

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-516986****(P2005-516986A)**

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 271/26</b>	C O 7 C 271/26	4 C O 3 1
<b>A61K 31/27</b>	A 6 1 K 31/27	4 C O 3 4
<b>A61K 31/343</b>	A 6 1 K 31/343	4 C O 3 7
<b>A61K 31/404</b>	A 6 1 K 31/404	4 C O 5 5
<b>A61K 31/4402</b>	A 6 1 K 31/4402	4 C O 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 95 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-565415 (P2003-565415)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成15年2月4日 (2003.2.4)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月6日 (2004.10.6)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/003222		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02003/065989		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003.8.14)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
(31) 優先権主張番号	60/355,302		54 ニューヨーク パーク アペニュー
(32) 優先日	平成14年2月8日 (2002.2.8)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100098925
			弁理士 上田 敏夫
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 (オキシム) カルバモイル脂肪酸アミド加水分解酵素インヒビター

## (57) 【要約】

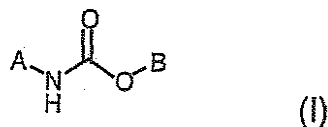
本発明は、新規なオキシムカルバモイル誘導体、および脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害する該誘導体を含有する医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は、脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって有効となり得る疾患（神経因性疼痛、嘔吐、不安症、摂食行動の変化、運動障害、緑内障、脳損傷、および循環器病を含むが、これらに限定されない）の処置に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】

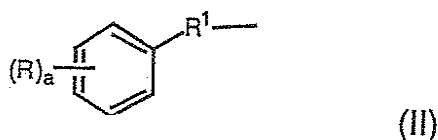


〔式中、

A は、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、  
またはカルバゾリルであるか、あるいは式 I I :

10

## 【化 2】



〔式中、

a は、1 または 2 であり；

R は、場合によりフェニル、ピリジルもしくはモルホリニルで置換された  $C_{1-16}$  アルコキシ；場合により  $C_{1-4}$  アルキルで置換されたフェニル；フェノキシ；フェニル -  $C_{1-4}$  アルキルオキシ - ；ピリジルオキシ；ピリジル -  $C_{1-4}$  アルキルオキシ - ； - N(H) - C(O) -  $C_{1-16}$  アルキル；または - C(O) - N(H) -  $C_{1-16}$  アルキルであり；

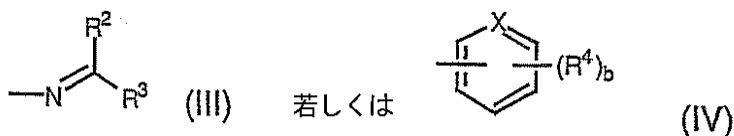
20

$R^1$  は、結合、または  $C_{1-3}$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素である）  
によって示され；そして、

B は、 $C_{1-4}$  アルキル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フルオレニル、カルバゾリル、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル（各々は場合により、 $C_{1-4}$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロおよび  $(C_{1-3}$  アルキル) $_0-2$  アミノ - からなる群から選ばれる、1 つ以上の同じかまたは異なる置換基で置換される）であるか、あるいは式 I I I または式 I V :

30

## 【化 3】



〔式中、

 $R^2$  は、水素、ハロ、または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

40

$R^3$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、ピリジル、ハロ、または場合によりハロ、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよびニトロからなる群から選ばれる 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基で置換されたフェニルであり；

X は、CH または窒素であり；

$R^4$  は、 $C_{1-4}$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロまたはアミノであり；そして、

b は、0 ~ 3 であり；

但し、 $R^2$  がハロである場合には、 $R^3$  はハロではなく；そして、 $R^3$  がハロである場合には、 $R^2$  はハロではない）

によって示される]

50

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

A はジベンゾフラニルである、請求項 1 記載の化合物。

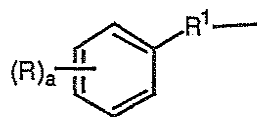
【請求項 3】

A はインドリルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

A は、式 I I :

【化 4】



(II)

10

[ 式中、

a は、1 であり；

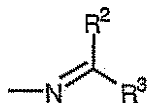
R は、場合によりフェニルで置換された C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、フェノキシ、ピリジルオキシ、または場合により C<sub>1</sub> - 16 アルキルで置換されたアミドであり；

R<sup>1</sup> は、結合である]

によって示され；そして、

B は、式 I I I :

【化 5】



(III)

20

[ 式中、

R<sup>2</sup> は水素であり、そして、

R<sup>3</sup> は、メチル、ピリジル、または場合により 1 つ以上の八口、八口アルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

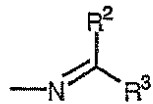
によって示される、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 5】

B は、式 I I I :

【化 6】



(III)

[ 式中、

R<sup>2</sup> は、水素またはメチルであり；そして、

R<sup>3</sup> は、メチル、または 1 つ以上の八口、八口アルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

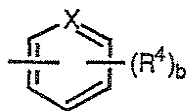
によって示される、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 6】

式 I V :

【化 7】



(IV)

50

[ 式中、

X は、C H であり；

R<sup>4</sup> は、ハロであり；そして、

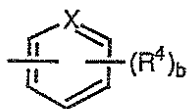
b は、1 である ]

によって示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

B は、式 I V：

【化 8】



(IV)

10

[ 式中、

X は、窒素であり；そして、

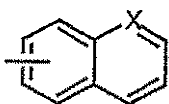
b は、0 である ]

によって示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

B は、式 V：

【化 9】



(V)

20

[ 式中、

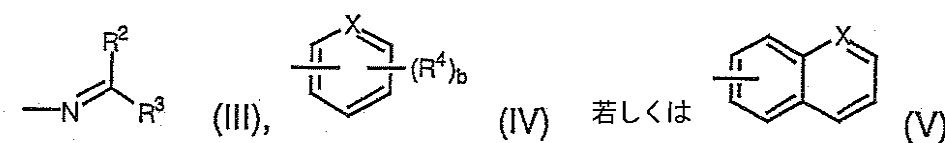
X は、窒素である ]

によって示される、請求項 1 記載の化合物。

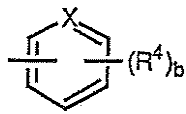
【請求項 9】

B は、式 I I I、式 I V または式 V：

【化 10】

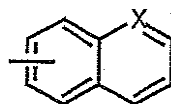


(III),



(IV)

若しくは



(V)

30

[ 式中、

R<sup>2</sup> は、水素またはメチルであり；

R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、ピリジル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルであり；

X は、C H または窒素であり；

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、ハロ、ハロアルキルまたはアミノであり；そして、

b は、0 ~ 3 である ]

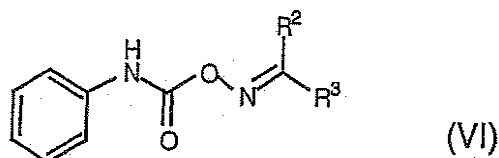
によって示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

式 V I：

40

## 【化 1 1】



[ 式中、

a は、1 であり；

R は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルコキシであり；

R<sup>2</sup> は、水素またはメチルであり；そして、

10

R<sup>3</sup> は、メチル、ピリジル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくははニトロで置換されたフェニルである]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはは溶媒和物。

## 【請求項 1 1】

R<sup>2</sup> は水素であり、そして R<sup>3</sup> は、場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルまたはニトロで置換されたフェニルである、請求項 1 0 記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

R<sup>2</sup> はメチルであり、そして R<sup>3</sup> はメチルである、請求項 1 0 記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[ (4 - ウンデシルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

20

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - デシルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - オクチルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

30

3，4 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

2，6 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

2，4 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

3 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

40

ベンズアルデヒド，O - [[ (4 - デシルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[ (4 - デシルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[ (4 - ドデシルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[ (4 - オクチルオキシ - フェニル) アミノ ] カルボニル] オキシム；

2，3 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[ (4 - ノニルオキシ - フェニル) アミノ ]

50

カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ウンデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2，4，5 - トリフルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ウンデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 10

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

(4 - ウンデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 20

プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - 2 - (フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム； 30

3 - ピリジンカルバルデヒド，O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 40

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

3 - ピリジンカルバルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム； 50

プロパン - 2 - オン , O - [ [(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

2 , 4 - ジフルオロベンズアルデヒド , ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

プロパン - 2 - オン , O - [ [(4 - ウンデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

プロパン - 2 - オン , O - [ [(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [ [(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - プロポキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ベンズアルデヒド , O - [ [(4 - ヘキシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

プロパン - 2 - オン , O - [ [(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ;

ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [ [(4 - ヘキシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ; および、

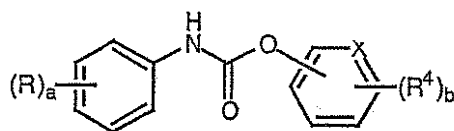
ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [ [(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム

からなる群から選ばれる、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 14】

式 V I I :

【化 12】



(VII)

40

[ 式中、

a は、1 であり ;

R は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルコキシであり ;

R<sup>4</sup> は、ハロであり ;

X は、C H または窒素であり ; そして、

b は、0 ~ 2 であって ;

但し、X が窒素である場合には、b は 0 である ]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

X は、

50

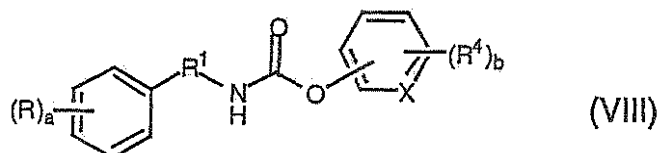
(4 - ウンデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル ;  
 (4 - デシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル ;  
 (4 - ドデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル ;  
 (4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル ;  
 (4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル ;  
 (4 - ヘプチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル ; および  
 (4 - デシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル、  
 からなる群から選ばれる CH である、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

式 V I I I :

10

【化 13】



[ 式中、

a は、1 であり ;

R は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルコキシであり ;

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり ;

20

R<sup>4</sup> は、フェニル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシまたはハロゲンであり ;

X は、CH または窒素であり ; そして、

b は、2 である ]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

X は、

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 4 - フルオロ - フェニルエステル ;

ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [(4 - ブトキシ - ベンジル)アミノ]カルボニル]  
 オキシム ;

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸フェニルエステル ;

30

[1 - (4 - ブトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエ  
 ステル ;

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルエステル ;

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 4 - メトキシ - フェニルエステル ;

[1 - (4 - ブトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 4 - フルオロ - フェニルエ  
 ステル ;

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル ; および

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 3 - クロロ - フェニルエステル、

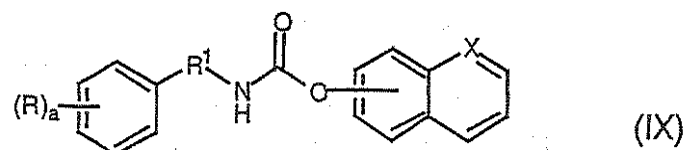
からなる群から選ばれる CH である、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

40

式 :

【化 14】



[ 式中、

a は、1 であり ;

R は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルコキシであり ;

50



R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり；そして、  
X は、C H または窒素である]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸キノリン - 6 - イルエステル；

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸ナフタレン - 2 - イルエステル；

[1 - (4 - ブトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸キノリン - 6 - イルエステル；および

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸ナフタレン - 1 - イルエステル

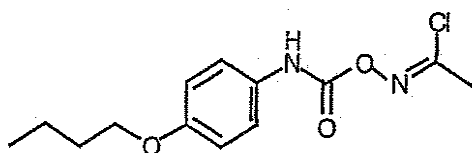
からなる群から選ばれる、請求項 18 記載の化合物。

10

【請求項 20】

哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式：

【化 15】



によって示される化合物を投与することを含む、該方法。

20

【請求項 21】

哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 22】

哺乳動物における神経因性疼痛を処置するための方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 23】

哺乳動物における急性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

30

【請求項 24】

哺乳動物における慢性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 25】

哺乳動物における嘔吐を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 26】

哺乳動物における不安症を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 27】

哺乳動物における摂食行動を改変する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

40

【請求項 28】

哺乳動物における運動障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 29】

哺乳動物における緑内障を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 30】

哺乳動物における脳損傷を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の

50

請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 3 1】

哺乳動物における循環器病を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、該方法。

【請求項 3 2】

脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害を必要とする病気または障害を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の請求項 1 記載の化合物、および医薬的に許容し得る担体、アジュバントまたは希釈物を含有する、該医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

(技術分野)

本発明は、新規な(オキシム)カルバモイル誘導体、および脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害し、そして脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって有効となり得る病気の処置に有用である該誘導体を含有する医薬組成物に関する。

【0002】

(背景技術)

現行の治療を用いた痛みの有効な処置は、有害な影響、および痛みの全ての構成成分に対する効力の不足によって制限される。

【0003】

20

現行の研究は、より有効な鎮痛薬を開発するために痛みのプロセスの分子的なおよび生理学的な構成成分を理解することを目指している(Levine, J. D.による, *New Directions in Pain Research: Meeting Report Molecules to Maladies*, *Neuron* 20: 649-654, 1998; Pasternak, G. W.による, *The Central Questions in Pain Perception May Be Peripheral*, *PNAS* 95: 10354-10355, 1998)。

【0004】

カンナビノイドの鎮痛性は、長年にわたって且つ多数の文献によって知られる。カンナビノイドは痛みの多数の前臨床モデル(神経因性疼痛を含む)において活性である。最近の数年間に、いくつかの内因性カンナビノイド(脂肪酸アミドアラキドニルエタノールアミド(アナンダミド)およびアラキドニルアミノ酸(例えば、N-アラキドニルグリシン、ホモ- - リノレニル(linolenyl)-エタノールアミドおよびドコサテトラエニル(docosatetraenyl)-エタノールアミド)、並びに2-アラキドニル-グリセロールを含む)は、実験動物において鎮痛を誘発することが分かっている(DeVane, W. A.らによる, *Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptors*, *Science* 258: 1946-1949, 1992; Hanus, L.らによる, *Two New Unsaturated Fatty Acid Ethanolamides in Brain that Bind to the Cannabinoid Receptor*, *J. Med. Chem.* 36: 3032-3034, 1993; Machoulam, R.らによる, *Identification of an Endogenous 2-Monoglyceride, Present in Canine Gut, That Binds To Cannabinoid Receptors*, *Biochem. Pharmacol.* 50: 83-90, 1995; Vogel, Z.らによる, *Cannabinomimetic Behavioral Effects of and Adenylate Cyclase Inhibition By Two New Endogenous Anandamides*, *Eur. J. Pharmacol.* 287: 145-152, 1995; Hargreaves, K. M.らによる, *Cannabinoids Reduce Hyperalgesia and Inflammation Via Interaction With Peripheral CB1 Receptors*, *Pain* 75: 111-119, 1998; Rice, A. S. C.らによる, *The Anti-Hyperalgesic Actions of the Cannabinoid Anandamide and the Putative CB2 Receptor Agonist Palmitoylethanolamide in Visceral and Somatic Inflammatory Pain*, *Pain* 76: 189-199, 1998; Huang, S. M.らによる, *Identification of a New Class of Molecules, the Arachidonyl Amino Acids, and Characterization of One Member That Inhibits Pain*, *J. Biological Chemistry*, 276: 46, 42639-42644, 2001)。カンナビノイド受容体拮抗薬およびカンナビノイド受容体アンチセンスが動物における痛覚過敏を誘発する可能性は、内因性カンナビノイドが侵害受容性の閾値を制御することを示唆する(Hargreaves, K. M.らによる, *Hypoa*

30

40

50

ctivity of the Spinal Cannabinoid System Results in NMDA-Dependent Hyperalgesia, J. Neurosci. 18: 451-457, 1998; Piomelli, D.らによる, Control of Pain Initiation By Endogenous Cannabinoids, Nature 394: 277-281, 1998; Fields, H. L.らによる, A n Analgesia Circuit Activated By Cannabinoids, Nature 395: 381-383, 1998)。向神経活性脂肪酸アミド（例えば、アナンダミド）レベルの上昇は、痛覚過敏を与える特異な機構を供し得る。内因性カンナビノイドが合成される機構は十分に理解されていない；従って、これらの化合物の合成を増大させることを目的とする薬物についての標的は、同定されるのが遅い。

#### 【 0 0 0 5 】

アナンダミドおよび他の同定されている内因性カンナビノイドは、膜結合性酵素、脂肪酸アミド加水分解酵素（F A A H）による切断機構によって失活する。従って、F A A Hは、内因性カンナビノイドの活性を制御するための重要な標的である。F A A Hの阻害は、アナンダミドまたは他の内因性カンナビノイドのレベルを上昇させて、侵害受容性の閾値を増大し得る。その上、F A A Hの阻害はまた、嘔吐、不安症、摂食行動、運動障害、緑内障、神経保護および循環器病の処置における他のカンナビノイド作動薬の治療学的な利点をも拡張するであろう。

10

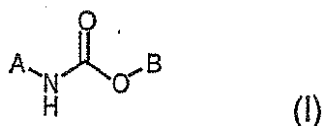
#### 【 0 0 0 6 】

（発明の概要）

当該分野の当業者にとって明白であろう上記および他の目的および利点は、本発明において達成される。本発明は第 1 の態様において、式 I：

20

#### 【 化 1 】



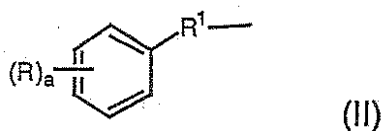
の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物に関する。

上記式中、

A は、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、またはカルバゾリルであるか、あるいは式 I I：

30

#### 【 化 2 】



（式中、

a は、1 または 2 であり；

R は、場合によりフェニル、ピリジルもしくはモルホリニルで置換された C<sub>1</sub> - 16 アルコキシ；場合により C<sub>1</sub> - 4 アルキルで置換されたフェニル；フェノキシ；フェニル - C<sub>1</sub> - 4 アルキルオキシ - ；ピリジリオキシ；ピリジル - C<sub>1</sub> - 4 アルキルオキシ - ； - N(H) - C(O) - C<sub>1</sub> - 16 アルキル；または - C(O) - N(H) - C<sub>1</sub> - 16 アルキルであり；

40

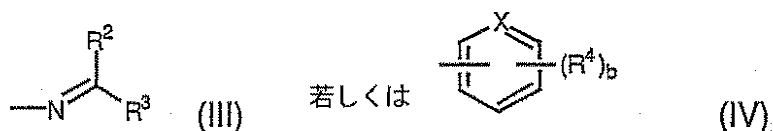
R<sup>1</sup> は、結合、または C<sub>1</sub> - 3 の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素である）によって示され；そして、

B は、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フルオレニル、カルバゾリル、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル（各々は場合により、C<sub>1</sub> - 4 の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロおよび (C<sub>1</sub> - 3 アルキル)<sub>0</sub> - 2 アミノ - からなる群から選ばれる、1 つ以上の同じかまたは異なる置換基で置換される）である

50

か、あるいは式 I I I または式 I V :

【化 3】



(式中、

$\text{R}^2$  は、水素、ハロ、または  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルであり；

$\text{R}^3$  は、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキル、ピリジル、または場合によりハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$  ハロアルキル およびニトロからなる群から選ばれる 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基で置換されたフェニルであり；

X は、CH または窒素であり；

$\text{R}^4$  は、 $\text{C}_1 \sim 4$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロまたはアミノであり；そして、

b は、0 ~ 3 であり；

但し、 $\text{R}^2$  がハロである場合には、 $\text{R}^3$  はハロではなく；そして、

$\text{R}^3$  がハロである場合には、 $\text{R}^2$  はハロではない）

によって示される。

【0007】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、A はジベンゾフラニルである、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

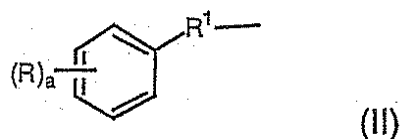
【0008】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、A はインドリルである、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

【0009】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、A は式 I I :

【化 4】



[ 式中、

a は、1 であり；

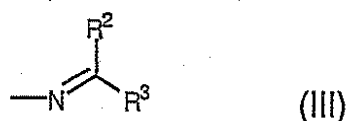
R は、場合によりフェニルで置換された  $\text{C}_1 \sim 4$  アルコキシ、フェノキシ、ピリジルオキシ、または場合により  $\text{C}_1 \sim 16$  アルキルで置換されたアミドであり；

$\text{R}^1$  は、結合である]

によって示され、そして、

B は、式 I I I :

【化 5】



[ 式中、

$\text{R}^2$  は水素であり、そして、

$\text{R}^3$  は、メチル、ピリジル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである]

によって示される、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、B は式 I I I :

【 化 6 】



[ 式中、

$R^2$  は、水素またはメチルであり；そして、

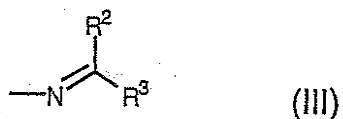
$R^3$  は、メチル、または 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである ] 10

によって示される、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、B は式 I I I :

【 化 7 】



[ 式中、

$R^2$  は、水素またはメチルであり；そして、

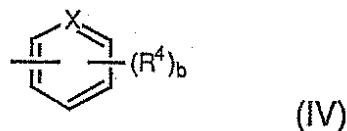
$R^3$  は、メチル、または 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである ] 20

によって示される、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、B は式 I V :

【 化 8 】



[ 式中、

X は、CH であり；

$R^4$  は、ハロであり；そして、

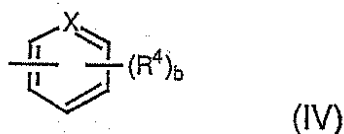
b は、1 である ]

によって示される、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、B は式 I V :

【 化 9 】



[ 式中、

X は、窒素であり；そして、

b は、0 である ]

によって示される、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

【 0 0 1 4 】

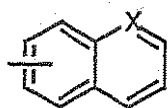
本発明の第 1 の態様の別の実施態様によれば、B は式 V :

20

30

40

## 【化 1 0】



(V)

[ 式中、

X は、窒素である ]

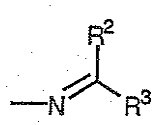
によって示される、第 1 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 I の化合物を提供する。

## 【 0 0 1 5】

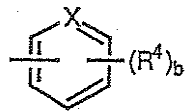
本発明の第 2 の態様の様々な実施態様によれば、式 I I I、式 I V または式 V :

10

## 【化 1 1】

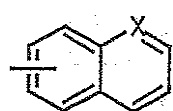


(III),



(IV),

または



(V)

[ 式中、

 $R^2$  は、水素またはメチルであり ; $R^3$  は、 $C_1 \sim 4$  アルキル、ピリジル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルであり ;

X は、CH または窒素であり ;

20

 $R^4$  は、 $C_1 \sim 4$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、ハロ、ハロアルキルまたはアミノであり ; そして、

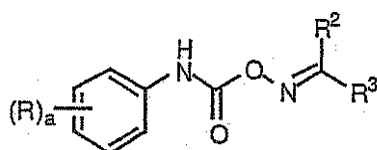
b は、0 ~ 3 である ]

の化合物を提供する。

## 【 0 0 1 6】

本発明の第 2 の態様の様々な実施態様によれば、式 V I :

## 【化 1 2】



(VI)

30

[ 式中、

a は、1 であり ;

R は、 $C_1 \sim 12$  アルコキシであり ; $R^2$  は、水素またはメチルであり ; そして、 $R^3$  は、メチル、ピリジル、または場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルである ]

の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

## 【 0 0 1 7】

40

本発明の第 2 の態様の別の実施態様によれば、 $R^2$  は水素であり、そして  $R^3$  は場合により 1 つ以上のハロ、ハロアルキルまたはニトロで置換されたフェニルである、第 2 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 V I の化合物を提供する。

## 【 0 0 1 8】

本発明の第 2 の態様の別の実施態様によれば、 $R^2$  はメチルであり、そして  $R^3$  はメチルである、第 2 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 V I の化合物を提供する。

## 【 0 0 1 9】

本発明の第 2 の態様の別の実施態様によれば、第 2 の態様の第 1 の実施態様に記載の式 V I の化合物を提供し、このものは、

ピリジン - 3 - カルバルデヒド , O - [ [(4 - ウンデシルオキシ - フェニル) アミノ ] カ

50

- ルボニル]オキシム；  
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボ  
 ニル]オキシム；  
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - デシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボ  
 ニル]オキシム；  
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - オクチルオキシ - フェニル)アミノ]カル  
 ボニル]オキシム；  
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム  
 ；  
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボ  
 ニル]オキシム； 10  
 3，4 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]  
 カルボニル]オキシム；  
 2，6 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]  
 カルボニル]オキシム；  
 2，4 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]  
 カルボニル]オキシム；  
 3 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボ  
 ニル]オキシム；  
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボ  
 ニル]オキシム； 20  
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - デシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム  
 ；  
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - デシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボ  
 ニル]オキシム；  
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カル  
 ボニル]オキシム；  
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - オクチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシ  
 ム；  
 2，3 - ジフルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]  
 カルボニル]オキシム； 30  
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ウンデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキ  
 シム；  
 2，4，5 - トリフルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)ア  
 ミノ]カルボニル]オキシム；  
 4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]  
 オキシム；  
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ウンデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキ  
 シム；  
 4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)ア  
 ミノ]カルボニル]オキシム； 40  
 ベンズアルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；  
 ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カル  
 ボニル]オキシム；  
 ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]  
 オキシム；  
 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキ  
 シ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；  
 (4 - ウンデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；  
 プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキ 50

シム；

プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - 2 - (フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

3 - ピリジンカルバルデヒド，O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

3 - ピリジンカルバルデヒド，O - [[(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

2，4 - ジフルオロベンズアルデヒド，ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ウンデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ドデシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ペンチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - プロポキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシ

10

20

30

40

50



ム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ヘキシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシ

ム；

プロパン - 2 - オン，O - [[(4 - ヘプチルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ヘキシルオキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム；および、

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [[(4 - ブトキシ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム

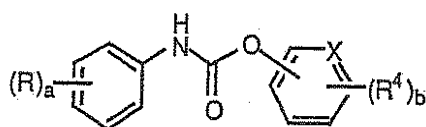
10

からなる群から選ばれる要素である。

【0020】

本発明の第3の態様の様々な実施態様によれば、式VII：

【化13】



(VII)

[ 式中、

20

a は、1 であり；

R は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルコキシであり；

R<sup>4</sup> は、ハロゲンであり；

X は、CH または窒素であり；そして、

b は、0 ~ 2 であり；

但し、X は窒素である場合には、b は 0 である ]

によって示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0021】

本発明の第3の態様の別の実施態様によれば、X は CH であって、このものは、

30

(4 - ウンデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - デシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - ドデシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル；

(4 - オクチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；

(4 - ヘプチルオキシ - フェニル) - カルバミン酸フェニルエステル；および

(4 - デシルオキシ - フェニル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル、

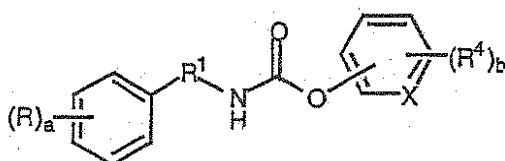
からなる群から選ばれる要素である、第3の態様の第1の実施態様に記載の式VIの化合物を提供する。

【0022】

40

本発明の第4の態様の様々な実施態様によれば、式VIII：

【化14】



(VIII)

[ 式中、

a は、1 であり；

R は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルコキシであり；

50

$R^1$  は、 $C_1 \sim 3$  の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり；

$R^4$  は、フェニル、 $C_1 \sim 3$  アルコキシまたはハロであり；

X は、CH または窒素であり；そして、

b は、2 である]

の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0023】

本発明の第4の態様の別の実施態様によれば、X はCH であって、このものは、

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 4 - フルオロ - フェニルエステル；

ピリジン - 3 - カルバルデヒド，O - [(4 - ブトキシ - ベンジル)アミノ]カルボニル]  
オキシム；

10

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸フェニルエステル；

[1 - (4 - ブトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエ  
ステル；

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 2，4 - ジフルオロ - フェニルエステル；

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 4 - メトキシ - フェニルエステル；

[1 - (4 - ブトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 4 - フルオロ - フェニルエ  
ステル；

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 2 - フルオロ - フェニルエステル；および

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 3 - クロロ - フェニルエステル、

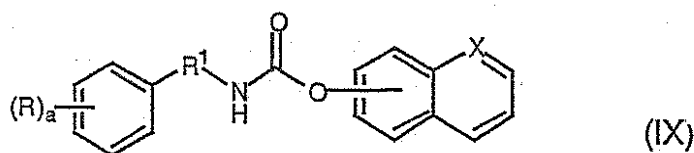
からなる群から選ばれる要素である、第4の態様の第1の実施態様に記載の式 V I I I の  
化合物を提供する。

20

【0024】

本発明の第5の態様の様々な実施態様によれば、式 I X：

【化15】



[ 式中、

30

a は、1 であり；

R は、 $C_1 \sim 12$  アルコキシであり；

$R^1$  は、 $C_1 \sim 3$  の分枝または直鎖の脂肪族炭化水素であり；そして、

X は、CH または窒素である]

の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0025】

本発明の第5の態様の別の実施態様によれば、X はCH であって、このものは、

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸キノリン - 6 - イルエステル；

(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸ナフタレン - 2 - イルエステル；

[1 - (4 - ブトキシ - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸キノリン - 6 - イルエステ  
ル；および

40

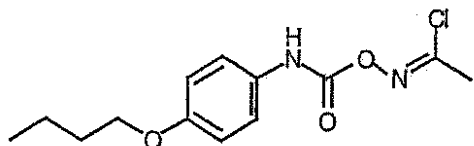
(4 - ブトキシ - ベンジル) - カルバミン酸ナフタレン - 1 - イルエステル

からなる群から選ばれる要素である、第5の態様の第1の実施態様に記載の式 I X の化  
合物を提供する。

【0026】

本発明の第6の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式 I の化合物または構造：

## 【化 16】



を有する化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

## 【0027】

本発明の第7の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することによって病気または障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。 10

## 【0028】

本発明の第8の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における神経因性疼痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

## 【0029】

本発明の第9の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における急性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

## 【0030】

本発明の第10の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における慢性痛を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。 20

## 【0031】

本発明の第11の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における嘔吐を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

## 【0032】

本発明の第12の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における不安症を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。 30

## 【0033】

本発明の第13の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における摂食行動を改変する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

## 【0034】

本発明の第14の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における運動障害を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

## 【0035】

本発明の第15の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における緑内障を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。 40

## 【0036】

本発明の第16の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における脳損傷を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

## 【0037】

本発明の第17の態様の様々な実施態様によれば、哺乳動物における循環器病を処置する方法であって、該哺乳動物に治療学的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む 50

、該方法を提供する。

【 0 0 3 8 】

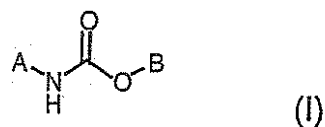
本発明の第 1 8 の態様の様々な実施態様によれば、脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害を必要とする病気または障害を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量の式 I の化合物、および医薬的に許容し得る担体、アジュバントまたは希釈物を含有する、該医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 9 】

( 発明の詳細な記載 )

本発明は、新規な式 I :

【 化 1 7 】



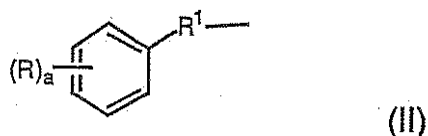
10

の化合物群、並びにその医薬的に許容し得る塩および溶媒和物を提供する。

上記式中、

A は、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、またはカルバゾリルであるか、あるいは式 I I :

【 化 1 8 】



20

[ 式中、

a は、1 または 2 であり；

R は、場合によりフェニル、ピリジルもしくはモルホリニルで置換された  $C_{1-16}$  アルコキシ；場合により  $C_{1-4}$  アルキルで置換されたフェニル；フェノキシ；フェニル -  $C_{1-4}$  アルキルオキシ - ；ピリジリオキシ；ピリジル -  $C_{1-4}$  アルキルオキシ - ； - N(H) - C(O) -  $C_{1-16}$  アルキル；または - C(O) - N(H) -  $C_{1-16}$  アルキルで

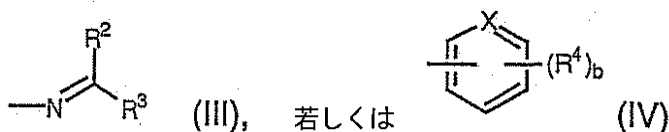
30

あり；  
 $R^1$  は、結合、または  $C_{1-3}$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素である ]

によって示され、そして、

B は、 $C_{1-4}$  アルキル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フルオレニル、カルバゾリル、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル（各々は場合により、 $C_{1-4}$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロおよび  $(C_{1-3}$  アルキル) $_{0-2}$  アミノ - からなる群から選ばれる、1 つ以上の同じかまたは異なる置換基で置換される）であるか、あるいは式 I I I または式 I V :

【 化 1 9 】



40

[ 式中、

$R^2$  は、水素またはメチルであり；

$R^3$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、ピリジル、または場合によりハロ、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよびニトロからなる群から選ばれる 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基で置換されたフェニルであり；

50

X は、C H または窒素であり；

$R^4$  は、 $C_1 - 4$  の分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素、 $C_1 - 4$  アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ニトロまたはアミノであり；そして、

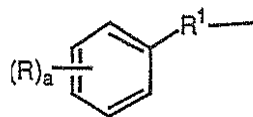
b は、0 ~ 3 である]

によって示される。

【0040】

A は、式 I I :

【化20】



(II)

10

[ 式中、

a は、1 であり；

R は、 $C_1 - 12$  アルコキシ；フェノキシ；ピリジルオキシ；または、場合により  $C_1 - 6$  アルキルで置換されたアミドであり；そして、

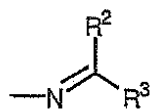
$R^1$  は、結合である]

によって示されることが好ましい。

【0041】

B が、式 I I I :

【化21】



(III)

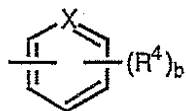
によって示される場合には、 $R^2$  は、水素またはメチルであることが好ましく；そして、

$R^3$  は、メチル、または場合により1つ以上のハロ、ハロアルキルもしくはニトロで置換されたフェニルであることが好ましい。

【0042】

B が、式 I V :

【化22】



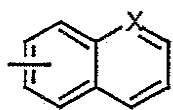
(IV)

によって示される場合には、X は、C H であることが好ましく； $R^4$  は、ハロであることが好ましく；そして、b は、1 である。しかしながら、X が窒素である場合には、b は 0 であることが好ましい。

【0043】

B が式 V :

【化23】



(V)

によって示される場合には、X は、窒素であることが好ましい。

【0044】

本明細書中に記載の本発明の記載は、化学結合の規則および原理と一致させるべきである。例えば、分子が場合により置換されており、そして該置換が置換される分子からの水

50

素原子の除去を必要とする場合には、該分子に関する記載は、該水素原子を持つかまたは持たない分子を含むと読むべきである。別の例として、変量がある分子または原子であると定義されており、そしてこのものが更に 0 またはいくつかの整数の値を有すると定義されている場合には、該分子と結合する結合は、該変量が 0 に等しい事象では適当に排除されるべきである。

【0045】

別の実施態様または態様から従属する実施態様または態様は、それが従属する実施態様または態様から異なる値および条件を有する変量のみを記載するであろう。例えば、従属態様が「フェニルまたはピリジル」（ここで、該フェニルおよびピリジルは、「場合により置換される」ものとして従属実施態様において記載される）である変量を記載する場合には、該従属実施態様のフェニルおよびピリジルはまた場合により置換される。

10

【0046】

特に特定の記載を具体的に記載しない限り、本発明は、いずれかのおよび全ての可能な立体異性体、幾何異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、アノマーおよび光学異性体を含み得ると理解されるべきである。より具体的には、式 (I) の化合物のオキシム部分（すなわち、 $N=C$ ）と結合する基は、トランスoid (transoid) またはシソイド (cisoid) 立体配置を仮定し得る。

【0047】

本明細書中で使用する「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードを含む。

20

【0048】

本明細書中で使用する「アルキル」または「アルキレン」とは、直鎖または分枝の立体配置を含む。

【0049】

本発明の化合物は、医薬的に許容し得る塩の形態で存在し得る。該塩は、無機酸（例えば、塩酸および硫酸）、および有機酸（例えば、酢酸、クエン酸、メタンシルホン酸、トルエンシルホン酸、酒石酸およびリンゴ酸）との付加塩を含む。更に、本発明の化合物が酸性基を含む場合には、該酸性基はアルカリ金属塩（例えば、カリウム塩およびナトリウム塩）；アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩およびカルシウム塩）；および、有機塩基との塩（例えば、トリエチルアンモニウム塩およびアルギニン塩）、の形態で存在し得る。本発明の化合物は、水和または非水和であり得る。

30

【0050】

本発明の化合物は、経口剤形（例えば、錠剤、カプセル剤（このものの各々は、徐放性またはタイムリリースの剤形を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤および乳剤）で投与することができる。本発明の化合物はまた、医薬分野における当業者にとってよく知られる全ての剤形を用いて、静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内で投与することもできる。該化合物は単独で投与することができるが、しかし、通常は、投与の選択経路および標準的な薬務に基づいて選ばれる医薬的な担体と一緒に投与される。本発明の化合物はまた、適当な鼻腔内ビヒクルの局所使用による鼻腔内形態で、または経皮パッチを用いる経皮経路によって、投与することもできる。本発明の化合物を経皮投与する場合には、該投与は、投与計画の間連続的である。

40

【0051】

本発明の化合物の該用量および投与計画、並びにスケジュールは、各々の場合で健全な専門的判断を用いて、およびレシipientの年齢、体重および状況、投与の経路、並びに疾患状態の性質および大きさを考慮して、注意深く調節されなければならない。優良臨床試験基準 (good clinical practice) によれば、本発明の化合物を、いずれの有害なまたは厄介な副作用を与えずに有効な有利効果を与えるであろう濃度レベルで投与することが好ましい。

【0052】

本発明の化合物は、以下に提示する記載に従って製造することができる。特に断らな

50

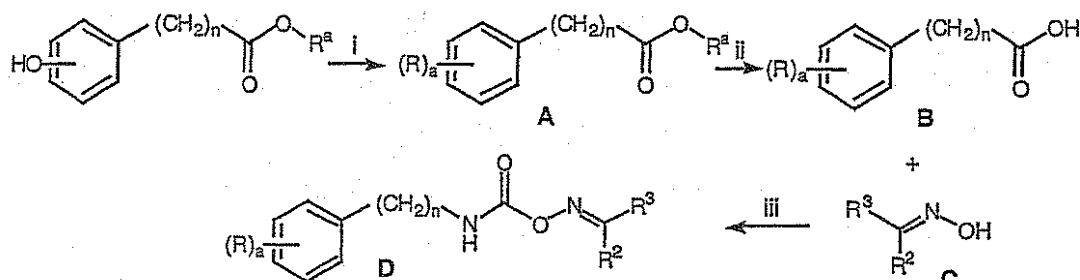
れば、以下の反応式中に提示する変量は、式 (I) の化合物の記載に従って定義される。

【0053】

(実験)

【化24】

### 反応式 1 :



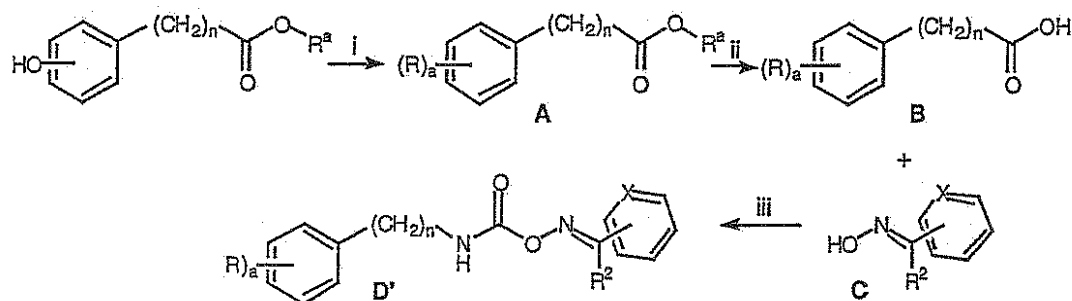
10

反応式 1 の反応条件 : ( i ) R - ハライド、NaH、DMF、室温 ; ( ii ) NaOH、EtOH、室温 ; ( iii ) ( a )  $N_3P(O)(OPh)_2$ 、 $Et_3N$ 、トルエン、105 ; ( b ) 80 でオキシム C の添加 ; n は 0 ~ 3 であり ; そして、R、 $R^2$ 、 $R^3$  および B は上で定義する通りである。

【化25】

20

### 反応式 1 A :

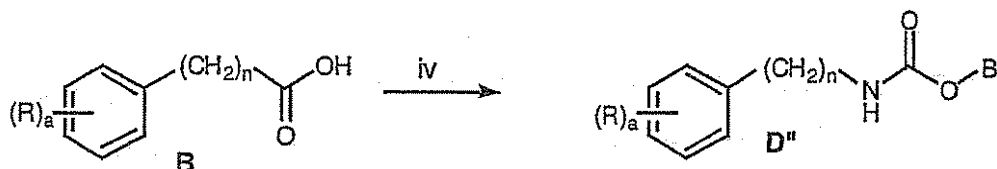


30

反応式 1 A の反応条件 : ( i ) R - ハライド、NaH、DMF、室温 ; ( ii ) NaOH、EtOH、室温 ; ( iii ) ( a )  $N_3P(O)(OPh)_2$ 、 $Et_3N$ 、トルエン、室温、その後 90 分間還流 ; ( b ) 室温でオキシム C の添加、1 時間攪拌、85 まで加熱 ; n は 0 ~ 3 であり ; そして、R および  $R^2$  は上で定義する通りである。

【化26】

### 反応式 1 B :



40

反応式 1 B の反応条件 : ( iv )  $N_3P(O)(OPh)_2$ 、 $Et_3N$ 、トルエン、105 ; ( b ) 80 で B - OH ; n は 0 ~ 3 であり ; そして、B は上で定義する通りである。

【0054】

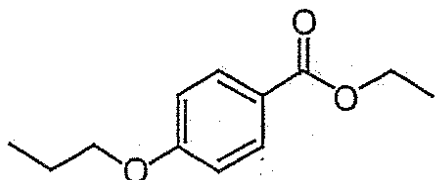
以下の中間体 1 ~ 39 は、反応式 1、1 A および 1 B に従って実施例 1 ~ 124 を製造するのに使用することができる。

【0055】

50

## 中間体 1

## 【化 2 7】



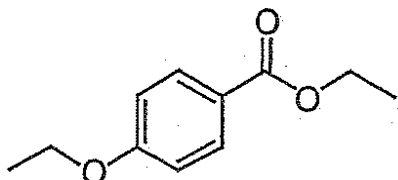
## 4 - プロポキシ - 安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

4 - ヒドロキシ安息香酸エチル（2.0 g、12 mmol）およびブロモプロパン（4.0 g、32.8 mmol）の DMF（50 mL）溶液に、NaH（鉱油中 60%、0.80 g、20.8 mmol）を加えた、得られた懸濁液を室温で 1.0 時間撹拌した。該混合物を酢酸エチル（EtOAc）（300 mL）を用いて希釈し、水洗し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>：EtOAc / ヘキサン）によって精製した。黄色油状物の本化合物（2.26 g、10.9 mmol、91% 収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>） 7.89（d, 2H, J = 8.7 Hz），7.00（d, 2H, J = 9.0 Hz），4.24（q, 2H, J = 6.9 Hz），3.98（t, 2H, J = 6.6 Hz），1.72（m, 2H），1.29（t, 3H, J = 6.6 Hz），0.97（t, 3H, J = 7.2 Hz）；元素分析（C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>・0.47 C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> として計算）計算値：C, 71.54；H, 9.14；N, 0.00。実測値：C, 71.57；H, 8.78, N, 0.00；質量分析：209.04（MH<sup>+</sup>）。

## 【0056】

## 中間体 2

## 【化 2 8】



30

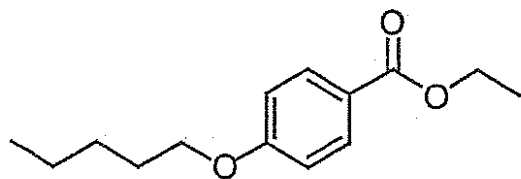
## 4 - エトキシ - 安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

上記実施例に記載する通り製造する。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>） 7.89（d, 2H, J = 9.0 Hz），7.00（d, 2H, J = 9.0 Hz），4.24（q, 2H, J = 6.9 Hz），4.08（q, 2H, J = 6.9 Hz），1.31（m, 6H）；元素分析（C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>・0.47 C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> として計算）計算値：C, 70.71；H, 8.83；N, 0.00。実測値：C, 71.10；H, 8.43, N, 0.00；質量分析：194.93（MH<sup>+</sup>）。

## 【0057】

## 中間体 3

## 【化 2 9】



40

## 4 - ペンチルオキシ安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

上記実施例に記載する通り製造する。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>） 7.89（d, 2H, J = 8.7 Hz），7.00（d, 2H, J = 9.0 Hz），4.24（q, 2H, J = 6.9 Hz），4.01（t, 2H, J = 6.6 Hz），1.72（m, 2H），1.29（m, 7H, J = 6.6 Hz），0.97（t, 3H, J = 7.2 Hz）；元素分析（C<sub>1</sub>

50

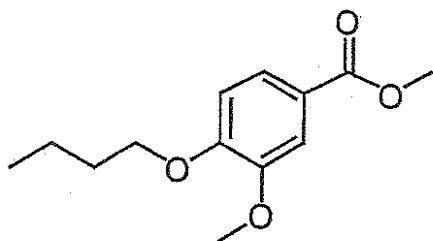


$4 \text{ H}_{20} \text{ O}_3 \cdot 0.37 \text{ C}_6 \text{ H}_{14}$  として計算) 計算値: C, 72.63; H, 9.46; N, 0.00。実測値: C, 72.69; H, 9.12; N, 0.00; 質量分析: 237.11 (MH<sup>+</sup>)。

【0058】

中間体 4

【化30】



10

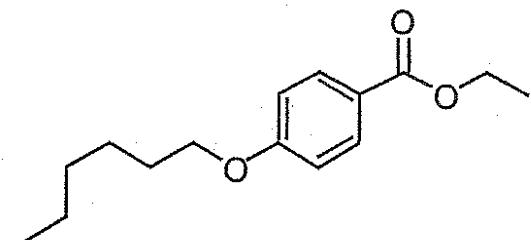
4 - ブトキシ - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル: (反応式1、化合物 A)

上記実施例に記載する通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.57 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.02 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 質量分析: 239.21 (MH<sup>+</sup>)。

【0059】

中間体 5

【化31】



20

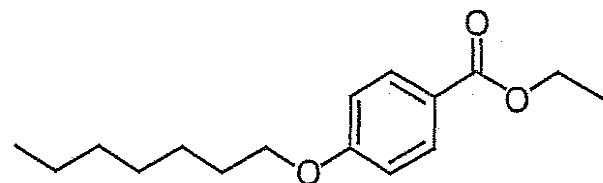
4 - ヘキシルオキシ - 安息香酸エチルエステル: (反応式 1、化合物 A)

上記実施例に記載する通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 9H), 0.89 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析: 251 (MH<sup>+</sup>)。

【0060】

中間体 6

【化32】



40

4 - ヘプチルオキシ - 安息香酸エチルエステル: (反応式 1、化合物 A)

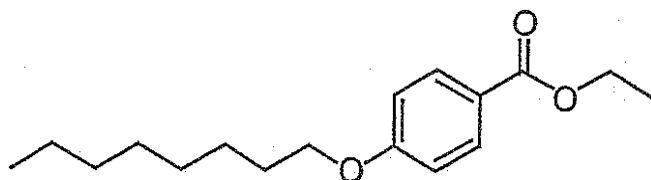
上記実施例に記載する通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 11H), 0.85 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 質量分析: 265 (MH<sup>+</sup>)。

【0061】

中間体 7

50

## 【化 3 3】

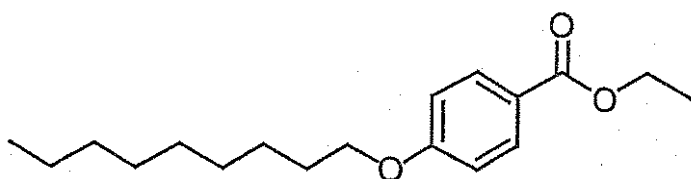
4 - オクチルオキシ - 安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

上記実施例に記載する通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.26 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 13H), 0.84 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 質量分析: 279.36 (MH $^+$ )。 10

## 【0062】

中間体 8

## 【化 3 4】



20

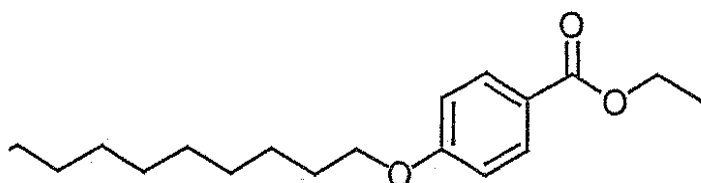
4 - ノニルオキシ - 安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

上記実施例に記載する通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.26 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 15H), 0.84 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 質量分析: 293.32 (MH $^+$ )。 20

## 【0063】

中間体 9

## 【化 3 5】



30

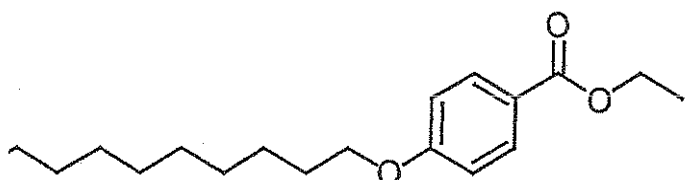
4 - デシルオキシ - 安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

上記実施例に記載する通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.26 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 17H), 0.83 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 質量分析: 307.27 (MH $^+$ )。 40

## 【0064】

中間体 10

## 【化 3 6】



50

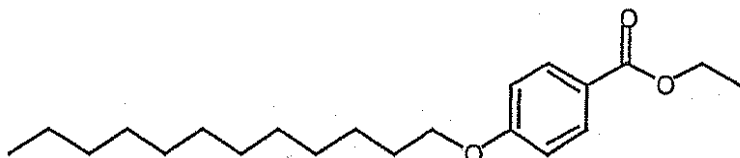
4 - ウンデシルオキシ - 安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.26 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 19H), 0.83 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 質量分析: 321.28 (M $^+$ ).

【0065】

中間体 1 1

【化37】



10

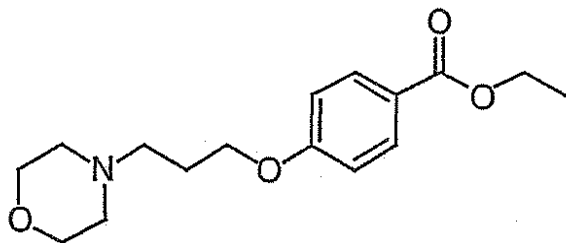
#### 4 - ドデシルオキシ - 安息香酸エチルエステル: (反応式 1、化合物 A)

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.26 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 21H), 0.83 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz); 質量分析: 335.29 (M $^+$ ).

【0066】

中間体 1 2

【化38】



20

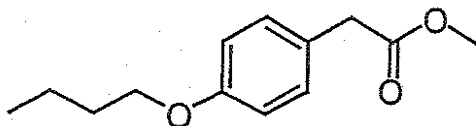
#### 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 安息香酸エチルエステル: (反応式 1、化合物 A)

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.26 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 4.08 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.56 (t, 4H,  $J = 4.5$  Hz), 2.36 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.29 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz); 質量分析: 294.32 (M $^+$ ).

【0067】

中間体 1 3

【化39】



40

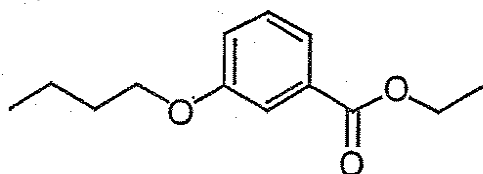
#### (4 - ブトキシ - フェニル) - 酢酸メチルエステル: (反応式 1、化合物 A)

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.16 (dd, 2H,  $J = 6.6, 1.8$  Hz), 6.85 (dd, 2H,  $J = 6.6, 1.8$  Hz), 3.93 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 3.59および3.58 (5H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.67 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

【0068】

中間体 1 4

## 【化 4 0】



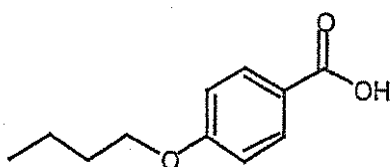
## 3 - ブトキシ - 安息香酸エチルエステル：（反応式 1、化合物 A）

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.53 (dd, 1H,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.42 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 4.31 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.32 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.93 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz); 質量分析: 223.24 (MH $^+$ )。 10

## 【0069】

中間体 15

## 【化 4 1】



20

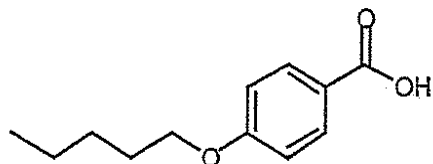
## 4 - ブトキシ - 安息香酸：（反応式 1、化合物 B）

4 - ブトキシ安息香酸エチル (2.0 g、9.6 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、NaOH (10 N、6 mL、60 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) を用いて希釈し、HCl (6 N) を用いて pH を約 1.0 にまで酸性とした。該沈降物をろ紙によってろ取し、 $\text{H}_2\text{O}$  およびヘキサンを用いて洗浄した。白色固体の本化合物 (1.63 g、9.1 mmol、収率 94%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.59 (br. s, 1H), 7.88 (d, 2H,  $J = 9.5$  Hz), 6.97 (d, 2H,  $J = 9.5$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO): 166.9, 162.2, 131.2, 122.7, 114.0, 67.3, 30.5, 18.6 および 13.5; 質量分析: 195.17 (MH $^+$ )。 30

## 【0070】

中間体 16

## 【化 4 2】



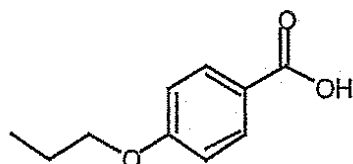
## 4 - ペンチルオキシ - 安息香酸：（反応式 1、化合物 B）

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.59 (br, s, 1H), 7.88 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 6.97 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.69 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.89 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz); 質量分析: 209.23 (MH $^+$ )。 40

## 【0071】

中間体 17

## 【化 4 3】



50

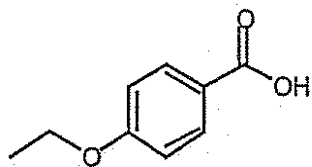
4 - プロポキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.6 (br, s, 1 H), 7.88 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 6.97 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.72 (m, 2H), 0.97 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz); 質量分析: 181.18 (MH $^+$ )。

【0072】

中間体 18

【化44】



10

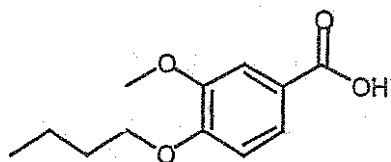
4 - エトキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.59 (br. s, 1H), 7.88 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 6.97 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 4.08 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.33 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz); 質量分析: 167.13 (MH $^+$ )。

【0073】

中間体 19

【化45】



20

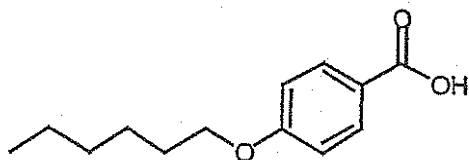
4 - ブトキシ - 3 - メトキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.6 (br, s, 1H), 7.54 (dd, 1H,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.43 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 7.06 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 4.02 (q, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.80 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz)。

【0074】

中間体 20

【化46】



30

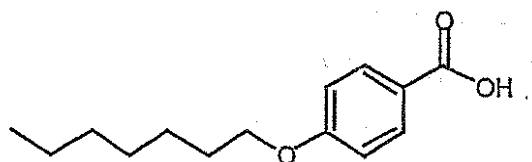
4 - ヘキシルオキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.59 (s, 1 H), 7.89 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 0.89 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 質量分析: 223 (MH $^+$ )。

【0075】

中間体 21

【化47】



40

4 - ヘプチルオキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

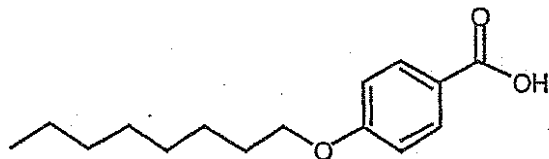
50

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.59 (s, 1H), 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 8H), 0.85 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 質量分析: 237.16 ( $\text{MH}^+$ )。

【0076】

中間体 2 2

【化 4 8】



10

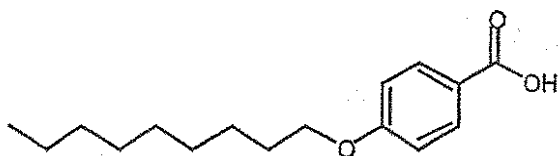
#### 4 - オクチルオキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 10H), 0.84 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 質量分析: 251.11 ( $\text{MH}^+$ )。

【0077】

中間体 2 3

【化 4 9】



20

#### 4 - ノニルオキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

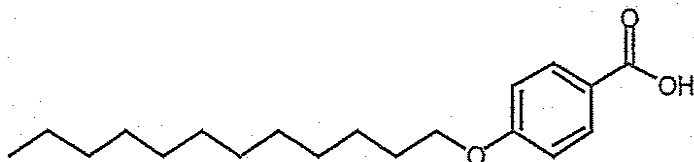
上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.58 (s, 1H), 7.89 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 12H), 0.84 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz)。

30

【0078】

中間体 2 4

【化 5 0】



#### 4 - ドデシルオキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

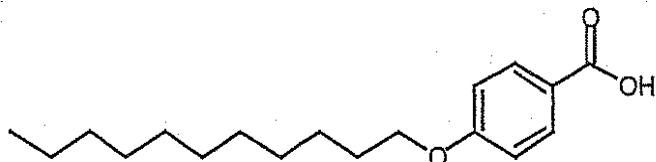
上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.6 (s, 1H), 7.86 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 18H), 0.84 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz)。

40

【0079】

中間体 2 5

【化 5 1】



50

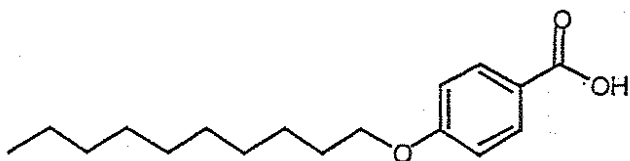
#### 4 - ウンデシルオキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.6 (s, 1H), 7.86 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 16H), 0.84 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 0 8 0 】

中間体 2 6

【 化 5 2 】



10

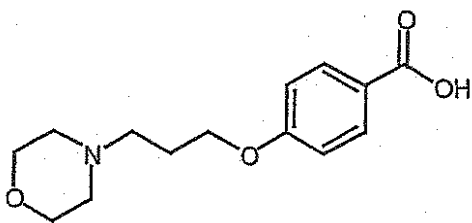
#### 4 - デシルオキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.6 (s, 1H), 7.86 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.29 (m, 14H), 0.84 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 0 8 1 】

中間体 2 7

【 化 5 3 】



20

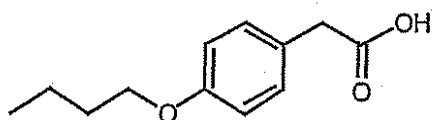
#### 4 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ ) - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.78 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 6.79 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 4.08 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.56 (t, 4H,  $J = 4.5$  Hz), 2.36 (m, 6H), 1.85 (m, 2H)。

【 0 0 8 2 】

中間体 2 8

【 化 5 4 】



30

#### ( 4 - ブトキシ - フェニル ) - 酢酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

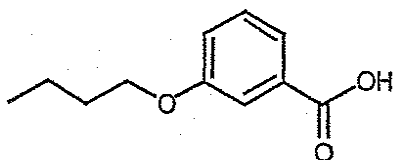
上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.21 (br. s, 1H), 7.16 (d, 2H,  $J = 6.6, 1.8$  Hz), 6.85 (dd, 2H,  $J = 6.6, 1.8$  Hz), 3.93 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 3.46 (s, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 0 8 3 】

中間体 2 9

40

## 【化 5 5】



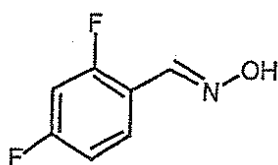
## 3 - ブトキシ - 安息香酸 : ( 反応式 1、化合物 B )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.53 (dd, 1H,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.42 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 4.01 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.93 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz)。 10

## 【 0 0 8 4 】

中間体 3 0

## 【化 5 6】



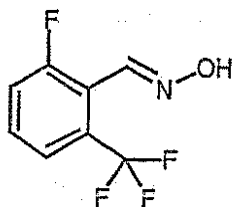
## 2 , 4 - ジフルオロ - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C ) 20

2 , 4 - ジフルオロベンズアルデヒド ( 0 . 8 0 g、5 . 6 m m o l ) およびヒドロキシアミン H C l 塩 ( 0 . 4 3 g、6 . 2 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 混合物に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 8 5 g、6 . 2 m m o l ) を加えた。得られた混合物を r t で 2 4 時間攪拌した。該混合物を M e O H ( 2 0 m L ) を用いて希釈した。該沈降物をろ過し、そして M e O H を用いて洗浄した。ろ液からの生成物を、再結晶 ( E t O A c / ヘキサン ) によって精製した。白色固体の本化合物 ( 0 . 8 4 g、5 . 3 m m o l、9 4 % 収率 ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.98 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (m, 1H); 分析用 H P L C 1 . 0 3 分 ( 9 5 % ); 質量分析; 158.06 ( M H + )

## 【 0 0 8 5 】 30

中間体 3 1

## 【化 5 7】



## 2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C ) 40

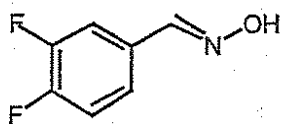
上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 11.96 (br. s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.65 (m, 3H); 分析用 H P L C 1 . 2 0 分 ( 9 6 % ); 質量分析; 2 0 8 . 1 4 ( M H + )。

## 【 0 0 8 6 】

中間体 3 2



## 【化 5 8】

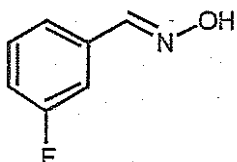
3, 4 - ジフルオロ - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 0 0 分 ( 9 2 % ) ; 質量分析 ; 1 5 8 ( M H + ) 。

## 【 0 0 8 7 】

中間体 3 3

## 【化 5 9】

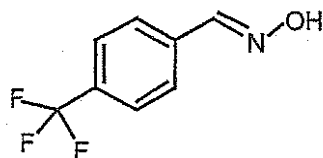
3 - フルオロ - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 0 . 9 0 分 ( 9 2 % ) ; 質量分析 ; 1 3 8 ( M H - ) 。

## 【 0 0 8 8 】

中間体 3 4

## 【化 6 0】

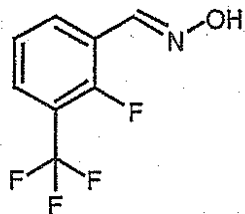
4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 3 1 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析 ; 1 8 8 . 0 1 ( M H + ) 。

## 【 0 0 8 9 】

中間体 3 5

## 【化 6 1】

2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 4 1 分 ( 9 0 % ) ; 質量分析 ; 2 0 6 . 0 0 ( M H - ) 。

## 【 0 0 9 0 】

中間体 3 6

10

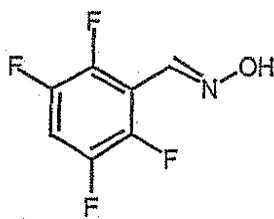
20

30

40

50

## 【化 6 2】



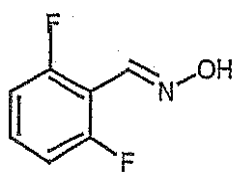
2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 0 . 8 3 分 ( 9 6 % ) ; 質量分析 10  
; 1 9 1 . 9 8 ( M H - )。

## 【 0 0 9 1 】

中間体 3 7

## 【化 6 3】



20

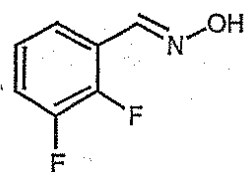
2, 6 - ジフルオロ - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 0 . 8 6 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析  
; 1 5 8 . 0 5 ( M H + )。

## 【 0 0 9 2 】

中間体 3 8

## 【化 6 4】



30

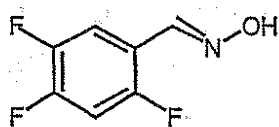
2, 3 - ジフルオロ - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 0 . 8 3 分 ( 9 0 % ) ; 質量分析  
; 1 5 6 . 0 4 ( M H - )。

## 【 0 0 9 3 】

中間体 3 9

## 【化 6 5】



40

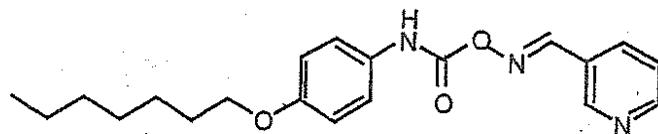
2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンズアルデヒドオキシム : ( 反応式 1、化合物 C )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 0 . 8 9 分 ( 9 1 % ) ; 質量分析  
; 1 7 4 . 0 0 ( M H - )。

## 【 0 0 9 4 】

実施例 1

## 【化 6 6】



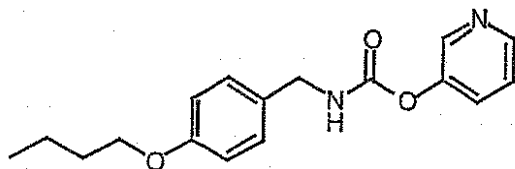
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [[4 - (ヘプチルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

4 - ヘプチルオキシ安息香酸 (0.20 g、0.85 mmol) および Et<sub>3</sub>N (0.18 g、1.8 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (0.322 g、1.2 mmol) を加えた。得られた混合物を r. t. で 10 分間、次いで N<sub>2</sub> 下、105 ° で 60 分間撹拌した。該混合物を r. t. まで冷却し、3 - ピリジンアルドキシム (0.20 g、1.7 mmol) を加えた。該反応混合物を r. t. で 10 分間、次いで 80 ° で 1 時間撹拌した。該生成物 (遊離塩基) を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>) (EtOAc / ヘキサン) によって精製して、次いで TFA の THF 溶液 (5.0 mg/mL、17.8 mL、0.78 mmol) 中に溶解した。溶媒を除去することにより、淡黄色固体の本化合物 (TFA 塩) (0.244 g、0.52 mmol、61% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.72 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.32 (m, 8H), 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.98 C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>H<sub>1</sub> とし 10  
て計算) 計算値: C, 56.44; H, 5.60; N, 8.99。実測値: C, 56.41; H, 5.64, N, 8.94; 質量分析: 356.28 (MH<sup>+</sup>)。 20

## 【0095】

## 実施例 2

## 【化 6 7】



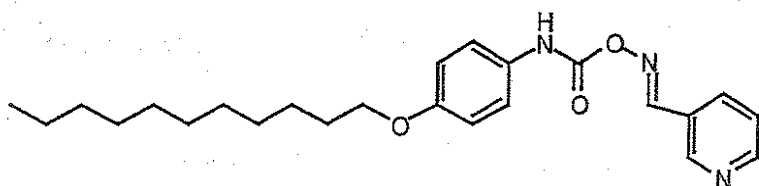
(4 - ブトキシフェニル)メチルカルバミン酸、3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [[4 - (ブトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.24 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 6.0), 3.92 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.70 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1.55 C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>H<sub>1</sub> とし 30  
て計算) 計算値: C, 50.64; H, 4.56; N, 5.88。実測値: C, 50.49; H, 4.58, N, 5.73; 質量分析: 301.17 (MH<sup>+</sup>)。 40

## 【0096】

## 実施例 3

## 【化 6 8】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド、O - [[4 - (ウンデシルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

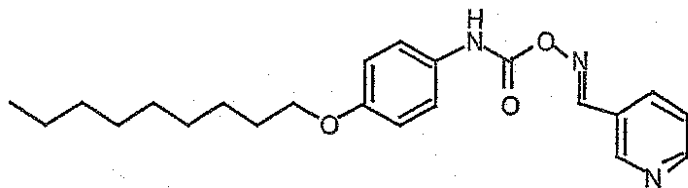
上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.72 (s, 1H), 8.99 (s, 1H) 50

, 8.72 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.32 (m, 16H), 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 質量分析: 412.33 (MH<sup>+</sup>).

【0097】

実施例 4

【化69】



10

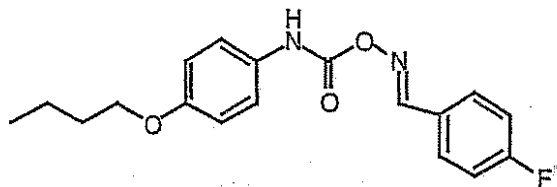
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[4 - (ノニルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.72 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.32 (m, 12H), 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 質量分析: 384.89 (MH<sup>+</sup>).

【0098】

実施例 5

【化70】



20

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

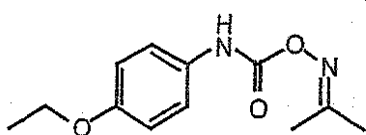
上記実施例に記載の通り、遊離の形態で製造する。トリフルオロ酢酸は使用しなかった。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として計算) 計算値: C, 65.44; H, 5.79; N, 8.48. 実測値: C, 65.48; H, 5.88, N, 8.46; 質量分析: 331.14 (MH<sup>+</sup>).

30

【0099】

実施例 6

【化71】



40

2 - プロパノン, O - [[(4 - エトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

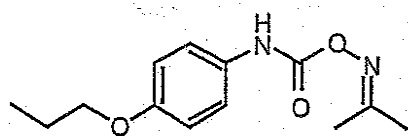
上記実施例に記載の通り製造する。本化合物は、プレパラティブ HPLC (YMC 30 × 100 mm (5 μM をパックする)、移動相 A として 10% MeOH / 90% 水 / 0.1% TFA、移動相 B として 90% MeOH / 10% 水 / 0.1% TFA を使用) によって精製した。分析用 HPLC 1.10 分 (95%)。質量分析: 237 (MH<sup>+</sup>).

【0100】

50

## 実施例 7

## 【化 7 2】



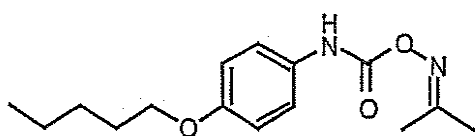
2 - プロパノン , O - [[ ( 4 - プロポキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1、化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.36 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.85 (dd, 2H, J = 6.9, 2.1 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.97 (s, 6H), 1.72 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 分析用 HPLC 1.27 分 (95%); 質量分析: 251.24 (MH $^+$ )。 10

## 【0101】

## 実施例 8

## 【化 7 3】



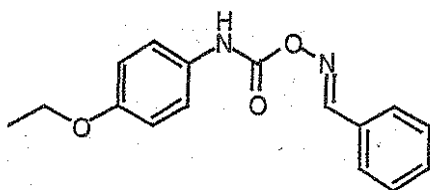
2 - プロパノン , O - [[ ( 4 - ペンチルオキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1、化合物 D )

上記の実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.67 分 (95%); 質量分析: 279.18 (MH $^+$ )。 20

## 【0102】

## 実施例 9

## 【化 7 4】



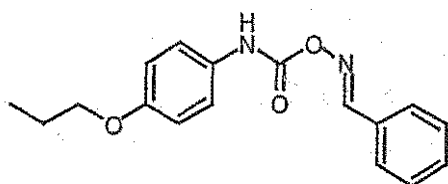
ベンズアルデヒド , O - [[ ( 4 - エトキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1、化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.41 分 (85%); 質量分析: 285.21 (MH $^+$ )。 30

## 【0103】

## 実施例 10

## 【化 7 5】



ベンズアルデヒド , O - [[ ( 4 - プロポキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1、化合物 D )

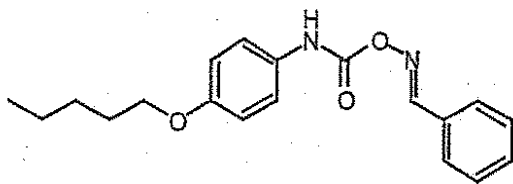
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.64 分 (85%); 質量分析 50

: 299.15 (MH<sup>+</sup>).

【0104】

実施例 11

【化76】



10

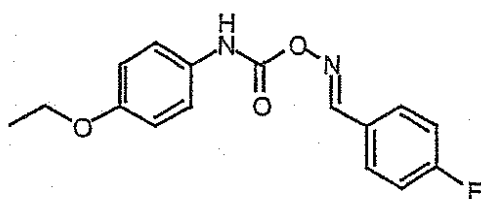
ベンズアルデヒド、O-[[[(4-ペンチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.85分(95%);質量分析:327.20(MH<sup>+</sup>).

【0105】

実施例 12

【化77】



20

4-フルオロベンズアルデヒド、O-[[[(4-エトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

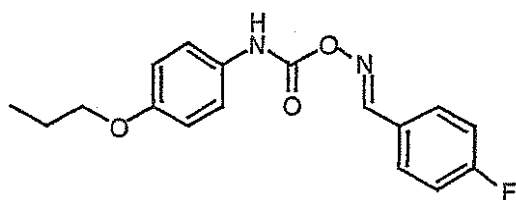
上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 6.90 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 3.92 (q, 2H, J = 6.5 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz);分析用HPLC 1.46分(95%);質量分析:303(MH<sup>+</sup>).

【0106】

30

実施例 13

【化78】



4-フルオロベンズアルデヒド、O-[[[(4-プロポキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1、化合物D)

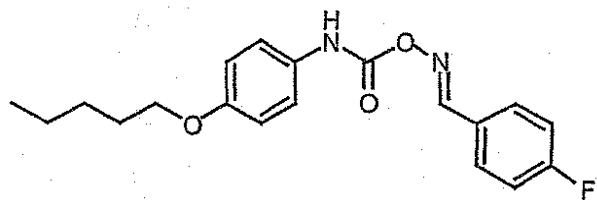
上記の実施例に記載の通り製造する。分析用HPLC 1.67分(94%);質量分析:317(MH<sup>+</sup>).

【0107】

40

実施例 14

## 【化 7 9】



4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ ( 4 - ペンチルオキシフェニル ) アミノ ] カルボニル]オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

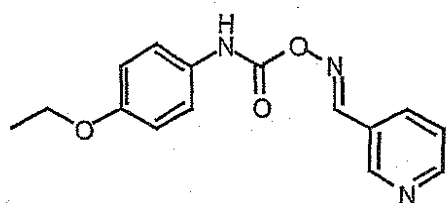
10

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 7 6 分 ( 9 7 % ) ; 質量分析 : 3 4 5 . 2 4 ( M H + ) 。

## 【 0 1 0 8 】

実施例 1 5

## 【化 8 0】



20

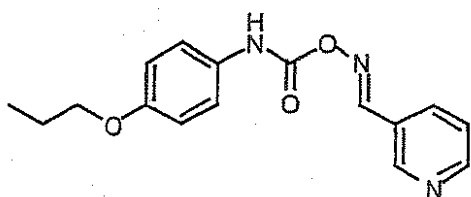
3 - ピリジンカルボキシアレヒド , O - [[ ( 4 - エトキシフェニル ) アミノ ] カルボニル]オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 0 . 9 9 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析 : 2 8 6 . 2 4 ( M H + ) 。

## 【 0 1 0 9 】

実施例 1 6

## 【化 8 1】



30

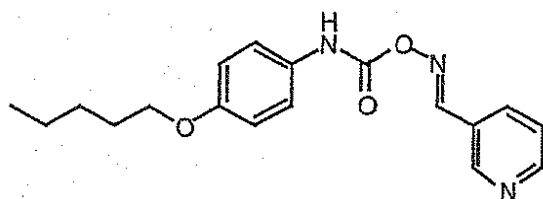
3 - ピリジンカルボキシアレヒド , O - [[ ( 4 - プロポキシフェニル ) アミノ ] カルボニル]オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 2 8 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析 : 3 0 0 . 1 5 ( M H + ) 。

## 【 0 1 1 0 】

実施例 1 7

## 【化 8 2】



40

3 - ピリジンカルボキシアレヒド , O - [[ ( 4 - ペンチルオキシフェニル ) アミノ ] カルボニル]オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

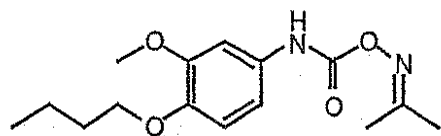
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 5 0 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析 50

: 328.27 (MH<sup>+</sup>).

【0111】

実施例 18

【化 8 3】



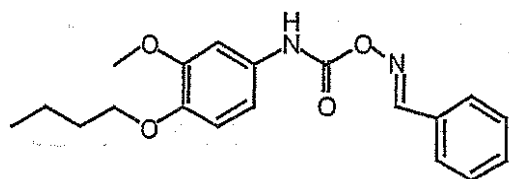
2 - プロパノン, O - [[(4 - ブトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D) 10

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.35 分 (98%) ; 質量分析 : 295.27 (MH<sup>+</sup>).

【0112】

実施例 19

【化 8 4】



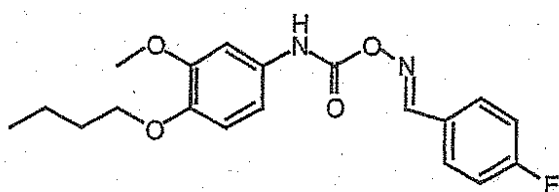
ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ブトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.59 分 (99%) ; 質量分析 : 343 (MH<sup>+</sup>).

【0113】

実施例 20

【化 8 5】



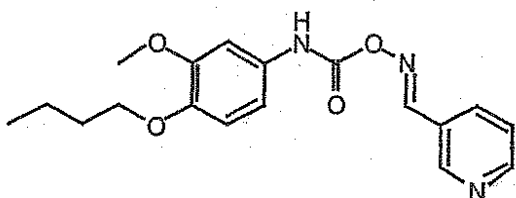
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ブトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.61 分 (95%) ; 質量分析 : 361.24 (MH<sup>+</sup>).

【0114】

実施例 21

【化 8 6】



3 - ピリジンカルボキシャルデヒド, O - [[(4 - ブトキシ - 3 - メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

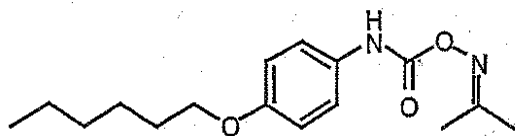


上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.27 分 (99%) ; 質量分析 : 344.30 (MH+)。

【0115】

実施例 22

【化 87】



10

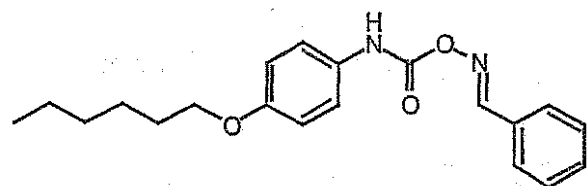
2 - プロパノン , O - [[[(4 - ヘキシロキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.70 分 (94%) ; 質量分析 : 293 (MH+)。

【0116】

実施例 23

【化 88】



20

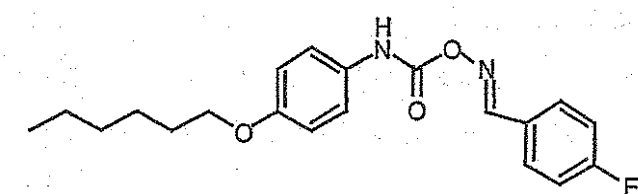
ベンズアルデヒド , O - [[[(4 - ヘキシロキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.84 分 (99%) ; 質量分析 : 341.26 (MH+)。

【0117】

実施例 24

【化 89】



30

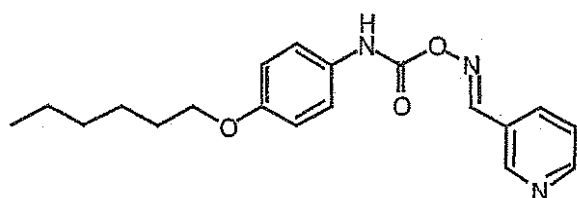
4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[[(4 - ヘキシロキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.86 分 (99%) ; 質量分析 : 359.22 (MH+)。

【0118】

実施例 25

【化 90】



40

3 - ピリジンカルボキシアレヒド , O - [[[(4 - ヘキシロキシフェニル)アミノ]カル

50

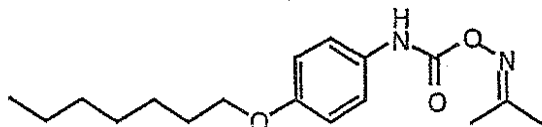
ボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.64 分 (90%) ; 質量分析 : 342.30 (MH+)。

【0119】

## 実施例 26

【化 9 1】



10

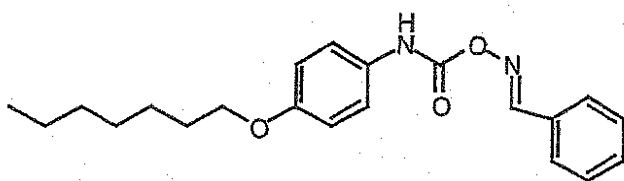
2 - プロパノン, O - [[(4 - ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.98 分 (91%) ; 質量分析 : 307.19 (MH+)。

【0120】

## 実施例 27

【化 9 2】



20

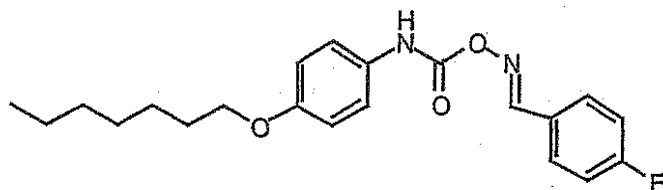
ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.11 分 (93%) ; 質量分析 : 355.18 (MH+)。

【0121】

## 実施例 28

【化 9 3】



30

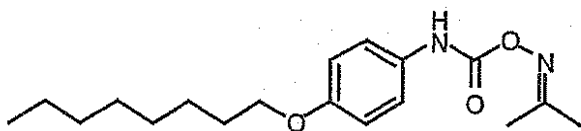
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ヘプチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.10 分 (90%) ; 質量分析 : 373.11 (MH+)。

【0122】

## 実施例 29

【化 9 4】

2 - プロパノン, O - [[(4 - オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

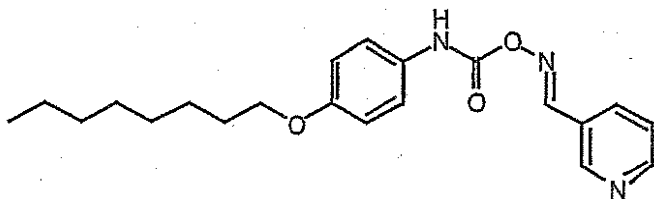
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.89 分 (87%) ; 質量分析 : 321 (MH<sup>+</sup>)。

【0123】

実施例 30

【化95】



10

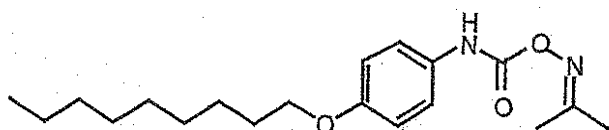
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[(4 - オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.0 分 (85%) ; 質量分析 : 370.13 (MH<sup>+</sup>)。

【0124】

実施例 31

【化96】



20

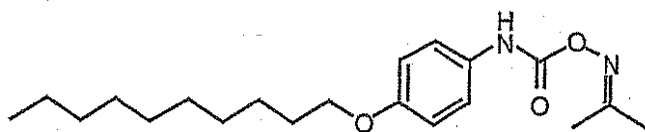
2 - プロパノン, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.64 分 (97%) ; 質量分析 : 335.31 (MH<sup>+</sup>)。

【0125】

実施例 32

【化97】



30

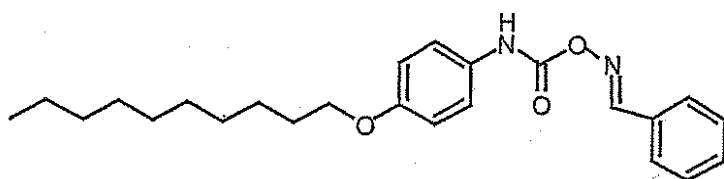
2 - プロパノン, O - [[(4 - デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.03 分 (99%) ; 質量分析 : 349.35 (MH<sup>+</sup>)。

【0126】

実施例 33

【化98】



40

ベンズアルデヒド, O - [[(4 - デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.10 分 (99%) ; 質量分析

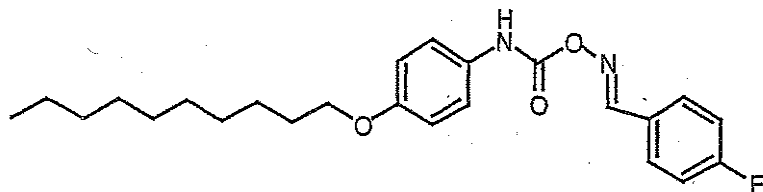
50

: 397.38 (MH<sup>+</sup>).

【0127】

実施例 34

【化99】



10

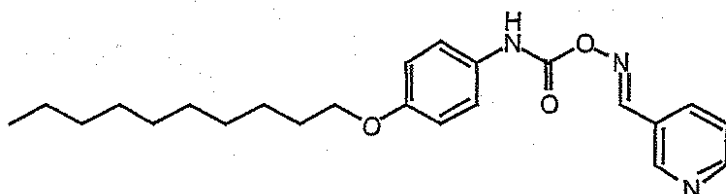
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.11 分 (97%) ; 質量分析 : 415.34 (MH<sup>+</sup>).

【0128】

実施例 35

【化100】



20

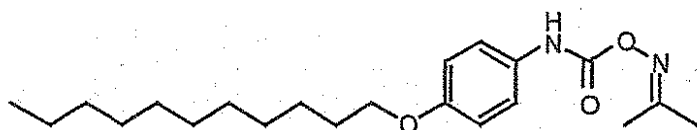
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[(4 - デシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.01 分 (85%) ; 質量分析 : 398.34 (MH<sup>+</sup>).

【0129】

実施例 36

【化101】



30

2 - プロパノン, O - [[(4 - ウンデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

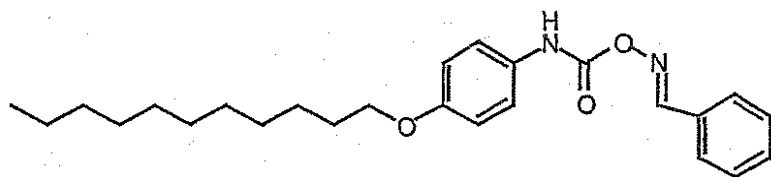
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.25 分 (90%) ; 質量分析 : 363.26 (MH<sup>+</sup>).

【0130】

40

実施例 37

【化102】



ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ウンデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

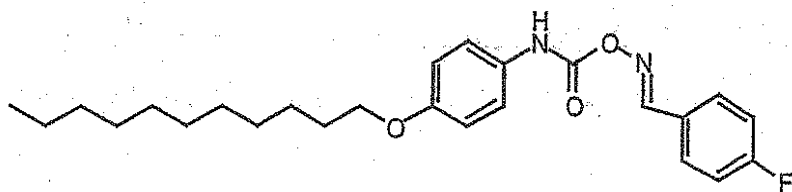
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.36 分 (96%) ; 質量分析 50

: 411.28 (MH<sup>+</sup>).

【0131】

実施例 38

【化103】



10

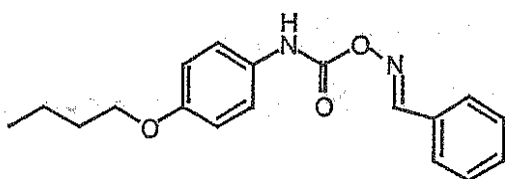
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ウンデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.37 分 (97%) ; 質量分析 : 429.30 (MH<sup>+</sup>).

【0132】

実施例 39

【化104】



20

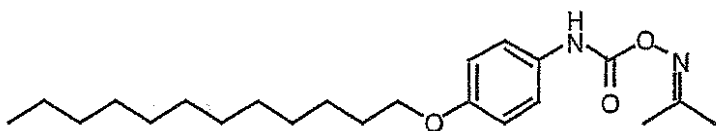
ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 分析用 HPLC 1.67 分 (90%) ; 質量分析 : 313.15 (MH<sup>+</sup>).

【0133】

実施例 40

【化105】



30

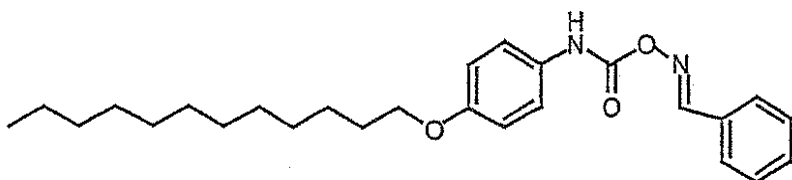
2 - プロパノン, O - [[(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.15 分 (99%) ; 質量分析 : 377.43 (MH<sup>+</sup>).

【0134】

実施例 41

【化106】



50

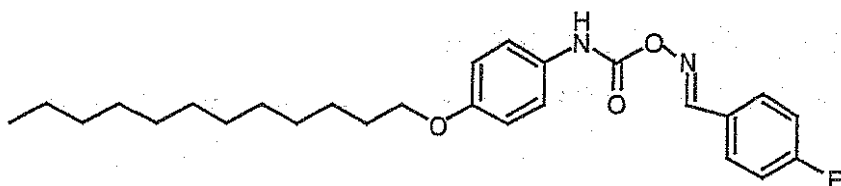
ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.20 分 (99%)；質量分析：425.41 (MH+)。

【0135】

実施例 42

【化107】



10

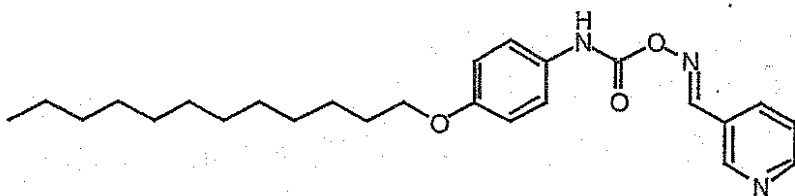
4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.21 分 (99%)；質量分析：443.37 (MH+)。

【0136】

実施例 43

【化108】



20

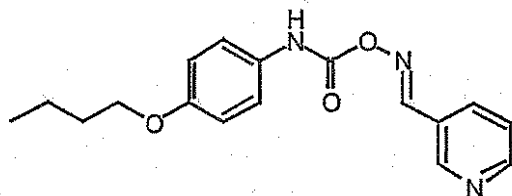
3 - ピリジンカルボキシアレヒド，O - [[(4 - ドデシルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.27 分 (85%)；質量分析：426.32 (MH+)。

【0137】

実施例 44

【化109】



30

3 - ピリジンカルボキシアレヒド，O - [[(4 - ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

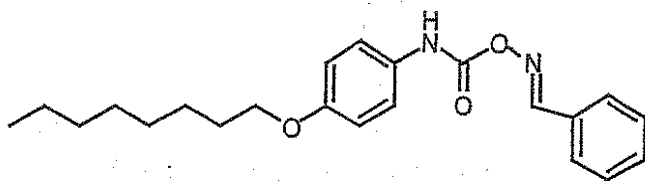
40

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.48 分 (95%)；質量分析：314.20 (MH+)。

【0138】

実施例 45

## 【化 1 1 0】



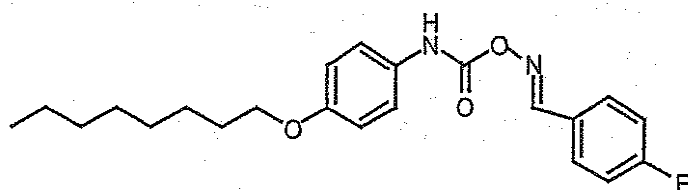
ベンズアルデヒド，O - [[(4 - オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（  
反応式 1、化合物 D）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.99 分（99%）；質量分析  
：369.27（MH+）。 10

## 【0 1 3 9】

実施例 4 6

## 【化 1 1 1】



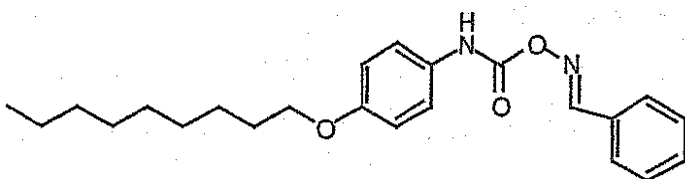
4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - オクチルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]  
オキシム（反応式 1、化合物 D）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.99 分（96%）；質量分析  
：387.39（MH+）。 20

## 【0 1 4 0】

実施例 4 7

## 【化 1 1 2】



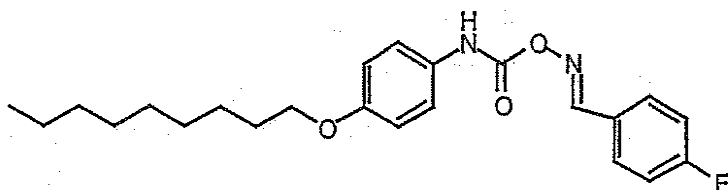
ベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反  
応式 1、化合物 D）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.04 分（95%）；質量分析  
：383.30（MH+）。 30

## 【0 1 4 1】

実施例 4 8

## 【化 1 1 3】



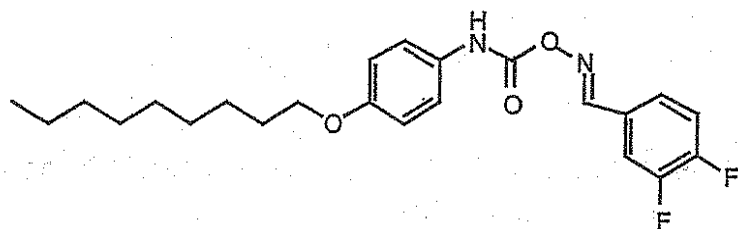
4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]  
オキシム（反応式 1、化合物 D）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2.0 分（95%）；質量分析：  
401.30（MH+）。 40

【 0 1 4 2 】

実施例 4 9

【 化 1 1 4 】



10

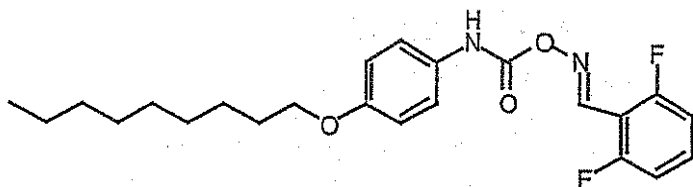
3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.90 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 3.92 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 1.72 (m, 2H), 1.25 (m, 12H), 0.85 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz)。分析用 HPLC 2.03 分 (95%) ; 質量分析: 419.20 (MH $^+$ )。

【 0 1 4 3 】

実施例 5 0

【 化 1 1 5 】



20

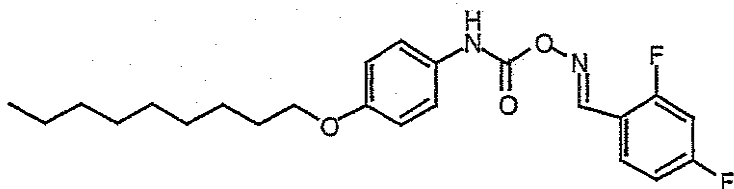
2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.05 分 (85%) ; 質量分析: 419 (MH $^+$ )。

【 0 1 4 4 】

実施例 5 1

【 化 1 1 6 】



30

2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.07 分 (99%) ; 質量分析: 419.31 (MH $^+$ )。

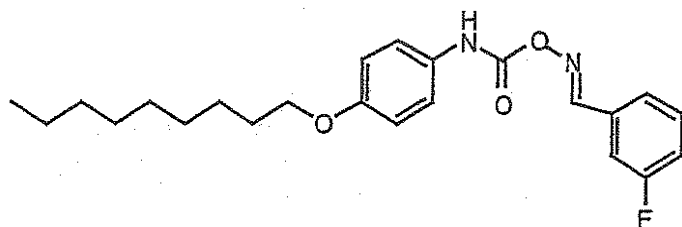
【 0 1 4 5 】

実施例 5 2

40



## 【化 1 1 7】



3 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ ( 4 - ノニルオキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

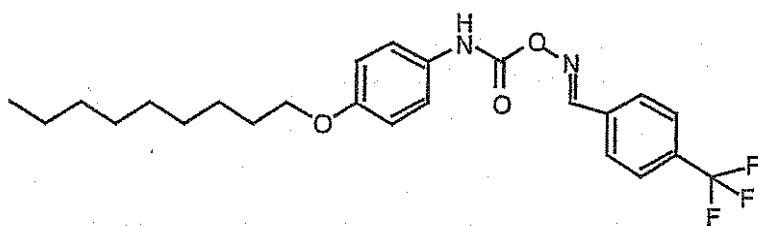
10

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2 . 0 5 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析 : 4 0 1 . 3 3 ( M H + ) 。

## 【 0 1 4 6 】

実施例 5 3

## 【化 1 1 8】



20

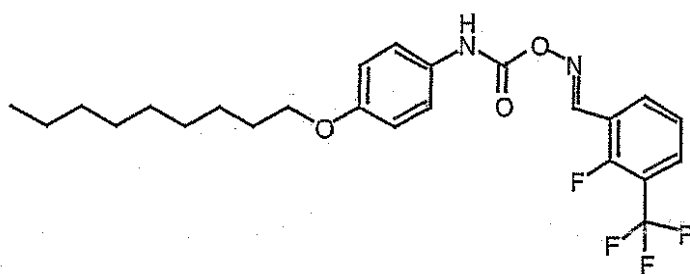
4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアルデヒド , O - [[ ( 4 - ノニルオキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 6 4 分 ( 9 9 % ) ; 質量分析 : 4 5 1 . 2 5 ( M H + ) 。

## 【 0 1 4 7 】

実施例 5 4

## 【化 1 1 9】



30

2 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアルデヒド , O - [[ ( 4 - ノニルオキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

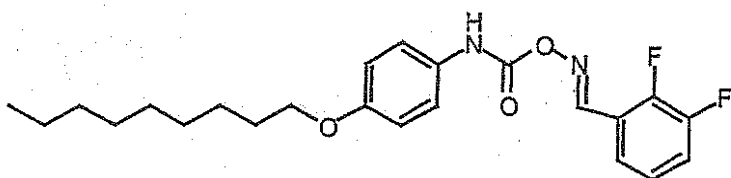
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 2 . 1 1 分 ( 8 5 % ) ; 質量分析 : 4 6 9 . 0 7 ( M H + ) 。

40

## 【 0 1 4 8 】

実施例 5 5

## 【化 1 2 0】



50

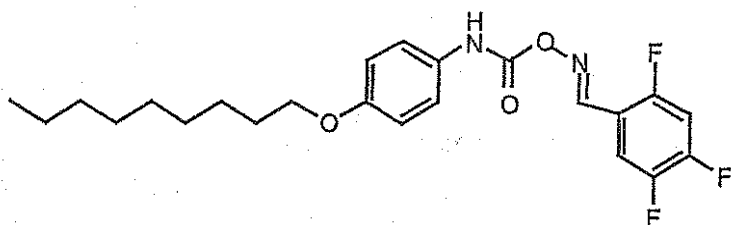
2, 3 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.08 分 (90%) ; 質量分析 : 419.17 (MH+)。

【0149】

実施例 56

【化 121】



10

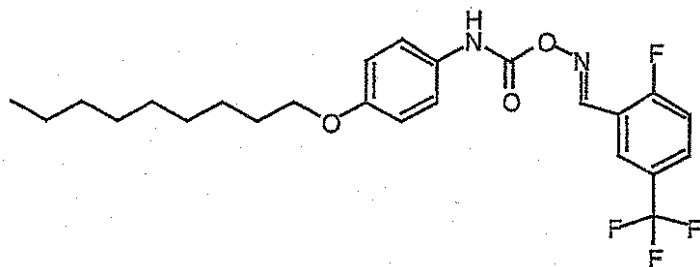
2, 4, 5 - トリフルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.01 分 (95%) ; 質量分析 : 437 (MH+)。

【0150】

実施例 57

【化 122】



20

2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノニルオキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

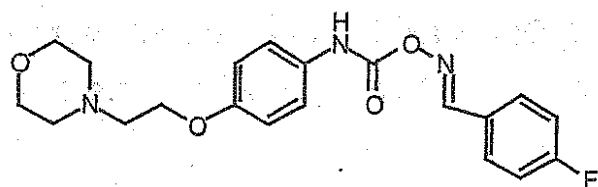
30

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.11 分 (95%) ; 質量分析 : 469.13 (MH+)。

【0151】

実施例 58

【化 123】



40

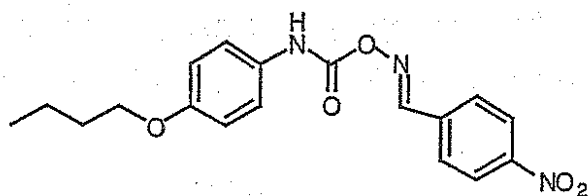
4 - フルオロベンズアルヒド, O - [[4 - [3 - (4 - モルホリニル)プロポキシフェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.68 分 (85%) ; 質量分析 : 402.30 (MH+)。

【0152】

実施例 59

## 【化 1 2 4】



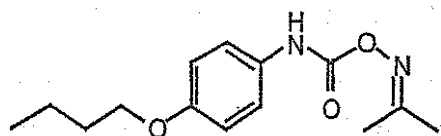
4 - ニトロベンズアルデヒド , O - [ ( 4 - ブトキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 8 3 分 ( 8 5 % ) ; 質量分析 : 3 5 8 . 1 7 ( M H + ) 。

## 【 0 1 5 3 】

実施例 6 0

## 【化 1 2 5】



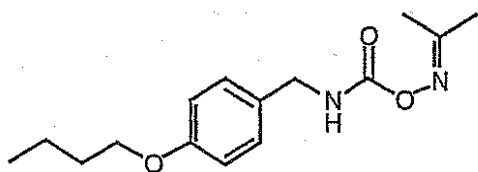
2 - プロパノン , O - [ ( 4 - ブトキシフェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.39 (br. s, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.90 (dd, 2H, J = 7.0, 2.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.97 (s, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。分析用 H P L C 1 . 5 9 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析 : 2 6 5 . 1 6 ( M H + ) 。

## 【 0 1 5 4 】

実施例 6 1

## 【化 1 2 6】



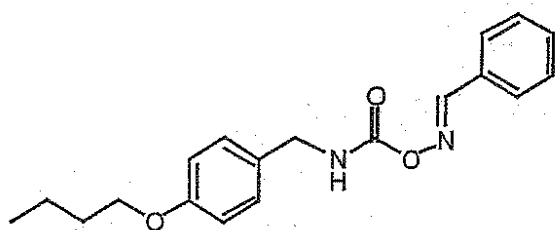
2 - プロパノン , O - [ ( 4 - ブトキシフェニルメチル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 4 4 分 ( 9 5 % ) ; 質量分析 : 2 7 9 . 3 2 ( M H + ) 。

## 【 0 1 5 5 】

実施例 6 2

## 【化 1 2 7】



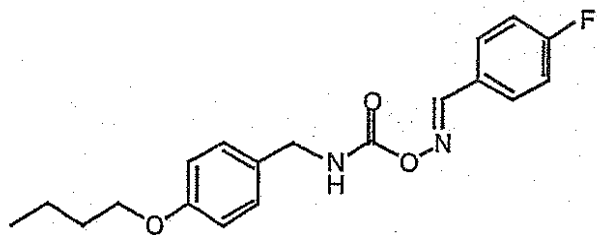
ベンズアルデヒド , O - [ ( 4 - ブトキシフェニルメチル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.66 分 (95%) ; 質量分析 : 327.31 (MH+)。

【0156】

実施例 63

【化128】



10

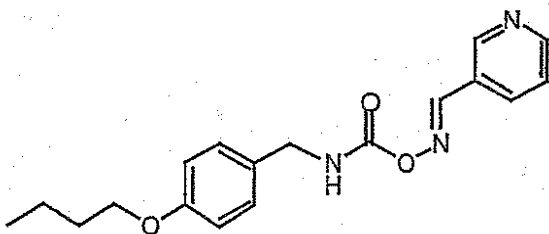
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [(4 - ブトキシフェニルメチル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.66 分 (85%) ; 質量分析 : 345.28 (MH+)。

【0157】

実施例 64

【化129】



20

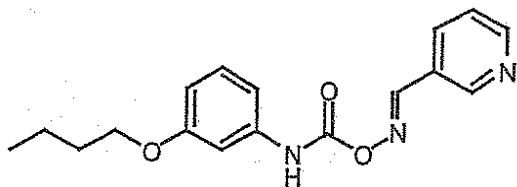
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(4 - ブトキシフェニルメチル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.55 分 (95%) ; 質量分析 : 328.29 (MH+)。 30

【0158】

実施例 65

【化130】



40

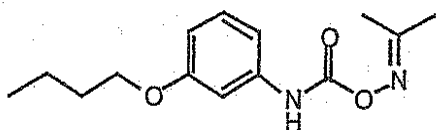
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [(3 - ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1、化合物 D)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.39 分 (95%) ; 質量分析 : 314.28 (MH+)。

【0159】

実施例 66

## 【化 1 3 1】



2 - プロパノン , O - [[[(3 - ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム] ( 反応式 1 、 化合物 D )

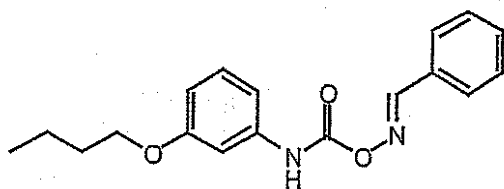
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 4 7 分 ( 9 7 % ) ; 質量分析 : 2 6 5 . 3 2 ( M H <sup>+</sup> ) 。

10

## 【 0 1 6 0 】

実施例 6 7

## 【化 1 3 2】



20

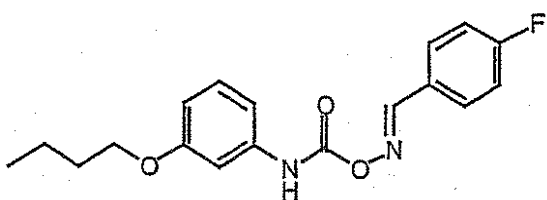
ベンズアルデヒド , O - [[[(3 - ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム] ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 6 9 分 ( 9 2 % ) ; 質量分析 : 3 1 3 . 2 7 ( M H <sup>+</sup> ) 。

## 【 0 1 6 1 】

実施例 6 8

## 【化 1 3 3】



30

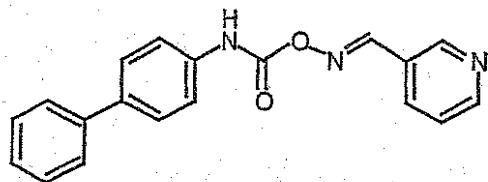
4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[[(3 - ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム] ( 反応式 1 、 化合物 D )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 7 1 分 ( 9 2 % ) ; 質量分析 : 3 3 1 . 3 0 ( M H <sup>+</sup> ) 。

## 【 0 1 6 2 】

実施例 6 9

## 【化 1 3 4】



50

3 - ピリジンカルボキシアレヒド , O - [[[(1 , 1 ' - ビフェニル) - 4 - イル)アミノ]

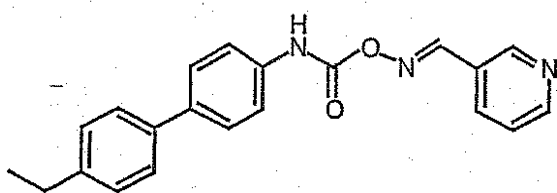
]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ方法 A (該反応混合物をろ過し、そして該固体を再結晶 (EtOAc / ヘキサンから) する) を使用することにより、明黄色固体の標題化合物 (収率 38%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) 10.06 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 1.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 6H), 7.67-7.64 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 400 MHz) 152.7, 152.0, 151.5, 149.3, 139.5, 137.5, 135.0, 134.6, 128.8, 127.0, 126.5, 126.2, 124.0, 119.5; 質量分析: 318.0 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として計算) 計算値: C, 72.14%; H, 4.46%; N, 13.28%。実測値: C, 72.09%; H, 4.68%; N, 13.14%。

【0163】

実施例 70

【化135】



20

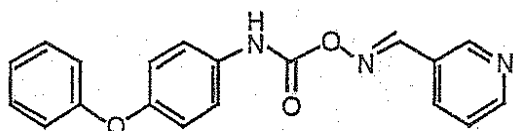
3 - ピリジンカルボキシアリデヒド, O - [(4' - エチル[1,1' - ビフェニル] - 4 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) 10.03 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 1.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.57-7.54 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.63 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 400 MHz) 152.6, 151.9, 151.5, 149.3, 142.6, 137.2, 136.9, 135.0, 134.6, 128.2, 126.7, 126.5, 126.1, 124.0, 119.5, 27.7, 15.5; 質量分析: 346.1 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として計算) 計算値: C, 73.24%; H, 5.26%; N, 12.20%。実測値: C, 73.10%; H, 5.46%; N, 12.25%。

【0164】

実施例 71

【化136】



3 - ピリジンカルボキシアリデヒド, O - [(4 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 1 D')

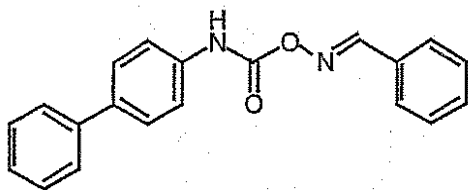
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ A 法を用いることにより、白色針状晶様結晶の標題化合物 (収率 24%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) 9.94, (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 1.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 1.9 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m 3H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.98 (d, 8.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 400 MHz) 157.2, 152.5, 151.9, 151.7, 149.3, 134.6, 133.8, 129.9, 126.5, 124.0, 122.9, 121.1, 119.5, 117.8; 質量分析: 334.0 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 68.66%; H, 4.24%; N, 12.64%。実測値: C, 68.50%; H, 4.49%; N, 12.57%。

50

【 0 1 6 5 】

実施例 7 2

【 化 1 3 7 】



10

ベンズアルデヒド，O - [([(1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

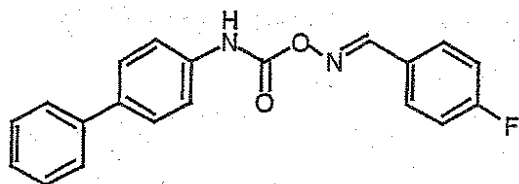
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ B 法を使用する：溶媒を除去後に、該残渣をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサンまたは EtOAc / ジクロロメタンを用いてパックする) によって精製して、白色固体の標題化合物 (収率 25%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.44 (s, 1H), 8.18 (br, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 6H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.34 (tt, J = 1.2 Hz, J = 7.4 Hz, 1H)。元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.198 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値：C, 75.32%; H, 4.87%; N, 8.78%。実測値：C, 75.33%; H, 5.16%; N, 8.66%。

20

【 0 1 6 6 】

実施例 7 3

【 化 1 3 8 】



ベンズアルデヒド，O - [([(1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

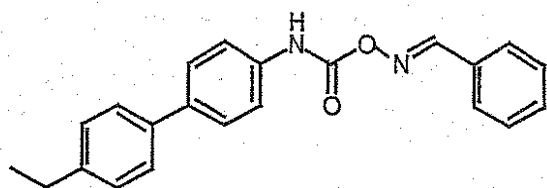
30

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ B 法を使用することにより、白色固体の標題化合物 (14% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.40 (s, 1H), 8.09 (br, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 6H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (tt, J = 1.2 Hz, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.56 Hz, 2H); 166.6, 164.0, 152.7, 151.7, 140.4, 137.4, 136.1, 130.4, 130.3, 128.8, 127.8, 127.2, 126.9, 126.0, 120.0, 116.6, 116.4。

【 0 1 6 7 】

実施例 7 4

【 化 1 3 9 】



40

ベンズアルデヒド，O - [(4' - エチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を使用する：溶媒を除去後に、該残渣をメタノール中に溶解し、ろ過し、該ろ液をプレパラティブ HPLC (移動相として、メタノール：H<sub>2</sub>O (30：70 ~ 約 100：0 の容量比、1% TFA を含有する) を

50

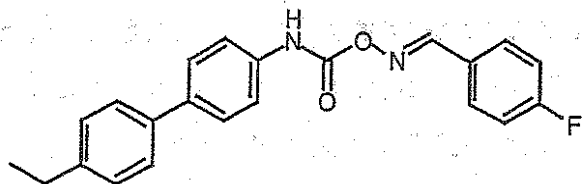
使用)によって精製して、白色固体の標題化合物(収率11%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz) 9.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.57-7.50 (m, 5H), 7.28 (d,  $J = 88.11$  Hz, 2H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.21 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 500 MHz) 154.8, 151.7, 142.5, 137.4, 136.9, 131.4, 130.3, 128.9, 128.2, 128.0, 126.7, 126.1, 119.4, 27.7, 15.5; 質量分析: 345.1 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  として計算) 計算値: C, 76.72%; H, 5.85%; N, 8.13%。実測値: C, 76.67%; H, 5.91%; N, 8.02%。

【0168】

実施例75

【化140】

10



4-フルオロベンズアルデヒド, O-[[[(4'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ方法Cを用いることにより、白色固体の標題化合物(10%収率)を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.70 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 166.0, 164.0, 152.7, 151.7, 143.4, 137.8, 137.4, 135.8, 130.4, 130.3, 128.3, 127.6, 126.8, 120.0, 116.5, 116.4, 28.5, 15.6; 元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$  として計算) 計算値: C, 72.91%; H, 5.28%; N, 7.73%。実測値: C, 72.51%; H, 5.40%; N, 7.63%。

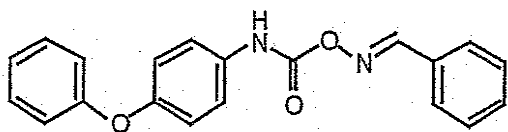
20

【0169】

実施例76

【化141】

30



ベンズアルデヒド, O-[[[(4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム(反応式1B、化合物D')

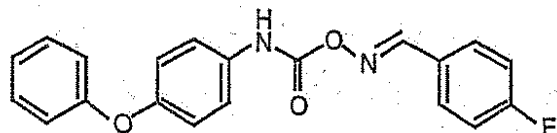
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップB法を用いることにより、白色固体の標題化合物(28%収率)を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.35 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.47-7.39 (m, 5H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 4H); 質量分析: 333.1 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  として計算) 計算値: C, 72.28%; H, 4.85%; N, 8.43%。実測値: C, 72.12%; H, 4.80%; N, 8.39%。

40

【0170】

実施例77

【化142】



50



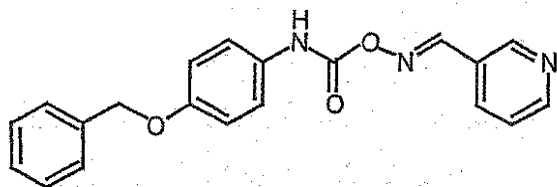
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[ (4 - フェノキシフェニル) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 B、化合物 D' )

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 26 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.39 (s, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 4H); 元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.185 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値: C, 68.11%; H, 4.11%; N, 7.94%。実測値: C, 68.11%; H, 4.36%; N, 7.88%。

【 0 1 7 1 】

実施例 7 8

【 化 1 4 3 】



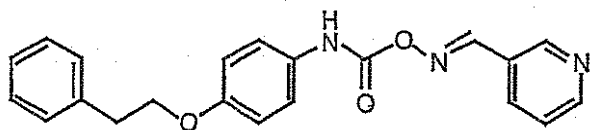
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[ [ 4 - (フェニルメトキシ) フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 B、化合物 D' )

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ A 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 50 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.90 (br, 1H), 8.75 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.44-7.31 (m, 8H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 155.9, 152.6, 151.8, 151.1, 149.7, 136.9, 134.5, 129.9, 128.6, 128.0, 127.5, 123.9, 121.8, 115.5, 70.3; 質量分析: 348.1 (M H<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 69.15%; H, 4.93%; N, 12.10%。実測値: C, 68.90 %; H, 5.05%; N, 12.10%。

【 0 1 7 2 】

実施例 7 9

【 化 1 4 4 】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド, O - [[ [ 4 - (2 - フェニルエトキシ) フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 B、化合物 D' )

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ A 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 21 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.92 (br, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (br, 1H), 7.44 (br, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.90 (dt, J = 3.4 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.15 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 152.4, 151.8, 151.0, 149.5, 180.0, 136.5, 134.6, 129.0, 128.5, 126.5, 122.0, 115, 69.0, 35.8; 質量分析: 362.0 (M H<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 69.79%; H, 5.30%; N, 11.63%。実測値: C, 69.42%; H, 5.26%; N, 11.65%。

【 0 1 7 3 】

実施例 8 0

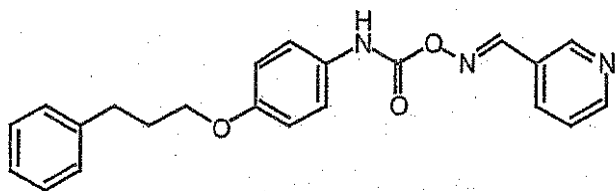
10

20

30

40

## 【化 1 4 5】



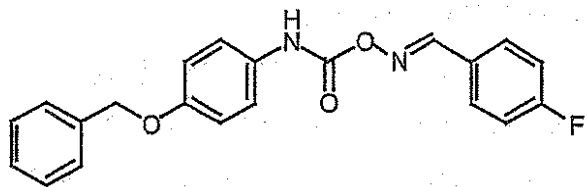
3 - ピリジンカルボキシアルデヒド , O - [[ [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 B 、 化合物 D ' )

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ A 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 26 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.94 (br, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (br, 1H), 7.45 (br, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.90 (dt, J = 3.4 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 2.11 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 161.5, 152.0, 150.5, 141.5, 134.5, 129.5, 128.5, 128.4, 125.9, 121.8, 115.1, 67.2, 32.1, 30.8; 質量分析: 376.1 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 70.38%; H, 5.64%; N, 11.19%。実測値: C, 69.96%; H, 5.59%; N, 11.03%。

## 【 0 1 7 4 】

## 実施例 8 1

## 【化 1 4 6】



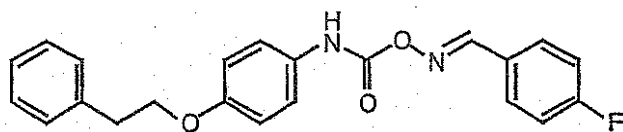
4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 B 、 化合物 D ' )

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 収率 10 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.31 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.65 (dd, J = 5.3 Hz, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.27-7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (dt, J = 3.4 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H); 質量分析: 365.1 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 69.22%; H, 4.70%; N, 7.69%。実測値: C, 69.44%; H, 4.84%; N, 7.54%。

## 【 0 1 7 5 】

## 実施例 8 2

## 【化 1 4 7】



4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ [ 4 - ( 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 1 B 、 化合物 D ' )

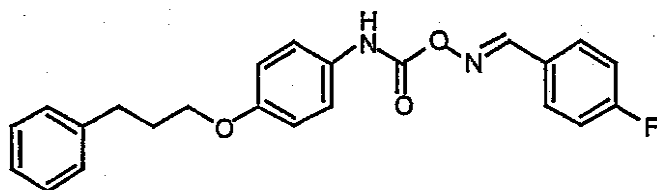
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 収率 48 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.31 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.18 (t, 50

$J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.83 (dt,  $J = 3.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 4.10 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.03 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H); 質量分析:  $379.1 (\text{MH}^+)$ ; 元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$  として計算) 計算値: C, 69.83%; H, 5.06%; N, 7.40%. 実測値: C, 69.71%; H, 5.05%; N, 7.21%。

【0176】

実施例 83

【化148】



10

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

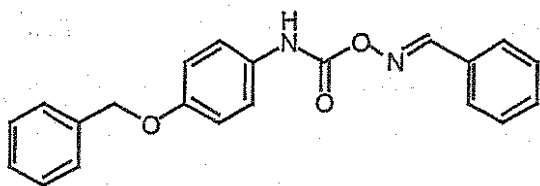
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (32% 収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.30 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.22 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.15-7.01 (m, 5H), 6.82 (dt,  $J = 3.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 3.88 (t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.74 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 2.03 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 156.2, 152.5, 141.5, 130.3, 130.3, 129.7, 128.5, 128.4, 125.9, 121.8, 116.5, 116.3, 115.0, 67.2, 32.1, 30.8; 質量分析:  $393.0 (\text{MH}^+)$ ; 元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  として計算) 計算値: C, 70.07%; H, 5.42%; N, 7.10%. 実測値: C, 70.09%; H, 5.46%; N, 6.71%。

20

【0177】

実施例 84

【化149】



30

ベンズアルデヒド, O - [[4 - (フェニルメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

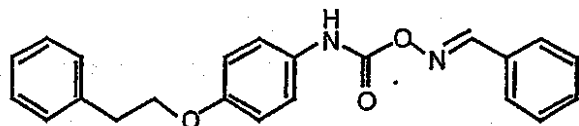
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 33%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.41 (s, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 9H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.98 (dt,  $J = 3.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 5.07 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 155.7, 153.6, 136.9, 131.9, 130.1, 129.8, 129.1, 128.6, 128.2, 128.0, 127.5, 121.8, 115.4; 質量分析:  $347.0 (\text{MH}^+)$ ; 元素分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  として計算) 計算値: C, 72.82%; H, 5.24%; N, 8.09%. 実測値: C, 72.69%; H, 5.28%; N, 8.00%。

40

【0178】

実施例 85

## 【化 1 5 0】



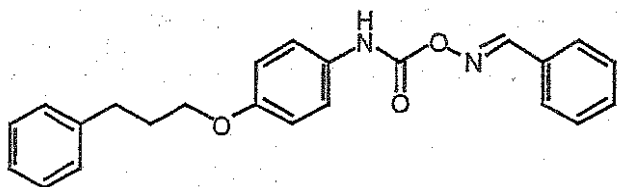
ベンズアルデヒド，O - [[4 - (2 - フェニルエトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 23%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.41 (s, 1H), 8.01 (b r, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.90 (dt, J = 3.3 Hz, J = 9.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 153.6, 152.3, 138.2, 136.2, 131.9, 129.9, 129.8, 129.1, 129.0, 128.5, 128.2, 126.5, 121.8, 115.1, 69.0, 35.8; 質量分析: 361.0 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 73.32%; H, 5.59%; N, 7.77%。実測値: C, 73.34%; H, 5.82%; N, 7.73%。

## 【0 1 7 9】

実施例 8 6

## 【化 1 5 1】



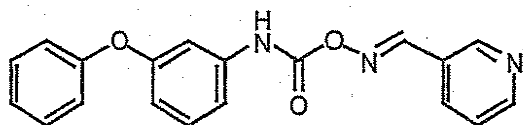
ベンズアルデヒド，O - [[4 - (3 - フェニルプロポキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 25%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.41 (s, 1H), 8.02 (b r, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 6.85 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.90 (dt, J = 3.4 Hz, J = 9.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 156.1, 153.6, 152.4, 141.5, 136.2, 131.9, 129.85, 129.80, 128.5, 128.4, 128.2, 126.0, 121.8, 115.0, 67.2, 32.1, 30.8; 質量分析: 375.0 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 73.78%; H, 5.92%; N, 7.48%。実測値: C, 73.82%; H, 6.02%; N, 7.35%。

## 【0 1 8 0】

実施例 8 7

## 【化 1 5 2】



3 - ピリジンカルボキシアルデヒド，O - [(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム（反応式 1 B、化合物 D'）

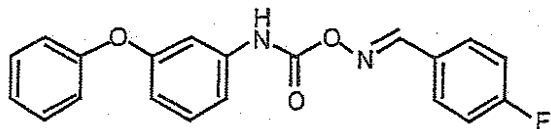
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 34%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) 10.06 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (dt, J = 2.0 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 4.9 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2

H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.1 Hz, J = 8.7 Hz, 2H), 6.71 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 400 MHz) 158.1, 152.6, 151.3, 149.7, 138.1, 134.6, 130.3, 129.8, 123.6, 119.2, 114.7, 114.3, 110.2; 質量分析: 334.0 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$  として計算) 計算値: C, 68.46%; H, 4.54%; N, 12.61%. 実測値: C, 68.42%; H, 4.42%; N, 12.62%.

【0181】

実施例 88

【化153】



10

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

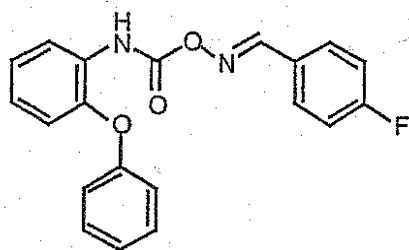
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 34%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.36 (s, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.22 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.04 (dt, J = 1.1 Hz, J = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (dt, J = 2.1 Hz, J = 7.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 165.9, 163.9, 158.0, 156.9, 152.8, 151.6, 138.3, 130.4, 130.3, 130.2, 129.8, 126.0, 125.9, 123.5, 119.1, 116.5, 116.4, 114.6, 114.4, 110.3; 質量分析: 350.9 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$  として計算) 計算値: C, 68.57%; H, 4.32%; N, 8.00%. 実測値: C, 68.77%; H, 4.48%; N, 7.76%.

20

【0182】

実施例 89

【化154】



30

4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(2 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

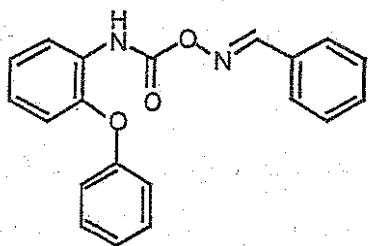
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 16%、mp 141.5-142.0) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 7.3 (br, 1H), 8.32 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.4 Hz, J = 8.1, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 156.8, 152.2, 145.0, 130.2, 130.1, 129.9, 129.4, 124.8, 124.1, 123.5, 119.9, 119.1, 117.4, 116.3, 116.2; 質量分析: 351.0 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 0.41\text{H}_2\text{O}$  として計算) 計算値: C, 67.15%; H, 4.46%; N, 7.83%. 実測値: C, 67.13%; H, 4.39%; N, 7.76%.

40

【0183】

実施例 90

## 【化 1 5 5】



ベンズアルデヒド，O - [[(2 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

10

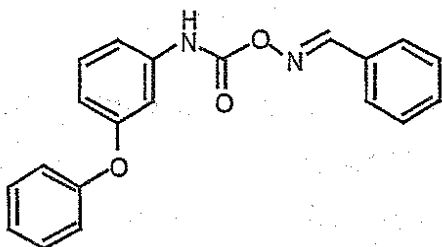
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 16%、mp 141.5-142.0) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.73 (br, 1H), 8.32 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.4 Hz, J = 8.1, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 156.8, 152.2, 145.0, 130.2, 130.1, 129.9, 129.4, 124.8, 124.1, 123.5, 119.9, 119.1, 117.4, 116.3, 116.2; 質量分析: 351.0 (M<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・0.41H<sub>2</sub>Oとして計算) 計算値: C, 67.15%; H, 4.46%; N, 7.83%。実測値: C, 67.13%; H, 4.39%; N, 7.76%。

## 【0 1 8 4】

20

## 実施例 9 1

## 【化 1 5 6】



ベンズアルデヒド，O - [[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 1 B、化合物 D')

30

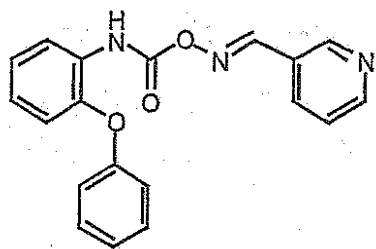
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、ゲル様物質の標題化合物 (収率 50%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.39 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (m, J = 7.7 Hz, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 158.0, 156.9, 153.9, 151.7, 138.3, 132.0, 130.2, 129.8, 129.6, 129.1, 128.9, 128.2, 123.5, 119.2, 119.1, 114.6, 114.4, 110.4; 質量分析: 333.0 (M<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として計算) 計算値: C, 72.28%; H, 4.85%; N, 8.43%。実測値: C, 72.10%; H, 4.72%; N, 8.40%。

40

## 【0 1 8 5】

## 実施例 9 2

## 【化 1 5 7】



3 - ピリジンカルボキシアリド , O - [(2 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシム ( 反応式 1 B 、 化合物 D ' )

10

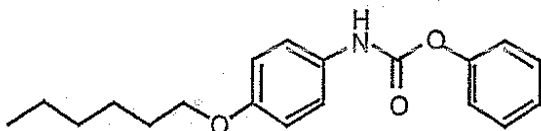
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 収率 4 2 % ) を得た。<sup>1</sup>NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 13.26 (br, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 1.4 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (br, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 5.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 1.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 161.01, 160.7, 156.5, 150.6, 149.2, 147.9, 145.5, 145.3, 138.3, 130.1, 128.8, 128.5, 125.6, 124.7, 124.5, 123.8, 119.8, 118.7, 117.8, 116.7, 114.4; 質量分析: 334.0 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> . 0.185 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値: C, 67.78%; H, 4.60%; N, 12.48%. 実測値: C, 67.74%; H, 4.46%; N, 12.47%.

20

## 【0 1 8 6】

## 実施例 9 3

## 【化 1 5 8】



30

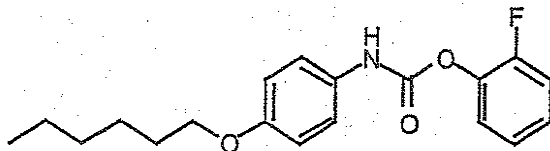
4 - ヘキシルオキシフェニルカルバミン酸 , フェニルエステル ( 反応式 1 B 、 化合物 D ' )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.81 分 (99%)。質量分析: 314.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0 1 8 7】

## 実施例 9 4

## 【化 1 5 9】



40

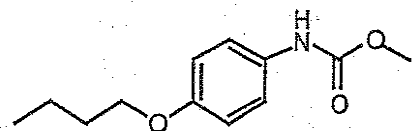
4 - ヘキシルオキシフェニルカルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル ( 反応式 1 B 、 化合物 D ' )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.80 分 (97%)。質量分析: 331.39 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0 1 8 8】

## 実施例 9 5

## 【化 1 6 0】



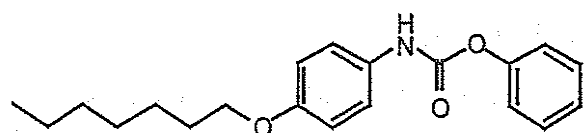
## 4 - ブトキシフェニルカルバミン酸，メチルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.40 (br. s, 1H), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 6.83 (dd, 2H,  $J = 7.5, 2.5$  Hz), 3.89 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz)。分析用 HPLC 1.51 分 (95%)。質量分析: 224.15 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0 1 8 9】

## 実施例 9 6

## 【化 1 6 1】



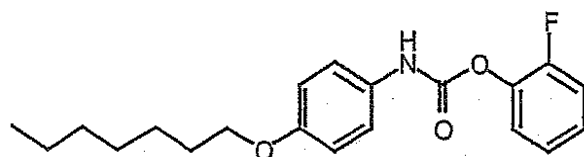
## 4 - ヘプチルフェニルカルバミン酸，フェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.08 分 (91%)。質量分析: 328.18 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0 1 9 0】

## 実施例 9 7

## 【化 1 6 2】



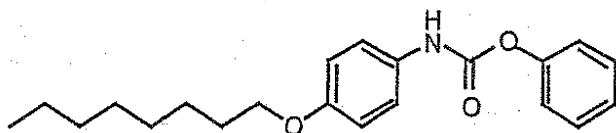
## 4 - ヘプチルオキシフェニルカルバミン酸，2 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.06 分 (99%)。質量分析: 346.17 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0 1 9 1】

## 実施例 9 8

## 【化 1 6 3】



## 4 - オクチルオキシフェニルカルバミン酸，フェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

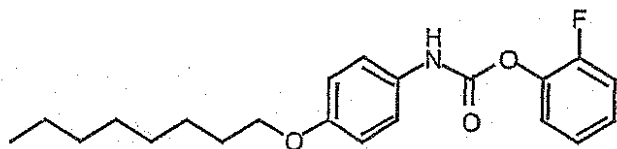
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.97 分 (85%)。質量分析: 342.29 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0 1 9 2】

## 実施例 9 9



## 【化 1 6 4】



4 - オクチルオキシフェニルカルバミン酸，2 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

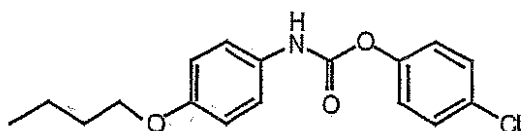
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.64 分（90%）。質量分析：360.26（MH<sup>+</sup>）。

10

## 【0 1 9 3】

実施例 100

## 【化 1 6 5】



4 - ブトキシフェニルカルバミン酸，4 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

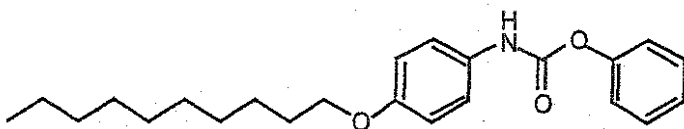
20

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.47 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 4.0 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 6.90 (dd, 2H, J = 6.0, 2.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 分析用 HPLC 1.90 分（95%）。質量分析：320（MH<sup>+</sup>）。

## 【0 1 9 4】

実施例 101

## 【化 1 6 6】



30

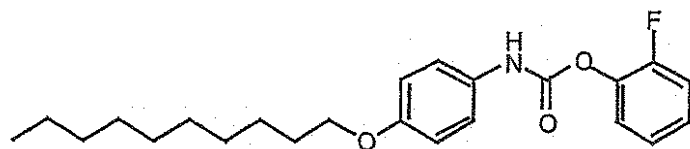
4 - デシルオキシフェニルカルバミン酸，フェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.09 分（97%）。質量分析：370.38（MH<sup>+</sup>）。

## 【0 1 9 5】

実施例 102

## 【化 1 6 7】



40

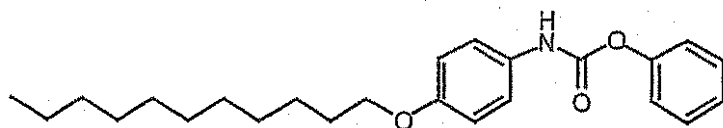
4 - デシルオキシフェニルカルバミン酸，2 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.07 分（98%）。質量分析：388.43（MH<sup>+</sup>）。

## 【0 1 9 6】

実施例 103

## 【化 1 6 8】



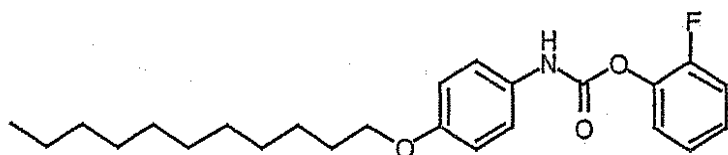
4 - ウンデシルオキシフェニルカルバミン酸，フェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.33 分（93%）。質量分析：384.26（MH<sup>+</sup>）。

## 【0 1 9 7】

実施例 1 0 4

## 【化 1 6 9】



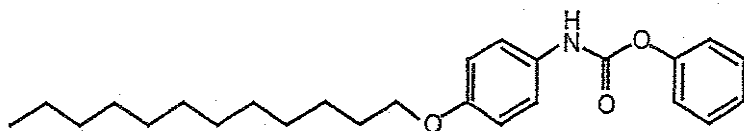
4 - ウンデシルオキシフェニルカルバミン酸，2 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.31 分（96%）。質量分析：402.25（MH<sup>+</sup>）。 20

## 【0 1 9 8】

実施例 1 0 5

## 【化 1 7 0】



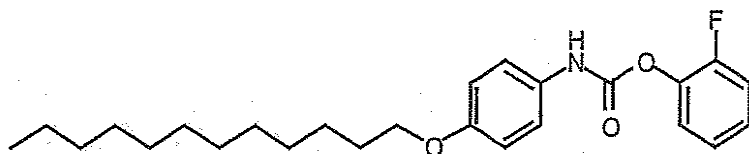
4 - ドデシルオキシフェニルカルバミン酸，フェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'） 30

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.18 分（85%）。質量分析：398.36（MH<sup>+</sup>）。

## 【0 1 9 9】

実施例 1 0 6

## 【化 1 7 1】



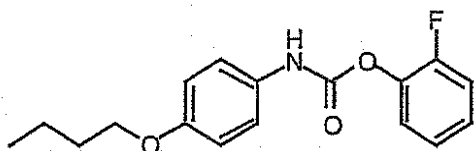
4 - ドデシルオキシフェニルカルバミン酸，2 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'） 40

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 2.18 分（95%）。質量分析：416.38（MH<sup>+</sup>）。

## 【0 2 0 0】

実施例 1 0 7

## 【化 1 7 2】



4 - ブトキシフェニルカルバミン酸，2 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

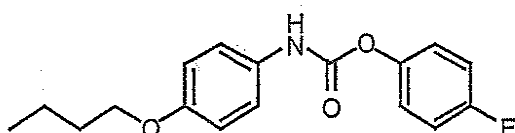
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 6 1 分（97%）。質量分析：304 . 18（MH<sup>+</sup>）。

10

## 【0201】

実施例 108

## 【化 1 7 3】



4 - ブトキシフェニルカルバミン酸，4 - フルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

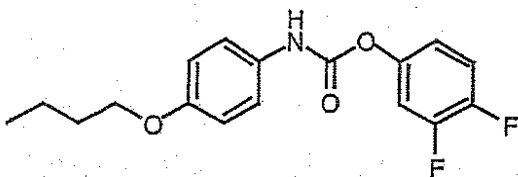
20

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.33 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.23 (m, 4H), 6.90 (dd, 2H, J = 7.0, 2.5 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.72 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 分析用 H P L C 1 . 6 5 分（95%）。質量分析：304 . 18（MH<sup>+</sup>）。

## 【0202】

実施例 109

## 【化 1 7 4】



30

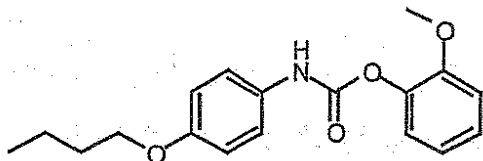
4 - ブトキシフェニルカルバミン酸，3，4 - ジフルオロフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 7 1 分（97%）。質量分析：322（MH<sup>+</sup>）。

## 【0203】

実施例 110

## 【化 1 7 5】



40

4 - ブトキシフェニルカルバミン酸，2 - メトキシフェニルエステル（反応式 1 B、化合物 D'）

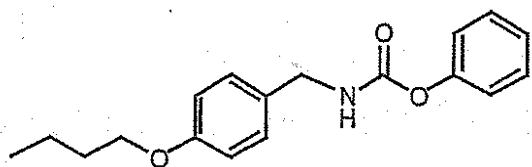
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 5 7 分（97%）。質量分析：316 . 18（MH<sup>+</sup>）。

## 【0204】

50

## 実施例 1 1 1

【化 1 7 6】



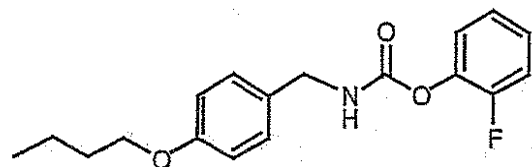
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , フェニルエステル ( 反応式 1 B , 化合物 D ' ' )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 5 9 分 ( 9 5 % ) 。質量分析 10  
: 3 0 0 . 0 ( M H + ) 。

【 0 2 0 5 】

## 実施例 1 1 2

【化 1 7 7】



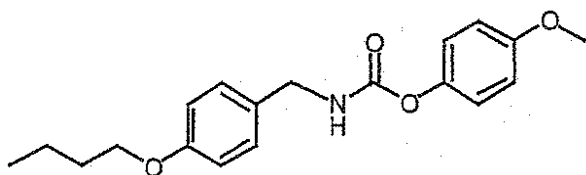
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , 2 - フルオロフェニルエステル ( 反応式 1 20  
B 、 化合物 D ' ' )

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.40 (br. s, 1H), 7.26 (m, 6H), 6.90 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 分析用 H P L C 1 . 5 9 分 ( 9 5 % ) 。質量分析 : 3 1 8 ( M H + ) 。

【 0 2 0 6 】

## 実施例 1 1 3

【化 1 7 8】



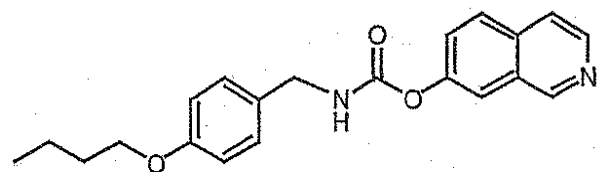
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , 4 - メトキシフェニルエステル ( 反応式 1 30  
B 、 化合物 D ' ' )

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 6 0 分 ( 9 5 % ) 。質量分析  
: 3 3 0 . 2 5 ( M H + ) 。

【 0 2 0 7 】

## 実施例 1 1 4

【化 1 7 9】



4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸 , 6 - キノリニルエステル ( 反応式 1 B 、 化 40  
合物 D ' ' )

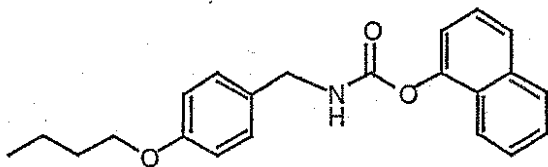
上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1 . 3 0 分 ( 9 5 % ) 。質量分析 50

: 351.25 (MH<sup>+</sup>).

【0208】

実施例 115

【化180】



10

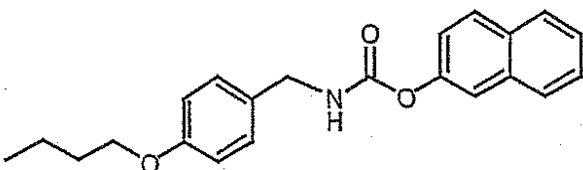
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 1 - ナフタレニルエステル (反応式 1 B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.77 分 (95%)。質量分析: 350 (MH<sup>+</sup>).

【0209】

実施例 116

【化181】



20

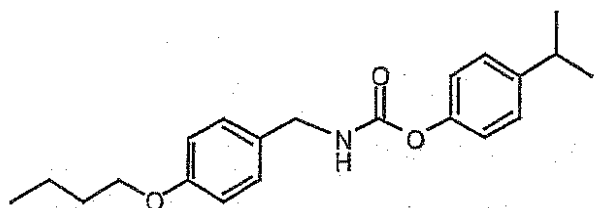
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 2 - ナフタレニルエステル (反応式 1 B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.80 分 (98%)。質量分析: 350.26 (MH<sup>+</sup>).

【0210】

実施例 117

【化182】



30

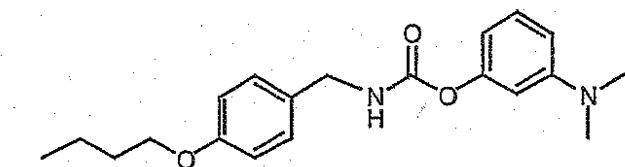
4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 4 - (1 - メチルエチル)フェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D'')

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.82 分 (95%)。質量分析: 342 (MH<sup>+</sup>).

【0211】

実施例 118

【化183】



40

4 - (ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 3 - (ジメチルアミノ)フェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D'')

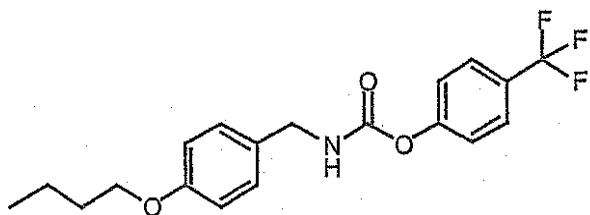
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.32 分 (90%)。質量分析 : 343.29 (MH+)。

【0212】

実施例 119

【化184】



10

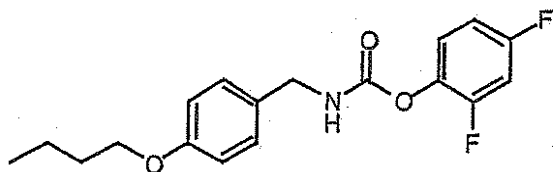
4-(4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 4-(トリフルオロメチル)フェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D''))

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.77 分 (99%)。質量分析 : 368.14 (MH+)。

【0213】

実施例 120

【化185】



20

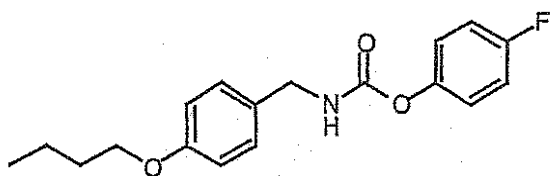
4-(4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 2,4-ジフルオロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D''))

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.66 分 (99%)。質量分析 : 336.14 (MH+)。

【0214】

実施例 121

【化186】



30

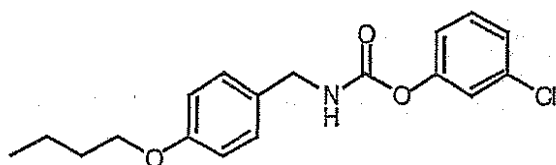
4-(4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 4-フルオロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D''))

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.61 分 (85%)。質量分析 : 318.15 (MH+)。

【0215】

実施例 122

【化187】



40

4-(4-(ブトキシフェニルメチル)カルバミン酸, 3-クロロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D''))

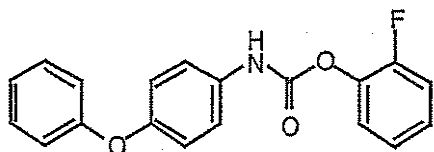
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.72 分 (86%)。質量分析 : 334.12 (MH+)。

【0216】

実施例 123

【化188】



10

4 - フェノキシフェニルカルバミン酸, 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B、化合物 D')

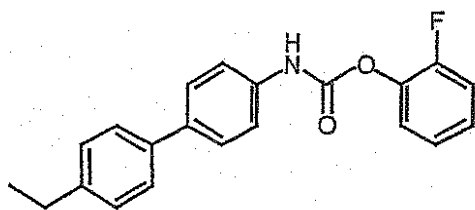
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ方法 C を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 11%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.43 (br, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 4H), 7.09 (dt,  $J = 0.9$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 5H); (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.70 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 153.6, 129.8, 129.7, 127.0, 126.9, 124.4, 124.1, 123.1, 120.5, 119.8, 119.6, 118.6, 118.5, 116.8, 116.7; 元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$  として計算) 計算値: C, 70.58%; H, 4.36%; N, 4.33%。実測値: C, 70.54%; H, 4.31%; N, 4.21%。

20

【0217】

実施例 124

【化189】



30

4' - エチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルカルバミン酸, 2 - フルオロフェニルエステル (反応式 1 B, 化合物 D')

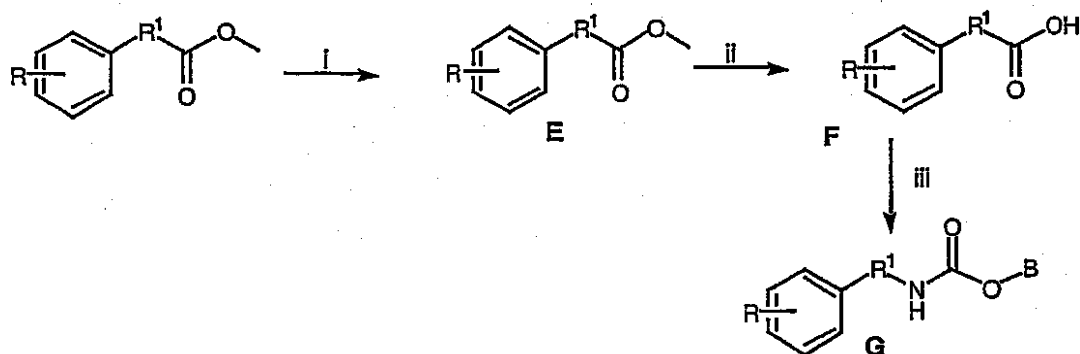
上記実施例に記載の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 30%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.57-7.55 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 4H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.05 (br, 1H), 2.70 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H); 元素分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$  として計算) 計算値: C, 75.21%; H, 5.41%; N, 4.18%。実測値: C, 75.27%; H, 5.40%; N, 4.25%。

40

【0218】

## 【化 1 9 0】

## 反応式 2 :



10

反応式 2 の反応条件 : ( i ) R<sup>1</sup> - ハライド、NaH、DMF、50 ; ( ii ) NaOH、EtOH、室温 ; ( iii ) ( a ) N<sub>3</sub>P(O)(OPh)<sub>2</sub>、Et<sub>3</sub>N、トルエン、105 ; ( b ) B-OH、80 ; そして、R、R<sup>2</sup> および B は、上で定義する通りである。

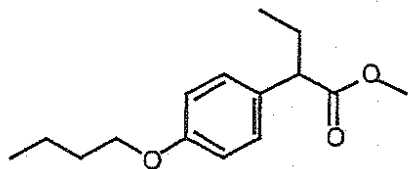
## 【 0 2 1 9】

以下の中間体 40 ~ 41 を用いて、実施例 125 ~ 135 を合成することができる。

中間体 40

20

## 【化 1 9 1】



## 2 - ( 4 - ブトキシ - フェニル ) 酪酸メチルエステル : ( 反応式 2、化合物 E )

4 - ブトキシフェニル酢酸メチル ( 1.20 g、5.4 mmol ) および NaH ( 鉱油中 60%、0.50 g、12.5 mmol ) の DMF ( 25.0 mL ) 混合物を、50 で 40 分間攪拌した。プロモエタン ( 2.0 g、18.3 mmol ) を加え、そして該攪拌を rt で 1 時間続けた。該反応混合物を EtOAc ( 300 mL ) を用いて希釈し、水洗し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をフラッシュクロマトグラフィー精製 ( SiO<sub>2</sub>、EtOAc / ヘキサン ) によって精製した。黄色油状物の本化合物 ( 0.85 g、3.4 mmol、収率 63% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) 7.16 ( d, 2H, J = 7.0 Hz ), 6.87 ( d, 2H, J = 8.5 Hz ), 3.92 ( t, 2H, J = 6.5 Hz ), 3.55 ( s, 3H ), 3.45 ( t, 1H, J = 9.0 ), 1.93 ( m, 1H ), 1.63 ( m, 3H ), 1.42 ( m, 2H ), 0.97 ( t, 3H, J = 7.2 Hz ), 0.79 ( t, 3H, J = 4.0 Hz )。

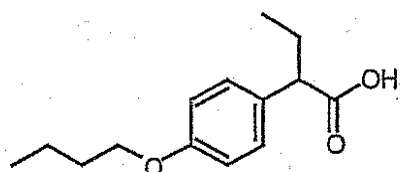
30

## 【 0 2 2 0】

中間体 41

40

## 【化 1 9 2】



## 2 - ( 4 - ブトキシ - フェニル ) - 酪酸 : ( 反応式 2、化合物 F )

2 - ( 4 - ブトキシ - フェニル ) 酪酸メチルエステル ( 2.0 g、8.0 mmol ) の EtOH ( 30 mL ) 溶液に、NaOH ( 10 N、6 mL、60 mmol ) を加えた。得ら

50



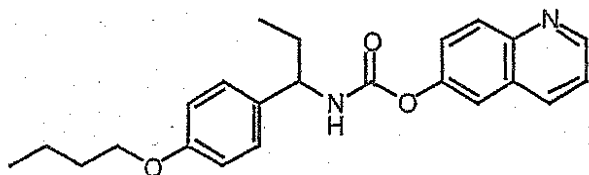
れた混合物を r t で 3 時間攪拌し、 $H_2O$  (30 mL) を用いて希釈し、 $HCl$  (6 N) を用いて  $pH \sim 1.0$  にまで酸性とした。該沈降物をろ紙によつてろ取し、そして  $H_2O$  およびヘキサンによつて洗浄した。白色固体の本化合物 (1.4 g、5.9 mmol、収率 74%) を得た。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ) 12.20 (br. s, 1H), 7.16 (d, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 3.92 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 3.31 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.93 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.97 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.79 (t, 3H,  $J = 4.0$  Hz)。

【0221】

実施例 125

【化193】

10



[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸キノリン-6-イルエステル  
(反応式 2、化合物 G)

2-(4-ブトキシ-フェニル)酪酸 (0.050 g、0.23 mmol) および  $Et_3N$  (0.053 g、0.53 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (0.096 g、0.35 mmol) を加えた。得られた混合物を r. t. で 10 分間攪拌し、次いで  $N_2$  下、107 で 60 分間攪拌した。該混合物を r. t. まで冷却後に、キノリン-6-オール (0.050 g、0.34 mmol) を加えた。該反応混合物を r. t. で 10 分間、次いで 80 で 1 時間攪拌した。該混合物を  $EtOAc$  を用いて希釈し、 $H_2O$  を用いて洗浄した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をプレパラティブ HPLC (YMC 30 x 100 mm (5  $\mu$ M をパックする)、移動相 A として 10% MeOH / 90% 水 / 0.1% TFA を、移動相 B として 90% MeOH / 10% 水 / 0.1% TFA を使用する) によつて精製した。淡黄色固体の本化合物 (0.040 g、0.11 mmol、収率 46%、mp 115-118) を得た。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ) 8.93 (m, 1H), 8.45 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 8.40 (d, 1H,  $J = 8.5$ ), 8.02 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H,  $J = 8.5, 4.5$  Hz), 7.55 (dd, 1H,  $J = 9.0, 2.5$  Hz), 7.25 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 6.98 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.43 (m, 1H), 3.95 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.90 (m, 6H); 質量分析: 379.33 (MH<sup>+</sup>)。

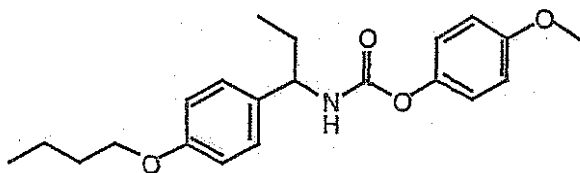
20

30

【0222】

実施例 126

【化194】



40

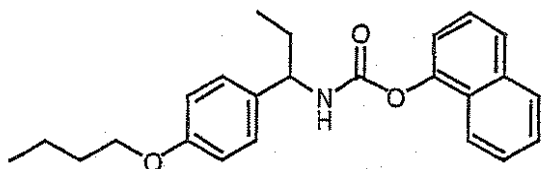
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸 4-メトキシ-フェニルエステル  
(反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 HPLC 1.73 分 (88%); 質量分析: 358.25 (MH<sup>+</sup>)。

【0223】

実施例 127

【化 1 9 5】



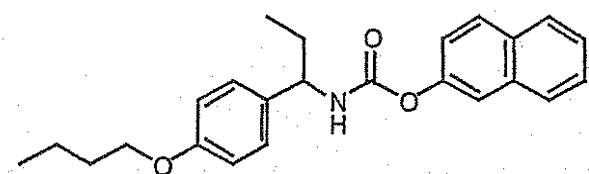
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]カルバミン酸ナフタレン-1-イルエステル  
(反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.86 分 (98%) ; 質量分析 : 378.25 (MH+ )。 10

【0 2 2 4】

実施例 1 2 8

【化 1 9 6】



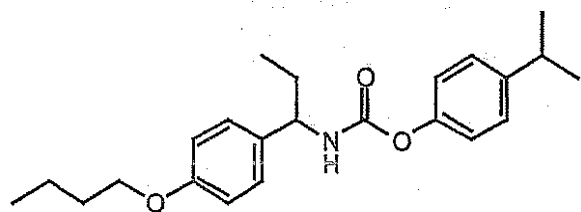
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸ナフタレン-2-イルエステ  
ル (反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.30 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.90 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.90 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.43 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.90 (m, 6H); 分析用 H P L C 1.87 分 (99%) ; 質量分析 : 378.12 (MH+ )。 20

【0 2 2 5】

実施例 1 2 9

【化 1 9 7】



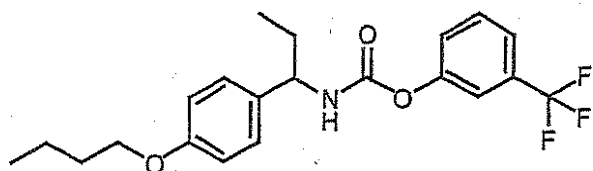
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸 4-イソプロピル-フェニル  
エステル (反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.91 分 (96%) ; 質量分析 : 370.31 (MH+ )。 40

【0 2 2 6】

実施例 1 3 0

【化 1 9 8】



[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸 3-トリフルオロメチル-フ  
ェニルエステル (反応式 2、化合物 G)

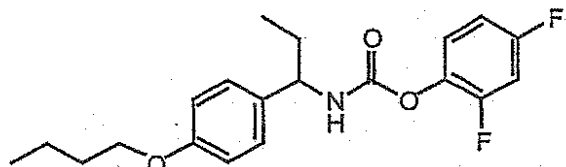
50

上記実施例に記載に通り製造する。分析用 H P L C 1.84 分 (96%) ; 質量分析 : 396.18 (MH+)。

【0227】

実施例 131

【化199】



10

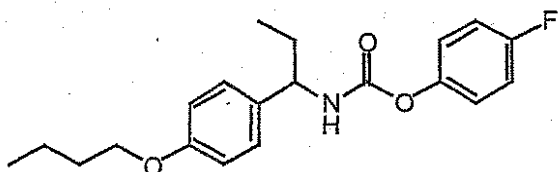
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸 2,4-ジフルオロ-フェニルエステル (反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.77 分 (89%) ; 質量分析 : 364.17 (MH+)。

【0228】

実施例 132

【化200】



20

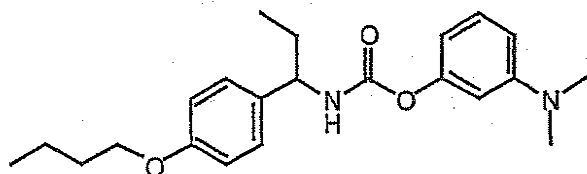
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸 4-フルオロ-フェニルエステル (反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.72 分 (89%) ; 質量分析 : 346.18 (MH+)。

【0229】

実施例 133

【化201】



30

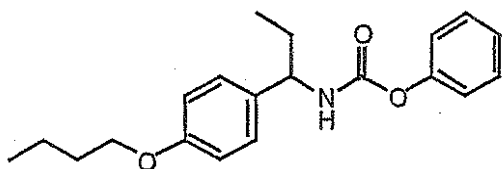
[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸 4-ジメチルアミノ-フェニルエステル (反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.53 分 (96%) ; 質量分析 : 371 (MH+)。

【0230】

実施例 134

【化202】



40

[1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸フェニルエステル (反応式 2、化合物 G)

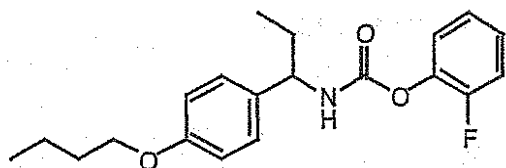
50

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.70 分 (88%) ; 質量分析 : 328.19 (MH+)。

【0231】

実施例 135

【化203】



10

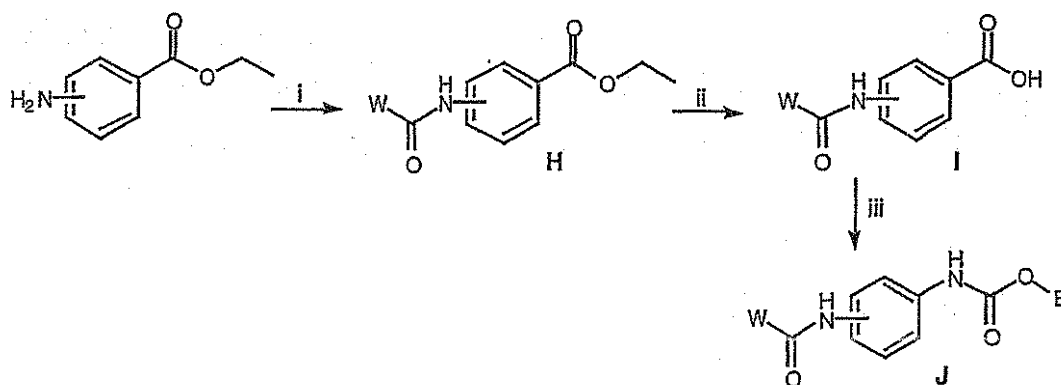
1-(4-ブトキシ-フェニル)-プロピル]-カルバミン酸 2-フルオロ-フェニルエステル (反応式 2、化合物 G)

上記実施例に記載の通り製造する。分析用 H P L C 1.70 分 (89%) ; 質量分析 : 346.18 (MH+)。

【0232】

【化204】

反応式 3 :



20

反応式 3 の条件 : ( i ) W - 酸クロリド、Et<sub>3</sub>N、ジクロロエタン、室温 ; ( ii ) NaOH、EtOH、室温 ; ( iii ) ( a ) N<sub>3</sub>P(O)(OPh)<sub>2</sub>、Et<sub>3</sub>N、トルエン、105、( b ) B-OH、80、W は C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキルであり、そして B は上で定義する通りである。

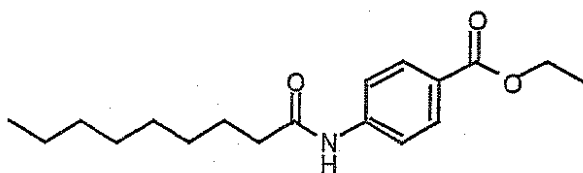
30

【0233】

以下の中間体 42 および 43 を用いて、実施例 136 ~ 140 を製造することができる。

中間体 42

【化205】



40

4-デカノイルアミノ-安息香酸エチルエステル (反応式 3、化合物 H)

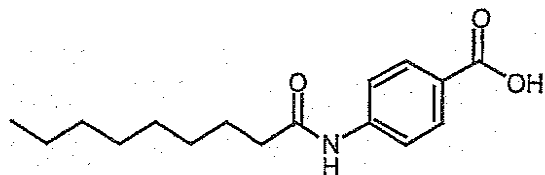
4-アミノ-安息香酸エチルエステル (2.0 g、12.1 mmol) およびデカノイルクロリド (2.35 g、13.3 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、Et<sub>3</sub>N (1.34 g、13.3 mmol) を加えた。該得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで EtOAc を用いて希釈し、水洗し、MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥した。ろ過および真空下で濃縮後に、該生成物を次の工程に直接的に使用した。

50

【 0 2 3 4 】

中間体 4 3

【 化 2 0 6 】



## 4 - デカノイルアミノ - 安息香酸 ( 反応式 3、化合物 I )

10

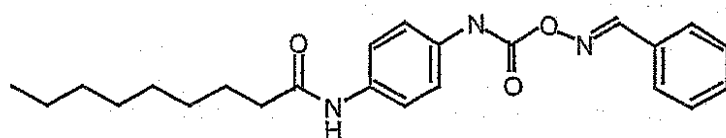
4 - デカノルアミノ - 安息香酸エチルエステル ( 2 . 0 g、6 . 6 m m o l ) の E t O H ( 3 0 m L ) 溶液に、NaOH ( 1 0 N、6 m L、6 0 m m o l ) を加えた。得られた混合物を r t で 3 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O ( 3 0 m L ) を用いて希釈し、HCl ( 6 N ) を用いて pH ~ 1 . 0 にまで酸性とした。該沈降物をろ紙によってろ取し、H<sub>2</sub>O およびヘキサンによって洗浄した。白色固体の本化合物 ( 1 . 8 g、6 . 5 m m o l、収率 9 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.91 (br. s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.50 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 2.29 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.57 (m, 2H), 1.25 (m, 12H), 0.85 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 質量分析: 278 . 21 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 3 5 】

実施例 1 3 6

20

【 化 2 0 7 】



## ベンズアルデヒド、O - [[ ( 4 - ノナノイルアミノ - フェニル ) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 3、化合物 J )

30

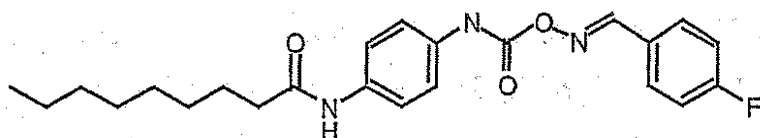
4 - デカノイルアミノ - 安息香酸 ( 0 . 0 5 0 g、0 . 1 8 m m o l ) および E t<sub>3</sub>N ( 0 . 0 5 3 g、0 . 5 3 m m o l ) のトルエン ( 2 m L ) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド ( 0 . 0 9 6 g、0 . 3 5 m m o l ) を加えた。得られた混合物を r . t . で 1 0 分間攪拌し、次いで N<sub>2</sub> 下、1 0 7 ° で 6 0 分間攪拌した。該混合物を r . t . まで冷却後に、ベンズアルデヒドオキシム ( 0 . 0 5 0 g、0 . 4 1 m m o l ) を加えた。該反応混合物を r . t . で 1 0 分間攪拌し、次いで 8 0 ° で 3 0 分間攪拌した。該混合物を E t O A c を用いて希釈し、H<sub>2</sub>O を用いて洗浄した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をプレパラティブ HPLC ( YMC 3 0 × 1 0 0 m m ( 5 μ M をパックする )、移動相 A として 1 0 % M e O H / 9 0 % 水 / 0 . 1 % T F A を、移動相 B として 9 0 % M e O H / 1 0 % 水 / 0 . 1 % T F A を使用する ) によって精製した。淡黄色固体の本化合物 ( 0 . 0 3 8 g、0 . 1 0 m m o l、収率 5 3 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.63 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H, J = 7.7, 2.4 Hz), 7.52 (m, 5H), 7.44 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 質量分析: 396 . 22 (MH<sup>+</sup>)。

40

【 0 2 3 6 】

実施例 1 3 7

【 化 2 0 8 】



50

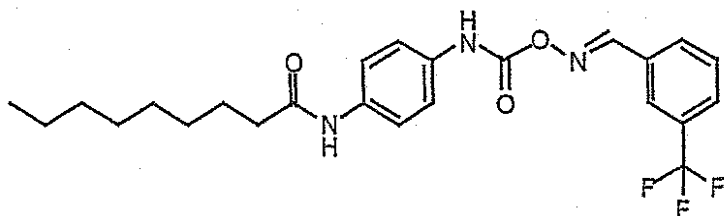
4 - フルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 3、(化合物 J))

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.63 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.32 (m, 4H), 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz)。元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 66.81; H, 6.82; N, 10.16。実測値: C, 67.07; H, 6.82, N, 10.09; 質量分析: 414.21 (MH<sup>+</sup>)。

【0237】

実施例 138

【化209】



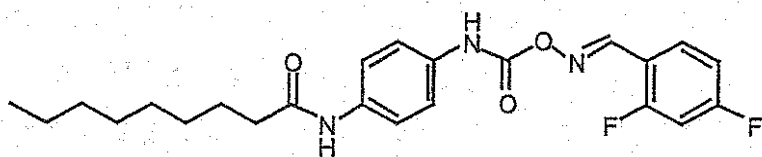
3 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 3、化合物 J)

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 9.0 Hz) 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 62.19; H, 6.08; N, 9.06。実測値: C, 62.45; H, 6.12, N, 8.99; 質量分析: 464.21 (MH<sup>+</sup>)。

【0238】

実施例 139

【化210】



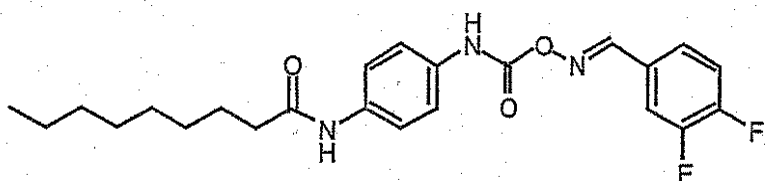
2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 3、化合物 J)

上記実施例に記載の通り製造する。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.78 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 2.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz); 質量分析: 432.20 (MH<sup>+</sup>)。

【0239】

実施例 140

【化211】



3, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド, O - [[(4 - ノナノイルアミノ - フェニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 3、化合物 J)

10

20

30

40

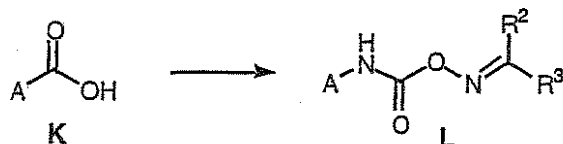
50

上記実施例に記載の通り製造する。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.78 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 8.63 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.72-7.42 (m, 6H), 2.27 (t, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.85 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz); 質量分析: 432.20 (MH $^+$ )。

【0240】

【化212】

反応式4:



10

反応式4の反応条件: (i) (a) Et<sub>3</sub>N、DPPA/トルエン、室温~120℃まで (b) オキシム、室温~85℃まで; Kが対応するインドールカルボン酸である場合には、Aはインドリルであり、Kが対応するピリジルカルボン酸である場合には、ピリジルであり、あるいはKがジベンゾフランカルボン酸である場合には、ベンゾフラニルである。

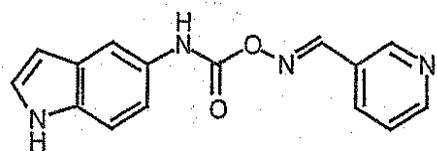
【0241】

従って、実施例141~145を製造した。

実施例141

20

【化213】



3-ピリジンカルボキシアルデヒド, O-[(1H-インドール-5-イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式4、化合物L)

インドール-5-カルボン酸 (商業的に入手可能) (1 mmol) のトルエン懸濁液に、トリエチルアミン (4.0 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (1.2 mmol) を窒素雰囲気下、室温で連続的に加えた。該結果物を室温で15分間、続いて還流下で90分間撹拌した。該反応混合物を室温まで冷却し、続いて更なる対応するオキシム、3-ピリジンアルドキシム (1 mmol) を加えた。該結果物を室温で1時間撹拌し、または続いて85℃まで加熱した。ワークアップA法を使用する: 該反応混合物のろ過、および該固体を再結晶 (EtOAc/ヘキサンから) することにより、白色固体の標題化合物 (収率57%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz) 10.99 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.68-8.66 (m, 2H), 8.25 (dt,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.66 (br, 1H), 7.53 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H); 質量分析: 281.1 (MH $^+$ ); 元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として計算) 計算値: C, 64.28%; H, 4.32%; N, 19.99%。実測値: C, 64.09%; H, 4.45%, N, 19.759%。

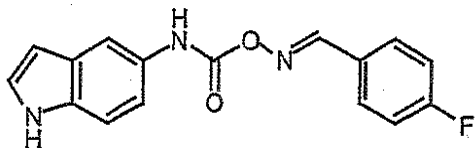
30

40

【0242】

実施例142

【化214】



50

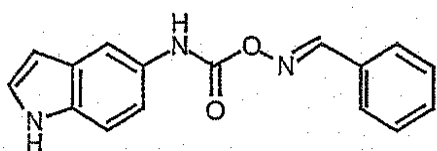
4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ (1 H - イドール - 5 - イル) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 4、化合物 L )

上記の通り製造する。ワークアップ C 法を使用する：溶媒を除去し、該残渣をメタノール中に溶解し、そしてろ過し、該ろ液をプレパラティブ H P L C ( 移動相として、メタノール : H<sub>2</sub>O ( 容量比 30 : 70 ~ 約 100 : 0、1% T F A を含有する ) を使用する ) によって精製して、白色標題化合物 ( 収率 19% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) 11.03 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 5.6 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (br, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H); 質量分析 : 298.0 (M H<sup>+</sup>) ; 元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F · 0.5 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値 : C, 62.713%; H, 4.28%; N, 13.71%。実測値 : C, 62.73%; H, 4.13%, N, 14.02%。

【 0 2 4 3 】

実施例 1 4 3

【 化 2 1 5 】



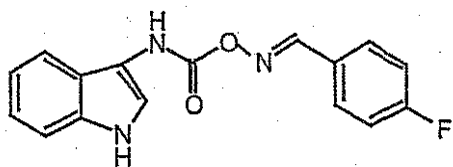
ベンズアルデヒド , O - [[ (1 H - インドール - 5 - イル) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 4、化合物 L )

上記の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 収率 20% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.43 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.82 (br, 1H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 2.2 Hz, 1H); 質量分析 : 280.0 (M H<sup>+</sup>) ; 元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.16 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値 : C, 68.11%; H, 4.76%; N, 14.89%。実測値 : C, 68.15%; H, 4.77%, N, 14.75%。

【 0 2 4 4 】

実施例 1 4 4

【 化 2 1 6 】



4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ (1 H - インドール - 3 - イル) アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 4、化合物 L )

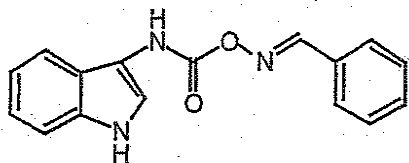
上記の通り製造する。ワークアップ C 法および次いで B 法を用いることにより、淡青色固体の標題化合物 ( 収率 20% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) 10.91 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.0 (t, J = 7.7 Hz, 1H)。

【 0 2 4 5 】

実施例 1 4 5



## 【化 2 1 7】



ベンズアルデヒド，O - [[(1 H - インドール - 3 - イル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 4、化合物 L)

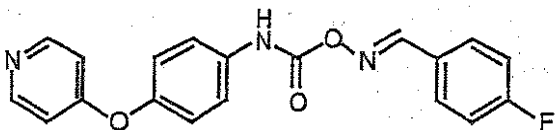
上記の通り製造する。ワークアップ C 法および次いで B 法を用いることにより（溶媒の除去後に、該残渣をシリカゲルカラム（E t O A c / ヘキサンまたは E t O A c / ジクロロメタンを用いてパックする）によるクロマトグラフィー精製を行う）、明青色固体の標題化合物（収率 11 %）を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.45 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 質量分析: 280.0 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.21 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値: C, 67.89%; H, 4.78%; N, 14.84%。実測値: C, 67.91%; H, 4.94%, N, 14.17%。

10

## 【0 2 4 6】

実施例 1 4 6

## 【化 2 1 8】



4 - フルオロベンズアルデヒド，O - [[4 - [(4 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 4、化合物 L)

上記の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、明青色固体の標題化合物（収率 29 %）を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.74 (dd, J = 8.05 Hz, J = 11.55 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.55 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 1.5 Hz, J = 4.8 Hz, 2H); 質量分析: 352.34 (MH<sup>+</sup>)。

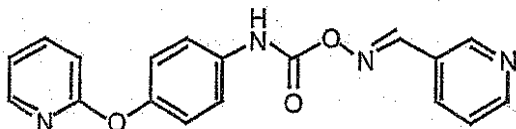
20

30

## 【0 2 4 7】

実施例 1 4 7

## 【化 2 1 9】



3 - ピリジンカルボキシャルデヒド，O - [[4 - [(2 - ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 4、化合物 L)

上で記載する通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率 30 %）を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz) 9.96 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 1.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.1 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 1.9 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 質量分析: 335.11 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> として計算) 計算値: C, 64.67%; H, 4.22%; N, 16.76%。実測値: C, 64.41%; H, 4.16%, N, 16.50%。

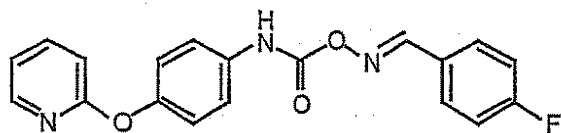
40

50

【 0 2 4 8 】

実施例 1 4 8

【 化 2 2 0 】



4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ [ 4 - [ ( 2 - ピリジニル ) オキシ ] フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 4 、 化合物 L )

10

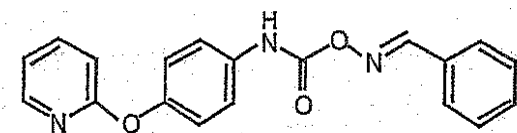
上記の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 収率 2 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.39 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 5.1 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.30 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 165.9, 163.9, 163.7, 152.7, 151.9, 150.5, 147.5, 139.7, 133.5, 130.4, 130.3, 126.03, 126.00, 121.9, 121.2, 118.5, 116.5, 116.4, 111.4; 質量分析: 352.25 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F · 0.36 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値: C, 63.78%; H, 4.15%; N, 11.74%。実測値: C, 63.74%; H, 3.79%, N, 11.77%。

【 0 2 4 9 】

実施例 1 4 9

【 化 2 2 1 】

20



ベンズアルデヒド , O - [[ [ 4 - [ ( 2 - ピリジニル ) オキシ ] フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 4 、 化合物 L )

30

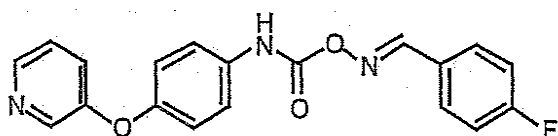
上記の通り製造する。ワークアップ C 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 ( 収率 7 6 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.42 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 5.05 Hz, J = 1.55 Hz, 1H), 8.17 (br, 1H), 7.76 (td, J = 8.65 Hz, J = 1.95 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.05 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.53 (tt, J = 7.25 Hz, J = 1.35 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 7.15 (dt, J = 8.85 Hz, J = 3.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 5.6 Hz, J = 6.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.35 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 163.5, 153.9, 152.0, 150.2, 146.7, 140.7, 134.0, 132.0, 129.7, 129.1, 128.2, 121.9, 121.4, 118.7, 111.3; 質量分析: 334.27 (MH<sup>+</sup>); 元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.185 H<sub>2</sub>O として計算) 計算値: C, 67.78%; H, 4.60%; N, 12.48%。実測値: C, 67.79%; H, 4.29%, N, 12.55%。

【 0 2 5 0 】

実施例 1 5 0

【 化 2 2 2 】

40



4 - フルオロベンズアルデヒド , O - [[ [ 4 - [ ( 3 - ピリジニル ) オキシ ] フェニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシム ( 反応式 4 、 化合物 L )

50

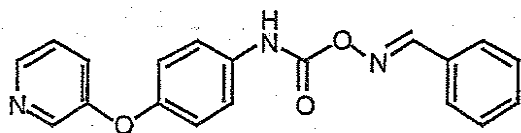
上記の通り製造する。ワークアップ B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (

収率 93.5%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.39 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 8.08 (br, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.19-7.15 (t,  $J = 8.45$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H); 質量分析: 352.09 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 1.38\text{H}_2\text{O}$  として計算) 計算値: C, 60.66%; H, 4.49%; N, 11.17%. 実測値: C, 60.62%; H, 4.24%, N, 11.30%。

【0251】

実施例 151

【化223】



10

ベンズアルデヒド, O-[[[4-[(3-ピリジニル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 4、化合物 L)

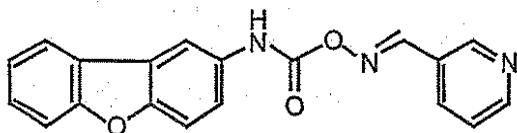
R が 4-(3-ピリドキシ)安息香酸であり、R' がベンズアルデヒドオキシムである本物質は、一般的な方法によって製造した。ワークアップ C 法、次いで B 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 7%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.43 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 20.0$  Hz, 2H), 8.17 (br, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H); 質量分析: 334.12 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.21\text{H}_2\text{O}$  として計算) 計算値: C, 67.69%; H, 4.61%; N, 12.46%. 実測値: C, 67.75%; H, 4.81%, N, 12.22%。

20

【0252】

実施例 152

【化224】



30

3-ピリジンカルボキシアリド, O-[[[2-(2-ジベンゾフラニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 4、化合物 L)

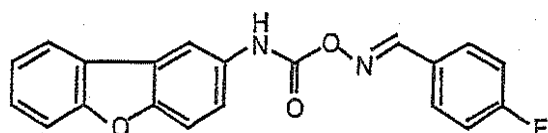
上記の通り製造する。ワークアップ A 法を用いることにより、白色固体の標題化合物 (収率 25%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.94 (br, 1H), 8.77 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 6.75$  Hz, 1H), 8.09 (br, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.36 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); 質量分析: 332.24 ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.19\text{H}_2\text{O}$  として計算) 計算値: C, 68.19%; H, 4.03%; N, 12.56%. 実測値: C, 68.18%; H, 3.99%, N, 12.49%。

40

【0253】

実施例 153

【化225】



4-フルオロベンズアルデヒド, O-[[[2-(2-ジベンゾフラニル)アミノ]カルボニル]オキシム (反応式 4、化合物 L)

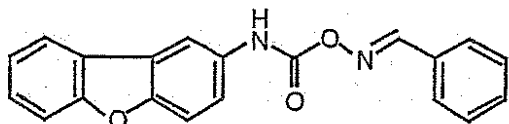
50

上記の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率8%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 0.45$  Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.56 (t,  $J = 9.75$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.19 (t,  $J = 8.65$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 156.9, 152.7, 152.3, 130.4, 130.3, 127.5, 122.8, 120.9, 116.5, 116.4, 111.9, 111.7; 質量分析:  $349.10$  ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$  として計算) 計算値: C, 68.96%; H, 3.76%; N, 8.04%。実測値: C, 68.82%; H, 3.77%, N, 7.77%。

【0254】

実施例154

【化226】



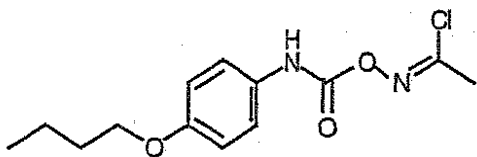
ベンズアルデヒド, O-[[[(2-ジベンゾフリニル)アミノ]カルボニル]オキシム] (反応式4、化合物L)

上記の通り製造する。ワークアップC法を用いることにより、白色固体の標題化合物（収率21%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8.46 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.26 (d,  $J = 1.95$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 7.58-7.46 (m, 7H), 7.36 (t,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1$  H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 156.9, 153.8, 153.2, 152.4, 132.1, 132.0, 129.7, 129.1, 128.3, 127.5, 124.9, 124.1, 122.8, 121.0, 120.0, 112.6, 111.9, 111.8; 質量分析:  $331.12$  ( $\text{MH}^+$ ); 元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.135\text{H}_2\text{O}$  として計算) 計算値: C, 72.19%; H, 4.07%; N, 8.42%。実測値: C, 72.20%; H, 4.07%, N, 8.33%。

【0255】

実施例155

【化227】



(1Z)-N-[[[(4-ブトキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシ]エタンイミドイルクロリド

本化合物は、以下の参照文献に従って製造した: Ivanov, Y.らによる, Anticholinesterase activity of O-carbamoylated acylhydroxymoyl chlorides, *Khim-Farm Zh.*, 26: 5, 62-63, 1992; および Sakamoto, T.らによる, A new synthesis of nitriles from N-alkoxyimido yl halides with zinc, *Synthesis*, 9: 750-752, 1991。

【0256】

生物学的なデータ:

粗膜のホモジネートを、形質移入されたヒトFAAHを発現するH4細胞(H4-FAAH細胞)から調製した。要するに、細胞を、最終濃度が500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ で10% FBSおよびジェネテシンを用いて補足したDMEM (Gibco BRL, Rockville, MD) 中で増殖した。H4-FAAH細胞の集密培養物を、リン酸緩衝化生理食塩水 [138 mM NaCl, 4.1 mM KCl, 5.1 mM  $\text{Na}_2\text{PO}_4$ , 1.5 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH 7.5)、37 ]を用いて2回すすぎ、そして溶解緩衝液 [1 mM 炭酸水素ナトリウム] 中、4 で5~10分間インキュベートした。細胞を、プレートからポリプロピレンチューブ (16  $\times$  100 mm) に移し、ホモジナイズし、そして32,000  $\times g$ で3

10

20

30

40

50

0 分間遠心分離した。ペレットを、溶解緩衝液中でホモジナイズすることによって再懸濁し、そして  $32,000 \times g$  で 30 分間遠心分離した。ペレットを、溶解緩衝液 ( $15 \sim 20$  タンパク質  $\mu g / mL$ ) 中に再懸濁し、次いで必要時まで  $-80^\circ C$  で保存した。実験日に、膜を  $125 mM$  トリス -  $Cl$ 、 $pH 9.0$  中で、 $2.67 \mu g$  タンパク質  $/ mL$  にまで希釈した。

【0257】

F A A H の活性は、オメイル (Omeir) らによる 1995 (Life Sci 56: 1999, 1995) によって記載の方法の改変法を用いて測定した。膜ホモジネート ( $240 ng$  のタンパク質) を  $1.67 nM$  アナンドミド [ $^3H$ -エタノールアミン  $1 - ^3H$ ] (このものは、アメリカン・ラジオラベルド・ケミカル社 (American Radiolabeled Chemical Inc.) (St Louis, MO) から入手可能である) と一緒に、インヒビターの存在または非存在で、室温で 1 時間インキュベートした。該反応を、メタノールおよびジクロロエタン ( $1:1$ ) の溶液 (1 容量) を加えることによって停止した。該混合物を振り混ぜ、次いで  $1000 \times g$  で 15 分間遠心分離して、該水相および有機相を分離した。 [ $^3H$ ] - エタノールアミンを含有する該水相のアリコートを引き出し、そしてシンチレーション分光学によってカウントした。データは、 $10 \mu M$  のアラキドニルトリフルオロメチルケトン (ATFMK) (F A A H のインヒビター) の存在下で測定したバックグラウンド放射能を引いた後の、ビヒクルに対する生成 [ $^3H$ ] - エタノールアミンのパーセントとして表した。  $IC_{50}$  値を、用量 - 応答曲線についての 4 個のパラメータのロジスティック式を用いて決定した。  $IC_{50}$  値を本明細書中に提示しない化合物は、予備試験において F A A H 阻害が全くないかまたは下限の F A A H 阻害であることを示した。

10

20

【表 1】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
1	++++	81	++++
2	++++	82	++++
3	++++	83	++++
4	++++	84	++++
5	++++	85	++++
6	++	86	++++
7	++	87	++++
8	+++	88	++++
9	+++	89	+
10	++++	90	+++
11	++++	91	++++
12	+++	92	+
13	+++	93	+++
14	++++	94	+
15	++	95	+
16	+++	96	++++
17	++++	97	+++
18	+	98	++++
19	++	99	+++
20	++	100	+++

10

20

30

【表 2】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
21	+	101	++++
22	+++	102	++++
23	++++	103	++++
24	++++	104	+++
25	++++	105	++++
26	++++	106	+++
27	++++	107	++
28	++++	108	++
29	++++	109	+
30	++++	110	+
31	++++	111	++++
32	++++	112	++++
33	++++	113	++++
34	++++	114	++++
35	++++	115	+++
36	++++	116	+++
37	++++	117	+++
38	++++	118	+++
39	++++	119	+++
40	++++	120	++++
41	++++	121	++++
42	++++	122	+++
43	++++	123	+
44	+++	124	+
45	++++	125	+++
46	++++	126	+++
47	++++	127	++
48	++++	128	+++
49	++++	129	++
50	++++	130	+++
51	++++	131	+++

10

20

30

40

【表 3】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
52	++++	132	+++
53	++++	133	+++
54	++++	134	+++
55	++++	135	++++
56	++++	136	+++
57	++++	137	+++
58	+	138	+++
59	++++	139	++++
60	+++	140	+++
61	+	141	+
62	+++	142	+
63	+++	143	+
64	+++	144	+
65	+++	145	+
66	+	146	++
67	+++	147	++
68	+++	148	+++
69	+++	149	+++
70	+++	150	++++
71	++++	151	++++
72	+++	152	++
73	+++	153	+++
74	++++	154	+++
75	++++	155	++++
76	++++		
77	++++		
78	++++		
79	++++		
80	++++		

10

20

30

40

++++ = <10 nM; +++ = ≥10-100 nM; ++ = ≥101-500 nM; + = > 500 nM

【0258】

以下に、実施例 5 を使用するインビボ痛みのモデルを示す。

50



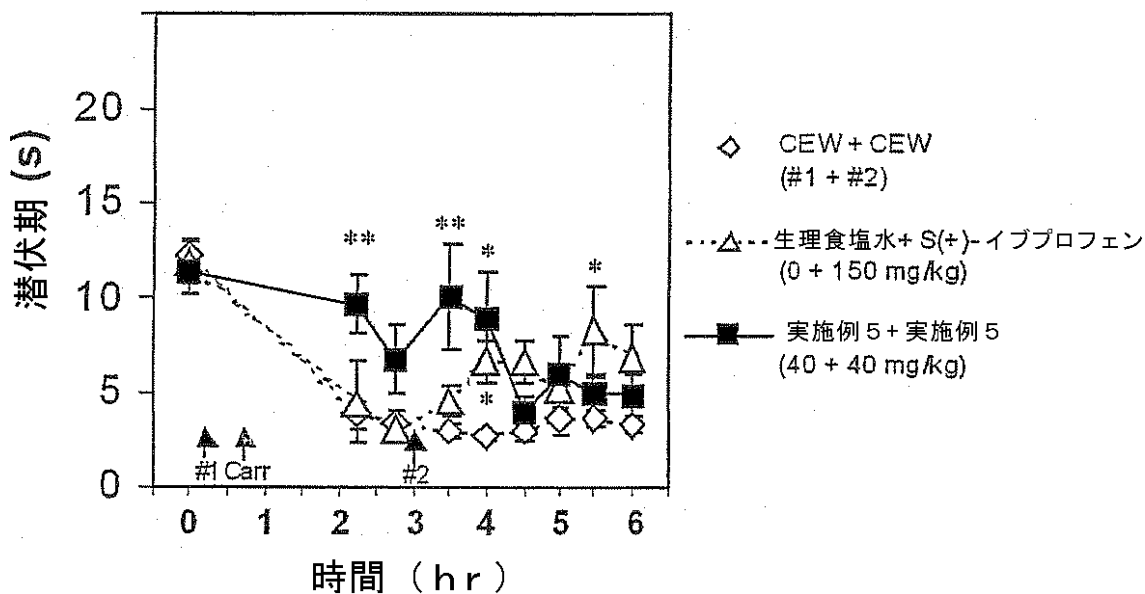
### カラゲナン誘発性の熱痛覚過敏（慢性的な炎症性痛み）

実施例 5（40 mg / kg、i.p.）は、肢カラゲナンによって誘発される熱痛覚過敏の発生を抑制した。肢カラゲナン注射（、0：45 時間、Carr）は、長いベースライン潜伏期（0：00 時間）と比較して、強い熱痛覚過敏を与えた（これは、ピヒクル処置したラットにおいて見られる短い逃避潜伏期（、2：15 時間、Carr）を証拠とする）。実施例 5（1 番、0：15 時間）を用いて予め処置した動物は、熱痛覚過敏応答を示さず（2：15 時間でのとを比較する）、そして代わりに薬物処置した動物の潜伏期はベースラインに匹敵した。カラゲナンの 120 分後までに（2：45 時間）、痛覚過敏の部分的な発生が観察され、これは実施例 5 の第 2 注射（2 番、3：00 時間）によって逆転し、これは更なる時間の間（3：00～4：00 時間）、基底レベルでの熱逃避応答を保持した。40 mg / kg の i.p. の場合には、薬物（）またはピヒクル（）処置したコントロール（CEW = クレモフォア：エタノール：水（10：10：80）、2 mL / kg）においては、副作用は全く観察されなかった。データは、平均値 + / - s.e.m. である（各群当たり n = 8）。\* p < .05、\*\* p < .01（ピヒクルと比較したチューキー (Tukey's) HSD）。該結果を、以下の表 I I に示す。

【表 4】

表 II

### カラゲナン誘発性熱痛覚過敏応答



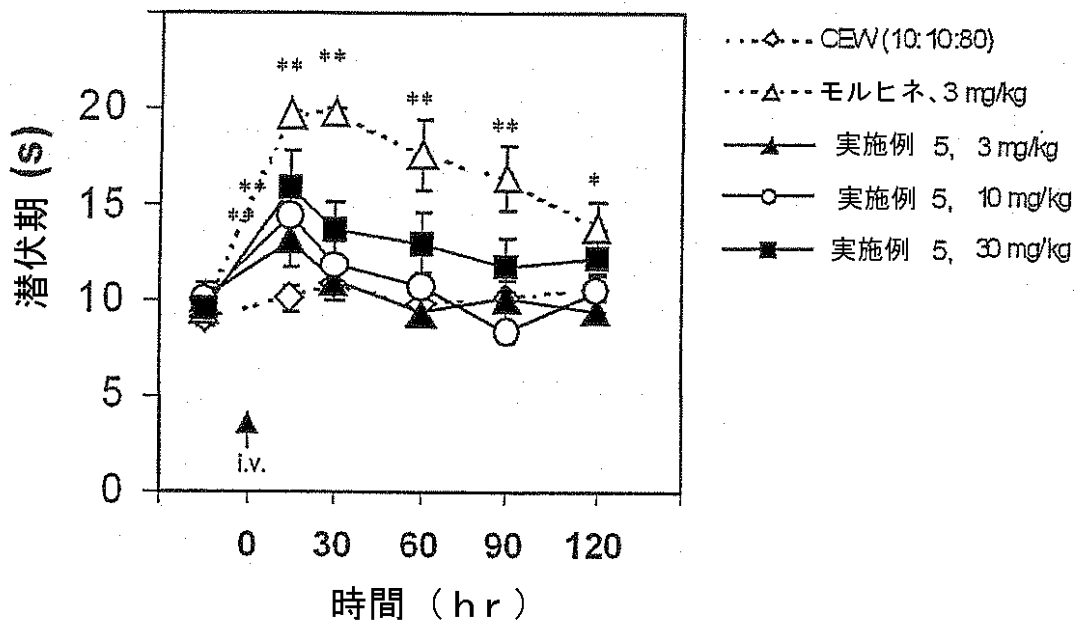
【0259】

### ハーグリーブス (HARGREAVES) 試験（急性熱痛）

実施例 5（10 & 30 mg / kg；2 mL / kg；静脈内手注入）は、注射の 15 分後に急性熱痛行動の有意な逆転を与え、そしてこの時点を越えて持続しなかった。10 mg / kg の場合には、有意な副作用は全く観察されなかった。しかしながら、30 mg / kg の場合には、副作用は、強い鎮静、活動の低下および後肢の広がりを含んだ。データは、平均値 + / - s.e.m. である（各群当たり n = 8）。\*\* p < .01（ピヒクルコントロールと比較したダネット (Dunnett) 試験）。該結果を、以下の表 I I I に示す。

【表 5】

表Ⅲ  
急性熱痛応答についてのハーグリーブス試験



10

20

【0260】

#### 肢浮腫モデル（炎症誘発性浮腫）

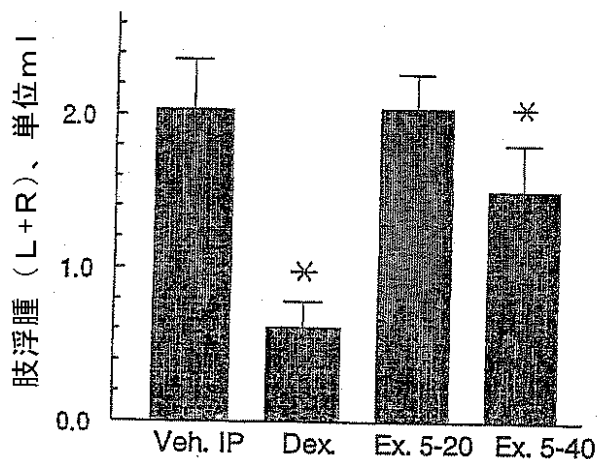
カラゲナン誘発性浮腫に及ぼす実施例 5 の影響を、定量的な様式（プレチスム計 (plethysmometry)）で調べた。両方の後肢の足底面中へのカラゲナン（2%ラムダ）の注射は、注射の3時間後に測定した、組み合わせの全肢容量の増大（膨張）を生じた。実施例 5 は、40 mg/kg の場合に 26% だけ膨張を抑制した（実施例 5 ~ 40、カラゲナンに対して - 30 分および + 2 時間で i.p. 投与する）が、20 mg/kg の場合には全く効力を示さなかった（実施例 5 ~ 20、i.p.）。基準薬物であるデキサメタゾン（Dex、1 mg/kg、i.p.）は、70% だけ膨張を抑制した。以下の表 IV は該データを要約する。

30

【表 6】

表Ⅳ

#### カルゲナンを用いる肢浮腫応答



40

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/03222															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : C07C 251/50; C07D 213/02, 215/02; A61K 31/15, 31/47, 31/415 US CL : 514/311, 357, 415, 468, 476, 477, 478; 546/ 134, 291; 548/452; 549/433; 558/233, 233 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/311, 357, 415, 468, 476, 477, 478; 546/ 134, 291; 548/452; 549/433; 558/233, 233 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE SEARCH																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 90/01874 A1 (TEIJIN LIMITED) 08 March 1990 (08.03. 1990), see entire document.</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DE 1,232,947 (VEB FAHLBERG-LIST) 26 January 1967 (26.01.1967) column 4, example 5.</td> <td>1, 5, 9 and 14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DE 1174757 (FARBEN BABRIKEN BAYER) 30 July 1964 (30. 07.1964) column 7, lines 15-17, example 1.</td> <td>1, 4, 5, 9 and 14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>GB 84L141 (UNION CARBIDE CORP) 13 July 1960 (13.07.1960) page 3, column 1, compounds 8 and 9.</td> <td>1 and 9</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 90/01874 A1 (TEIJIN LIMITED) 08 March 1990 (08.03. 1990), see entire document.	1-32	X	DE 1,232,947 (VEB FAHLBERG-LIST) 26 January 1967 (26.01.1967) column 4, example 5.	1, 5, 9 and 14	X	DE 1174757 (FARBEN BABRIKEN BAYER) 30 July 1964 (30. 07.1964) column 7, lines 15-17, example 1.	1, 4, 5, 9 and 14	X	GB 84L141 (UNION CARBIDE CORP) 13 July 1960 (13.07.1960) page 3, column 1, compounds 8 and 9.	1 and 9
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	WO 90/01874 A1 (TEIJIN LIMITED) 08 March 1990 (08.03. 1990), see entire document.	1-32															
X	DE 1,232,947 (VEB FAHLBERG-LIST) 26 January 1967 (26.01.1967) column 4, example 5.	1, 5, 9 and 14															
X	DE 1174757 (FARBEN BABRIKEN BAYER) 30 July 1964 (30. 07.1964) column 7, lines 15-17, example 1.	1, 4, 5, 9 and 14															
X	GB 84L141 (UNION CARBIDE CORP) 13 July 1960 (13.07.1960) page 3, column 1, compounds 8 and 9.	1 and 9															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Special categories of cited documents:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"O" 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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Special categories of cited documents:		* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"O" 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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
Special categories of cited documents:																	
* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"O" 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																
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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																
"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)	"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																
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family																
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 29 September 2003 (29.09.2003)		Date of mailing of the international search report 03 DEC 2003															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Zinna Northington Davis Telephone No. 703-308-1235 <i>Janice Ford</i>															

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/03222

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claim 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. ☐ Claim Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Please See Continuation Sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/03222

**BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING**

Group I: Claim(s) 1-3, 4, 5, 9-13, and 20-32, drawn to compounds, composition and method of use wherein B represents formula (III).

Group II: Claim(s) 1-3, 6, 7, 9, 14-17 and 21-32, drawn to compounds, composition and method of use wherein B represents formula (IV).

Group III: Claim(s) 1-3, 8, 9, 18, 19 and 21-32, drawn to compounds, composition and method of use wherein B does not represent formulas (III) and (IV).

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the groups lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

There is a lack of a significant common structural feature in the Groups as recite above to which the claimed utility may be attributed. The common core in the group is an oxime group. There are various permutations for the instant invention. The various radicals and ring systems are not related as a recognized class of compounds. Oxime compounds are taught to be useful as herbicides.

Accordingly, the requirement of the unity of invention has been set forth because there exists no common core between the claimed compounds to include a single general inventive concept in which the utility can be attributed.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/443	A 6 1 K 31/443	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/444	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 P 1/08	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/02	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 271/48	C 0 7 C 271/48	
C 0 7 C 271/58	C 0 7 C 271/58	
C 0 7 C 271/60	C 0 7 C 271/60	C S P
C 0 7 D 209/08	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 209/40	C 0 7 D 209/40	
C 0 7 D 213/53	C 0 7 D 213/53	
C 0 7 D 213/64	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 213/65	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 213/68	C 0 7 D 213/68	
C 0 7 D 215/20	C 0 7 D 215/20	
C 0 7 D 217/02	C 0 7 D 217/02	
C 0 7 D 295/08	C 0 7 D 295/08	
C 0 7 D 307/91	C 0 7 D 307/91	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シン・ユエン・シット

アメリカ合衆国 0 6 4 5 0 コネチカット州メリデン、ハーキンズ・レイン 4 6 番

(72)発明者 シェ・カイ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、アパートメント 3 0 2、サウス・チェリー・ストリート 4 4 番

(72)発明者 デン・ホンフェン

アメリカ合衆国 0 1 7 2 0 マサチューセッツ州アクトン、ブルースウッド・ロード 1 1 番

F ターム(参考) 4C031 DA03

4C034 AA00

4C037 SA05

4C055 AA01 BA01 BA02 BA42 BB04 BB10 CA01 CA02 CA06 CA29

CA30 CA42 CA43 CB04 CB10 CB15 CB17 DA01 DA42 DB04

DB10 EA01

4C063 AA01 BB07 CC12 CC76 DD06 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BC13 BC17 BC28 BC30 BC73 GA02

GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA15 ZA22

ZA33 ZA36 ZA69 ZA70 ZA71 ZC20

4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 DB31 EB01 EB02 FB01 GB01 GB32

4C206 AA01 AA02 AA03 HA21 KA01 MA01 MA04 MA13 MA14 NA14

ZA02 ZA05 ZA08 ZA15 ZA22 ZA33 ZA36 ZA69 ZA70 ZA71

ZC20

4H006 AA01 AA03 AB21 AB22 AB23 BW13 BW20 RA22 RA38 RA52