及び糖尿病性網膜症等の網膜症、癌、肥満誘発性結腸炎症を含む肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、子癇前症、神経性無食欲症、抑鬱、勃起障害等の男性性機能障害、創傷治癒、ＮＳＡＩＤ誘発性潰瘍、気腫、スクレイピー、パーキンソン病、関節炎、不整脈、心臓線維症、アルツハイマー病、レイノー症候群、ニーマンピック病Ｃ型、心筋症、血管性認知障害、軽度認知障害、炎症性腸疾患、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症、骨粗鬆症、慢性歯周炎、敗血症、癲癇等の発作性障害、認知症、脳浮腫等の浮腫、注意欠陥多動性障害、統合失調症、薬物依存症、社交不安症、大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、化学療法誘発性副作用、蹄葉炎、炎症性関節痛及び滑膜炎、内皮機能不全、動脈瘤性くも膜下出血を含むくも膜下出血、外傷性脳損傷、脳虚血、糖尿病誘発性学習及び記憶障害、サイトカインストーム、多発性硬化症、並びに特発性肺線維症からなる群より選択される、請求項１７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ヒト医学及び獣医学用の医薬品の分野に関し、特に可溶性エポキシドヒドロラーゼ（ｓＥＨ）阻害剤及びその治療指標に関する。

【背景技術】

【０００２】

アミド、チオアミド、尿素、チオ尿素、カルバメート、アシルヒドラゾン及びカルコンオキシド等の種々の化学構造をベースとした複数のクラスのｓＥＨ阻害剤が、合計１００件を超える特許公報に記載されている（例えば、１４９件の参照文献を含む総説である非特許文献１、２４４件の参照文献を含む総説である非特許文献２を参照されたい）。

【０００３】

ｓＥＨ阻害は、様々な有益な生物学的効果に関連付けられており、これは様々な治療処置に応用される可能性がある（例えば、１１７件の参照文献を含む総説である非特許文献３、１８６件の参照文献を含む総説である非特許文献４を参照されたい）。

【０００４】

より具体的には、下に引用する文献には、以下の疾患の治療におけるｓＥＨ阻害の有用性が記載されている：高血圧（非特許文献５）、アテローム性動脈硬化症（非特許文献６）、肺疾患、例えば慢性閉塞性肺障害、喘息、サルコイドーシス及び嚢胞性線維症（非特許文献７、非特許文献８、非特許文献９、非特許文献１０）、腎疾患、例えば急性腎障害、糖尿病性腎臓病（nephrology）、慢性腎臓病、高血圧による腎臓障害及び高脂肪食

による腎損傷（非特許文献１１、非特許文献１２、非特許文献１３、非特許文献１４、非特許文献１５）、脳卒中（非特許文献１６、非特許文献１７）、疼痛（非特許文献１８、非特許文献１９）、神経障害性疼痛（非特許文献１８、非特許文献２０、非特許文献２１）、炎症（非特許文献１９、非特許文献２２）、膵炎、特に急性膵炎（非特許文献２３）、免疫障害（特許文献１）、神経発達障害、例えば統合失調症及び自閉症スペクトラム障害（非特許文献２４）、眼疾患（特許文献２、非特許文献２５）、特に糖尿病性角膜症（非特許文献２６）、滲出型加齢黄斑変性（非特許文献２７）、並びに網膜症（非特許文献２８）、例えば未熟児網膜症及び糖尿病性網膜症、癌（非特許文献２９）、肥満（非特許文献３０）（例えば肥満誘発性結腸炎症（非特許文献３１）を含む）、糖尿病（非特許文献３２）、メタボリックシンドローム（非特許文献３３）、子癇前症（非特許文献３４）、神経性無食欲症（非特許文献３５）、抑鬱（非特許文献３６）、男性性機能障害（非特許文献３７）、例えば勃起障害（非特許文献３８）、創傷治癒（非特許文献３９、非特許文献４０）、ＮＳＡＩＤ誘発性潰瘍（非特許文献４１）、気腫（非特許文献７）、スクレイピー（非特許文献４２）、パーキンソン病（非特許文献４３、非特許文献４４）、関節炎（非特許文献４５）、不整脈（非特許文献４６）、心臓線維症（非特許文献４７）、アルツハイマー病（非特許文献４、非特許文献４８）、レイノー症候群（特許文献３）、ニーマンピック病Ｃ型（非特許文献４９）、心筋症（非特許文献５０）、血管性認知障害（非特許文献５１）、軽度認知障害（非特許文献４）、炎症性腸疾患（非特許文献５２、非特許文献５３）、肝硬変（非特許文献５４）、非アルコール性脂肪性肝疾患（非特許文献５５）、非アルコール性脂肪性肝炎（非特許文献５６）、肝線維症（非特許文献５７）、骨粗鬆症（非特許文献５８）、慢性歯周炎（非特許文献５９）、敗血症（非特許文献６０）、発作性障害、例えば癲癇（非特許文献６１）、認知症（非特許文献５１）、浮腫、例えば脳浮腫（非特許文献６２）、注意欠陥多動性障害（特許文献４）、統合失調症（非特許文献６３）、薬物依存症（特許文献４）、社交不安症（特許文献４）、大腸炎（非特許文献６４）、筋萎縮性側索硬化症（特許文献５）、化学療法誘発性副作用（非特許文献６５）、蹄葉炎（非特許文献６６）、炎症性関節痛及び滑膜炎（非特許文献６７）、内皮機能不全（非特許文献６８）、くも膜下出血（非特許文献６２）（例えば動脈瘤性くも膜下出血（非特許文献６９）を含む）、外傷性脳損傷（非特許文献７０）、脳虚血（非特許文献７１）、糖尿病誘発性学習及び記憶障害（非特許文献７２）、サイトカインストーム（特許文献６、非特許文献７３）、多発性硬化症（非特許文献７４）、並びに特発性肺線維症（非特許文献７５）。

【０００５】

特許文献７には、可溶性エポキシドヒドロラーゼ阻害剤としての多環式化合物が記載されている。

【０００６】

報告されている多くのｓＥＨ阻害化合物の高い阻害活性にもかかわらず、これまでｓＥＨ阻害剤は市場に出ていない。特許文献７に具体的に記載されているものを含む多くのｓＥＨ阻害化合物が、薬物として有用であるのに十分な代謝安定性（特に肝ＣＹＰ媒介代謝に対する安定性）を欠くことが見出されている。

【０００７】

また、血液脳関門（ＢＢＢ）を通過することができる阻害剤が、神経系疾患の治療に重要である。

【０００８】

このため、可溶性エポキシドヒドロラーゼに対する高い阻害活性と、高い代謝安定性、特にヒトミクロソームにおけるミクロソーム安定性アッセイによって決定される、肝ＣＹＰ媒介代謝に対する安定性との両方を有する新たなｓＥＨ阻害剤の開発が必要とされている。

【０００９】

ラット又はマウスにおいて良好なミクロソーム安定性を有する化合物に対してのみ、ヒトにおける更なる試験のための化合物の選択が行われることから、本発明の化合物が、ラ

ット又はマウスのミクロソームにおいて試験した場合に高い代謝安定性を有することも有利である。化合物がＢＢＢを越えることができることも有利である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】国際公開第００／２３０６０号
【特許文献２】国際公開第２００７／００９００１号
【特許文献３】国際公開第２００３／００２５５５号
【特許文献４】国際公開第２０１７／１２００１２号
【特許文献５】国際公開第２０１６／１３３７８８号
【特許文献６】国際公開第２０２０／１４６７７０号
【特許文献７】国際公開第２０１９／２４３４１４号

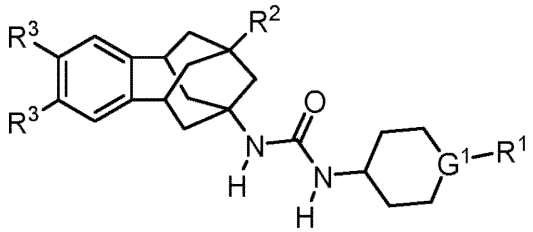
【非特許文献】

【００１１】

【非特許文献１】H.C. Shen, "Soluble epoxide hydrolase inhibitors: a patent review", Expert Opin Ther Patents 2010, vol. 20, pp. 941-956
【非特許文献２】C.-P. Sun et al. "Discovery of soluble epoxide hydrolase inhibitors from chemical synthesis and natural products", J Med Chem. 2021, vol 64, pp 184-215
【非特許文献３】H.C. Shen and B.D. Hammock, "Discovery of inhibitors of soluble epoxide hydrolase: A target with multiple potential therapeutic indications", J Med Chem. 2012, vol. 55, pp. 1789-1808
【非特許文献４】K.M. Wagner et al. "Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for pain, inflammatory and neurodegenerative diseases", Pharmacol Ther. 2017 Dec;180:62-76
【非特許文献５】Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2006 Jan;1(1):67-72
【非特許文献６】J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Oct;52(4):314-23
【非特許文献７】Am J Respir Cell Mol Biol. 2012 May;46(5):614-22
【非特許文献８】Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 15;190(8):848-50
【非特許文献９】Resp. Res., 2018, 19:236
【非特許文献１０】Free Rad. Biol. Med., 2012, 53, 160
【非特許文献１１】Bioorg Med Chem Lett. 2014 Jan 15;24(2):565-70
【非特許文献１２】Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Jan 15;304(2):F168-76
【非特許文献１３】Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Oct 15;307(8):F971-80
【非特許文献１４】Frontiers Pharmacol. 2019, 9:1551
【非特許文献１５】Proc Natl Acad Sci USA. 2019, 116:5154-5159
【非特許文献１６】J Biol Chem. 2014 Dec 26;289(52):35826-38
【非特許文献１７】PLoS One. 2014 May 13;9(5):e97529
【非特許文献１８】J Agric Food Chem. 2011 Apr 13;59(7):2816-24
【非特許文献１９】Inflamm Allergy Drug Targets. 2012 Apr;11(2):143-58
【非特許文献２０】Drug Discov Today 2015 Nov;20(11):1382-90
【非特許文献２１】Proc Natl Acad Sci USA. 2015 Jul 21;112(29):9082-7
【非特許文献２２】Proc Natl Acad Sci USA. 2005 Jul 12;102(28):9772-7
【非特許文献２３】Mol Pharmacol. 2015 Aug;88(2):281-90
【非特許文献２４】Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116:7083-7088
【非特許文献２５】Frontiers Pharmacol. 2019, 10:95
【非特許文献２６】Diabetes. 2018 Jun;67(6):1162-1172
【非特許文献２７】ACS Chem Biol. 2018 Jan 19; 13:45-52
【非特許文献２８】Nature. 2017 Dec 14;552(7684):248-252
【非特許文献２９】Prog Lipid Res. 2014 Jan;53:108-23

【非特許文献３０】Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Jul;22(7):598-604
【非特許文献３１】Proc Natl Acad Sci USA. 2018 May 15;115(20):5283-5288
【非特許文献３２】Proc Natl Acad Sci USA. 2011 May 31;108(22):9038-43
【非特許文献３３】Exp Diabetes Res. 2012;2012:758614
【非特許文献３４】Med. Hypotheses, 2017 Oct;108:81-5
【非特許文献３５】"Pharmacokinetic optimization of six soluble epoxide hydrolase inhibitors for the therapeutic use in a murine model of anorexia" Abstracts of Papers, 241st ACS National Meeting & Exposition, Anaheim, CA, United States, March 27-31, 2011 (2011), MEDI-92
【非特許文献３６】J Neurosci Res. 2017 Dec;95(12):2483-2492
【非特許文献３７】Biomed. & Pharmacother. 2019, 115: 108897
【非特許文献３８】Phytother Res. 2016 Jul;30(7):1119-27
【非特許文献３９】J Surg Res. 2013 Jun 15;182(2):362-7
【非特許文献４０】BioRxiv. 2019 March 8, doi:10.1101/571984
【非特許文献４１】J Pharmacol Exp Ther. 2016 Jun;357(3):529-36
【非特許文献４２】Life Sci. 2013 Jun 21;92(23):1145-50
【非特許文献４３】Mol Neurobiol. 2015 Aug;52(1):187-95
【非特許文献４４】Proc Natl Acad Sci. USA, 2018, 115:E5815-E5823
【非特許文献４５】Drug Metab Dispos. 2015 May;43(5):788-802
【非特許文献４６】Cardiovasc Ther. 2011 Apr;29(2):99-111
【非特許文献４７】Alcoholism. 2018, 42, 1970
【非特許文献４８】Neurotherapeutics Jun; 2020, 17:1825-1835
【非特許文献４９】Experimental Molecular Medicine. 2018, 50:149
【非特許文献５０】Int J Cardiol. 2012 Mar 8;155(2):181-7
【非特許文献５１】Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2014 Oct;113-115:30-7
【非特許文献５２】Dig Dis Sci. 2012 Oct;57(10):2580-91
【非特許文献５３】PLoS One. 2019 Apr 19, 14(4):e0215033
【非特許文献５４】Toxicol Appl Pharmacol. 2015 Jul 15;286(2):102-11
【非特許文献５５】PLoS One. 2014 Oct 13, 9(10):e110162
【非特許文献５６】Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019, 316, G527-G538
【非特許文献５７】Clinics Res Hepatol Gastroenterol 2018, 42, 118-125
【非特許文献５８】FASEB J. 2015 Mar;29(3):1092-101
【非特許文献５９】J Pharmacol Exp Ther. 2017 Jun;361(3):408-416
【非特許文献６０】FASEB J. March 2008 22 (Meeting Abstract Supplement) 479.17
【非特許文献６１】PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e80922
【非特許文献６２】Stroke. 2015 Jul;46(7):1916-22
【非特許文献６３】Proc Natl Acad Sci USA. 2016 Mar 29;113(13):E1944-52
【非特許文献６４】Anticancer Res. 2013 Dec;33(12):5261-5271
【非特許文献６５】Toxicology. 2017 Aug 15;389:31-41
【非特許文献６６】Equine Vet J. 2017 May;49(3):345-351
【非特許文献６７】J Vet Pharmacol Ther. 2018 Apr;41(2):230-238
【非特許文献６８】Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2017 Jul;131:67-74
【非特許文献６９】J Neurosurg Anesthesiol. 2015 Jul; 27(3):222-240
【非特許文献７０】Oncotarget. 2017 Sep 21;8(61):103236-60
【非特許文献７１】Scientific Reports. 2018, 8:5279
【非特許文献７２】Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2018 May;136:84-89
【非特許文献７３】Cancer Metastasis Rev 2020, 39:337

【非特許文献７４】Int J Mol Sci., 2021, 22(9):4650
【非特許文献７５】Exp Mol Med., 2021, 53(5):864-874
【発明の概要】
【００１２】
本発明者らは、予想外に高い可溶性エポキシドヒドロラーゼに対する阻害活性、高い代謝安定性、特にヒトミクロソームにおけるミクロソーム安定性アッセイによって決定される、肝ＣＹＰ媒介代謝に対する安定性、及びＢＢＢを越える化合物の能力による発作アッセイにおける顕著な有効性を有し、したがってＣＮＳに容易に浸透し、被験体を発作から保護する新たなｓＥＨ阻害剤を見出した。
【００１３】
したがって、第１の態様において、本発明は、式（Ｉ）：
【化１】



(I)

（式中、
G^1は、窒素原子又は－ＣＨ－基を表し、
G^1が窒素原子基である場合、R^1は、
ａ）ａ１）いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）及びC_1～C_6アルコキシからなる群より選択される１つの置換基によって任意に置換された、直鎖又は分岐C_3～C_6アシル又はC_3～C_6シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）、ａ２）トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル、オキセタンカルボニル又は（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、並びにａ３）ヘテロアリール基が環系中に５個～１４個の成員を有し、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群より選択される１個～３個のヘテロ原子を有し、いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）、ペンタフルオロスルファニル（SF_5）、スルホニル（SO_3H）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（$COOR^4$）、アミノ（NH_2）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ及びC_1～C_6アルキルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換された、C_6～C_{14}－アリールカルボニル又はC_4～C_{14}－ヘテロアリールカルボニルからなる群より選択されるカルボニル含有基；
ｂ）ハロゲン原子、C_1～C_6アシル、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）、ペンタフルオロスルファニル（SF_5）、スルホニル（SO_3H）、フルオロスルホニル（SO_2F）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（$COOR^4$）、アミノ（NH_2）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換されていてもよいフェニル、並びに、
ｃ）ハロゲン原子、ニトロ（NO_2）、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）、ペンタフルオロスルファニル（SF_5）、スルホニル（SO_3H）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（$COOR^4$）、アミノ（NH_2）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボ

ニルメチルからなる群より選択される１つ又は２つの置換基によって任意に置換された直鎖又は分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルスルホニル及びＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールスルホニルからなる群より選択されるスルホニル含有基から選択され、

Ｇ^{1}が－ＣＨ－基である場合、Ｒ^{1}は、非置換であっても、又はＣＯＯＨ、ＣＯＯＲ^4、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、クロロ、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨから選択される１つ～４つの基によって置換されていてもよいフェノキシであり、

Ｒ^{2}は、ハロゲン原子であり、

Ｒ^{3}は、水素及びメトキシからなる群より選択され、

Ｒ^{4}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルから選択されるラジカルである）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩に関する。

【００１４】

第２の態様において、本発明は、治療有効量の本発明の第１の態様の化合物と、好ましくは適切な量の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物又は動物用組成物に関する。

【００１５】

第３の態様において、本発明は、薬剤として使用される本発明の第１の態様の化合物及び本発明の第２の態様の組成物に関する。

【００１６】

第４の態様において、本発明は、ヒトを含む動物における可溶性エポキシドヒドロラーゼの阻害による改善が可能な疾患又は障害の治療又は予防に使用される、本発明の第１の態様の化合物及び本発明の第２の態様の組成物に関する。

【００１７】

第５の態様において、本発明は、ヒトを含む動物における可溶性エポキシドヒドロラーゼの阻害による改善が可能な疾患又は障害の治療又は予防のための薬剤の製造への本発明の第１の態様の化合物の使用に関する。

【００１８】

第６の態様において、本発明は、予防又は治療を必要とする患者に本発明の第１の態様の化合物又は本発明の第２の態様の組成物を投与することにより、可溶性エポキシドヒドロラーゼの阻害による改善が可能な疾患又は障害を予防又は治療する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

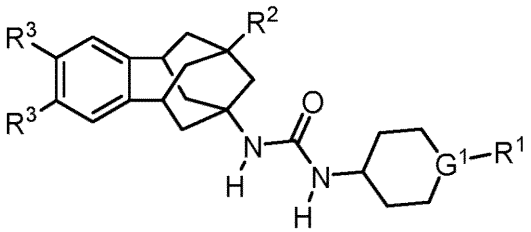
【図１】ＷＴ－対照群、５ＸＦＡＤ－対照群及び５ＸＦＡＤ－処置群の海馬における代表的なβ－アミロイド斑分布を示す、実施例１５のチオフラビン－Ｓで染色したアミロイド斑の組織画像を示す図である。図１に示されるように、ＷＴ－対照マウス群及び５ＸＦＡＤ－処置マウス群と比較して、５ＸＦＡＤ－対照群において示される脳領域の大部分で斑（白点）の多大な負荷が見られる。

【図２】ｔ＝０時間に対する実施例１６に記載する研究の終了時の体重変化のパーセンテージを示す図である。Ｃ５７ＢＬ／６雄性マウスの体重に対するセルレインの１２回の連続投与（５０μｇ／ｋｇ、ＩＰ）及び実施例２の化合物での処置（単回投与、０．３ｍｇ／ｋｇ又は０．１ｍｇ／ｋｇ、ＩＰ）の影響。結果は平均値±ＳＥＭとして表す（ｎ＝３～９）。セルレイン群に対して、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１（一元配置ＡＮＯＶＡ）。

【図３】実施例１６に記載するｉｎ　ｖｉｖｏ有効性研究からの膵臓の代表的なＨ＆Ｅ染色切片を示す図である。矢印は炎症細胞及び浮腫を示す。太矢印は細胞内空胞を示す。

【図４】ビヒクル（対照）、セルレイン、及びセルレイン＋０．１ｍｇ／ｋｇ又は０．３ｍｇ／ｋｇのいずれかの実施例２の化合物で処置したマウスの膵臓組織の組織学的スコアリングを示す図である。＊＊＊対照に対してｐ＜０．００１。＃セルレインに対してｐ＜０．０５。＃＃＃セルレインに対してｐ＜０．００１。＆実施例１６に記載されるようにｐ＜０．０５。

【図５ａ】実施例２の化合物（１００μＭ）に２４時間曝露した後のＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞の生存性を示す図である。
【図５ｂ】非活性化ミクログリアと比較したＡβＯ処理した初代ミクログリアのＥｐｈｘ２　ｍＲＮＡを示す図である。
【図５ｃ】実施例２の化合物が初代ミクログリアにおける炎症促進を減少させたことを示す図である。ｑＰＣＲを用いた、ＡβＯ、続いてＤＭＳＯ又は実施例２の化合物で処理したマウス初代ミクログリアからの代表的な炎症性マーカーのｍＲＮＡレベル。
【図５ｄ】ｑＰＣＲを用いた、ＤＭＳＯ又は実施例２の化合物で処理したヒト皮質星状細胞からの代表的な反応性星状細胞マーカーのｍＲＮＡレベルを示す図である。ＧＡＰＤＨを用いて、ｃＤＮＡの量を正規化した（１群当たりｎ＝４）。データは平均値±ＳＥＭとして示す。ｐ値は一元配置ＡＮＯＶＡによって決定した。対照、Ｔ／Ｉ／Ｃ又は実施例２の化合物での処置に対して、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図５ｅ】ｑＰＣＲを用いた、ＤＭＳＯ又は実施例２の化合物で処理したヒト皮質星状細胞からの代表的な反応性星状細胞マーカーのｍＲＮＡレベルを示す図である。ＧＡＰＤＨを用いて、ｃＤＮＡの量を正規化した（１群当たりｎ＝４）。データは平均値±ＳＥＭとして示す。ｐ値は一元配置ＡＮＯＶＡによって決定した。対照、Ｔ／Ｉ／Ｃ又は実施例２の化合物での処置に対して、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図５ｆ】ＤＭＳＯ又は３０μＭの実施例２の化合物で処置した反応性星状細胞におけるＣ３及びｐ－ｐ３８のレベルを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
第１の態様において、本発明は、式（Ｉ）：
【化２】



(I)

（式中、
Ｇ^{1}は、窒素原子又は－ＣＨ－基を表し、
Ｇ^{1}が窒素原子基である場合、Ｒ^{1}は、
ａ）ａ１）いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_{3}$）及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシからなる群より選択される１つの置換基によって任意に置換された、直鎖又は分岐Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アシル又はＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）、ａ２）トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル、オキセタンカルボニル又は（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、並びにａ３）ヘテロアリール基が環系中に５個～１４個の成員を有し、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群より選択される１個～３個のヘテロ原子を有し、いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_{3}$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_{3}$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_{5}$）、スルホニル（ＳＯ$_{3}$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^{4}）、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、モノ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換された、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$－アリールカルボニル又はＣ$_{4}$～Ｃ$_{14}$－ヘテロアリールカルボニルからなる群より選択されるカルボニル含有基；

ｂ）ハロゲン原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アシル、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、フルオロスルホニル（ＳＯ$_2$Ｆ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換されていてもよいフェニル、並びに、

ｃ）ハロゲン原子、ニトロ（ＮＯ$_2$）、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ又は２つの置換基によって任意に置換された直鎖又は分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルスルホニル及びＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールスルホニルからなる群より選択されるスルホニル含有基から選択され、

Ｇ^{1}が－ＣＨ－基である場合、Ｒ^{1}は、非置換であっても、又はＣＯＯＨ、ＣＯＯＲ^4、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨから選択される１つ～４つの基によって置換されていてもよいフェノキシであり、

Ｒ^{2}は、ハロゲン原子であり、

Ｒ^{3}は、水素及びメトキシからなる群より選択され、

Ｒ^{4}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルから選択されるラジカルである）の化合物、又はその立体異性体若しくは薬学的に許容可能な塩に関する。

【００２１】

本発明の種々の態様の実施形態において、Ｇ^{1}はＮである。

【００２２】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、Ｇ^{1}は、Ｎであり、Ｒ^{1}は、ａ１）いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシからなる群より選択される１つの置換基によって任意に置換された、直鎖又は分岐Ｃ$_3$～Ｃ$_6$アシル、又はＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）、ａ２）トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル、オキセタンカルボニル又は（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、並びにａ３）ヘテロアリール基が環系中に５個～１４個の成員を有し、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群より選択される１個～３個のヘテロ原子を有し、いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^4）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換された、Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$－アリールカルボニル又はＣ$_4$～Ｃ$_{14}$－ヘテロアリールカルボニルからなる群より選択されるカルボニル含有基である。特定の実施形態において、アリールカルボニルは、フェニルカルボニルであり、ヘテロアリールカルボニルは、ピリジンカルボニル又はフランカルボニルである。

【００２３】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、Ｇ^{1}は、Ｎであり、Ｒ^{1}は、ａ１）いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシからなる群より選択される１つの置換基によって任意に置換された、直鎖又は分岐Ｃ$_3$～Ｃ$_6$アシル、又はＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）、ａ２）トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル

、オキセタンカルボニル又は（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、並びにａ３）ヘテロアリール基が環系中に５個～１４個の成員を有し、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群より選択される１個～３個のヘテロ原子を有し、いずれもハロゲン原子、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）、ペンタフルオロスルファニル（SF_5）、スルホニル（SO_3H）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、アミノ（NH_2）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ及びC_1～C_6アルキルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換された、C_6～C_{14}－アリールカルボニル又はC_4～C_{14}－ヘテロアリールカルボニルからなる群より選択されるカルボニル含有基である。特定の実施形態において、アリールカルボニルは、フェニルカルボニルであり、ヘテロアリールカルボニルは、ピリジンカルボニル又はフランカルボニルである。

【００２４】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、G^1は、Ｎであり、R^1は、Ｆ原子又はシアノ基、トリフルオロアセチル、３，３，３－トリフルオロプロピオニル、テトラヒドロピランカルボニル、オキセタンカルボニル、（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン）カルボニル、好ましくは２－メチルブタノイル、シクロプロピル－Ｃ（＝Ｏ）及びテトラヒドロピランカルボニルで任意に置換された直鎖又は分岐C_3～C_6アシル、C_3～C_6シクロアルキル－Ｃ（＝Ｏ）からなる群より選択される。

【００２５】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、G^1は、Ｎであり、R^1は、ハロゲン原子、C_1～C_6アシル、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）、ペンタフルオロスルファニル（SF_5）、スルホニル（SO_3H）、フルオロスルホニル（SO_2F）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯR^4）、アミノ（NH_2）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換されていてもよいフェニルである。

【００２６】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、G^1は、Ｎであり、R^1は、ハロゲン原子、C_1～C_6アシル、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）、ペンタフルオロスルファニル（SF_5）、スルホニル（SO_3H）、フルオロスルホニル（SO_2F）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、アミノ（NH_2）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択される１つ～４つの置換基によって任意に置換されていてもよいフェニルである。

【００２７】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、G^1は、Ｎであり、R^1は、ハロゲン原子、ニトロ（NO_2）、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオロメトキシ（OCF_3）、ペンタフルオロスルファニル（SF_5）、スルホニル（SO_3H）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯR^4）、アミノ（NH_2）、モノ－C_1～C_6アルキルアミノ、ジ－C_1～C_6アルキルアミノ、ヒドロキシル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキル及びC_1～C_6アルコキシカルボニルメチル、好ましくはC_1～C_6アルキルスルホニル及びC_3～C_6シクロアルキルスルホニルからなる群より選択される１つ又は２つの置換基によって任意に置換されていてもよい直鎖又は分岐C_1～C_6アルキルスルホニル、C_3～C_6シクロアルキルスルホニル及びC_6～C_{10}アリールスルホニルからなる群より選択されるスルホニル含有基である。

【００２８】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、G^1は、Ｎであり、R^1は、ハロゲン原子、ニトロ（NO_2）、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（CF_3）、トリフルオ

ロメトキシ（ＯＣＦ$_3$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_5$）、スルホニル（ＳＯ$_3$Ｈ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、アミノ（ＮＨ$_2$）、モノ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシカルボニルメチル、好ましくはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル及びＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルスルホニルからなる群より選択される１つ又は２つの置換基によって任意に置換されていてもよい直鎖又は分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルスルホニル及びＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールスルホニルからなる群より選択されるスルホニル含有基である。

【００２９】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、Ｇ^{1}は、－ＣＨ－基であり、Ｒ^{1}は、非置換であっても、又はＣＯＯＨ、ＣＯＯＲ^4、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨから選択される１つ若しくは２つの基によって置換されていてもよいフェノキシである。

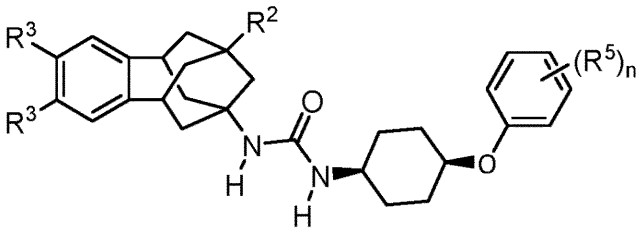
【００３０】

本発明の種々の態様の別の実施形態において、Ｇ^{1}は、－ＣＨ－基であり、Ｒ^{1}は、非置換であっても、又はＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨから選択される１つ若しくは２つの基によって置換されていてもよいフェノキシである。

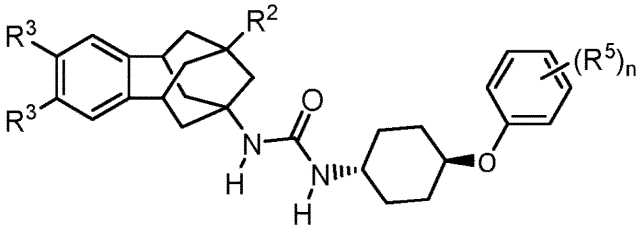
【００３１】

Ｇ^{1}が－ＣＨ－基であり、Ｒ^{1}が上で定義される任意に置換されたフェノキシ基であり、Ｒ^{5}がＣＯＯＨ、ＣＯＯＲ^4、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨからなる群より選択され（好ましくは、Ｒ^{5}はＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＮ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、シクロプロピル及びＯＨからなる群より選択される）、ｎが０～４の値を有する場合、式（Ｉａ）の化合物は、下に示すようにシス配置及びトランス配置で存在し、どちらも本発明に包含される。好ましい実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、トランス配置である（Ｉａトランス）。

【化３】



(Iaシス)



(Iaトランス)

【００３２】

本発明の種々の態様の実施形態において、Ｒ^{2}は、塩素又はフッ素原子であり、好ましくは、Ｇ^{1}が窒素である場合にはフッ素原子であり、Ｇ^{1}がＣＨである場合には塩素原子である。

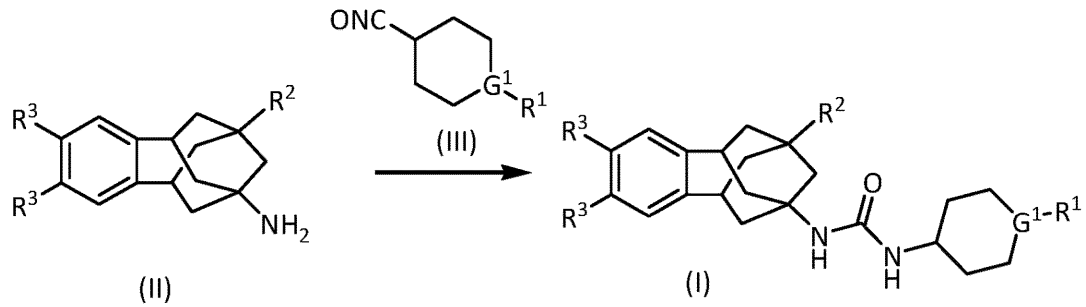
【００３３】

本発明の種々の態様の実施形態において、Ｒ^{3}はどちらも水素原子である。

【００３４】
本発明の種々の態様の特定の実施形態において、化合物は、
ｉ．　４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸、
ｉｉ．　４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸、
ｉｉｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｉｖ．　１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｖ．　１－（９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｖｉ．　１－（９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｖｉｉ．　１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｖｉｉｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｉｘ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｘ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｘｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）尿素、
ｘｉｉ．　１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－プロピオニルピペリジン－４－イル）尿素、
ｘｉｉｉ．　４－（４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸、
ｘｉｖ．　４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸、
ｘｖ．　メチル４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）ベンゾエート、及び、
ｘｖｉ．　４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）安息香酸からなる群より選択される。

【００３５】
本発明の化合物の一部は、同様に本発明による異なる化合物へと代謝され、後者は改善されたミクロソーム安定性を有する。
【００３６】
本発明の第３、第４、第５及び第６の態様の特定の実施形態において、可溶性エポキシドヒドロラーゼ阻害による改善が可能な疾患又は障害は、高血圧、アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺障害、喘息、サルコイドーシス及び嚢胞性線維症等の肺疾患、急性腎障害、糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病、高血圧による腎臓障害及び高脂肪食による腎損傷等の腎疾患、脳卒中、疼痛、神経障害性疼痛、炎症、膵炎、特に急性膵炎、免疫障害、統合失調症及び自閉症スペクトラム障害等の神経発達障害、眼疾患、特に糖尿病性角膜症、滲出型加齢黄斑変性、並びに未熟児網膜症及び糖尿病性網膜症等の網膜症、癌、肥満誘発性結腸炎症を含む肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、子癇前症、神経性無食欲症、抑鬱、勃起障害等の男性性機能障害、創傷治癒、ＮＳＡＩＤ誘発性潰瘍、気腫、スクレイピー、パーキンソン病、関節炎、不整脈、心臓線維症、アルツハイマー病、レイノー症候群、ニーマンピック病Ｃ型、心筋症、血管性認知障害、軽度認知障害、炎症性腸疾患、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症、骨粗鬆症、慢性歯周炎、敗血症、癲癇等の発作性障害、認知症、脳浮腫等の浮腫、注意欠陥多動性障害、統合失調症、薬物依存症、社交不安症、大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、化学療法誘発性副作用、蹄葉炎、炎症性関節痛及び滑膜炎、内皮機能不全、動脈瘤性くも膜下出血を含むくも膜下出血、外傷性脳損傷、脳虚血、糖尿病誘発性学習及び記憶障害、サイトカインストーム、多発性硬化症、並びに特発性肺線維症からなる群より選択される。
【００３７】
本発明の第３、第４、第５及び第６の態様の別の特定の実施形態において、可溶性エポキシドヒドロラーゼ阻害による改善が可能な疾患又は障害は、高血圧、アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺障害、喘息、サルコイドーシス及び嚢胞性線維症等の肺疾患、急性腎障害、糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病、高血圧による腎臓障害及び高脂肪食による腎損傷等の腎疾患、脳卒中、疼痛、神経障害性疼痛、炎症、膵炎、特に急性膵炎、免疫障害、統合失調症及び自閉症スペクトラム障害等の神経発達障害、眼疾患、特に糖尿病性角膜症、滲出型加齢黄斑変性、並びに未熟児網膜症及び糖尿病性網膜症等の網膜症、癌、肥満誘発性結腸炎症を含む肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、子癇前症、神経性無食欲症、抑鬱、勃起障害等の男性性機能障害、創傷治癒、ＮＳＡＩＤ誘発性潰瘍、気腫、スクレイピー、パーキンソン病、関節炎、不整脈、心臓線維症、アルツハイマー病、レイノー症候群、ニーマンピック病Ｃ型、心筋症、血管性認知障害、軽度認知障害、炎症性腸疾患、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症、骨粗鬆症、慢性歯周炎、敗血症、癲癇等の発作性障害、認知症、脳浮腫等の浮腫、注意欠陥多動性障害、統合失調症、薬物依存症、社交不安症、大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、化学療法誘発性副作用、蹄葉炎、炎症性関節痛及び滑膜炎、内皮機能不全、動脈瘤性くも膜下出血を含むくも膜下出血、外傷性脳損傷、脳虚血、糖尿病誘発性学習及び記憶障害、並びにサイトカインストームからなる群より選択される。
【００３８】
本発明の別の態様によると、式（Ｉ）の化合物は、好ましくは塩酸塩等の塩の形態の式（ＩＩ）のアミンと式（ＩＩＩ）のイソシアネートとを、ジクロロメタン（ＤＣＭ）等の不活性溶媒中にてトリエチルアミン等の塩基の存在下で反応させることによって調製することができる。

【化４】



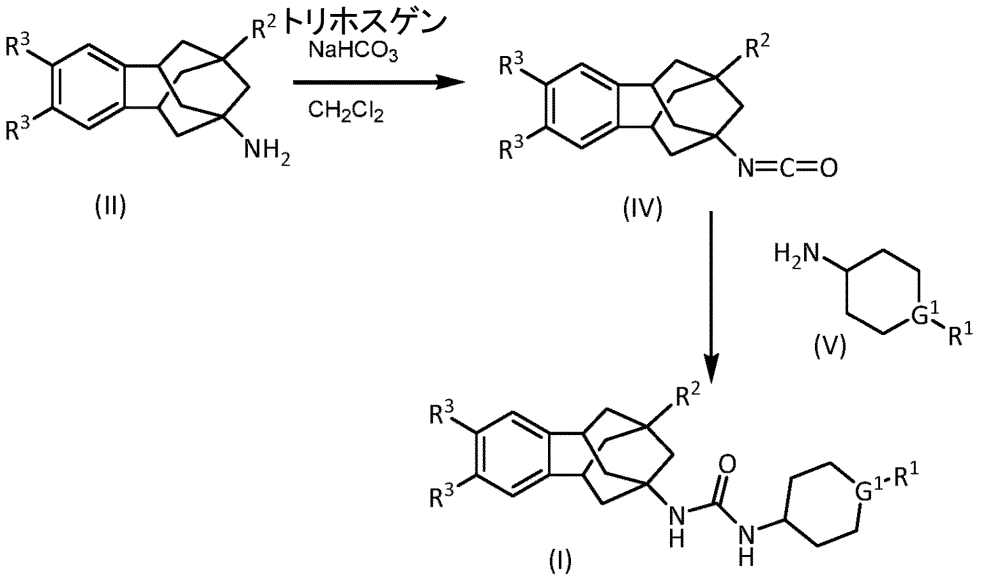
【００３９】

本発明の別の態様によると、式（Ｉ）の化合物は、第１の工程において、好ましくは塩の形態の式（ＩＩ）のアミンを、ＤＣＭ等の不活性溶媒中にてトリホスゲン等の（$NH_2 \rightarrow NCO$）変換試薬と反応させることで、式（ＩＶ）のイソシアネートに変換することによっても調製することができる。第２の工程において、式（Ｖ）のアミンを式（ＩＶ）のイソシアネートと反応させ、式（Ｉ）の化合物を得る。カップリング反応は、触媒を用いずに行ってもよく、反応は、好都合には有機溶媒、通例、ＤＣＭ、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）の存在下にて室温で行われる。式（Ｉ）の化合物について下に示す構造においてR^1がＨである場合（これは式（ＸＩＩ）の化合物である）、式（Ｖ）のアミンと式（ＩＶ）のイソシアネートとの反応において、R^1基は、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）等のアミン保護基であり、これはカップリング反応後に従来の手段、例えば有機溶媒（例えばＤＣＭ）中での酸（例えばＨＣｌ）を用いた処理によって脱保護され、R^1がＨであるアミン（Ｉ）、すなわち式（ＸＩＩ）の化合物が得られる。続いて、非置換のピペリジニル残基（rest）を有するこの化合物（ＸＩＩ）を、化合物（Ｉｃ）について下に記載する手順を用いて、すなわちRCO_2H、ＥＤＣＩ、ＤＭＡＰ若しくはＨＯＢｔ、ＥｔＯＡｃを用いるか、又はＤＣＭ中でＲＣＯＣｌ及びEt_3Nを用いて、特許請求の範囲において定義される置換基R^1を有するピペリジニル残基に変換する。

【００４０】

式（ＩＩ）のアミンは、置換基R^2及びR^3の性質に応じて様々な異なる反応を用いて得ることができ、式（ＩＩ）のアミンの幾つかは、当該技術分野において開示されている（例えば、Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678、Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290及び特許文献７を参照されたい）。

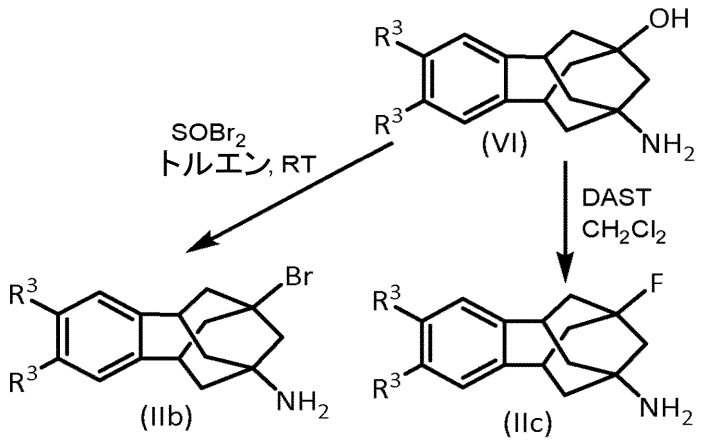
【化５】



【００４１】

Ｒ２が臭素又はフッ素である場合、式（ＩＩｂ）及び式（ＩＩｃ）のアミンは、下に示す反応スキームに従って調製することができる：

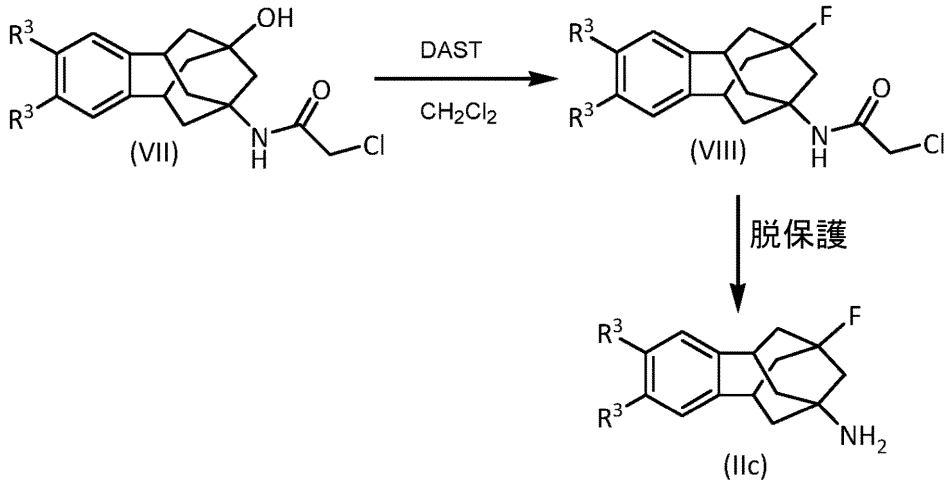
【化６】



【００４２】

代替的には、アミン（ＩＩｃ）は、化合物（ＶＩＩ）から出発し、下記のスキームに従って得ることができる：

【化７】



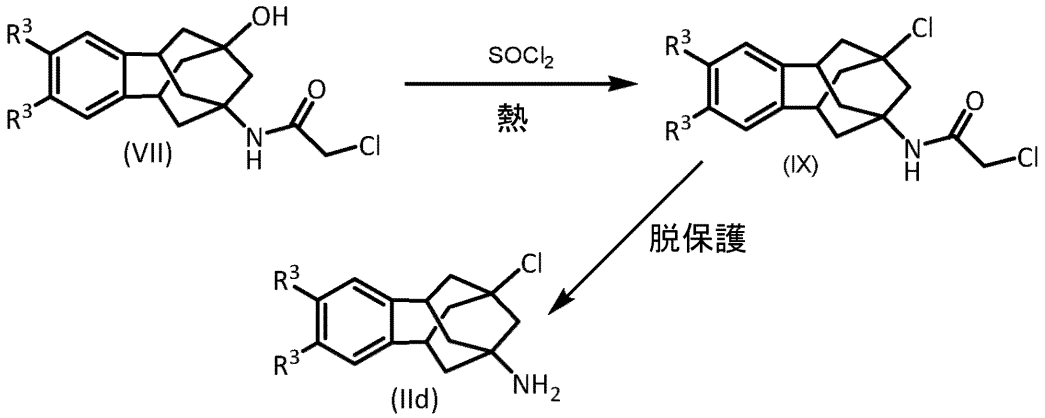
【００４３】

最終アミン（ＩＩｃ）を得るためのクロロアセトアミドの脱保護工程は、化合物（ＶＩＩＩ）をエタノール中にてチオ尿素及び酢酸の存在下で一晩還流させることによって行うことができる。

【００４４】

Ｒ^{2}が塩素である場合、式（ＩＩｄ）のアミンは、下に示す反応スキームに従って調製することができる：

【化８】



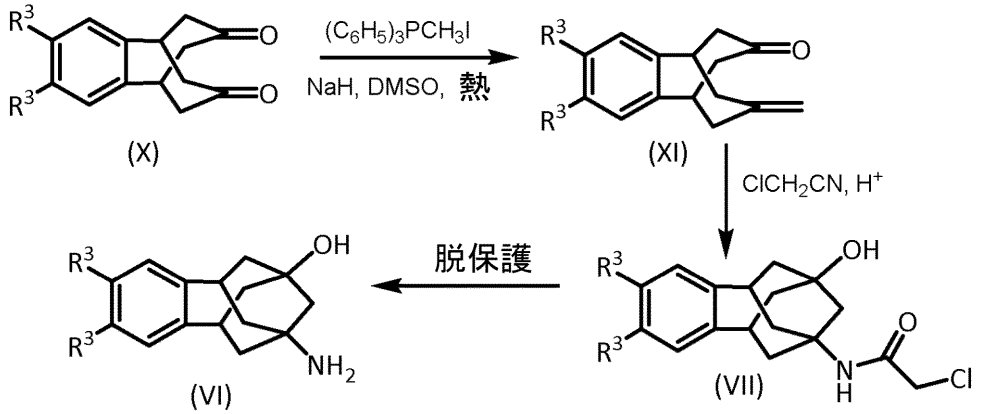
【００４５】

最終アミン（ＩＩｄ）を得るためのクロロアセトアミドの脱保護工程は、化合物（ＩＸ）をエタノール中にてチオ尿素及び酢酸の存在下で一晩還流させることによって行うことができる。

【００４６】

式（ＶＩ）及び式（ＶＩＩ）の中間化合物は、下に示す反応スキームに従って調製することができる：

【化９】



【００４７】

式（ＶＩ）の化合物を得るためのクロロアセトアミドの脱保護工程は、化合物（ＶＩＩ）をエタノール中にてチオ尿素及び酢酸の存在下で一晩還流させることによって行うことができる。

【００４８】

ジケトン（Ｘ）は、R^3＝Ｈである場合（Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850）及びR^3＝ＯＣＨ$_3$である場合（特許文献７）に既知の化合物である。

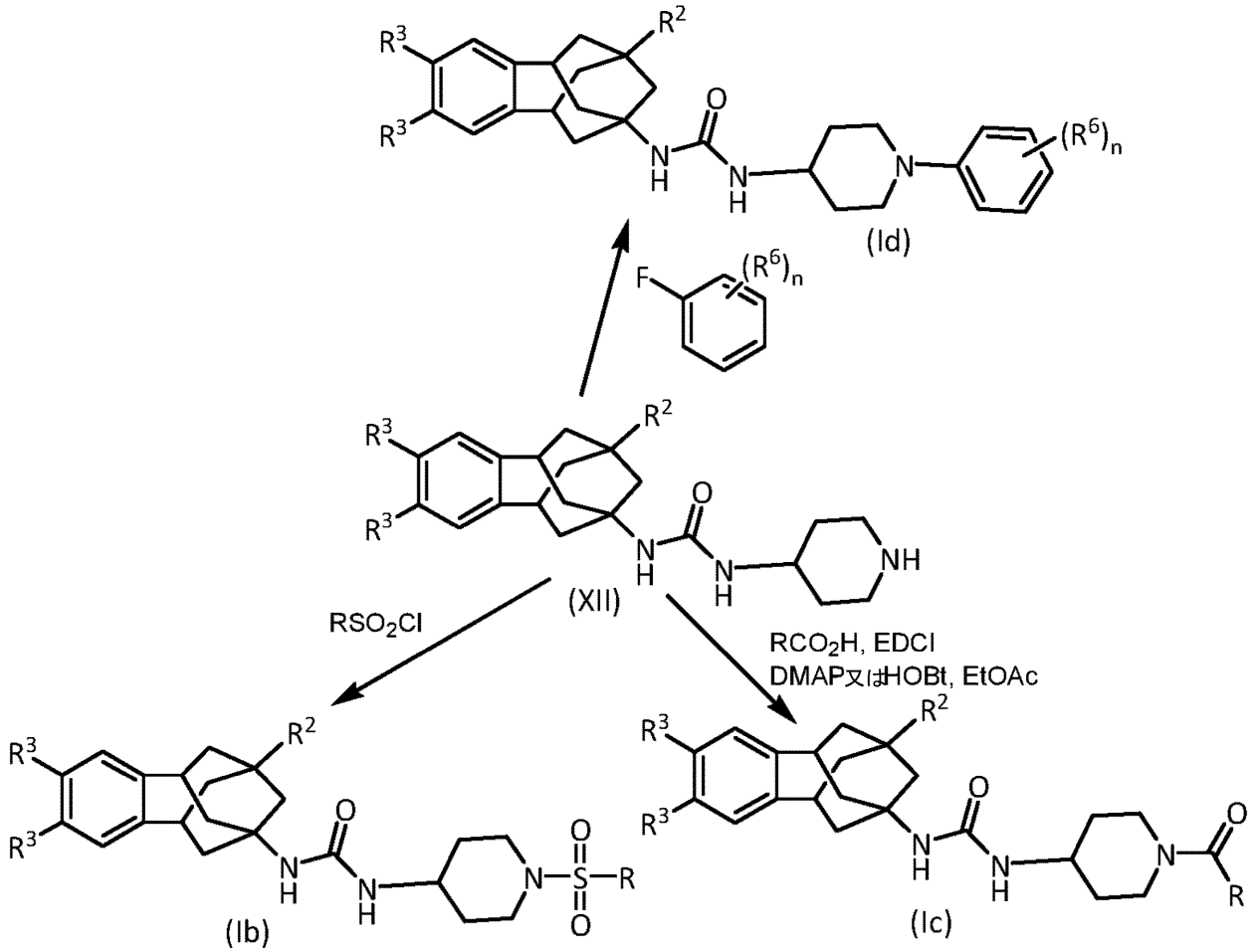
【００４９】

最後に、言及すべきことには、G^1が窒素基である場合、本発明の化合物は、下に示すように式（ＸＩＩ）の前駆体から上で説明した方法に従って調製することもでき、ここで、非置換のピペリジニル残基は、特許請求の範囲において定義される置換基R^1を有するピペリジニル残基に変換される。

【００５０】

化合物（Ｉｄ）を得るための化合物（ＸＩＩ）の反応は、K_2CO_3及び無水ＤＭＳＯを用い、熱を加えることによって行われる。化合物（Ｉｃ）を得るための化合物（ＸＩＩ）の反応は、示されるように（RCO_2H、ＥＤＣＩ、ＤＭＡＰ又はＨＯＢｔ、ＥｔＯＡｃ）、又はＤＣＭ中でＲＣＯＣｌ及びEt_3Nを用いて行われる。化合物（Ｉｂ）を得るための化合物（ＸＩＩ）の反応は、ＤＣＭ中でRSO_2Cl及びEt_3Nを用いて行われる。

【化１０】



ここで、Ｒ^{6}はハロゲン原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、シアノ（Ｃ≡Ｎ）、トリフルオロメチル（ＣＦ$_{3}$）、トリフルオロメトキシ（ＯＣＦ$_{3}$）、ペンタフルオロスルファニル（ＳＦ$_{5}$）、スルホニル（ＳＯ$_{3}$Ｈ）、フルオロスルホニル（ＳＯ$_{2}$Ｆ）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）、エステル基（ＣＯＯＲ^{4}）、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、モノ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシカルボニルメチルからなる群より選択され、ｎは０～４の値を有する。

【００５１】

本明細書において使用される場合、ハロゲン原子という用語は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子及びヨウ素原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子からなる群より選択される原子を指す。ハロという用語は、接頭語として使用される場合、同じ意味を有する。

【００５２】

本明細書において使用される場合、アルキルという用語は、１個～６個の炭素原子を有する直鎖又は分岐炭化水素ラジカル（Ｃ$_{n}$Ｈ$_{2n+1}$）を指すことを意図している。例としては、メチルラジカル、エチルラジカル、ｎ－プロピルラジカル、ｉ－プロピルラジカル、ｎ－ブチルラジカル、ｓｅｃ－ブチルラジカル、ｔｅｒｔ－ブチルラジカル、ｎ－ペンチルラジカル、１－メチル－ブチルラジカル、２－メチル－ブチルラジカル、イソペンチルラジカル、１－エチルプロピルラジカル、１，１－ジメチルプロピルラジカル、１，２－ジメチルプロピルラジカル、ｎ－ヘキシルラジカル、１－エチルブチルラジカル、２－エチルブチルラジカル、１，１－ジメチルブチルラジカル、１，２－ジメチルブチルラジカル、１，３－ジメチルブチルラジカル、２，２－ジメチルブチルラジカル、２，３－ジメチルブチルラジカル、２－メチルペンチルラジカル及び３－メチルペンチルラジカル

が挙げられる。好ましい実施形態において、上記アルキル基は、１個～３個の炭素原子を有する（C_1～C_3アルキル）。

【００５３】

本明細書において使用される場合、アリールという用語は通例、フェニル、ナフチル及びアントラニル等のC_6～C_{14}単環式又は多環式アリールラジカルを指す。上記アリール基は、非置換であっても、又は１つ～４つの置換基で置換されていてもよい。

【００５４】

本明細書において使用される場合、ヘテロアリールという用語は通例、少なくとも１つの芳香族複素環を含み、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子、通例、１個、２個又は３個のヘテロ原子を含む５員～１４員の環系を指す。ヘテロアリール基は、単一の環を含んでいても、又は２つ以上の縮合環を含んでいてもよく、少なくとも１つの環がヘテロ原子を含む。上記ヘテロアリール基は、非置換であっても、又は１つ～４つの置換基で置換されていてもよい。

【００５５】

本明細書において使用される場合、シクロアルキルという用語は、３個～６個の炭素原子を有する炭化水素環式基を包含する。かかるシクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが含まれる。

【００５６】

本明細書において使用される場合、アルコキシという用語は、酸素原子に連結した直鎖又は分岐アルキル基（$C_nH_{2n+1}-O-$）を含むラジカルを指すために使用される。好ましいアルコキシラジカルとしては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ及びｔ－ブトキシが挙げられる。

【００５７】

本明細書において使用される場合、シクロアルコキシという用語は、酸素原子に連結したシクロアルキル基を含むラジカルを指すために使用される。

【００５８】

本明細書において使用される場合、アシルという用語は、カルボニル基に結合した直鎖又は分岐アルキルによって形成される基を指すために使用される。アシルの炭素数が指定される場合、これはカルボニル基を含む炭素の総数を示すと理解される（すなわち、C_3－アシルはプロパノイルである）。好ましいアシルラジカルとしては、プロパノイル、ブタノイル、２－メチルブタノイル、ペンタノイル及びヘキサノイルが挙げられる。

【００５９】

本明細書において使用される場合、スルホニルという用語は、基－SO_2－を指すために使用される。

【００６０】

本明細書において使用される場合、アリールという用語は、フェニル又はアントラニル等の芳香族炭化水素基を指すために使用される。

【００６１】

本明細書において使用される場合、薬学的に許容可能な塩という用語は、患者に投与した後に、本明細書に記載される化合物を（直接又は間接的に）もたらすことが可能な任意の塩を指す。例えば、本明細書において提供される化合物の薬学的に許容可能な塩は、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から従来の化学的方法によって合成される。一般に、かかる塩は例えば、遊離酸形態又は遊離塩基形態のこれらの化合物と化学量論量の適切な塩基又は酸とを、水若しくは有機溶媒又は両方の混合物中で反応させることによって調製される。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、２－プロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。酸付加塩の例としては、鉱酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、並びに有機酸付加塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩及びｐ－トルエンスルホン酸塩が挙げられる。アルカリ付加塩の例としては、無機塩、例えばナトリウム

塩、カリウム塩、カルシウム塩及びアンモニウム塩、並びに有機アルカリ塩、例えばエチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、Ｎ，Ｎ－ジアルキレンエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩及び塩基性アミノ酸塩が挙げられる。

【００６２】

本明細書において使用される場合、立体異性体という用語は、同じ分子式及び結合原子の配列（構造）を有するが、空間における原子の三次元配向が異なる分子を指す。

【００６３】

本明細書及び特許請求の範囲の全体を通して、「含む（comprise）」という語及びこの語の変化形は、他の技術的特徴、添加剤、成分又は工程を除外することを意図したものではない。さらに、「含む」という語は、「からなる（consisting of）」の場合を包含する。本発明の付加的な目的、利点及び特徴は、本明細書を検討することで当業者に明らかとなるか、又は本発明の実施により知ることができる。以下の実施例は、例示として提示され、本発明を限定することを意図したものではない。さらに、本発明は、本明細書に記載される特定の実施形態及び好ましい実施形態の考え得る全ての組合せを包含する。

【００６４】

略語：

以下の略語を本願に沿って使用した：

ａｎｈ．：無水
ＡｃＯＨ：酢酸
ＡｃＣｌ：塩化アセチル
ＡＤ：アルツハイマー病
ＡＩＢＮ：アゾビスイソブチロニトリル
ＡＮＯＶＡ：分散分析
ＡＴＲ：減衰全反射
Ｂｉｓ／Ｔｒｉｓ：２－ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール
ＢＳＡ：ウシ血清アルブミン
Bu_3SnD：トリブチル（ジュウテリオ）スタンナン
Ｃａｌｃｄ：計算値
ＣＭＮＰＣ：シアノ（６－メトキシナフタレン－２－イル）メチル２－（３－フェニルオキシラン－２－イル）メチル－カーボネート
ＣＹＰ：シトクロムＰ４５０
ｄ：ダブレット
ＤＡＳＴ：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
Ｄｅｃ：分解
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ｄｑ：カルテットのダブレット
ｄｔ：トリプレットのダブレット
ＥＤＣＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド
ＥＳＩ：エレクトロスプレーイオン化
Et_2O：ジエチルエーテル
Et_3N：トリエチルアミン
ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
ＥｔＯＨ：エタノール
ＦＡＤ：家族性アルツハイマー病
ＦＴ－ＩＲ：フーリエ変換赤外分光法
ＧＡＰＤＨ：グリセルアルデヒド３－リン酸デヒドロゲナーゼ

ＧＦＡＰ：グリア細胞繊維性酸性タンパク質
ＨＯＢｔ：ヒドロキシベンゾトリアゾール
ｈ：時間
Ｈ＆Ｅ染色：ヘマトキシリン及びエオシン染色
Ｈｚ：ヘルツ
ＨＲＭＳ：高分解能質量分析
ＩＲ：赤外
ＬＣ－ＭＳＤ－ＴＯＦ：液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレーイオン化質量分析
ｍ：マルチプレット
ＭｅＯＨ：メタノール
ｍｐ：融点
ｎ－Ｂｕ：ｎ－ブチル
ＮＡＤＰ：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
ＮＭＲ：核磁気共鳴
ＮＳＡＩＤ：非ステロイド性抗炎症薬
ｐ－ＴＳＡ：ｐ－トルエンスルホン酸
ＰＢＳ：リン酸緩衝生理食塩水
ＰＨＯＭＥ：シアノ（６－メトキシナフタレン－２－イル）メチル２－（３－フェニルオキシラン－２－イル）アセテート
ＰＳ１：プレセニリン－１
ＰＶＤＦ：ポリビニリデンジフルオリド
ｓ：シングレット
ｓＥＨ：可溶性エポキシドヒドロラーゼ
ｔ：トリプレット
ＴＢＳ：トリス緩衝生理食塩水
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＴＰＰＵ：Ｎ－［１－（１－オキソプロピル）－４－ピペリジニル］－Ｎ’－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］尿素
ＴＲＥＭ２：骨髄細胞に発現する誘発性受容体（Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells）２
ｔ－ＴＵＣＢ：４－［［トランス－４－［［［［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ］カルボニル］アミノ］シクロヘキシル］オキシ］安息香酸
ＳＤＳ－ＰＡＧＥ：ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動
ＵＰＬＣ／ＭＳ：超高速液体クロマトグラフィー－質量分析
ＵＶ：紫外
ＷＴ：野生型
【実施例】
【００６５】
分析方法
融点は、ＭＦＢ　５９５０１０　Ｍ　Ｇａｌｌｅｎｋａｍｐ融点測定装置を用いてオープンキャピラリーチューブ内で決定した。
赤外（ＩＲ）スペクトルは、Perkin-ElmerのＳｐｅｃｔｒｕｍ　ＲＸ　Ｉ分光光度計（減衰全反射法を用いる）又はＮｉｃｏｌｅｔ　Ａｖａｔａｒ　３２０　ＦＴ－ＩＲ分光光度計のいずれかで測定した。吸収値は、波数（ｃｍ$^{-1}$）として表し、顕著な吸収バンドのみを示す。
元素分析は、IIQAB（CSIC，Barcelona，Spain）の微量分析サービス（Microanalysis Service）にてCarlo Erbaのモデル１１０６分析装置を用いて行われた。
分取順相クロマトグラフィーは、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｒｆ　１５０（Teledyne Isco）でプレパックＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆシリカゲルカートリッジを用いて行った。薄層クロマトグラフィーは、アルミニウム裏打ちシートでシリカゲル６０　Ｆ２５４（Merc

k、参照番号１．０５５５４又はSigma-Aldrich、参照番号６０８０５）を用いて行い、スポットは、ＵＶ光、１％$KMnO_4$水溶液及び／又はヨウ素で可視化した。

高分解能質量分析（ＨＲＭＳ）は、Agilent TechnologiesのＬＣ／ＭＳＤ　ＴＯＦ分光計を用いて行った。

分析グレードの溶媒を結晶化に使用し、合成用の純溶媒を反応、抽出及びカラムクロマトグラフィーに使用した。

【００６６】

参照実施例１：２，３－ジメトキシ－７－メチレン－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－５，９－プロパノベンゾ［７］アンヌレン－１１－オン

無水ＤＭＳＯ（６７ｍＬ）中のＮａＨ（１．３１ｇ、ヘキサン中６０％、３２．７ｍｍｏｌ）の懸濁液を７５℃に１．５時間加熱した。反応物を室温まで冷却した後、無水ＤＭＳＯ（４７ｍＬ）中のメチルトリフェニルホスホニウムヨージド（８．２４ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。室温で１５分間撹拌した後、無水ＤＭＳＯ（５２ｍＬ）中の２，３－ジメトキシ－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－５，９－プロパノベンゾ［７］アンヌレン－７，１１－ジオン（４．４７ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。混合物を７５℃で一晩加熱し、室温まで冷却し、水（３４０ｍＬ）に注いだ。水層をヘキサン（４×３５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン／酢酸エチル混合物）により、２，３－ジメトキシ－７－メチレン－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－５，９－プロパノベンゾ［７］アンヌレン－１１－オンを淡黄色の固体（１．０５ｇ、収率２４％）として得た。ｍｐ　１６２℃～１６５℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３０７６、２９２７、２８２７、１６８５、１６００、１５１３、１４６３、１４１３、１３４９、１２５８、１１６７、１０９７、１０２７、１００６、８７７、８１０cm^{-1}。ＨＲＭＳ：$[C_{17}H_{20}O_3+H]^+$についての算出値：２７３．１４８５、実測値：２７３．１４８６。

【００６７】

参照実施例２：２－クロロ－Ｎ－（９－ヒドロキシ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミド

ＤＣＭ（７．５ｍＬ）中の２，３－ジメトキシ－７－メチレン－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－５，９－プロパノベンゾ［７］アンヌレン－１１－オン（１．０５ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロアセトニトリル（０．２９１ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃に冷却し、濃H_2SO_4（０．５７ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を滴加した（Ｔ＜１０℃）。混合物を室温で一晩撹拌した。粘着性の残渣に水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１２ｍＬ）を添加した。混合物を激しく撹拌し、水層をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機画分を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、２－クロロ－Ｎ－（９－ヒドロキシ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミドをベージュ色の固体（０．４６ｇ、収率３９％）として得た。ｍｐ　１８２℃～１８５℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３０６０、２９２３、１６６０、１６０３、１５６２、１５０５、１４４５、１４１０、１３５９、１２４８、１１５０、１０８１、１０３３、１０１４、８６５、７２９cm^{-1}。ＨＲＭＳ：$[C_{19}H_{24}ClNO_4+H]^+$についての算出値：３６４．１３２１、実測値：３６４．１３２６。

【００６８】

参照実施例３：２－クロロ－Ｎ－（９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミド

２－クロロ－Ｎ－（９－ヒドロキシ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イ

ル）アセトアミド（０．４６ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及び塩化チオニル（１６ｍＬ）の混合物を還流条件下で１時間撹拌した。反応物を室温で一晩撹拌した。粗反応物を真空でトルエンと同時蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより、２－クロロ－Ｎ－（９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミドをオフホワイト色の（white off）固体（２００ｍｇ、収率４２％）として得た。ｍｐ　２０１℃～２０５℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３０６、３０７１、２９３３、２８５５、１６６７、１６０６、１５１８、１４６８、１４４５、１４１６、１３７７、１３５９、１３３５、１２５１、１２２９、１１８９、１１６３、１０８８、１０２３、９７６、９４４、８６４、８１４、７３３ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{19}H_{23}Cl_2NO_3$－Ｈ］$^-$についての算出値：３８２．０９８２、実測値：３８２．０９９３。

【００６９】

参照実施例４：２－クロロ－Ｎ－（９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミド

ＤＡＳＴ（１．１１ｍＬ、１Ｍ、１．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、無水ＤＣＭ（８ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（９－ヒドロキシ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミド（２７０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の混合物に－３０℃で滴加した。反応物を室温で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、５Ｎ　ＮａＯＨでｐＨ１１に塩基性化した。水層をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）で抽出し、有機画分を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、２－クロロ－Ｎ－（９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミドを淡黄色の固体（２２０ｍｇ、収率８１％）として得た。ｍｐ　１９７℃～２００℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３２８７、３０８１、２９３５、２８５７、１６６８、１６０６、１５５７、１５１９、１４６６、１４１７、１３５９、１３４６、１３１４、１２９１、１２５５、１２３８、１１９３、１１６６、１０８９、１０２５、１０００、９３２、８７５、７９０、７３６、６５７ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{19}H_{23}ClFNO_3$＋Ｈ］$^+$についての算出値：３６８．１４２３、実測値：３６８．１４２３。

【００７０】

参照実施例５：９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩

チオ尿素（４５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及び氷酢酸（０．４１ｍＬ）を、無水エタノール（１１ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミド（０．１９ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加した。混合物を還流で一晩撹拌した。得られた懸濁液を室温にし、減圧下でエタノールを除去した。得られた残渣に水（７ｍＬ）を添加し、５Ｎ　ＮａＯＨでｐＨを１１～１２に調整した。水層をＤＣＭ（４×７ｍＬ）で抽出し、合わせた有機画分を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミンを得た。その塩酸塩は、過剰なジオキサン／ＨＣｌをＤＣＭ中のアミンの溶液に添加し、続いて沈殿物を濾過することによって得られた（１３６ｍｇ、収率８０％）。ｍｐ＞２５０℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：２９０３、２８４４、１６０３、１５１４、１３５６、１３０８、１２５２、１１７１、１１０７、１０６４、１０１３、９３８、８６６、８１２ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{17}H_{22}ClNO_2$＋Ｈ］$^+$についての算出値：３０８．１４１２、実測値：３０８．１４１５。

【００７１】

参照実施例６：９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキ

サヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩

２－クロロ－Ｎ－（９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）アセトアミド（０．２２ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）から、参照実施例５に記載の手順に従って、９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩を得た（１０８ｍｇ、収率５５％）。ｍｐ＞２５０℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：２９３４、２８５３、２５５５、２０５５、１６０５、１５１８、１４５９、１３６６、１３１８、１２５４、１１７２、１１５０、１０８８、１００４、８６３、８０１、７３４ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{17}H_{22}FNO_2$＋Ｈ］$^+$についての算出値：２９２．１７０７、実測値：２９２．１７１４。

【００７２】

参照実施例７：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレート

ＤＣＭ（１７ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（８００ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（３０９ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液にｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（５６４ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボキシレートを黄色がかった固体（７６８ｍｇ、収率５８％）として得た。ＨＲＭＳ－ＥＳＩ$^-$　ｍ／ｚ［Ｍ－Ｈ］$^-$　［$C_{26}H_{36}ClN_3O_3$－Ｈ］$^-$についての算出値：４７２．２３７２、実測値：４７２．２３６５。

【００７３】

参照実施例８：１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）尿素

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－イソブチリルピペリジン－４－イル）尿素（５３０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌを添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、２Ｎ　ＮａＯＨ（２×５ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）尿素を黄色がかった固体（３９０ｍｇ、収率９９％）として得た。ＨＲＭＳ－ＥＳＩ$^+$　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　［$C_{21}H_{28}ClN_3O$　＋Ｈ］$^+$についての算出値：３７４．１９、実測値：３７４．０５。

【００７４】

比較実施例１：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素

化合物は、特許文献７の実施例３８に記載のように調製した。

【００７５】
比較実施例２：１－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－ベンジル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－３－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素
化合物は、特許文献７の実施例６７に記載のように調製した。
【００７６】
比較実施例３：１－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１１２．５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）及びトリホスゲン（９３．８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を２ｍＬ～３ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（シクロプロピル）メタノン（７２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を白色の固体（６０ｍｇ、収率３３％）として得た。ｍｐ　１１５℃～１２０℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３４１、２８９９、１６３３、１６０７、１５４９、１４４８、１３１１、１２２２、１１２８、１０６４、１０２７、９７９、７５６cm^{-1}。ＨＲＭＳ：［$C_{26}H_{35}N_3O_2$＋Ｈ］$^+$についての算出値：４２２．２８０２、実測値：４２２．２８０８。$C_{26}H_{35}N_3O_2$・０．４H_2Oについての算出値：Ｃ　７２．８３　Ｈ　８．４２、Ｎ　９．８０。実測値：Ｃ　７３．０８、Ｈ　８．２３、Ｎ　９．５３。
【００７７】
比較実施例４：１－（９－メチル－６，７，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－５Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（２，３，４－トリフルオロフェニル）尿素
化合物を特許文献７の実施例５８に記載されているように調製したが、出発物質として９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩を使用した。
【００７８】
比較実施例５：１－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－３－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素
化合物を特許文献７の実施例４８に記載されているように調製したが、出発物質として９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩を使用した。
【００７９】
比較実施例６：１－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－プロピオニルピペリジン－４－イル）尿素
化合物は、特許文献７の実施例６３に記載のように調製した。
【００８０】
比較実施例７：１－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素

化合物は、特許文献７の実施例６５に記載のように調製した。

【００８１】

比較実施例８：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－フルオロ－９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素

化合物は、特許文献７の実施例６８に記載のように調製した。

【００８２】

比較実施例９：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（１－フルオロ－９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素

化合物は、特許文献７の実施例７０に記載のように調製した。

【００８３】

比較実施例１０：１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－（２－メトキシ－９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素

化合物は、特許文献７の実施例６９に記載のように調製した。

【００８４】

比較実施例１１：１－［１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル］－３－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素

化合物を特許文献７の実施例４７に記載されているように調製したが、出発物質として９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩を使用した。

【００８５】

比較実施例１２：１－（１－（４－アセチルフェニル）ピペリジン－４－イル）－３－（９－メチル－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）尿素

化合物は、特許文献７の実施例６４に記載のように調製した。

【００８６】

実施例１：４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸

ＤＣＭ（３ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（２ｍＬ）中の９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１８０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（７４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機相をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液にＤＭＦ（４ｍＬ）、４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）オキシ］安息香酸塩酸塩（１８２ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１３６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、２Ｎ　ＨＣｌ（３ｍＬ）で洗浄した。有機相をａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸（２４０ｍｇ、収率７２％）を黄色の残渣として得た。分析サンプルは、高温の酢酸エチル／ペンタン混合物からの結晶化によって得た。ｍｐ　２５３℃～２５４℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３２５、２９２９、２８５９、１６８２、１６２９、１６０６、１５５８、１５１１、１４２４、１３５９、１３１７、１２８２、１２５１、１２２１、１１６５、１１０４、１０９０、１００３、９３８、８５１、７７２、６９７、６４２

ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{29}H_{33}FN_2O_4$－Ｈ］$^-$についての算出値：４９１．２３５２、実測値：４９１．２３３４。

【００８７】

実施例２：４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸

ＤＣＭ（３ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（２ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１８０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（６９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機相をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液にＤＭＦ（４ｍＬ）、４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）オキシ）安息香酸塩酸塩（１７１ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１２７ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、２Ｎ　ＨＣｌ（３ｍＬ）で洗浄した。有機相をａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、安息香酸４－［（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）シクロヘキシル）オキシ］安息香酸（２１７ｍｇ、収率６７％）を黄色の残渣として得た。分析サンプルは、高温の酢酸エチル／ペンタン混合物からの結晶化によって得た。ｍｐ　２０１℃～２０２℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３５５、３２９９、２９３２、２８５６、１６９７、１６８２、１６３１、１６０５、１５５５、１４９８、１４６９、１４５２、１４２８、１４０６、１３７３、１３５７、１３２２、１３０１、１２５３、１１６３、１１００、１０７７、１０４１、１０２７、１０１３、９７７、９４６、９０５、８４４、８０４、７７２、７５３、６９５、６４３、６３４、６０８ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{29}H_{33}ClN_2O_4$－Ｈ］$^-$についての算出値：５０７．２０５６、実測値：５０７．２０５７。

【００８８】

実施例３：１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素

ＤＣＭ（４ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（３ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機相をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（９７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を黄色がかった固体（９０ｍｇ、収率４１％）として得た。分析サンプルは、生成物を酢酸エチルで洗浄して白色の固体を得ることによって得た。ｍｐ　２１４℃～２１５℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：２９２４、２８５１、１６７５、１６１０、１５４６、１４９３、１４５１、１３６１、１３１９、１２９６、１２８２、１２４６、１２２５、１２０８、１１２０、１０８４、１０１７、９９１、９４６、９０８、８７４、８１０、７５５、７３０、６９６、６４４、６１９、５６４ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{27}H_{36}ClN_3O_3$＋Ｈ］$^+$についての算出値：４８６．２５１８、実測値：４８６．２５２２。$C_{27}H_{36}ClN_3O_3$につい

ての算出値：Ｃ　６６．７２、Ｈ　７．４７、Ｎ　８．６５。実測値：Ｃ　６６．９２、Ｈ　７．４０、Ｎ　８．４３。

【００８９】

実施例４：１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素

ＤＣＭ（４．５ｍＬ）中の９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和$NaHCO_3$水溶液（３．５ｍＬ）及びトリホスゲン（６１．５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機層をブライン（３．５ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（１１９ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を黄色がかった固体（７５ｍｇ、収率２８％）として得た。ｍｐ　２１０℃～２１３℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３５１、２９２６、２８５０、１６０９、１５４９、１４４４、１３５８、１３０６、１２１０、１１２４、１０８９、１００５、９８３、８６７、７５９ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{27}H_{36}FN_3O_3$＋Ｈ］についての算出値：４７０．２８１３、実測値：４７０．２８１５。$C_{27}H_{36}FN_3O_3$・０．２CH_2Cl_2についての算出値：Ｃ　６７．１４、Ｈ　７．５４、Ｎ　８．６４。実測値：Ｃ　６７．４７、Ｈ　７．５７、Ｎ　８．２９。

【００９０】

実施例５：１－（９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和$NaHCO_3$水溶液（２．５ｍＬ）及びトリホスゲン（３３．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機層をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（６４．８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－フルオロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を黄色がかった固体（３５ｍｇ、収率２２％）として得た。ｍｐ　２３０℃～２３３℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３５１、２９３８、２８５３、１６７９、１５９６、１５４６、１５１５、１４６８、１４４５、１２６４、１２１４、１１６１、１１２６、１０９１、１０２０、１０１０、９８８、８７４、８０１、５８５ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［$C_{29}H_{40}FN_3O_5$＋Ｈ］$^+$についての算出値：５３０．３０２５、実測値：５３０．３０１７。$C_{29}H_{40}FN_3O_5$・０．５H_2Oについての算出値：Ｃ　６４．６６、Ｈ　７．６７、Ｎ　７．８０。実測値：Ｃ　６４．５７、Ｈ　７．５２、Ｎ　７．５１。

【００９１】
実施例６：１－（９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（９２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３ｍＬ）及びトリホスゲン（２９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機層をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を２ｍＬ～３ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（５７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－クロロ－２，３－ジメトキシ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を白色の固体（３９ｍｇ、収率２７％）として得た。ｍｐ　１４７℃～１５０℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３５８、２９２８、２８４７、１６１２、１５４６、１５１６、１４４３、１２８５、１２５０、１２１４、１１６１、１０８７、１１２３、１０１９、９８３、９４２、８６９、８１６ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ　［Ｃ$_{29}$Ｈ$_{40}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_5$＋Ｈ］$^+$についての算出値：５４６．２７２９、実測値：５４６．２７２７。
【００９２】
実施例７：１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素
ＤＣＭ（４．５ｍＬ）中の９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３．５ｍＬ）及びトリホスゲン（６１．５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機層をブライン（３．５ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（シクロプロピル）メタノン（９４．２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を白色の固体（６０ｍｇ、収率２５％）として得た。ｍｐ　１８７℃～１９１℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３２０、２９３４、１６３０、１５６８、１４５０、１３５８、１３１７、１２２１、１１２５、８６５、７６７、７３４、５６９ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ　［Ｃ$_{25}$Ｈ$_{32}$ＦＮ$_3$Ｏ$_2$＋Ｈ］$^+$についての算出値：４２６．２５５１、実測値：４２６．２５５６。Ｃ$_{25}$Ｈ$_{32}$ＦＮ$_3$Ｏ$_2$・０．１ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$についての算出値：Ｃ　６９．４６　Ｈ　７．４８、Ｎ　９．６８。実測値：Ｃ　６９．６４、Ｈ　７．５２、Ｎ　９．４５。
【００９３】
実施例８：１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素
ＤＣＭ（４ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（

５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機相をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（シクロプロピル）メタノン（７７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を白色の固体（７０ｍｇ、収率３５％）として得た。ｍｐ１１９℃～１２０℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３６７、３３３０、２９２６、２８５３、１６８２、１６５４、１６０５、１５６５、１５５０、１４８１、１４５２、１３７４、１３５７、１３１９、１２９９、１２６４、１２２４、１１２８、１０８８、１０３６、１０１３、９９３、９６７、９４８、９２５、９１１、８７０、７９９、７５５、７３５、７００、６３２、６０４、５６４cm^{-1}。ＨＲＭＳ：$[C_{25}H_{32}ClN_3O_2+H]^+$についての算出値：４４２．２２５６、実測値：４４２．２２６２。$C_{25}H_{32}ClN_3O_2 \cdot 0.75H_2O$についての算出値：Ｃ　６６．０５、Ｈ　７．４１、Ｎ　９．２４。実測値：Ｃ　６６．２１、Ｈ　７．３１、Ｎ　９．００。

【００９４】

実施例９：１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素

ＤＣＭ（４ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（３ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機相をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に（４－アミノピペリジン－１－イル）（１－フルオロシクロプロピル）メタノン塩酸塩（１０１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びEt_3N（９２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、混合物を水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相をａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、橙色のゴム状物質（ｇｕｍ）（１４０ｍｇ）を得た。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）尿素を黄色がかった固体（２０ｍｇ、収率１０％）として得た。分析サンプルを高温の酢酸エチル／ペンタン混合物からの結晶化によって得た。ｍｐ　１２０℃～１２１℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３４０、２９２１、２８５６、１７３０、１６３２、１５５３、１４９３、１４５３、１４３９、１３５６、１３２７、１２９９、１２７４、１２４４、１２０４、１１２２、１０８８、１０４７、１０２５、９９３、９７０、９４７、９０７、８０１、７６０、７２９、６９７、６８０、６４３cm^{-1}。ＨＲＭＳ：$[C_{25}H_{31}ClFN_3O_2+H]^+$についての算出値：４６０．２１６２、実測値：４６０．２１６５。

【００９５】

実施例１０：１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－イル）尿素

ＤＣＭ（４ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（３ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２

つの相を分離し、有機相をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に１－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン塩酸塩（１０６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びEt_3N（９２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、混合物を水（１５ｍＬ）で洗浄した。有機相をａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、橙色のゴム状物質（１９６ｍｇ）を得た。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－イル）尿素を黄色がかった固体（５５ｍｇ、収率２６％）として得た。分析サンプルは、高温の酢酸エチル／ペンタン混合物からの結晶化によって得た。ｍｐ　１８８℃～１８９℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３４８、２９２６、２８５９、１６８９、１６３４、１５５６、１４９５、１４６６、１４５４、１３５７、１２９８、１２６６、１２０３、１１７９、１１３７、１０９１、１０４４、１００９、９９２、９７１、９４６、８９７、８０２、７５７、６９８、６６０、６２３、５９９、５５６cm^{-1}。ＨＲＭＳ：$[C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_2-H]^-$についての算出値：４６８．１６７１、実測値：４６８．１６７１。$C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_2$・０．７５CH_3OHについての算出値：Ｃ　５７．７５、Ｈ　６．１２、Ｎ　８．５１。実測値：Ｃ　５８．０４、Ｈ　５．８２、Ｎ　８．２０。

【００９６】

実施例１１：１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）尿素

ＤＣＭ（８ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（２６８ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（１０３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。ａｎｈ．ＴＨＦ（８ｍＬ）中の１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－アミン（１９４ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン雰囲気下にて－７８℃でｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ、０．４９ｍＬ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液を２０分かけて滴加した。添加後、氷浴を用いて混合物を０℃に温調した（tempered）。この溶液を、０℃に冷却した前工程からのイソシアネートの溶液に、アルゴン雰囲気下で慎重に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、メタノール（２ｍＬ）を添加して、あらゆる未反応のｎ－ブチルリチウムをクエンチした。溶媒を真空下で蒸発させて、黄色の残渣（６９０ｍｇ）を得た。カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／メタノール混合物）により白色の固体を得た。高温のＤＣＭ：ペンタンからの結晶化により、１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）尿素を黄色がかった固体（７５ｍｇ、収率１７％）として得た。分析サンプルは、高温の酢酸エチル／ペンタン混合物からの結晶化によって得た。ｍｐ　２２３℃～２２４℃。IR（ＮａＣｌディスク）：３４０７、３３７０、２９２６、２８５６、１６７２、１５３８、１４９４、１４５１、１３５３、１３０４、１２９６、１２２３、１２０９、１１７７、１１３０、１０９０、１０４５、９７２、９４９、９０３、８８５、８４１、８０５、７６７、７３５、６６８、６２３cm^{-1}。ＨＲＭＳ：$[C_{24}H_{34}ClN_3O_3S+H]^+$についての算出値：４８０．２０８２、実測値：４８０．２０８４。$C_{24}H_{34}ClN_3O_3S$・０．０５酢酸エチルについての算出値：Ｃ　６０．００、Ｈ　７．１６、Ｎ　８．６７。実測値：Ｃ　６０．３８、Ｈ　７．０８、Ｎ　８．２７。

【００９７】
実施例１２：１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－プロピオニルピペリジン－４－イル）尿素
ＤＣＭ（４ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３ｍＬ）中の９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン塩酸塩（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（５６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。二相混合物を室温で３０分間撹拌した後、２つの相を分離し、有機相をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、ａｎｈ．Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、ＤＣＭ中のイソシアネートの溶液を１ｍＬ～２ｍＬ得た。この溶液に１－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン（８３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（１－プロピオニルピペリジン－４－イル）尿素を橙色の固体として得た。分析サンプルは、高温の酢酸エチル／ペンタン混合物からの結晶化により、黄色がかった固体（７９ｍｇ、収率３５％）を得ることによって得た。ｍｐ　１５５℃～１５６℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３５９、２９２４、２８５２、１６８１、１６５２、１６３７、１６１２、１５６５、１４４７、１３７３、１３５６、１３２２、１２９７、１２６３、１２２１、１１３４、１０７５、１０４５、１０２２、９６７、９４６、９０８、８０４、７５５、６１８、５５９ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［Ｃ$_{24}$Ｈ$_{32}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_2$＋Ｈ］$^+$についての算出値：４３０．２２５６、実測値：４３０．２２５３。Ｃ$_{24}$Ｈ$_{32}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_2$・０．７５Ｈ$_2$Ｏについての算出値：Ｃ　６５．００、Ｈ　７．６１、Ｎ　９．４７。実測値：Ｃ　６５．２７、Ｈ　７．５１、Ｎ　９．１５。

【００９８】
実施例１３：４－（４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン（１５０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の懸濁液をＤＣＭ（５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）及びトリホスゲン（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌二相混合物に添加した。次いで、混合物を室温で３０分間撹拌した。相を分離し、有機層をａｎｈ．Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ＤＣＭ（３ｍＬ）中の４－（４－アミノピペリジン－１－イル）安息香酸二塩酸塩（２２９ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の懸濁液、続いてトリエチルアミン（２１６μＬ、１５７ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、層を分離した。水層を再び９／１のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（１５ｍＬ×２）で抽出した。全ての有機層を合わせ、ａｎｈ．Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で濃縮した。得られた粗物質（crude）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液として０％→６％のＤＣＭ中のＭｅＯＨの混合物を使用）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、真空で濃縮して、４－（４－（３－（９－フルオロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸をベージュ色の固体（１３ｍｇ、収率４％）として得た。ｍｐ　２６７℃～２６８℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３３４、２９２８、２８５１、１６７５、１６０２、１５５５、１５２０、１３０６、１２２４、１１８３、１１２０、１０９８、１０４５、１０１０、８６７、７７１、７５２、７１９、６１８、５７０ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［Ｃ$_{28}$Ｈ$_{32}$ＦＮ$_3$Ｏ$_3$＋Ｈ］$^+$についての算出値：４７８．２５００、実測値：４７８．２５２３。

【００９９】
実施例１４：４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒド

ロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸

９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－アミン（１１０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２．５ｍＬ）及びトリホスゲン（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の撹拌二相混合物に添加した。次いで、混合物を室温で３０分間撹拌した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）を添加し、相を分離した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ＤＣＭ（３ｍＬ）中のこの粗物質の懸濁液を、ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の４－（４－アミノピペリジン－１－イル）安息香酸二塩酸塩（１４８ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２１０μＬ、１５３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（１０ｍＬ）、続いて２Ｍ　ＨＣｌをｐＨが３となるまで添加した。層を分離した。水層を再びＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。全ての有機層を合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液として０％→２％のＤＣＭ中のＭｅＯＨの混合物を使用）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、真空で濃縮して、４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－イル）安息香酸を褐色の固体（７７ｍｇ、収率４０％）として得た。ｍｐ　２２６℃～２２７℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：２９２２、２８５１、１６７２、１６０１、１５５３、１５１８、１３８５、１３５７、１２２１、１１８４、１１２０、１０８９、１０３９、８０２、７５９、６９８、６０７、５５３ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ：［Ｃ$_{28}$Ｈ$_{32}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_3$－Ｈ］$^-$についての算出値：４９２．２０５９、実測値：４９２．２０５７。

【０１００】

実施例１５：メチル４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）ベンゾエート

１－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）－３－（ピペリジン－４－イル）尿素（２６０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）に溶解し、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（２１１ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１３４ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）及び４－（メトキシカルボニル）安息香酸（１９８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌ（３ｍＬ）の添加によってクエンチした。相を分離し、水層をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）で抽出した。次いで、有機物を２Ｎ　ＮａＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、白色の固体を得た。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ／メタノール混合物）により、４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）ベンゾエートを白色の固体（１９０ｍｇ、収率４８％）として得た。ｍｐ　１２８℃～１２９℃。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３５４、２９２７、１７２２、１６０６、１５４７、１４３４、１３５７、１２７３、１２２６、１１４７、１１０８、１０１９、９９０、９６７、９３８、８９１、８６１、８２３、８０２、７５８、７２５、６９９ｃｍ$^{-1}$。ＨＲＭＳ－ＥＳＩ$^+$　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　［Ｃ$_{30}$Ｈ$_{34}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_4$＋Ｈ］$^+$についての算出値：５３６．２３１１、実測値：５３６．２３１３。

【０１０１】

実施例１６：４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）安息香酸

４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン

－１－カルボニル）ベンゾエート（７０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１．７５ｍＬ）に溶解し、ＬｉＯＨ（９．３ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、続いて水（０．７ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、アンバーライト－H^+を酸性ｐＨとなるまで添加し、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて、４－（４－（３－（９－クロロ－５，６，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－７Ｈ－５，９：７，１１－ジメタノベンゾ［９］アンヌレン－７－イル）ウレイド）ピペリジン－１－カルボニル）安息香酸を白色の固体（６０ｍｇ、収率８８％）として得た。ｍｐ　２００℃～ｄｅｃ。ＩＲ（ＡＴＲ）：３３６１、２９２７、１７２２、１６０７、１５５１、１４４０、１３５７、１２７４、１２２９、１１０８、１０４７、１０１９、９９０、９６７、９３８、８６２、８０２、７５８、６９７cm^{-1}。ＨＲＭＳ－ＥＳＩ$^-$　ｍ／ｚ［Ｍ－Ｈ］$^-$　［$C_{29}H_{32}ClN_3O_4$－Ｈ］$^-$についての算出値：５２０．２００９、実測値：５２０．１９９９。

【０１０２】

実施例１７：

ａ）ｓＥＨ阻害活性のｉｎ　ｖｉｔｒｏ決定

以下の蛍光アッセイを用い、下に示す基質及び比較対照化合物（ｔ－ＴＵＣＢ）でｓＥＨ阻害活性（IC_{50}）を決定した。

【０１０３】

基質：

シアノ（６－メトキシナフタレン－２－イル）メチル２－（３－フェニルオキシラン－２－イル）メチルカーボネート（ＣＭＮＰＣ）；Morisseau, C.; Hammock, B.D. Measurement of soluble epoxide hydrolase (sEH) activity. Curr. Protoc. Toxicol. 2007, Chapter 4, Unit 4.23を参照されたい。

【０１０４】

ｔ－ＴＵＣＢ：

４－［［トランス－４－［［［［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ］カルボニル］アミノ］シクロヘキシル］オキシ］安息香酸

【０１０５】

プロトコル：

蛍光アッセイを精製組換えヒト又はマウスｓＥＨタンパク質とともに用いた。０．１ｍｇ／ｍＬのＢＳＡ及び１％のＤＭＳＯを含有する１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液（２００μＬ、ｐＨ７．４）中で、酵素を阻害剤（［Ｉ］$_{最終}$＝０．４ｎＭ～１０００００ｎＭ）とともに３０℃で５分間インキュベートした。次いで、基質（ＣＭＮＰＣ）を添加した（［Ｓ］$_{最終}$＝５μＭ）。蛍光６－メトキシナフトアルデヒド生成物（λ_{ex}＝３３０ｎｍ、λ_{em}＝４６５ｎｍ）の出現をＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ２（Molecular Devices）で３０℃にて１０分間にわたって３０秒に１回測定することにより、活性を評定した。結果は曲線の直線領域からの回帰分析によって得た。全ての測定を三連で行い、平均値を報告する。古典的ｓＥＨ阻害剤であるｔ－ＴＵＣＢを並行して測定し、得られたIC_{50}を報告されている文献の値によって確認し、実験結果を検証した。

【０１０６】

ｂ）ミクロソーム安定性のｉｎ　ｖｉｔｒｏ決定

用いたヒト組換えミクロソームは、Tebu-Xenotechから購入した。３ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＮＡＤＰ、１０ｍＭグルコース－６－リン酸及び１Ｕ／ｍＬグルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼを含有する５０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ＝７．４）中で、化合物をミクロソームとともに３７℃でインキュベートした。サンプル（７５μＬ）を０分、１０分、２０分、４０分及び６０分の時点で各ウェルから取り出し、４℃のプレートに移し、水中の７５μＬのアセトニトリル及び３０μＬの０．５％ギ酸を添加して、クロマトグラフィー条件を改善した。プレートを遠心分離し（４６０００ｇ、３０分間）、上清を取り、ＵＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳ（Ｘｅｖｏ－ＴＱＤ、Waters）においてＢＥＨ　Ｃ１８カラム及び水中の０．１％ギ酸：０．１％ギ酸アセトニトリル（６０：４０）のアイソクラティック勾配を用いて分析した。化合物の代謝安定性を、研究した各時点での残存化合物

の対数から算出した。

【０１０７】

【表１】

表１

実施例	ヒトｓＥＨのＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ミクロソーム安定性（残留％）
1	0.5	77
2	0.4	89
3	0.4	47
4	0.4	66
5	0.6	100
6	0.4	42
7	0.4	58
8	0.4	63
9	0.6	99
10	0.4	98
11	0.6	97
12	0.6	78
13	0.5	100
14	0.4	99
16	0.4	88

実施例	ヒトｓＥＨのＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ミクロソーム安定性（残留％）
C1	4.0	1
C2	4.7	0.1
C3	0.4	30
C4	1.1	7
C5	1.5	0.1
C6	1.1	0.8
C7	1	0.1
C8	0.9	22
C9	0.9	16
C10	1.2	33
C11	0.4	0.7
C12	2.9	0.7

【０１０８】

実施例１８：アルツハイマー病のマウスモデルに対する活性

統計分析

データは、行動試験については少なくとも各群のサンプル、分子分析については４つ～６つのサンプルからの平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）として表す。データ分析は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　ｖｅｒ．８．統計ソフトウェアを用いて行った。処置群及び５ＸＦＡＤ－Ｃｔの統計分析については、一元配置ＡＮＯＶＡを適用し、続いてダネットの両側検定を行い、対照群間ではスチューデントのｔ検定を行った。統計的有意性は、ｐ値が０．０５未満の場合とみなした。

【０１０９】

マウスモデル

５ＸＦＡＤ（ｔｇ６７９９）は、スウェーデン型（Ｋ６７０Ｎ、Ｍ６７１Ｌ）、フロリダ型（Ｉ７１６Ｖ）及びロンドン型（Ｖ７１７Ｉ）家族性アルツハイマー病（ＦＡＤ）突然変異を有する突然変異型ヒトＡＰＰ（６９５）を、２つのＦＡＤ突然変異（Ｍ１４６Ｌ及びＬ２８６Ｖ）を有するヒトＰＳ１とともに過剰発現する早期発症型マウストランスジェニックモデルである。使用したＴｇ６７９９系統は、オリジナルのハイブリッドＢ６ＳＪＬバックグラウンドであり、このハイブリッドＢ６ＳＪＬ株は、健常動物の対照として使用される。マウスＴｈｙ１プロモーターは、両方の導入遺伝子を調節し、脳における過剰発現を駆動する。５ＸＦＡＤマウスは、ＡＤアミロイド病理の主要な特徴を反復し、アミロイド脳内含量の増加（amyloid increase brain content）及びアミロイド斑形成及びタウ過剰リン酸化を伴う神経細胞内Ａβ－４２誘導神経変性の有用なモデルである（J Neurosci. 2006, 26(40), 10129-10140）。

【０１１０】

処置

動物を、ビヒクル（対照）又は実施例２の化合物を飲用水に添加して４週間にわたって

処置した。試験化合物を１．８％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンに溶解し、水中での濃度を正確な１日用量に達するように動物の１週間の消費量に応じて算出した。飲用液を毎週作りたてのものに交換する。動物が飲む水の量を毎週ケージによりモニタリングし、薬物濃度を正確な用量に達するように週１回調整した。４週間処置を維持した後、行動試験においてマウスを研究した。

【０１１１】

行動試験

学習及び記憶障害における試験化合物の有効性を評定するためのｉｎ　ｖｉｖｏモデル（新規物体認識試験；ＮＯＲＴ）

マウスを９０°、２アーム、長さ２５ｃｍ、高さ２０ｃｍ、幅５ｃｍの黒色の迷路に入れた。壁は掃除しやすいように持ち上げることができた。フィールドの中央の光度は３０ルクスとした。識別すべき物体は、プラスチック製であり、マウスを怖がらせることがないよう選択し、噛まれる可能性がある部分を有する物体は避けた。

【０１１２】

試験を行う前に、マウスを３日間にわたり、個別に装置に１０分間慣れさせた。４日目に、動物に１０分間の獲得試行（第１試行）を行い、各アームの端に２つの同一の新規物体（Ａ＋Ａ又はＢ＋Ｂ）がある状態で動物を迷路に入れた。２時間後に１０分間の保持試行（第２試行）を行った。この第２試行では、物体Ａ及び物体Ｂを迷路に入れ、マウスの行動をカメラで記録した。マウスが新物体を探索した時間（ＴＮ）及びマウスが旧物体１５を探索した時間（ＴＯ）を測定した。識別指数（ＤＩ）は、（ＴＮ－ＴＯ）／（ＴＮ＋ＴＯ）として定義した。物体嗜好バイアスを回避するために、各実験群の動物の半数に最初に物体Ａ、次いで物体Ｂを見せ、残り半数が最初に物体Ｂ、次いで物体Ａを見るように物体Ａと物体Ｂとのカウンターバランスをとった。各試験後に迷路及び物体を７０度エタノールで清拭し、嗅覚手がかりを除去した。学習及び記憶パラダイムは、齧歯類の自発的な探索活動に基づき、ルール学習又は強化を伴わない。物体認識パラダイムは、特に老化及びコリン作動性機能障害の影響を受けやすいことが示されている（Neurosci. Lett. 1994, vol. 170, pp 117-120、Pharmacol. Biochem. Behav. 1996, vol. 3553, pp. 277-283）。このモデルは、マウスに適合され、薬剤を用いて検証されている（Front. Biosci. (Schol. Ed.) 2015, vol. 7, pp 10-29）。

【０１１３】

ＮＯＲＴによる５ＸＦＡＤモデルにおける実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）の神経保護特性の評価から、処置群においては対照群と比較して記憶欠損が低減し、５ＸＦＡＤ処置群が野生型（Ｗｔ）対照群のＤＩレベルを取り戻したことが示された。したがって、実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）は、アルツハイマー病のマウスモデルにおける認知能力を改善することができる。結果を表２及び表３に示す。

【０１１４】

表２は、６月齢の対照の野生型（Ｗｔ－Ｃｔ）及び５ＸＦＡＤ（５ＸＦＡＤ－Ｃｔ）、並びに実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した５ＸＦＡＤの雄性マウスにおける２時間のＮＯＲＴのＤＩの値を示す。処置期間は４週間とした。データは、観察された平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）である。###Ｗｔ－Ｃｔ群と比較してｐ＜０．０１。＊＊＊５ＸＦＡＤ－Ｃｔ群と比較してｐ＜０．００１。

【０１１５】

【表２】

群	識別指数 平均値±ＳＥＭ	n	ｐ値
Wt-Ct	0.41 ± 0.076	10	
5XFAD-Ct	-0.09 ± 0.04	12	###
５ＸＦＡＤ＋実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）	0.239 ± 0.039	13	***

【０１１６】

表３は、６月齢の対照の１０野生型（Ｗｔ－Ｃｔ）及び５ＸＦＡＤ（５ＸＦＡＤ－Ｃｔ）、並びに実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した５ＸＦＡＤの雄性マウスにおける２４時間のＮＯＲＴのＤＩの値を示す。処置期間は４週間とした。データは、観察された平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）である（各群についてｎ＝１０～１２）。＃＃＃＃Ｗｔ－Ｃｔ群と比較してｐ＜０．０００１。＊５ＸＦＡＤ－Ｃｔ群と比較してｐ＜０．０５。

【０１１７】

【表３】

群	識別指数 平均値±ＳＥＭ	n	ｐ値
Wt-Ct	0.42 ± 0.064	10	
5XFAD-Ct	-0.032 ± 0.047	12	####
５ＸＦＡＤ＋実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）	0.216 ± 0.069	13	＊

【０１１８】

脳組織解剖

ＮＯＲＴ後に動物を　　殺し、海馬全体を解剖するか、又は対照マウス及び処置マウスからクライオスタットを用いて脳切片を得た。組織をウエスタンブロット分析又はチオフラビン染色実験に使用するまで－８０℃に保存した。

【０１１９】

ウエスタンブロット：タウ病理及び神経炎症

ウエスタンブロッティング（ＷＢ）のために、１５μｇの海馬タンパク質のアリコートを使用した。タンパク質サンプルをＳＤＳ－ＰＡＧＥ（８％～１２％）によって分離し、ＰＶＤＦ膜（Millipore）に転写した。その後、膜を０．１％Ｔｗｅｅｎ２０　ＴＢＳ（ＴＢＳ－Ｔ）中の５％脱脂乳中にて室温で１時間ブロッキングし、続いて一次抗体（ｐ－タウ（Ｓｅｒ４０４）（Invitrogen；１：１０００）、全タウ（Invitrogen；１０００）、ＧＦＡＰ（Millipore；１：２５００）及びＴＲＥＭ２（Invitrogen；１：１０００）及びＧＡＰＤＨ（Abcam；１：５０００））とともに４℃で一晩インキュベートした。

【０１２０】

その後、膜を洗浄し、二次抗体とともに室温で１時間インキュベートした。免疫反応性タンパク質を化学発光ベースの検出キットで、製造業者のプロトコル（ＥＣＬ　Ｋｉｔ；Millipore）に従って観察し、ＣｈｅｍｉＤｏｃ　ＸＲＳ＋　Ｓｙｓｔｅｍ（BioRad）を用いてデジタル画像を取得した。ＩｍａｇｅＬａｂソフトウェア（BioRad）を用いて半定量分析を行い、結果は、対照タンパク質レベルを１００％とみなして任意単位（ＡＵ）で表した。ＧＡＤＰＨの免疫検出では、タンパク質負荷を日常的にモニタリングした。結果を下記表４及び表６に示す。

【０１２１】

実施例２の化合物による５ＸＦＡＤマウスの処置は、５ＸＦＡＤマウスにおいてＷＴ動物と比較して有意に増加したタウタンパク質の過剰リン酸化の比率を減少させた。

【０１２２】

表４は、６月齢の対照の野生型（Ｗｔ－Ｃｔ）及び５ＸＦＡＤ（５ＸＦＡＤ－Ｃｔ）、並びに実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した５ＸＦＡＤの雄性マウスにおける海馬組織のセリン４０４での過剰リン酸化タウのタンパク質レベルの値を示す。処置期間は４週間とした。ｐ－タウ（Ｓｅｒ４０４）及び全タウのタンパク質レベルをウエスタンブロッティングによって決定し、ｐ－タウ／全タウの比率を算出した。＃＃５Ｗｔ－Ｃｔと比較してｐ＜０．０１。＊＊５ＸＦＡＤ－Ｃｔと比較してｐ＜０．０１。

【０１２３】

【表４】

群	比率 平均値±ＳＥＭ	n	ｐ値
Wt-Ct	100 ± 62.8	4	
5XFAD-Ct	599.21 ± 78.44	3	##
５ＸＦＡＤ＋実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）	183.08 ± 71.8	4	**

【０１２４】

ＡＤ病理における神経炎症の関与及びｓＥＨ阻害後の炎症性メディエーターの減少から、幾つかのグリオーシスマーカーを評価した（ＧＦＡＰ及びＴＲＥＭ２）。両方のマーカーについて、実施例２の化合物での処置後にタンパク質レベルの有意な減少が示された。

【０１２５】

表５は、６月齢の対照の野生型（Ｗｔ－Ｃｔ）及び５ＸＦＡＤ（５ＸＦＡＤ－Ｃｔ）、並びに実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した５ＸＦＡＤの雄性マウスの海馬組織においてＷＢによって評価したＧＦＡＰ及びＴＲＥＭ２のタンパク質レベルの値を示す。処置期間は４週間とした。＃＃Ｗｔ－Ｃｔと比較してｐ＜０．０１。＊５ＸＦＡＤ－Ｃｔと比較してｐ＜０．０５。

【０１２６】

【表５】

群	GFAP	TREM2	n
Wt-Ct	100 ± 8.86	100 ± 9.25	4
5XFAD-Ct	178.21 ± 17.07##	160.31 ± 15.54##	4
５ＸＦＡＤ＋実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）	125.85 ± 9.21*	118.42 ± 6.53*	4

【０１２７】

チオフラビンＳ染色

脳切片を室温で解凍した後、ＰＢＳ溶液で５分間再水和した。その後、脳切片を０．３％チオフラビンＳ（Sigma-Aldrich）とともに暗所にて室温で２０分間インキュベートした。続いて、これらに一連の３分間の洗浄、具体的には８０％エタノール（２×１５回の洗浄）、９０％エタノール（１回の洗浄）及びＰＢＳで３回の洗浄を行った。最後に、Ｆｌｕｏｒｏｍｏｕｎｔ－Ｇ（商標）封入剤（ＥＭＳ）を用いてスライドをマウントし、暗所にて室温で一晩乾燥させ、４℃で保存した。画像取得は、落射蛍光顕微鏡（ＢＸ５１；Olympus，Germany）を用いて行った。斑の定量化のために、海馬の隣接位置及び皮質野全体に焦点を合わせ、類似及び同等の組織学的領域を選択した（表６及び図１）。

【０１２８】

表６は、６月齢の対照の野生型（Ｗｔ－Ｃｔ）及び５ＸＦＡＤ（５ＸＦＡＤ－Ｃｔ）、並びに実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）で処置した５ＸＦＡＤの雄性マウスにおけるチオフラビン－Ｓで染色したアミロイド斑の組織画像の値を示す。処置期間は４週間とした。データは、観察された平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）である（各群についてｎ＝４）。＃＃＃＃Ｗｔ－Ｃｔと比較してｐ＜０．００１。＊＊＊５ＸＦＡＤ－Ｃｔと比較してｐ＜０．００１。

【０１２９】

【表６】

群	Ａβ斑の数	n	ｐ値
Wt-Ct	93.88 ± 8.13	2	
5XFAD-Ct	572 ± 56.11	3	####
５ＸＦＡＤ＋実施例２の化合物（５ｍｇ／ｋｇ）	292 ± 83	3	***

【０１３０】

実施例１９：急性膵炎のマウスモデルに対する活性

急性膵炎（ＡＰ）は、生命を脅かす可能性がある胃腸疾患であり、その発生率は、過去数十年間にわたって増加している。この疾患の発症は、消化酵素の腺房細胞内活性化によって誘発されると考えられ、結果として間質浮腫、炎症及び腺房細胞死が生じ、しばしば全身性炎症応答を引き起こす。０．１ｍｇ／ｋｇ及び０．３ｍｇ／ｋｇでの実施例２の新たな化合物の有効性を、セルレイン誘導ＡＰマウスモデルにおいて評定した。ｉｎ　ｖｉｖｏ有効性研究の実験手順は、既に公表されているプロトコル（非特許文献２３）に従った。

【０１３１】

初めに、実験手順に沿って体重の変化をモニタリングすることにより、動物の健康状態を分析した。食餌の置換え（最後のセルレイン注射を伴う）の後、対照動物は体重が幾らか増加し、予想の通り、セルレインのみを与えた動物においては、体重増加は観察されなかった。対照的に、両用量（０．３ｍｇ／ｋｇ及び０．１ｍｇ／ｋｇ）の実施例２の化合物で処置した動物は、体重の増加を示したが、０．３ｍｇ／ｋｇで処置した群のみが統計的有意性（セルレイン群に対してｐ＜０．０１）に達した（図２）。

【０１３２】

最後に、実施例２の化合物による処置がセルレイン誘導膵炎の重症度を低下させるかを決定するために、膵臓の組織学的分析を評定した。Ｈ＆Ｅ染色した膵臓切片で病理変化を研究した（図３）。予想の通り、セルレイン対照群は浮腫、壊死、及び炎症細胞の浸潤を含むＡＰを代表する強い膵臓損傷を示す。対照的に、両用量の実施例２の化合物での処置は、セルレインにより誘導される影響を改善した。より高用量（０．３ｍｇ／ｋｇ）では、膵臓損傷、浮腫及び好中球浸潤がより効率的に好転した（図３及び図４）。

【０１３３】

実験の項：

ｉｎ　ｖｉｖｏ有効性研究。４１匹の雄性Ｃ５７ＢＬ／６マウス（８週齢；およそ２４ｇ）がEnvigo（Barcelona, Spain）により提供された（参照番号１６５１２）。実験手順中、動物は油性マーカーで識別された（尾部コード番号）。到着後、動物を８匹又は９匹の動物／ケージの群でワイヤートップ及びウッドチップ敷料を有するポリスルホン製維持ケージ（４８０×２６５×２１０ｍｍ、表面積９４０ｃｍ^2）に収容した。動物は、環境制御室（換気、温度２２±２℃及び湿度３５％～６５％）において１２時間の明／暗サイクルで飼育した。到着日から手順開始まで７日間の馴化期間を設けた。この期間中に、動物を観察し、全身健康状態を確認した。維持食は、Harlan Interfauna Iberica S.L.（２０１８　Ｈａｒｌａｎ　Ｔｅｋｌａｄ　Ｇｌｏｂａｌ　Ｄｉｅｔｓ）により提供された。維持食は動物に自由摂取させるが、最初のセルレイン注射の前に一晩絶食させ、最後のセルレイン注射の後に食餌を置き換えた。水道水は、CASSA（Servei d'Aiguees de Sabadell）により供給され、自由摂取させた。動物は、実験その他の科学的目的に使用される脊椎動物の保護に関する欧州指令（European Directive for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes）（８６／６０９／ＥＵ）、７月３０日付法令２１４／１９９７（スペイン、カタルーニャ自治政府農林水産省）、２月１日付王室令５３／２０１３（スペイン）に従って維持した。全ての実験手順が、バルセロナ自治大学（ＵＡＢ）の人体・動物実験倫理委員会（Ethical Committee on human and animal experimentation；ＣＥＥＡＨ）（手続番号：４１０７）及びカタルーニャ州政府（Generalitat de Catalunya）の動物実験委員会（ＤＡＡＭ：１０１４６）によって承認された。試験品をビヒクルである１０％２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＣＡＳ　１２８４４６－３５－５）（Sigma-Aldrich（参照番号３３２６０７））に溶解した。ビヒクルは前日に調製し、４℃で保管した。膵炎誘導：マウス（ｎ＝４１）の体重を測り、尾の付け根の個別番号によって識別し、一晩絶食させた。セルレイン（セルレイン群及びセルレイン＋実施例２の化合物の群）（５０μｇ／ｋｇ、０．９％ＮａＣｌで調製）又はビヒクル（０．９％ＮａＣｌ）（対照群）を１時間間隔（ｈ＝０～１１）で１２回連続して腹腔内注射

した（Ｖ＝５ｍＬ／ｋｇ）。食餌は最後の注射後に置き換えた。サテライト実験を設計し、動物（ｎ＝３）を対照群、セルレイン群及びセルレイン＋実施例２の化合物の処置群に分けた。１時間間隔（ｈ＝０～６）で７回のセルレイン（又は対照群ではビヒクル）の注射により、膵炎を誘導した。処置：最初のセルレイン注射の１４時間後に、試験品を実施例２の化合物（０．３ｍｇ／ｋｇ）の群及び実施例２の化合物（０．１ｍｇ／ｋｇ）の群に１回の注射で腹腔内投与した。対照群及びセルレイン群の動物には、ビヒクル投与（１０％２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン）を行った（Ｖ＝１０ｍＬ／ｋｇ）。最初のセルレイン注射の２時間後に追加の群を処置した：実施例２の化合物（０．３ｍｇ／ｋｇ）の群、対照群及びセルレイン群（１０％２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン）。研究終了：最初のセルレイン注射の２４時間後に、動物の体重を測り、イソフルランで麻酔した。Ｋ２－ＥＤＴＡが入ったエッペンドルフに大静脈から血液を採取し、血漿採取のために１００００ｒｐｍで５分間遠心分離した。血漿は分析まで－８０℃で保存した。マウスを頸椎脱臼により　殺し、膵臓を解剖し、秤量した。３匹の動物の膵臓を液体N_2で凍結し、分析まで－８０℃で保存した。５匹のマウスの膵臓を切片にし、一部を１０％ホルマリンに入れ、組織学的分析のためにAnapath（Granada，Spain）に送り、残りを即座にＲＮアーゼフリーエッペンドルフに入れ、N_2で凍結し、遺伝子発現アッセイのために－８０℃で保存した。

【０１３４】

組織学的分析。膵臓サンプルを漸増度数のアルコール、２回のキシロール浴で処理し、パラフィンに包埋した。これらを続いてミクロトームを用いて切断し、染色のために処理した。サンプルの脱パラフィンのために、２回のキシレン浴（１０分間）及び３回のアルコールの漸減溶液（１００％、９０％及び７０％）を使用し（５分間）、続いてヘマトキシリン（５分間）及びエオシン（５分間）で染色した。エオシンでの染色後の脱水プロセスでは、アルコールの漸増溶液（７０％、９６％及び１００％）及びキシレンを再び使用した。最後に、サンプルをＤＰＸでマウントした。

【０１３５】

膵臓切片の組織学的スコアリングを行い、膵実質の萎縮、細胞の空胞変性、浮腫、出血、単核炎症細胞、単核炎症細胞、多形核（polimorfonuclear）炎症細胞及び壊死の程度を格付けした。スコアの割当ては以下の通りとした：０（変化なし）：病変が観察されないか、又は観察された変化が正常範囲内であった場合；１（最小）：変化は少ないが、正常とみなされる限度を超えている場合；２（軽度）：病変を識別可能であるが、重症度は中等度であった；３（中等度）：重大な損傷であるが、依然として重症度が高まる可能性がある；４（非常に深刻）：病変が非常に深刻であり、分析した組織の大部分を占めている。全膵臓の最も影響を受けた小葉において病変を評価した。萎縮の評定の場合、萎縮組織のパーセンテージに基づいて以下のように決定した：０：萎縮なし；１：０％～２５％の萎縮実質；２：２５％～５０％；３：５０％～７５％及び４：７５％～１００％。

【０１３６】

実施例２０：発作アッセイ

動物及び処置

体重３５ｇ～４０ｇの同齢の雄性ＣＤ１マウスを５ｍｇ／ｋｇの用量のビヒクル（対照又は試験化合物ＴＰＰＵ、実施例２の化合物）で強制飼養により処置した。試験化合物を２０％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンに溶解し、濃度を正確な用量に達するように動物の体重に応じて算出した。動物は、標準的な飼育施設において１２時間の明－暗サイクルで水及び食餌を自由摂取させて飼育した。

【０１３７】

行動試験

血液脳関門（ＢＢＢ）を越える化合物の能力を調査するために、痙攣誘発薬であるペンチレンテトラゾール（ＰＴＺ）の投与を含む標準的な急性試験を用いた（Inceoglu et al, PLoS ONE, 2013, 8(12), e80922；国際公開第２０１５／１４８９５４号）。試験においては、８５ｍｇ／ｋｇのＰＴＺを皮下経路により投与し、最初の間代発作の発

生までの時間、間代発作の平均、強直発作潜時及び致死を３０分間モニタリングした。５ｍｇ／ｋｇのビヒクル又は化合物を痙攣誘発薬の１時間前に強制飼養により投与した。

【０１３８】

結果

表７は、ＰＴＺ試験における種々の発作行動パラメーターに対する化合物の影響を示す。

【０１３９】

【表７】

表７

化合物	間代発作潜時の平均時間（秒）（ＳＥＭ）	平均間代発作（ＳＥＭ）	強直発作までの平均時間（秒）（ＳＥＭ）	強直からの保護／合計（死亡率）
ビヒクル	253（13.46）	6.75（0.75）	851.50（74.09）	0/6
TPPU	605.33（144.78）	3.67（0.56）**	3063（0.00）****	5/6****
実施例２の化合物	1006.5（110.6）**	1.25（0.25）***,$	0.00（0.00）****,$$$	6/6****

対応のないｔ検定又は一元配置ＡＮＯＶＡに続くテューキー事後分析（ビヒクルに対して、＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１；＊＊＊＊ｐ＜０．００１；ＴＰＰＵに対して、＄ｐ＜０．０５；＄＄＄ｐ＜０．００１）

【０１４０】

実施例２の化合物は、マウスを痙攣及び関連する致死から保護することが見出され、本明細書において請求される化合物がＢＢＢを越えることができることが示された。ＰＴＺアッセイは、マウスからヒトへの応用性が高いと考えられる。ＢＢＢを越える化合物の能力に完全に依存する、この発作アッセイにおいて、実施例２の化合物は、有意な有効性を示し、この化合物がＣＮＳに容易に浸透し、マウスを発作から保護することが示唆された（表７）。

【０１４１】

５ｍｇ／ｋｇのＴＰＰＵ及び実施例２の化合物での処置は、対照群（ビヒクル）と比較して、ＰＴＺにより誘導される強直発作の発生を遅らせる。３０分以内に強直発作を示さなかった動物は、この表から除外したことに留意されたい。実施例２の化合物は、ＴＰＰＵよりも良好な結果をもたらした。

【０１４２】

実施例２１：初代グリア細胞における炎症及び反応性変換

方法

ＡβＯによるミクログリアの処理

ｓＥＨの阻害効果を検証するために、ＣＤ１マウスの脳から単離された3×10^5個のミクログリアを１２ウェル培養プレートのミクログリア培地中に播種した。細胞を無血清条件で２４時間インキュベートし、ｓＥＨ阻害剤（実施例２の化合物）で３０分間、続いてＡβＯ（１μＭ、β－Ａｍｙｌｏｉｄ（１－４２）、Ｕｌｔｒａ　Ｐｕｒｅ、ＨＦＩＰＡ－１１６３－１、rPeptide）又はＰＢＳで４時間前処理した。

【０１４３】

Ｔ／Ｉ／Ｃによる星状細胞の処理

ｓＥＨの阻害効果を検証するために、ＣＤ１マウスの脳から単離された10^6個の星状細胞（Sciencell　＃Ｍ１８００）又は初代ヒト星状細胞（Sciencell　＃１８００）を６ウェル培養プレートの星状細胞培地（Sciencell　＃１８３１又は＃１８０１）中に播種した。細胞を無血清条件で２４時間インキュベートし、ｓＥＨ阻害剤（実施例２の化合物、１０μＭ又は３０μＭ）で３０分間、続いて組換えＴ／Ｉ／Ｃ：Ｉｌ－１α（３ｎｇ／ｍｌ、Peprotech）、ＴＮＦα（３０ｎｇ／ｍｌ、R&D）、Ｃ１ｑ（４００ｎｇ／ｍ

ｌ、R&D）又はＰＢＳで２４時間前処理した。

【０１４４】

定量的リアルタイムＰＣＲ（ｑＰＣＲ）

Ｑｕｉｃｋ－ＲＮＡキット（Zymo Research, Inc., Irvine, CA, USA）を用いて全ＲＮＡをミクログリア又は星状細胞から単離した。全ＲＮＡの濃度を、ＵＶ－Ｖｉｓ分光光度計（ＮａｎｏＤｒｏｐ８０００、Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, USA）を用いて測定し、大容量ｃＤＮＡ逆転写キット（Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA）を用いて逆転写した。遺伝子発現は、Ｑｕａｎｔｓｔｕｄｉｏ　５システム（Applied Biosystems）でＦａｓｔ　ＳＹＢＲグリーンリアルタイムＰＣＲによって定量化した。プライマー配列を下に挙げる（表８）。データは比較Ｃｔ法に従って分析した。グリセルアルデヒド３－リン酸デヒドロゲナーゼ（Ｇａｐｄｈ）を用いて、各サンプル内のｃＤＮＡの量を正規化した。

【０１４５】

【表８】

表８．リアルタイムＰＣＲのプライマー配列（マウス）

遺伝子	フォワード	リバース
Il-1b	TGGACCTTCCAGGATGAGGACA（配列番号１）	GTTCATCTCGGAGCCTGTAGTG（配列番号２）
Il-6	TACCACTTCACAAGTCGGAGGC（配列番号３）	CTGCAAGTGCATCATCGTTGTTC（配列番号４）
Gapdh	CATCACTGCCACCCAGAAGACTG（配列番号５）	ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCAG（配列番号６）
C3	CCAGCTCCCCATTAGCTCTG（配列番号７）	GCACTTGCCTCTTTAGGAAGTC（配列番号８）
Nos2	GAGACAGGGAAGTCTGAAGCAC（配列番号９）	CCAGCAGTAGTTGCTCCTCTTC（配列番号１０）
Cox2	GCGACATACTCAAGCAGGAGCA（配列番号１１）	AGTGGTAACCGCTCAGGTGTTG（配列番号１２）
Cxcl10	GGTGAGAAGAGATGTCTGAATCC（配列番号１３）	GTCCATCCTTGGAAGCACTGCA（配列番号１４）

【０１４６】

ウエスタンブロッティング

ミクログリア又は星状細胞からＲＩＰＡバッファー（Thermo Fisher Scientific Inc.）によってタンパク質を抽出した。抽出タンパク質をＳＤＳ／ＰＡＧＥによって分離し、続いてニトロセルロース膜（Bio-Rad, Hercules, CA, USA）に転写した。膜を３％ＢＳＡ中にてＲＴで１時間ブロッキングし、ＥＰＨＸ２（Abcam　ａｂ１５５２８０）、Ｃ３（Abcam、ａｂ２００９９９）及びＧＡＰＤＨ（Santa Cruz Biotechnology, Inc　ｓｃ－３２２３３）に対する一次抗体とともに４℃で一晩インキュベートし、続いて高次吸着処理した二次抗体であるＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　Ｐｌｕｓ　８００又は６８０（Life Technologies）とともにＲＴで１時間インキュベートした。膜をＯｄｙｓｓｅｙ（LI-COR Biosciences, NE, USA）で可視化した。

【０１４７】

細胞生存性アッセイ

ＳＨＳＹ５Ｙ細胞を９６ウェルプレート（５×１０^{4}個）で２４時間培養し、続いてｓＥＨ阻害剤（実施例２の化合物）又はＰＢＳで２４時間処理し、３０分間室温に平衡化させた。５０μｌのＣｅｌｌ　ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ試薬を各ウェルに添加し、１０分間インキュベートした。各サンプルの発光をプレートリーダー（Bio-Tek）にて１分間の遅延時間及び０．５秒／ウェルの読取り時間のパラメーターで測定した（ｎ＝３）。

【０１４８】

結果

実施例２の化合物（１００μＭ）は、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞において２４時間にわたっていかなる神経細胞毒性も示さなかった。ＡβＯ（Ａβ１－４２）誘導ミクログリア活性化における実施例２の化合物の阻害効果を検証するために、ＣＤ１脳組織から単離されたマウス初代ミクログリアを実施例２の化合物、続いてＡβ１－４２（２μＭ）で前処理し、ｑＰＣＲによって評定した。ＡβＯは、Ｉｌ－６及びＩｌ－１ｂを含む炎症性サイトカインのｍＲＮＡを有意に誘導し、これは実施例２の化合物によって阻止された。

【０１４９】

次に、実施例２の化合物による反応性星状細胞変換の阻害が神経を保護するかを調査した。近年、ミクログリアの活性化が、アルツハイマー病及びパーキンソン病を含む様々な神経変性疾患において、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１α及びＣ１ｑ（Ｔ／Ｉ／Ｃ）の分泌を介して正常星状細胞から反応性星状細胞への変換をもたらすことが示された。図５に示されるように、実施例２の化合物の存在下又は非存在下で、ヒト初代星状細胞に対してＴ／Ｉ／Ｃによる処理を２４時間行った。実施例２の化合物は、強力な炎症性メディエーターであるＮｏｓ及びＣｏｘ２のｍＲＮＡの誘導を阻止した。さらに重要なことには、反応性星状細胞の代表的なマーカーであるＣｘｃｌ１０及びＣ３のｍＲＮＡレベルは、実施例２の化合物での処理によって有意に低下した。ｍＲＮＡにおける実施例２の化合物の阻害効果と一致して、Ｃ３及びｐｈｏｓｐｈｏｒ－ｐ３８のタンパク質レベルは、実施例２の化合物で処理したＴ／Ｉ／Ｃ誘導反応性星状細胞において低下した。このため、実施例２の化合物が初代グリア細胞における炎症及び反応性変換を阻害したと結論付けることができる。

【０１５０】

参照文献のリスト

本明細書に引用した非特許文献

1. Abstracts of Papers, 241st ACS National Meeting & Exposition, Anaheim, CA, United States, March 27-31, 2011 (2011), MEDI-92
2. ACS Chem Biol. 2018 Jan 19; 13:45-52
3. Alcoholism. 2018, 42, 1970
4. Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Jan 15;304(2):F168-76
5. Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Oct 15;307(8):F971-80
6. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019, 316, G527-G538
7. Am J Respir Cell Mol Biol. 2012 May;46(5):614-22
8. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 15;190(8):848-50
9. Anticancer Res. 2013 Dec;33(12):5261-5271
10. Aust J Chem. 1983; 36:2465-2472
11. Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678
12. Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290
13. Bioorg Med Chem Lett. 2014 Jan 15;24(2):565-70
14. BioRxiv. 2019 March 8, doi: 10.1101/571984
15. Cancer Metastasis Rev 2020, 39:337
16. Cardiovasc Ther. 2011 Apr;29(2):99-111
17. Clinics Res Hepatol Gastroenterol. 2018, 42, 118-125
18. Curr. Protoc. Toxicol. 2007, Chapter 4, Unit 4.23
19. Diabetes. 2018 Jun;67(6):1162-1172
20. Dig Dis Sci. 2012 Oct;57(10):2580-91
21. Drug Discov Today. 2015 Nov;20(11):1382-90
22. Drug Metab Dispos. 2015 May;43(5):788-802
23. Equine Vet J. 2017 May;49(3):345-351
24. Exp Diabetes Res. 2012:758614
25. Exp Mol Med., 2021, 53(5):864-874
26. Expert Opin Ther Patents. 2010, vol. 20, pp. 941-956
27. Experimental Molecular Medicine. 2018, 50:149

28. FASEB J. 2015 Mar;29(3):1092-101
29. FASEB J.March 2008 22 (Meeting Abstract Supplement) 479.17
30. Free Rad Biol Med. 2012, 53, 160
31. Frontiers Pharmacol. 2019, 9:1551
32. Frontiers Pharmacol. 2019, 10:95
33. Biomed. & Pharmacother. 2019, 115: 108897
34. Inflamm Allergy Drug Targets. 2012 Apr;11(2):143-58
35. Int J Cardiol. 2012 Mar 8;155(2):181-7
36. Int J Mol Sci., 2021, 22(9):4650
37. J Agric Food Chem. 2011 Apr 13;59(7):2816-24
38. J Biol Chem. 2014 Dec 26;289(52):35826-38
39. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Oct;52(4):314-23
40. J Neurosci Res. 2017 Dec;95(12):2483-2492
41. J Pharmacol Exp Ther. 2016 Jun;357(3):529-36
42. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Jun;361(3):408-416
43. J Surg Res. 2013 Jun 15;182(2):362-7
44. J Vet Pharmacol Ther. 2018 Apr;41(2):230-238
45. J Med Chem. 2012, vol. 55, pp. 1789-1808
46. J Med Chem. 2021, vol 64, pp. 184-215
47. J Neurosurg Anesthesiol. 2015 Jul; 27(3):222-240
48. Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850
49. Life Sci. 2013 Jun 21;92(23):1145-50
50. Med Hypotheses, 2017 Oct;108:81-5
51. Mol Neurobiol. 2015 Aug;52(1):187-95
52. Mol Pharmacol. 2015 Aug;88(2):281-90
53. Nature. 2017 Dec 14;552(7684):248-252
54. Neurotherapeutics Jun; 2020, 17:1825-1835
55. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Jul;22(7):598-604
56. Oncotarget. 2017 Sep 21;8(61):103236-60
57. Pharmacol Ther. 2017 Dec;180:62-76
58. Phytother Res. 2016 Jul;30(7):1119-27
59. PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e80922
60. PLoS One. 2014 May 13;9(5):e97529
61. PLoS One. 2014 Oct 13, 9(10):e110162
62. PLoS One. 2019 Apr 19, 14(4):e0215033
63. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jul 12;102(28):9772-7
64. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 May 31;108(22):9038-43
65. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jul 21;112(29):9082-7
66. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Mar 29;113(13):E1944-52
67. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 May 15;115(20):5283-5288
68. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018, 115:E5815-E5823
69. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116:5154-5159
70. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116:7083-7088
71. Prog Lipid Res. 2014 Jan;53:108-23
72. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2014 Oct;113-115:30-7
73. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2017 Jul;131:67-74
74. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2018 May;136:84-89
75. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2006 Jan;1(1):67-72.
76. Resp Res. 2018, 19:236
77. Scientific Reports. 2018, 8:5279

78. Stroke. 2015 Jul;46(7):1916-22
79. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 1585-1588.
80. Toxicol Appl Pharmacol. 2015 Jul 15;286(2):102-11
81. Toxicology. 2017 Aug 15;389:31-41
82. J Neurosci. 2006, 26(40), 10129-10140
83. Neurosci. Lett. 1994, vol. 170, pp 117-120
84. Pharmacol. Biochem. Behav., 1996, vol. 35 53, pp. 277- 283
85. Front. Biosci. (Schol. Ed.) 2015, vol. 7, pp 10-29

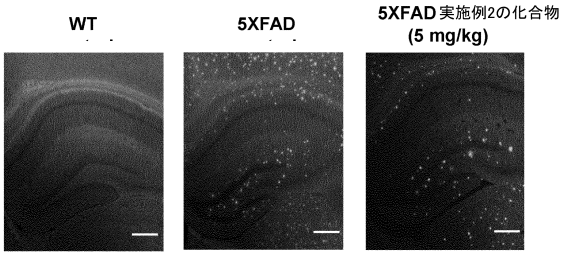
本明細書に引用した特許文献

86.国際公開第２０００／２３０６０号
87.国際公開第２００７／００９００１号
88.国際公開第２００３／００２５５５号
89.国際公開第２０１５／１４８９５４号
90.国際公開第２０１７／１２００１２号
91.国際公開第２０１６／１３３７８８号
92.国際公開第２０１９／２４３４１４号
93.国際公開第２０２０／１４６７７０号

【図面】

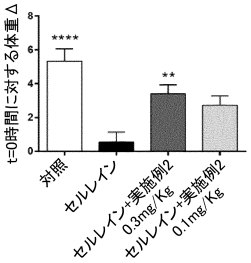
【図１】

Figure 1



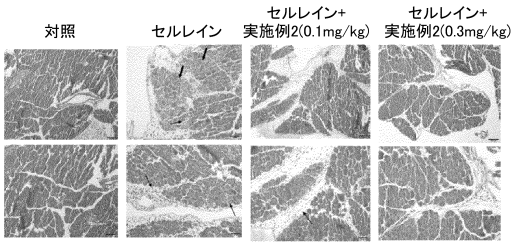
【図２】

Figure 2



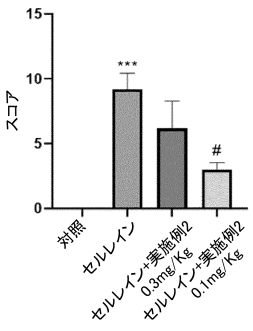
【図３】

Figure 3



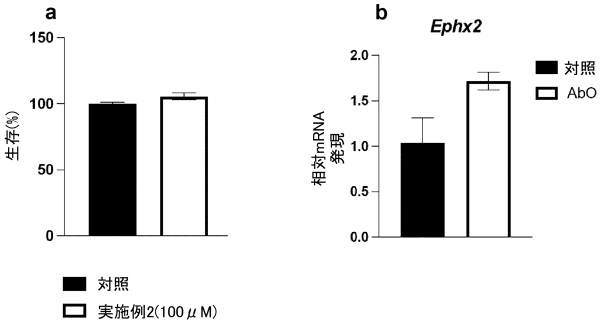
【図４】

Figure 4



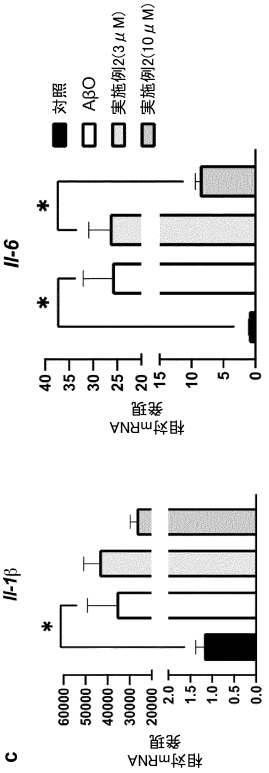
【図５】

Figure 5

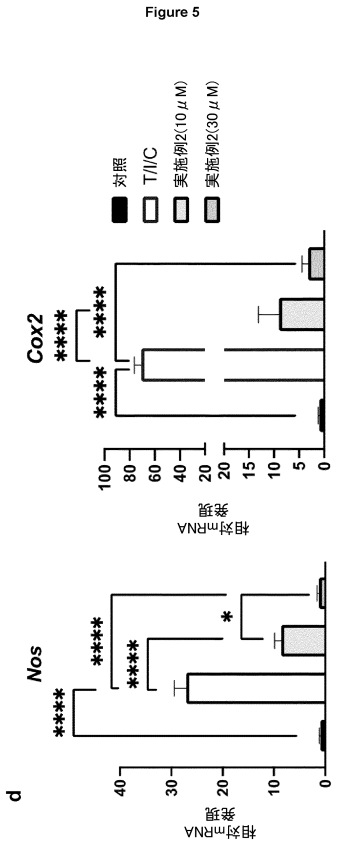


【図６】

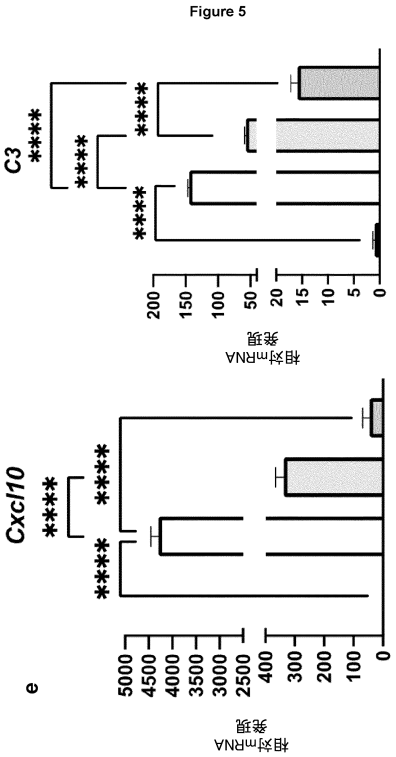
Figure 5



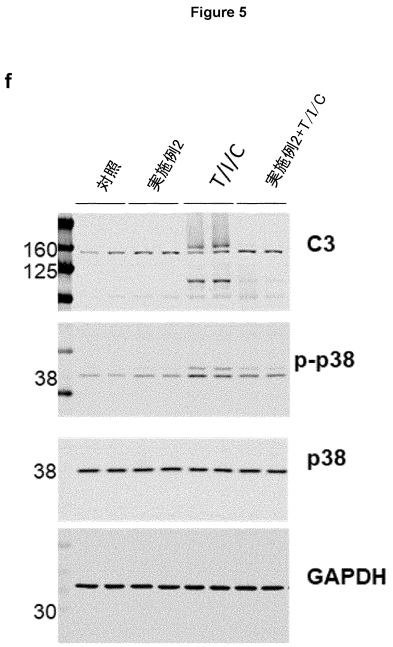
【図７】



【図８】



【図９】



【配列表】

2024512553000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/056557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D211/58 C07D211/96 C07C275/26 C07D405/06 A61K31/17
A61K31/4468 A61P9/00 A61P29/00 A61P25/00
ADD.
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)
C07C C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/243414 A1 (UNIV BARCELONA [ES]) 26 December 2019 (2019-12-26) cited in the application the whole document	1-18
A	VALVERDE ELENA ET AL: "Searching for novel applications of the benzohomoadamantane scaffold in medicinal chemistry: Synthesis of novel 11[beta]-HSD1 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 24, 5 November 2015 (2015-11-05), pages 7607-7617, XP029342467, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2015.11.004 the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 May 2022	02/06/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rufet, Jacques

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/056557

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019243414 A1	26-12-2019	AU 2019291034 A1	14-01-2021
		BR 112020026027 A2	23-03-2021
		CA 3104342 A1	26-12-2019
		CN 112888674 A	01-06-2021
		EA 202190072 A1	15-10-2021
		EP 3584236 A1	25-12-2019
		EP 3810572 A1	28-04-2021
		JP 2021535895 A	23-12-2021
		KR 20210024027 A	04-03-2021
		US 2021261564 A1	26-08-2021
		WO 2019243414 A1	26-12-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/056557

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 11/06 (2006.01)		A61P	11/06		
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	43/00	105	
A61P 3/10 (2006.01)		A61P	13/12		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	3/10		
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	9/00		
A61P 25/04 (2006.01)		A61P	29/00		
A61P 1/18 (2006.01)		A61P	25/04		
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	1/18		
A61P 25/18 (2006.01)		A61P	37/02		
A61P 25/14 (2006.01)		A61P	25/18		
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	25/14		
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	27/02		
A61P 3/04 (2006.01)		A61P	35/00		
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	3/04		
A61P 25/24 (2006.01)		A61P	25/00		
A61P 15/10 (2006.01)		A61P	25/24		
A61P 17/02 (2006.01)		A61P	15/10		
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	17/02		
A61P 25/16 (2006.01)		A61P	1/04		
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	25/16		
A61P 9/06 (2006.01)		A61P	19/02		
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	9/06		
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	25/28		
A61P 19/10 (2006.01)		A61P	1/16		
A61P 1/02 (2006.01)		A61P	19/10		
A61P 31/04 (2006.01)		A61P	1/02		
A61P 25/08 (2006.01)		A61P	31/04		
A61P 7/10 (2006.01)		A61P	25/08		
A61P 25/36 (2006.01)		A61P	7/10		
A61P 25/22 (2006.01)		A61P	25/36		
A61P 1/00 (2006.01)		A61P	25/22		
A61P 21/02 (2006.01)		A61P	1/00		
A61K 31/453 (2006.01)		A61P	21/02		
C07D 405/08 (2006.01)		A61K	31/453		
C07D 211/96 (2006.01)		C07D	405/08	CSP	
A61K 31/451 (2006.01)		C07D	211/96		
A61K 31/4468 (2006.01)		A61K	31/451		
C07C 275/26 (2006.01)		A61K	31/4468		
		C07C	275/26		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

ルディリ レシャク ４ トーレ ディー セントロ デ パテンテス ウーベー ユニベルシタ デ バルセロナ

(72)発明者 パラス リベリア メルセ

スペイン国 ０８０２８ バルセロナ バルディリ レシャク ４ トーレ ディー セントロ デ パテンテス ウーベー ユニベルシタ デ バルセロナ

(72)発明者 バスケス クルス サンティアゴ

スペイン国 ０８０２８ バルセロナ バルディリ レシャク ４ トーレ ディー セントロ デ パテンテス ウーベー ユニベルシタ デ バルセロナ
(72)発明者 オゥ ユーミン
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド ゲイザーズバーグ クインス オーチャード ロード ７０４ スイート ３２０

Ｆターム（参考） 4C063 AA01 BB04 CC78 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 MA01 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02
ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA21 ZA33 ZA36 ZA38
ZA42 ZA45 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA83 ZA89
ZA96 ZA97 ZB07 ZB11 ZB21 ZB26 ZB35 ZC20 ZC35 ZC39
4H006 AA01 AA03 AB20