

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2017 年 10 月 5 日(05.10.2017)



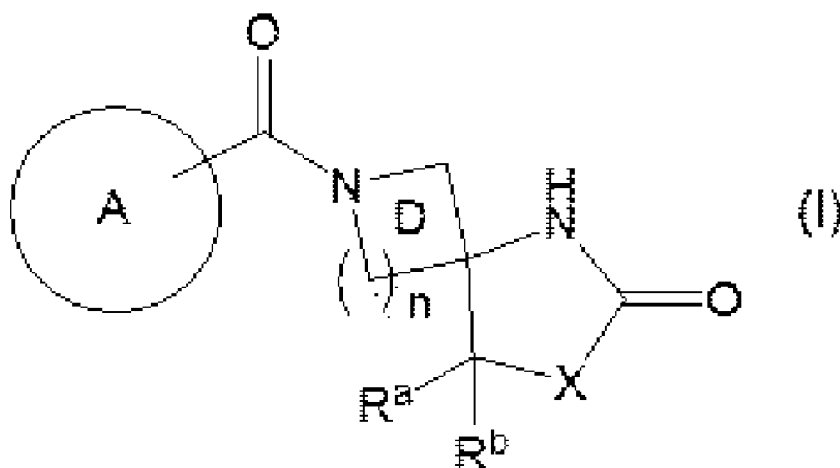
(10) 国際公開番号  
**WO 2017/170830 A1**

- (51) 国際特許分類:  
C07D 487/10 (2006.01) A61K 31/5386 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/422 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)  
A61K 31/423 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)  
A61K 31/424 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) C07D 498/10 (2006.01)  
A61K 31/537 (2006.01) C12N 9/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/013169
- (22) 国際出願日: 2017 年 3 月 30 日(30.03.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2016-071184 2016 年 3 月 31 日(31.03.2016) JP
- (71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 池田 周平(IKEDA, Shuhei); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 杉山 英之(SUGIYAMA, Hideyuki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). ▲会▼田 淳平(AIDA, Junpei); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 徳原 秀和(TOKUHARA, Hidekazu); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 大川 友洋(OKAWA, Tomohiro); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 大黒 裕哉(OGURO, Yuya); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 中村 実(NAKAMURA, Minoru); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 村上 正鷹(MURAKAMI, Masataka); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: Provided is a compound having an MAGL-inhibiting effect, and anticipated to be useful as a prophylactic or therapeutic agent for neurodegenerative diseases (for example, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, traumatic brain injuries, glaucoma, multiple sclerosis, and the like), anxiety disorders, pain (for example, inflammatory pain, cancer pain, neurological pain, and the like), epilepsy, melancholia, and the like. The present invention relates to the compound represented by formula (I), or a salt thereof: [Each symbol in the formula is as described in the specification]

(57) 要約: MAGL 阻害作用を有し、神経変性疾患 (例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症など)、不安障害、疼痛 (例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛など)、てんかん、うつ病などの予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供する。本発明は、式 (I) : [式中の各記号は明細書に記載の通りである。] で表される化合物またはその塩に関する。



WO 2017/170830 A1



CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー

ロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

## 明 細 書

発明の名称：複素環化合物

### 技術分野

[0001] 本発明は、モノアシルグリセロールリパーゼ（本明細書中「MAGL」と略記する場合がある）阻害作用を有する複素環化合物、それらを含む医薬組成物などに関する。

[0002] （発明の背景）

アラキドン酸（本明細書中「AA」と略記する場合がある）、およびその生体内産生物であるエイコサノイド類は、中枢および末梢において炎症を惹起することが報告されている〔非特許文献1：サイエンス（Science）、294巻、1871－1875頁、2001年〕。アラキドン酸生成経路、およびエイコサノイド類生成経路を抑制する阻害剤は、炎症性の疾患に対する治療薬として有望であり、シクロオキシゲナーゼ阻害薬等の非ステロイド抗炎症薬が炎症性疼痛治療薬として用いられている。しかし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を長期間使用すると、副作用として消化管障害が生じることがあり、問題となっている。また最近になって心筋梗塞や脳梗塞など心循環器系の副作用も問題点になっている。

[0003] グリア細胞の活性化を伴う脳内炎症は神経変性疾患（例：アルツハイマー病等）に特徴的な病理学的な変化であることが示唆されている〔非特許文献2：モレキュラー ニューロバイオロジー（Mol. Neurobiol.）、41巻、115－128頁、2010年〕。アルツハイマー病の病理的特徴であるタウ過剰発現動物モデル（ヒト変異型タウトランスジェニックマウス等）において抗炎症薬がグリア細胞の活性化を抑制し、神経変性進展を抑制することが報告されている〔非特許文献3：ニューロン（Neuron）、53巻、337－351頁、2007年〕。また、アルツハイマー病等の神経変性疾患に対して脳内炎症の抑制による治療の有効性が示唆されており〔非特許文献4：ネイチャー レビューズ ニューロロジー（Nat. Rev. Neurol.）、6巻、193－201頁、2010年〕、脳内炎症を抑制

する治療薬は、神経変性疾患の治療薬や予防薬として有望である。

[0004] モノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) はモノアシルグリセロールを脂肪酸とグリセロールに加水分解する酵素である。中枢神経系においてMAGLは2-アラキドノイルグリセロール (2-arachidonoyl glycerol、本明細書中では2-AGとも称される) を基質とし、アラキドン酸とグリセロールに分解する [非特許文献5: ケミストリー アンド フィジクス オブ リピッド (Chem phys Lipids) 121巻、149-158頁、2002年]。近年、MAGL欠損マウスとアミロイドβ (本明細書中ではAβとも称される) 過剰発現動物モデル (APP/PS1ダブルトランスジェニックマウス等) の交配動物において、アラキドン酸およびエイコサノイド類の生成抑制、グリア細胞の活性化抑制、炎症性サイトカイン産生抑制、および、アルツハイマー病の病理的所見であるAβプラークの蓄積減少作用が報告されており [非特許文献6: セル リポート (Cell Rep.)、1巻、617-623頁、2012年]、MAGLの作用を抑制する阻害剤等は、アルツハイマー病の治療薬や予防薬として有望である。

[0005] 加えて、MAGLの基質である2-AGの受容体としてカンナビノイド受容体1 (本明細書中ではCB1とも称される)、およびカンナビノイド受容体2 (本明細書中ではCB2とも称される) が同定されている [非特許文献7: バイオケミカル ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.) 50巻、83-90、1995年]。CB1は主に脳領域 [非特許文献8: モレキュラー ファーマコロジー (Mol. Pharmacol.)、34巻、605-613頁、1988年]、CB2は免疫細胞、脳領域においてはミクログリア細胞に発現している [非特許文献9: ニューロサイエンス レター (Neurosci. Lett.)、396巻、113-116頁、2006年]。近年になり、CB1受容体アゴニストが認知機能を改善すること [非特許文献10: ジャーナル オブ アルツハイマーズ ディーズ (J. Alzheimers. Dis.)、30巻、439-45

9頁、2012年]、またMAGLの基質である2-AGがA $\beta$ による神経細胞死に対して保護作用を示すことが報告されている[非特許文献11：ニューロサイエンス(Neuroscience)、178巻、159-168頁、2011年]。従って、2-AGの分解を抑制するMAGL阻害薬は、アルツハイマー病で認められる脳内炎症、神経細胞死、A $\beta$ 蓄積などを抑制し、症状改善のみならず進展抑制作用を有する治療薬または予防薬として有望である。

[0006] 神経変性疾患の一つであるパーキンソン病は、中脳黒質ドーパミン性神経細胞の変性により運動障害が生じる疾患であり、グリア細胞の活性化が報告されている[非特許文献12：アナルズ オブ ニューロロジー(Ann. Neurol.) 57巻、168-175頁、2005年]。1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine)により中脳黒質ドーパミン性神経細胞死が誘発されることが知られているが、MAGL欠損マウスでは神経細胞死に対する保護作用を示すことが報告されている[非特許文献13：サイエンス(Science)、334巻、809-813頁、2011年]。従って、MAGLの作用を抑制する阻害剤等は、パーキンソン病の新たな治療薬として有望である。

[0007] 筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis、本明細書中ではALSとも称される)は運動ニューロンの変性をきたす疾患であり、現在のところ有効な治療法はない。ALSにおいてグリア細胞の活性化が報告されている[非特許文献14：ニューロバイオロジー オブ ディジーズ(Neurobiology of Disease) 15巻、601-609頁、2004年]。また、ALSのモデル動物である変異スーパーオキシドジスムターゼ過剰発現マウスにおいて、CB2の活性化が病状進展を抑制することが報告されている[非特許文献15：ヨーロッパジャーナル オブ ファーマコロジー(Eur. J. Pharmacol.)、542巻、100-105頁、2006年]。加えて、MAGL欠損マウス

では、MAGLの生体内産生物であるアラキドン酸を低下させることにより脳内炎症を抑制することが報告されている〔非特許文献13：サイエンス（Science）、334巻、809－813頁、2011年〕。従って、MAGL阻害薬はALSの新たな治療薬として有望である。

[0008] 神経変性疾患の一つであるハンチントン病はポリグルタミン凝集による神経細胞死及び脳内炎症により、神経機能が失われる疾患である。ハンチントン病のモデル動物であるR6／2マウスにおいて、CB2の活性化が脳内炎症を抑制すること、および神経保護作用を有することが報告されている〔非特許文献16：ブレイン（Brain）、132巻、3152－3164頁、2009年〕。加えて、MAGL欠損マウスではMAGLの生成物であるアラキドン酸を低下させることにより脳内炎症を抑制することが報告されている〔非特許文献13：サイエンス（Science）、334巻、809－813頁、2011年〕。従って、MAGL阻害薬はハンチントン病の新たな治療薬として有望である。

[0009] 中枢性脱髄疾患の一つである多発性硬化症のモデル動物である自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、MAGLの基質である2-AGが病状進展を抑制することが報告されている〔非特許文献17：ブレイン リサーチ（Brain Res.）、1390巻、126－141頁、2011年〕。加えて、MAGL欠損マウスではMAGLの生成物であるアラキドン酸を低下させることにより脳内炎症を抑制することが報告されている〔非特許文献13：サイエンス（Science）、334巻、809－813頁、2011年〕。従って、MAGL阻害薬は、多発性硬化症の新たな治療薬として有望である。

[0010] 外傷性脳損傷（TBI）は、個人の健康に極めて有害な影響を及ぼす状態であり、現在のところ有効な治療法はない。非開放性頭部損傷モデル動物においてMAGLの基質である2-AGが神経細胞死に対して保護作用を有することが報告されている〔非特許文献18：ネイチャー（Nature）、413巻、527－531頁、2001年〕。従って、MAGL阻害薬は、

外傷性脳損傷の新たな治療薬または予防薬として有望である。

[0011] 緑内障は失明の最も多い原因であり、大きな社会問題として考えられている。MAGLの基質である2-AGが眼内灌流モデルで房水流出を賦活することが報告されている[非特許文献19: エクスペリメンタル アイ リサーチ (Exp. Eye Res.), 87巻、106-114頁、2008年]。従って、MAGL阻害薬は、緑内障の新たな治療薬および予防薬として有望である。

[0012] 不安障害は頻度の高い精神疾患であり、生活の質に大きな影響を与える。不安障害の有効な試験系である高架式十字迷路試験において、MAGLの基質である2-AGが抗不安作用を示すことが報告されている[非特許文献20: ビヘービラル ブレイン リサーチ (Behav. Brain Res.), 252巻、10-17頁、2013年]。従って、MAGL阻害薬は、不安障害の新たな治療薬として有望である。

[0013] MAGLの基質である2-AGは、ホルマリン試験において抗侵害効果を有することが報告されている[非特許文献21: ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology), 150巻、693-701頁、2007年]。加えて、2-AGは癌性疼痛モデルである機械的痛覚過敏試験において効果を有することが報告されている[非特許文献22: ファーマコロジカル リサーチ (Pharmacol. Res.), 64巻、60-67頁、2011年]。従って、MAGL阻害薬は炎症性疼痛、および神経性疼痛の新たな治療薬として有望である。

[0014] てんかんは日常生活に大きな影響を与える。側頭葉てんかん患者の海馬において脳内炎症が惹起しており、グリア細胞の活性化を伴う脳内炎症は痙攣発作に関与することが知られている[非特許文献23: ネイチャー メディシン (Nature Med.), 16巻、413-419頁、2010年]。MAGLの基質である2-AGは急性痙攣モデルであるペンチレンテトラゾール (Pentylenetetrazole) 誘発痙攣発作に対して抑制

作用を有する[非特許文献24：ニューロケミカル リサーチ (Neurochem. Res.)、36巻、1520-1525頁、2011年]。従って、MAGL阻害薬はてんかんの新たな治療薬として有望である。

[0015] うつ病は現代社会において頻度の高い精神疾患であり、生活の質に大きな影響を与える。MAGLの基質である2-AGがうつ病の有効な試験系である慢性ストレスモデルで抗うつ作用を有することが報告されている[非特許文献25：ニューロサイコファーマコロジー (Neuropsychopharmacology)、39巻、1763-1776頁、2014年]。従って、MAGL阻害薬はうつ病の新たな治療薬として有望である。

[0016] 片頭痛は現代社会において頻度の高い疾患であり、生活の質に大きな影響を与える。片頭痛の発症要因のひとつに脳内炎症がある。CB2の活性化が片頭痛の有効な試験系であるニトログリセリン投与ラットで鎮痛作用を有することが報告されている[非特許文献26：ジャーナル オブ ヘダック アンド ペイン (Journal of Headache and Pain)、15巻、14号、2014年]。従って、MAGL阻害薬は片頭痛の新たな治療薬として有望である。

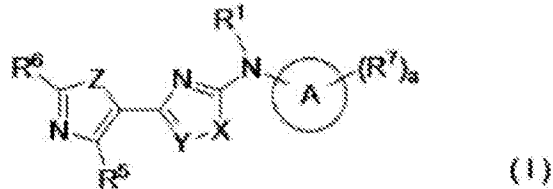
[0017] 脳浮腫は種々の脳疾患で合併して発症する疾患である。脳浮腫の一因として血液脳関門の破綻がある。アラキドン酸およびエイコサノイド類が血液脳関門を破綻させることが知られている[非特許文献27：ブレイン リサーチ (Brain Research)、1298巻、13-23頁、2009年]。MAGLの作用を抑制する阻害剤はMAGLにより生成されるアラキドン酸の産生を低下させる。従って、MAGL阻害薬は脳浮腫の新たな治療薬として有望である。

[0018] 脳虚血は脳梗塞発症の一因である。MAGLの基質である2-AGが脳虚血の有効な試験系で脳保護作用を有することが報告されている[非特許文献28：ブレイン リサーチ (Brain Research)、1474巻、91-99頁、2012年]。従って、MAGL阻害薬は脳虚血の新たな治療薬として有望である。

[0019] 複素環化合物として、以下の化合物が知られている。

特許文献 1 には、下記式 (I) :

[0020] [化1]

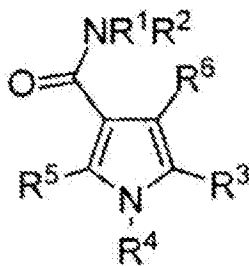


[0021] [式中、各記号は特許文献 1 で定義される通りである。]

で表される化合物が、TRPV4 阻害活性を有することが記載されている。

特許文献 2 には、下記式 :

[0022] [化2]

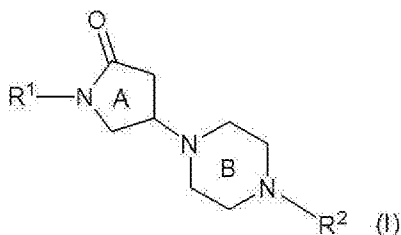


[0023] [式中、各記号は特許文献 2 で定義される通りである。]

で表される化合物が、RORγ modulator であることが記載されている。

特許文献 3 には、下記式 :

[0024] [化3]



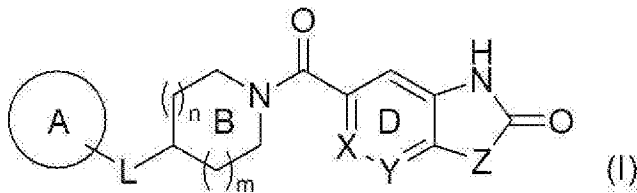
[0025] [式中、各記号は特許文献 3 で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL 阻害薬であって、神経変性疾患、不安障害、疼痛、てんかんの治療、改善または予防に有用であることが記載されている

。

特許文献4には、下記式(1)：

[0026] [化4]

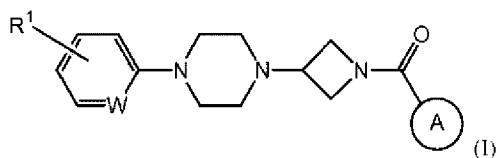


[0027] [式中、各記号は特許文献4で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL阻害薬であって、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症など）、不安障害、疼痛（例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛など）、てんかん、うつ病などの予防または治療に有用であることが記載されている。

特許文献5には、下記式(1)：

[0028] [化5]

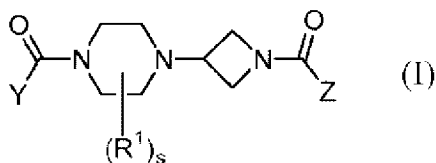


[0029] [式中、各記号は特許文献5で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL阻害薬であって、痛み等の治療に有用であることが記載されている。

特許文献6には、下記式(1)：

[0030] [化6]



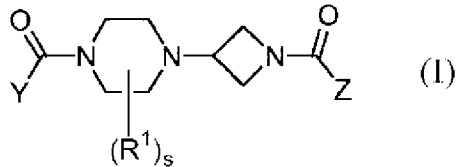
[0031] [式中、各記号は特許文献6で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL阻害薬であって、痛み等の治療に有用である

ことが記載されている。

特許文献 7 には、下記式 (I) :

[0032] [化7]

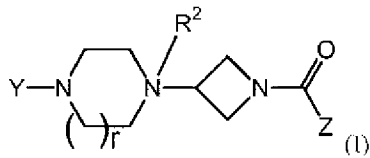


[0033] [式中、各記号は特許文献 7 で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL 阻害薬であって、痛み等の治療に有用であることが記載されている。

特許文献 8 には、下記式 (I) :

[0034] [化8]

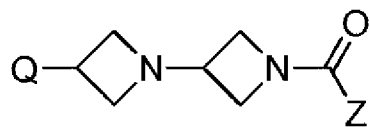


[0035] [式中、各記号は特許文献 8 で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL 阻害薬であって、痛み等の治療に有用であることが記載されている。

特許文献 9 には、下記式 :

[0036] [化9]



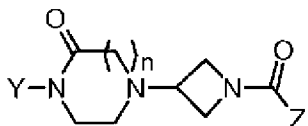
[0037] [式中、各記号は特許文献 9 で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL 阻害薬として有用であることが記載されている。

特許文献 10 には、下記式 :

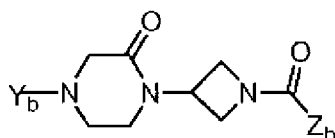
[0038]

[化10]



[0039] [式中、各記号は特許文献10で定義される通りである。] および下記式：

[0040] [化11]

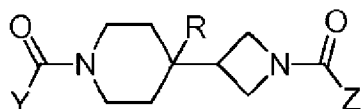


[0041] [式中、各記号は特許文献10で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL阻害薬として有用であることが記載されている。

特許文献11には、下記式：

[0042] [化12]

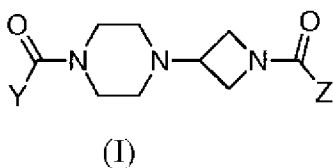


[0043] [式中、各記号は特許文献11で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL阻害薬として有用であることが記載されている。

特許文献12には、下記式(I)：

[0044] [化13]

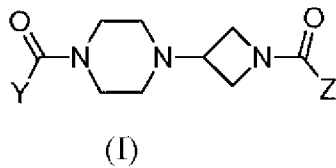


[0045] [式中、各記号は特許文献12で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL阻害薬であって、代謝疾患（肥満、糖尿病）の治療、改善または予防に有用であることが記載されている。

特許文献 13 には、下記式 (I) :

[0046] [化14]



[0047] [式中、各記号は特許文献 13 で定義される通りである。]

で表される化合物が、MAGL 阻害薬であって、代謝疾患（肥満、糖尿病）の治療、改善または予防に有用であることが記載されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0048] 特許文献1：国際公開第2015／046193号  
特許文献2：国際公開第2013／079223号  
特許文献3：国際公開第2015／099196号  
特許文献4：国際公開第2016／158956号  
特許文献5：国際公開第2010／124122号  
特許文献6：国際公開第2010／124082号  
特許文献7：国際公開第2010／124086号  
特許文献8：国際公開第2010／124121号  
特許文献9：国際公開第2012／030907号  
特許文献10：国際公開第2012／044613号  
特許文献11：国際公開第2012／054716号  
特許文献12：国際公開第2013／049289号  
特許文献13：国際公開第2013／049293号

### 非特許文献

- [0049] 非特許文献1：サイエンス (Science)、294巻、1871-1875頁、2001年  
非特許文献2：モレキュラー ニューロバイオロジー (Mol. Neuro

biol)、41巻、115-128頁、2010年

非特許文献3: ニューロン (Neuron)、53巻、337-351頁、2007年

非特許文献4: ネイチャー レビューズ ニューロロジー (Nat. Rev. Neurol.)、6巻、193-201頁、2010年

非特許文献5: ケミストリー アンド フィジクス オブ リピッド (Chem Phys Lipids) 121巻、149-158頁、2002年

非特許文献6: セル リポート (Cell Rep.)、1巻、617-623頁、2012年

非特許文献7: バイオケミカル ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.) 50巻、83-90、1995年

非特許文献8: モレキュラー ファーマコロジー (Mol. Pharmacol.)、34巻、605-613頁、1988年

非特許文献9: ニューロサイエンス レター (Neurosci. Lett.)、396巻、113-116頁、2006年

非特許文献10: ジャーナル オブ アルツハイマーズ ディジーズ (J. Alzheimers. Dis.)、30巻、439-459頁、2012年

非特許文献11: ニューロサイエンス (Neuroscience)、178巻、159-168頁、2011年

非特許文献12: アナルズ オブ ニューロロジー (Ann. Neurol.) 57巻、168-175頁、2005年

非特許文献13: サイエンス (Science)、334巻、809-813頁、2011年

非特許文献14: ニューロバイオロジー オブ ディジーズ (Neurobiol. Dis.) 15巻、601-609頁、2004年

非特許文献15: ヨーロピアン ジャーナル オブ ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、542巻、100-105頁、2006年

非特許文献16：ブレイン（Brain）、132巻、3152－3164頁、2009年

非特許文献17：ブレイン リサーチ（Brain Res.）、1390巻、126－141頁、2011年

非特許文献18：ネイチャー（Nature）、413巻、527－531頁、2001年

非特許文献19：エクスペリメンタル アイ リサーチ（Exp. Eye Res.）、87巻、106－114頁、2008年

非特許文献20：ビヘービラル ブレイン リサーチ（Behav. Brain Res.）、252巻、10－17頁、2013年

非特許文献21：ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー（British Journal of Pharmacology）、150巻、693－701頁、2007年

非特許文献22：ファーマコロジカル リサーチ（Pharmacol. Res.）、64巻、60－67頁、2011年

非特許文献23：ネイチャー メディシン（Nature Med.）、16巻、413－419頁、2010年

非特許文献24：ニューロケミカル リサーチ（Neurochem. Res.）、36巻、1520－1525頁、2011年

非特許文献25：ニューロサイコファーマコロジー（Neuropsychopharmacology）、39巻、1763－1776頁、2014年

非特許文献26：ジャーナル オブ ヘダック アンド ペイン（Journal of Headache and Pain）、15巻、14号、2014年

非特許文献27：ブレイン リサーチ（Brain Research）、1298巻、13－23頁、2009年

非特許文献28：ブレイン リサーチ（Brain Research）、1474巻、91－99頁、2012年

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0050] 本発明の目的は、MAGL阻害作用を有し、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症など）、不安障害、疼痛（例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛など）、てんかん、うつ病などの予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供することである。

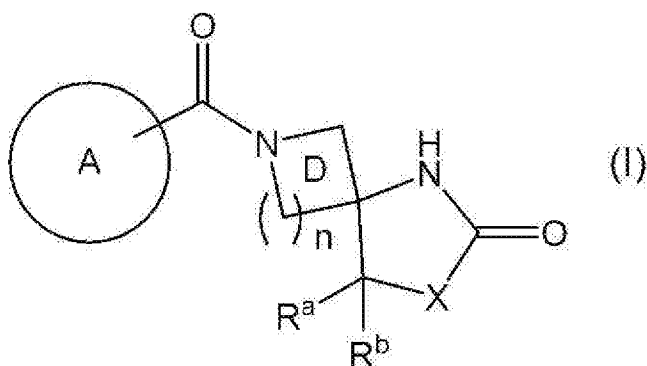
### 課題を解決するための手段

[0051] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記式（I）で表わされる化合物が、MAGL阻害作用を有し、従って、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症など）、不安障害、疼痛（例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛など）、てんかん、うつ病などの予防または治療剤として有用であることが期待されることを見出し、本発明を完成した。

[0052] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 式（I）：

[0053] [化15]



[0054] [式中、

環Aは、

(1)さらに置換されていてもよいC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルカン環、

(2)さらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)さらに置換されていてもよいピロリジン環、  
(4)さらに置換されていてもよいピペリジン環、  
(5)さらに置換されていてもよいピペラジン環、  
(6)さらに置換されていてもよいベンゼン環、  
(7)さらに置換されていてもよいチアゾール環、  
(8)さらに置換されていてもよいオキサゾール環、  
(9)さらに置換されていてもよいチオフエン環、  
(10)さらに置換されていてもよい二環式同素環、または  
(11)さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環  
を示し、

環Dは、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい環を示し、

nは、1または2を示し、

Xは、 $-O-$ 、 $-CR^1R^2-$ 、 $-CR^1R^2-O-$ 、 $-O-CR^1R^2-$ または $-NR^3-$ を示し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）ともいう）。

[0055] [2]

環Dが、アゼチジン環であり；

nが、1であり；

Xが、 $-O-$ であり；かつ

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が、共に水素原子である、

上記[1]記載の化合物またはその塩。

[0056] [3]

環Aが、さらに置換されていてもよいベンゾチオフエン環である、上記[1]または[2]記載の化合物またはその塩。

[0057] [4]

環 A が、

(1)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、および

(c)(i) ハロゲン原子、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルカン環、

(2)(a)(I) ハロゲン原子、

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、および

(III) ハロゲン原子および  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、および

(b)(i) ハロゲン原子、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a) ハロゲン原子、

(b)(i)(I)ハロゲン原子、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロ  
アルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基、

(ii)(I)ハロゲン原子、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基で置換され  
ていてもよい $C_{6-14}$ アリール基、および

(IV)3ないし14員非芳香族複素環基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール  
基、および

(iii)ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基  
、および

(c)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい3ないし14  
員非芳香族複素環基

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジ  
ン環、

(4)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基  
から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジ  
ン環、

(5)(a)ハロゲン原子、

(b)(i)1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基で置換  
されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基、

(ii) $C_{6-14}$ アリール基、および

(iii)ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基

、

(c)(i)ハロゲン原子、および

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

(d)(i)ハロゲン原子、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(iii)(I)ハロゲン原子、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基、および

(f) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a)ハロゲン原子、

(b)  $C_{1-6}$ アルキル基、および

(c)(i)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、

(ii)(I)ハロゲン原子、および

(II)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、および

(iii)1ないし3個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい  $C_{3-10}$ シクロアルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリール基

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9)1ないし3個の  $C_{1-6}$ アルキル基でさらに置換されていてもよい二環式同素環、または

(10)(a)ハロゲン原子、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、

(d)(i)ハロゲン原子、

(ii)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリール基、および

(iii)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(e)(i)ハロゲン原子、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、

(iii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、および

(iv)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、および

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい二環式縮合複素環であり；

環 D が、4 または 5 員単環式含窒素非芳香族複素環であり；

n が、1 または 2 であり；

X が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$  または  $-O-CH_2-$  であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である、  
上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0058] [5]

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子、および

(b) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されたベンゾチオフェン環であり；

環 D が、アゼチジン環であり；

n が、1 であり；

X が、 $-O-$  であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である、  
上記 [1] または [2] 記載の化合物またはその塩。

[0059] [6]

2-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[7]

2-((3-クロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[8]

2-((3-クロロ-4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[0060] [9]

上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[10]

モノアシルグリセロールリパーゼ阻害剤である、上記 [9] 記載の医薬。

[11]

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療剤である、上記 [9] 記載の医薬。

[12]

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療剤を製造するための、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

[13]

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療に使用するための、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[ 1 4 ]

上記 [ 1 ] ～ [ 8 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるモノアシルグリセロールリパーゼ阻害方法。

[ 1 5 ]

上記 [ 1 ] ～ [ 8 ] のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療方法。

### 発明の効果

[0061] 本発明によれば、優れたMAGL阻害作用を有し、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症など）、不安障害、疼痛（例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛など）、てんかん、うつ病などの予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供できる。

[0062] （発明の詳細な説明）

以下に、本発明を詳細に説明する。

[0063] 以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有してい

てもよい $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{2-6}$ アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{2-6}$ アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプチル、ビスクロ[2, 2, 2]オクチル、ビスクロ[3, 2, 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロ

シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロピニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{6-14}$ アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0064] 本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

[0065] 本明細書中、「モノーまたはジーC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノーまたはジーC<sub>7-16</sub>アラルキルカルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

[0066] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよ

いスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル（SH）基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」（「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む）としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基が挙げられる。

[0067] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (7)  $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8)  $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12)  $C_{6-14}$ アリールカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (13)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシ

カルボニルオキシ)、

(14) モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基 (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、

(15)  $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ基 (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、

(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、ニコチノイルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基 (例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19)  $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、

(26)  $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29)  $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル基、

(30)  $C_{6-14}$ アリールオキシーカルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、

(31)  $C_{7-16}$ アラルキルオキシーカルボニル基 (例、ベンジルオキシカル

ボニル、フェネチルオキシカルボニル)、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、

(35)  $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、

(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基(例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、

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

(39)  $C_{6-14}$ アリールスルホニル基、

(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基(例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、

(41) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、

(42)  $C_{6-14}$ アリールスルフィニル基(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、

(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基(例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、

(44) アミノ基、

(45) モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(46) モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ基(例、フェニルアミノ)

、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、

(48)  $C_{7-16}$ アラルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

- (50)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) ( $C_{1-6}$ アルキル) ( $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (52)  $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (53)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (54)  $C_{7-16}$ アラキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
- (55)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (56)  $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、
- (58)  $C_{2-6}$ アルケニル基、
- (59)  $C_{2-6}$ アルキニル基、
- (60)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基、
- (61)  $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、及び
- (62)  $C_{6-14}$ アリール基。

[0068] 「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子

をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii) 7 ないし 10 員複素架橋環基が挙げられる。

[0069] 本明細書中、「芳香族複素環基」（「5 ないし 14 員芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 $\beta$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0070] 本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3 ないし 14 員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、

硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト [2, 3-b] チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4 H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの 9 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

[0071] 本明細書中、「7 ないし 10 員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも 1 個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群 A から選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0072] 本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基、 $C_{7-16}$  アラルキル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アル

キルーカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルーカルボニル基（例、クロトノイル）、 $C_{3-10}$ シクロアルキルーカルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 $C_{3-10}$ シクロアルケニルーカルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 $C_{6-14}$ アリールーカルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-14}$ アリーロキシカルボニル基（例、フェニロキシカルボニル、ナフチロキシカルボニル）、 $C_{7-16}$ アラルキロキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルーカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニルーカルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキルーカルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールーカルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルーカルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルーチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニルーチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキルーチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールーチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルーチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルホス

ホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

[0073] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基および $C_{6-14}$ アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピ

ペリジニルカルボニルアミノ)、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、カルバモイルアミノ基、(モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル)アミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ)、(モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル)アミノ基(例、ベンジルカルバモイルアミノ)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノ)、( $C_{1-6}$ アルキル)( $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、( $C_{1-6}$ アルキル)( $C_{6-14}$ アリール-カルボニル)アミノ基(例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)が挙げられる。

[0074] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-カルバモイル基(例、ジアリルカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル

ーカルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールーカルボニルーカルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

[0075] 本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルーカルボニル基、 $C_{6-14}$ アリールーカルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルーカルバモイル基およびモノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルーカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルーチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチルーN-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニルーチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキルーチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールーチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルーチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルーカルボニルーチオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールーカルボニルーチオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基

(例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

[0076] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-スルファモイル基(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル)、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-スルファモイル基(例、ジアリルスルファモイル)、モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキル-スルファモイル基(例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル)、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-スルファモイル基(例、フェニルスルファモイル)、モノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-スルファモイル基(例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル)、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-スルファモイル基(例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル)、モノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリール-カルボニル-スルファモイル基(例、ベンゾイルスルファモイル)、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基(例、ピリジルスルファモイル)が挙げられる。

[0077] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_6$

$C_{1-6}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基および $C_{6-14}$ アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

[0078] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば

、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(−SH)基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 $C_{6-14}$ アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

[0079] 本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基および $C_{7-16}$ アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- $C_{1-6}$ アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert-ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

[0080] 本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環、 $C_{3-10}$ シクロアルカン、 $C_{3-10}$ シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「 $C_{3-10}$ シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

[0081] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの5ないし6員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール

、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環が挙げられる。

[0082] 本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト[2, 3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン、テトラヒ

ドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環」には、例えば、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレンも挙げられる。

[0083] 以下に、式(1)中の各記号の定義について詳述する。

[0084] 環Aは、

- (1)さらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルカン環、
  - (2)さらに置換されていてもよいアゼチジン環、
  - (3)さらに置換されていてもよいピロリジン環、
  - (4)さらに置換されていてもよいピペリジン環、
  - (5)さらに置換されていてもよいピペラジン環、
  - (6)さらに置換されていてもよいベンゼン環、
  - (7)さらに置換されていてもよいチアゾール環、
  - (8)さらに置換されていてもよいオキサゾール環、
  - (9)さらに置換されていてもよいチオフエン環、
  - (10)さらに置換されていてもよい二環式同素環、または
  - (11)さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環
- を示す。

[0085] 環Aで示される「さらに置換されていてもよい二環式同素環」の「二環式同素環」は、C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環、C<sub>3-10</sub>シクロアルカンおよびC<sub>3-10</sub>シクロアルケンから選ばれる2つの環が縮合した環であり、例えば、ベンゼン環とC<sub>3-10</sub>シクロアルカンとが縮合した環（例、テトラヒドロナフタレン、インダン）、ベンゼン環とC<sub>3-10</sub>シクロアルケンとが縮合した環（例、ジヒドロナフタレン、インデン）等が挙げられる。

[0086] 環Aで示される「さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環」の「二

環式縮合複素環」としては、8ないし14員縮合二環式芳香族複素環および9ないし14員縮合二環式非芳香族複素環が挙げられる。

[0087] 8ないし14員縮合二環式芳香族複素環としては、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン等が挙げられる。

[0088] 9ないし14員縮合二環式非芳香族複素環としては、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、オクタヒドロイソキノリン等が挙げられる。

[0089] 環Aで示される「さらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルカン環」、「さらに置換されていてもよいアゼチジン環」、「さらに置換されていてもよいピロリジン環」、「さらに置換されていてもよいピペリジン環」、「さらに置換されていてもよいピペラジン環」、「さらに置換されていてもよいベンゼン環」、「さらに置換されていてもよいチアゾール環」、「さらに置換されていてもよいオキサゾール環」、「さらに置換されていてもよいチオフェン環」、「さらに置換されていてもよい二環式同素環」および「さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環」の「C<sub>3-6</sub>シクロアルカン環」、「

アゼチジン環」、「ピロリジン環」、「ピペリジン環」、「ピペラジン環」、「ベンゼン環」、「チアゾール環」、「オキサゾール環」、「チオフェン環」、「二環式同素環」および「二環式縮合複素環」は、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基でさらに置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0090] 環Aは、好ましくは、

- (1)さらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、
- (2)さらに置換されていてもよいアゼチジン環、
- (3)さらに置換されていてもよいピペリジン環、
- (4)さらに置換されていてもよいピペラジン環、
- (5)さらに置換されていてもよいベンゼン環、
- (6)さらに置換されていてもよいチアゾール環、
- (7)さらに置換されていてもよいオキサゾール環、
- (8)さらに置換されていてもよいチオフェン環、
- (9)さらに置換されていてもよい二環式同素環（例、インデン）、または
- (10)さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環（例、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール）である。

環Aは、より好ましくは、さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環（好ましくは、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール）である。とりわけ、さらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環が好ましい。

[0091] 別の実施態様として、環Aは、より好ましくは、

- (1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）

、および

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基  
(例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロ  
アルカン環 (例、シクロブタン、シクロヘキサン)、

(2)(a)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリ  
フルオロメチル)、および

(III) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、  
メチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$   
アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロ  
アルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基 (例、フェノキシ、  
インダニルオキシ (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ)、テ  
トラヒドロナフチルオキシ (例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン  
-2-イルオキシ))

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基  
(例、メチル、エチル)、および

(b)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロ  
メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキ  
ルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジ  
ン環、

(3)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b)(i)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフル

オロメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基 (例、フェノキシ、テトラヒドロナフチルオキシ (例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ))、

(ii)(I)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、

(III) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル) で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル)、および

(IV) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基 (例、ピペリジル))

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル)、および

(iii)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル)、および

(c) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (好ましくは、9 ないし 14 員縮合多環式 (好ましくは、2 または 3 環式) 非芳香族複素環基 (例、ジヒドロベンゾフリル))

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、および

(iii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、

(c)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル）、

(iii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル、インダニル（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル））、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メ

チル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(好ましくは、8ないし14員縮合多環式(好ましくは2または3環式)芳香族複素環基(例、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル))、および

(f) 3ないし14員非芳香族複素環基(好ましくは、9ないし14員縮合多環式(好ましくは、2または3環式)非芳香族複素環基(例、ジヒドロベンゾフリル))

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)、および

(b)  $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、トリフルオロメチル)、および

(b)  $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、

(b)  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)、および

(c)(i)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、トリフルオロメチル)、

(ii)(I)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、および

(iii) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロア

ルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい二環式同素環（例、インデン）、または

(10)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(iii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、および

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、

メチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(好ましくは、5ないし6員単環式芳香族複素環基(例、ピリジル、ピリミジニル、チエニル))

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい二環式縮合複素環(例、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール)

である。

[0092] 当該実施態様において、環Aは、さらに好ましくは、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)、および

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニルから選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環(例、シクロブタン、シクロヘキサン)、

(2)(a)(i)(I)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(III)ハロゲン原子(例、フッ素原子)および $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii)インダニルオキシ(例、2,3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ)、および

(iii)テトラヒドロナフチルオキシ(例、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル)、および

(b)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）、

(iii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよいフェニル、および

(IV)ピペリジル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、および

(iv)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(c)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいジヒドロベンゾフリル

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) フェニル、および

(iii) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、

(c)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル）、

(iii)(I) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e) インダニル（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル）、

(f) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいインドリル、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h) ベンゾイソチアゾリル、

(i) ベンゾフリル、

(j) ベンゾチエニル、および

(k) ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(b) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、および

(b) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、

(ii)(I) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよいインデン環、

(10)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) ニトロ基、

(c) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(iii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、

メチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環、

(11)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよいベンジルオキシ、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(12)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、

(13)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドール環、または

(14)(a) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズイミダゾール環

である。

[0093] 当該実施態様において、環Aは、さらにより好ましくは、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、および

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニルから選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、

(2)(a)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、および

(III)ハロゲン原子（例、フッ素原子）および $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii)インダニルオキシ（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ）、および

(iii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）、

(iii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよいフェニル、および

(IV)ピペリジル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、および

(iv)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(c)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいジヒドロベンゾフリル

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) フェニル、および

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e) インダニル (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル)、

(f) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいインドリル、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h) ベンゾイソチアゾリル、

(i) ベンゾフリル、

(j)ベンゾチエニル、および

(k)ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(c)(i)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、

(ii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(7)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(iii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、トリフルオロメトキシ)、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)  
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基 (例、シクロヘキセニル)、

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環、

(8)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(9)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、または

(10)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドー

ル環

である。

[0094] 環Aは、特に好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されたベンゾチオフェン環である。

[0095] 別の実施態様として、環Aは、より好ましくは、

(1)(a)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、

(b)1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、および

(c)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、

(2)(a)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、および

(III)ハロゲン原子（例、フッ素原子）および $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ、インダニルオキシ（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ）、テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ））

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ、テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ））、

(ii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、および

(IV) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、ピペリジル））

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、および

(iii) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(c) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（好ましくは、9 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは、2 または 3 環式）非芳香族複素環基（例、ジヒドロベンゾフリル））

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、および

(iii) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、

(c)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル、インダニル (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル))、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (好ましくは、8 ないし 14 員縮合多環式 (好ましくは 2 または 3 環式) 芳香族複素環基 (例、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル))、および

(f) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (好ましくは、9 ないし 14 員縮合多環式 (好ましくは、2 または 3 環式) 非芳香族複素環基 (例、ジヒドロベンゾフリル))

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(c)(i)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、

(ii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい二環式同素環（例、インデン）、または

(10)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、および

(iii)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(iii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、および

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基（好ましくは、5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、チエニル））

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい二環式縮合複素環（例、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール）

である。

[0096] 当該実施態様において、環 A は、さらに好ましくは、

(1)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されて

いてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニル、および

(c)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、

(2)(a)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、および

(III)ハロゲン原子（例、フッ素原子）および $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii)インダニルオキシ（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ）、および

(iii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）、

(iii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよいフェニル、および

(IV)ピペリジル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、および

(iv)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(c)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいジヒドロベンゾフリル

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) フェニル、および

(iii) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、

(c)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル）、

(iii)(I) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e) インダニル（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル）、

(f) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいインドリル、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h) ベンゾイソチアゾリル、

(i)ベンゾフリル、

(j)ベンゾチエニル、および

(k)ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(b)フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、および

(b)フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a)ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(c)(i)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、

(ii)(I)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていて  
もよいインデン環、

(10)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b) ニトロ基、

(c) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフル  
オロメチル、ジフルオロメチル)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていて  
もよいフェニル、および

(iii)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ  
基 (例、メトキシ、エトキシ)、

(e)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、イ  
ソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(iii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ  
、トリフルオロメトキシ)、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていても  
よい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基 (例、シクロヘキセニル)、

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、  
メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、  
トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていても  
よいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環、

(11)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(b)  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいベンジルオキシ、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(12)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、

(13)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドール環、または

(14)(a) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズイミダゾール環

である。

[0097] 当該実施態様において、環 A は、さらにより好ましくは、

(1)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニル、および

(c)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ  
から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、

(2)(a)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、および

(III)ハロゲン原子（例、フッ素原子）および $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii)インダニルオキシ（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ）、および

(iii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ  
から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフル

オロメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii)テトラヒドロナフチルオキシ (例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)、

(iii)(I)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、

(III) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル) で置換されていてもよいフェニル、および

(IV)ピペリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、および

(iv)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル)、および

(c) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、

トリフルオロメチル)で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii)フェニル、および

(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)、

(c)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(ii)フェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ)、

(d)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(II) $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、および

(iv)1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e)インダニル(例、2,3-ジヒドロインデン-5-イル)、

(f)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよいインドリル、

(g)1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、トリフルオロメチル)で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h)ベンゾイソチアゾリル、

(i)ベンゾフリル、

(j)ベンゾチエニル、および

(k)ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(c)(i)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、

(ii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(7)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル、および

(iii)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(iii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、トリフルオロメトキシ)、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)  
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基 (例、シクロヘキセニル)、

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環、

(8)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(9)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、または

(10)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドー

ル環

である。

[0098] 当該実施態様において、環Aは、さらに一層好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環、または

(2)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されたフェノキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環

である。

[0099] 当該実施態様において、環Aは、特に好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されたベンゾチオフェン環である。

[0100] 別の実施態様として、環Aは、より好ましくは、さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環（例、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール）である。

当該実施態様において、環Aは、さらに好ましくは、さらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環である。

[0101] 環Dは、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい環を示す。

環Dで示される「ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい環」の「環」としては、複素環が挙げられる。

[0102] 環Dは、より好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい4または5員単環式含窒素非芳香族複素環（例、アゼチジン、ピロリジン）である。

環Dは、より好ましくは、4または5員単環式含窒素非芳香族複素環（例、アゼチジン、ピロリジン）である。

環Dは、さらに好ましくは、アゼチジン環またはピロリジン環である。

環Dは、特に好ましくは、アゼチジン環である。

[0103] nは、1または2を示す。

nは、好ましくは、1である。

[0104] Xは、 $-O-$ 、 $-CR^1R^2-$ 、 $-CR^1R^2-O-$ 、 $-O-CR^1R^2-$ または $-NR^3-$ を示す。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。

ここで置換基としては、前記した置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。

[0105] Xが $-CR^1R^2-O-$ である場合、該 $-CR^1R^2-O-$ における炭素原子は隣接するR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が結合する炭素原子と結合し、かつ酸素原子は隣接するカルボニル基の炭素原子と結合する。

[0106] Xが $-O-CR^1R^2-$ である場合、該 $-O-CR^1R^2-$ における酸素原子は隣接するR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が結合する炭素原子と結合し、かつ炭素原子は隣接するカルボニル基の炭素原子と結合する。

[0107] Xは、好ましくは、 $-O-$ 、 $-CR^1R^2-$ 、 $-CR^1R^2-O-$ または $-O-CR^1R^2-$ である。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、好ましくは、共に水素原子である。

Xは、より好ましくは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-$ である。

Xは、さらに好ましくは、 $-O-$ である。

[0108]  $R^a$ および $R^b$ は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す。

$R^a$ および $R^b$ は、好ましくは、共に水素原子である。

[0109] 環D、 $n$ 、 $X$ 、 $R^a$ および $R^b$ の組み合わせとしては、好ましくは、

環Dが、4または5員単環式含窒素非芳香族複素環（例、アゼチジン、ピロリジン）であり；

$n$ が、1または2であり；

$X$ が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-$ であり；かつ

$R^a$ および $R^b$ が、共に水素原子であり、  
より好ましくは、

環Dが、アゼチジン環またはピロリジン環であり；

$n$ が、1または2であり；

$X$ が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-$ であり；かつ

$R^a$ および $R^b$ が、共に水素原子であり、  
さらに好ましくは、

環Dが、アゼチジン環であり；

$n$ が、1であり；

$X$ が、 $-O-$ であり；かつ

$R^a$ および $R^b$ が、共に水素原子である。

[0110] 化合物（I）の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[0111] [化合物A-1]

環Aが、

(1)さらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、

(2)さらに置換されていてもよいアゼチジン環、

- (3) さらに置換されていてもよいピペリジン環、
- (4) さらに置換されていてもよいピペラジン環、
- (5) さらに置換されていてもよいベンゼン環、
- (6) さらに置換されていてもよいチアゾール環、
- (7) さらに置換されていてもよいオキサゾール環、
- (8) さらに置換されていてもよいチオフエン環、
- (9) さらに置換されていてもよい二環式同素環（例、インデン）、または
- (10) さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環（例、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール）であり；

環Dが、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基でさらに置換されていてもよい4または5員単環式含窒素非芳香族複素環（例、アゼチジン、ピロリジン）であり；

nが、1または2であり；

Xが、 $-O-$ 、 $-CR^1R^2-$ 、 $-CR^1R^2-O-$ または $-O-CR^1R^2-$ であり；

$R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子または置換基であり；かつ

$R^a$ および $R^b$ が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である；

化合物（I）。

[0112] [化合物B-1]

環Aが、

- (1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、および

- (b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、

(2)(a)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、および

(III)ハロゲン原子（例、フッ素原子）および  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基（例、フェノキシ、インダニルオキシ（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ）、テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ））

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基（例、フェノキシ、

テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ））、

(ii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、および

(IV)3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは、3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ピペリジル））

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、および

(iii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(c)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは、9ないし14員縮合多環式（好ましくは、2または3環式）非芳香族複素環基（例、ジヒドロベンゾフリル））

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)、および

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル、インダニル (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル))、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (好ましくは、8 ないし 14 員縮合多環式 (好ましくは 2 または 3 環式) 芳香族複素環基 (例、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチ

アゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル) )、および

(f) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (好ましくは、9 ないし 14 員縮合多環式 (好ましくは、2 または 3 環式) 非芳香族複素環基 (例、ジヒドロベンゾフリル) )

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、

(ii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい二環式同素環（例、インデン）、または

(10)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) ニトロ基、

(c) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(iii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、および

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基（好ましくは、5 ないし 6 員単環式芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、チエニル））

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい二環式縮合複素環（例、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール）

であり；

環 D が、4 または 5 員単環式含窒素非芳香族複素環（例、アゼチジン、ピロリジン）であり；

n が、1 または 2 であり；

X が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$  または  $-O-CH_2-$  であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0113] [化合物 C-1]

環 A が、

(1)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルカン環（例、シクロブタン、シクロヘキサン）、

(2)(a)(i)(I) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、および

(III) ハロゲン原子（例、フッ素原子）および  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) インダニルオキシ（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ）、および

(iii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）、

(iii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよいフェニル、および

(IV)ピペリジル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、および

(iv)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基

(例、メチル、エチル)、および

(c) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) フェニル、および

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル)、

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ

基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e) インダニル（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル）、

(f) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいインドリル、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h) ベンゾイソチアゾリル、

(i) ベンゾフリル、

(j) ベンゾチエニル、および

(k) ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(b) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、および

(b) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメ

チル)、

(ii)(I)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、および

(iii) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい  $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1ないし3個の  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)でさらに置換されていてもよいインデン環、

(10)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(d)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子(例、塩素原子)で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

(e)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(iii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、トリフルオロメトキシ)、および

(iv)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$ シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環、

(11)(a)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(b)  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいベンジルオキシ、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(12)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、

(13)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドール環、または

(14)(a) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズイミダゾール環

であり；

環 D が、アゼチジン環またはピロリジン環であり；

n が、1 または 2 であり；

X が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$  または  $-O-CH_2-$  であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0114] [化合物 D-1]

環 A が、

(1)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルカン環 (例、シクロブタン、シクロヘキサン)、

(2)(a)(i)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(III) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) インダニルオキシ (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ)、および

(iii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii)テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ）、

(iii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよいフェニル、および

(IV)ピペリジル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、および

(iv)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基

(例、メチル、エチル)、および

(c) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) フェニル、および

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ

基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e) インダニル（例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル）、

(f) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいインドリル、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h) ベンゾイソチアゾリル、

(i) ベンゾフリル、

(j) ベンゾチエニル、および

(k) ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル）、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）、

(ii)(I) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(7)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(iii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、および

(iv) $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f) $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチ

オフエン環、

(8)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(9)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、または

(10)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドール環

であり；

環 D が、アゼチジン環またはピロリジン環であり；

n が、1 または 2 であり；

X が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$  または  $-O-CH_2-$  であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0115] [化合物 E-1]

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されたベンゾチオフェン環であり；

環 D が、アゼチジン環であり；

$n$  が、1 であり；

$X$  が、 $-O-$ であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0116] [化合物 B-2]

環 A が、

(1)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基 (例、フェノキシ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)、および

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルカン環 (例、シクロブタン、シクロヘキサン)、

(2)(a)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(III) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基 (例、フェノキシ、インダニルオキシ (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ)、テ

トラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ））

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、および

(b)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)(i)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ、テトラヒドロナフチルオキシ（例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ））、

(ii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、および

(IV)3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは、3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ピペリジル））

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール

基（例、フェニル）、および

(iii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基

（例、メチル、エチル）、および

(c) 1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは、9ないし14員縮合多環式（好ましくは、2または3環式）非芳香族複素環基（例、ジヒドロベンゾフリル））

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)(i) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(ii) $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、および

(iii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル）、

(c)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル）、

(iii)(I)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(II) $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv)1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル、インダニル（例、2,3-ジヒドロインデン-5-イル））、

(e)1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基（好ましくは、8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基（例、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル））、および

(f)3ないし14員非芳香族複素環基（好ましくは、9ないし14員縮合多環式（好ましくは、2または3環式）非芳香族複素環基（例、ジヒドロベンゾフリル））

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a) $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、および

(b) $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチ

ル)、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、

(ii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよい二環式同素環 (例、インデン)、または

(10)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b) ニトロ基、

(c) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル)、および

(iii)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(iii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、および

(iv)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、

(f)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、および

(h) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基（好ましくは、5ないし6員単環式芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、チエニル））

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい二環式縮合複素環（例、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズオキサゾール、インドール、ベンズイミダゾール）

であり；

環Dが、4または5員単環式含窒素非芳香族複素環（例、アゼチジン、ピロリジン）であり；

nが、1または2であり；

Xが、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-$ であり；かつ

$R^a$ および $R^b$ が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0117] [化合物 C-2]

環 A が、

(1)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、

(b) 1 ないし 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニル、および

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルカン環 (例、シクロブタン、シクロヘキサン)、

(2)(a)(i)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(III) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) および  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) インダニルオキシ (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ)、および

(iii) テトラヒドロナフチルオキシ (例、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル)、および

(b)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロ

メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ  
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジ  
ン環、

(3)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b)(i)(I)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(II)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフル  
オロメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロ  
アルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii)テトラヒドロナフチルオキシ (例、5, 6, 7, 8-テトラヒド  
ロナフタレン-2-イルオキシ)、

(iii)(I)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(II)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル  
、トリフルオロメチル)、

(III) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルコキシーカルボニル基 (例、メト  
キシカルボニル) で置換されていてもよいフェニル、および

(IV)ピペリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、およ  
び

(iv)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基  
(例、メチル、エチル)、および

(c) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよ  
いジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジ  
ン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい

フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基  
(例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) フェニル、および

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基  
(例、メチル、エチル)、

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ  
基 (例、メトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ  
基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアル  
キル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e) インダニル (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル)、

(f) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいインドリル、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h) ベンゾイソチアゾリル、

(i) ベンゾフリル、

(j) ベンゾチエニル、および

(k) ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(b) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、および

(b) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、

(ii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (

例、メチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)でさらに置換されていてもよいインデン環、

(10)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(d)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(ii) 1ないし3個のハロゲン原子(例、塩素原子)で置換されていてもよいフェニル、および

(iii) $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、

(e)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、

(iii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、トリフルオロメトキシ)、および

(iv) $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f) $C_{3-10}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(g) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルケニル基(例、シクロヘキセニル)、

(h) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、

メチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環、

(11)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよいベンジルオキシ、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(12)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、

(13)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドール環、または

(14)(a) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズイミダゾール環

であり；

環Dが、アゼチジン環またはピロリジン環であり；

nが、1または2であり；

Xが、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-$ であり；  
つ

$R^a$ および $R^b$ が、共に水素原子である；

化合物(1)。

[0118] [化合物D-2]

環Aが、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)で置換されていてもよいフェノキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)、

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニル、および

(c)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環(例、シクロブタン、シクロヘキサン)、

(2)(a)(i)(I)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(III)ハロゲン原子(例、フッ素原子)および $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii)インダニルオキシ(例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イルオキシ)、および

(iii)テトラヒドロナフチルオキシ(例、5, 6, 7, 8-テトラヒド

ロナフタレン-2-イルオキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基  
(例、メチル、エチル)、および

(b)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロ  
メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいベンジルオキシ  
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジ  
ン環、

(3)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b)(i)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフル  
オロメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロ  
アルカンと縮合していてもよいフェノキシ、

(ii) テトラヒドロナフチルオキシ (例、5, 6, 7, 8-テトラヒド  
ロナフタレン-2-イルオキシ)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(II) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル  
、トリフルオロメチル)、

(III) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルコキシーカルボニル基 (例、メト  
キシカルボニル) で置換されていてもよいフェニル、および

(IV) ピペリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、およ  
び

(iv) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基  
(例、メチル、エチル)、および

(c) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいフェノキシ、

(ii) フェニル、および

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、

(c)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) フェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(d)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(ii) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル)、

(iii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(e) インダニル (例、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル)、

(f) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいインドリル、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいベンゾチアゾリル、

(h) ベンゾイソチアゾリル、

(i) ベンゾフリル、

(j) ベンゾチエニル、および

(k) ジヒドロベンゾフリル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル)、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、

(ii)(I) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェ

ン環、

(7)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b)ニトロ基、

(c)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル、および

(iii) $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(e)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル）、

(iii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、および

(iv) $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、

(f) $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルケニル基（例、シクロヘキセニル）、

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリジル、

(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリミジニル、および

(j) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいチエニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチ

オフエン環、

(8)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾフラン環、

(9)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンズオキサゾール環、または

(10)(a) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいピリジル

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいインドール環

であり；

環 D が、アゼチジン環またはピロリジン環であり；

n が、1 または 2 であり；

X が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$  または  $-O-CH_2-$  であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0119] [化合物 E-2]

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(b) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゾチオフエン環、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換された

フェノキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基  
(例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペリジン環

であり；

環 D が、アゼチジン環であり；

n が、1 であり；

X が、 $-O-$ であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0120] [化合物 F-2]

環 A が、

(1)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、および

(b) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、トリフルオロメトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されたベンゾチオフェン環  
であり；

環 D が、アゼチジン環であり；

n が、1 であり；

X が、 $-O-$ であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である；

化合物 (I)。

[0121] [化合物 G-2]

2-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[0122] [化合物 H-2]

2-((3-クロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[0123] [化合物 1-2]

2-((3-クロロ-4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[0124] 化合物 (1) の具体例としては、例えば、実施例 1～366 の化合物が挙げられる。

[0125] 化合物 (1) が塩である場合、このような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性、または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジンジールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物内に

塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

化合物（I）が、互変異性体、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体などの異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明の化合物に包含される。さらに、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

化合物（I）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I）に包含される。

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

化合物（I）は、溶媒和物（例えば、水和物など）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（I）に包含される。

同位元素（例、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）などで標識、または置換された化合物も、化合物（I）に包含される。同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography, PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用であることが期待される。

[0126] 本発明化合物の製造法について以下に説明する。

[0127] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例

えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0128] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0129] 各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

[0130] 各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

[0131] 各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

[0132] 各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $300^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ である。

[0133] 各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

[0134] 各工程の反応において、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～ $300^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50^{\circ}\text{C}$ ～ $250^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

[0135] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.

5 当量～20 当量、好ましくは0.8 当量～5 当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001 当量～1 当量、好ましくは0.01 当量～0.2 当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

[0136] 各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0137] 各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭

酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：n-ブチルリチウムなど。

[0138] 各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

[0139] 各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改定第2版（L. F. Tieze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I~VII (John Wiley & Sons Inc.)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Proc

edures (Jie Jack Li 著、OXFORD UNIVERSITY 出版) ; Comprehensive Heterocyclic Chemistry III、Vol. 1~Vol. 14 (エルゼビア・ジャパン株式会社) ; 人名反応に学ぶ有機合成戦略 (富岡清監訳、化学同人発行) ; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH Publishers Inc.) 1989 年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0140] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience 社 2007 年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) ; Thieme 社 2004 年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著) などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、tert-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基 ; 酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基 ; メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基 ; tert-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基 ; 1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基 ; 1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基 ; O-メチルオキシムなどのオキシム型保護基 ; N, N-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基；N，N-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；N-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

[0141] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸；トリエチルシランなどが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0142] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸（MCPBA）、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素

酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、Jones試薬などのクロムを含む試薬；N-ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。

[0143] 各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸（ACPA）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1,1,2,2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

[0144] 各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

[0145] 各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

[0146] 各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類な

ど)の組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

[0147] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤(例、アミン類、イミダゾールなど)と塩基(例、無機塩基類、有機塩基類など)が用いられる。

[0148] 各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応(Michael付加反応)、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

[0149] 各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類;メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

[0150] 各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物(例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど)および塩基(例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類)が用いられる。

[0151] 各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体(例、N,N-ジメチルホルムアミドなど)が用いられる。

[0152] 各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリ

ウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

[0153] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

[0154] 各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類(例、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)など)およびトリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィンなどが用いられる。

[0155] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート(DMT-MM)などのトリアジン系縮合剤；1, 1-カルボニルジイミダゾール(CDI)などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド(DPPA)；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩(BOP試薬)；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム(向山試薬)；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ

酸低級アルキル；O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N－ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAP）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0156] 各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（I I）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（I I）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（I I）、酢酸パラジウム（I I）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I I I）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類、金属アルコキシド類などが挙げられる。

[0157] 各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2，4－ビス（4－メトキシフェニル）－1，3，2，4－ジチアジホスフェタン－2，4－ジスルフィド（Lawesson試薬）などの1，3，2，4－ジチアジホスフェタン－2，4－ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

[0158] 各工程において、Wohler-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N－ヨードコハク酸イミド、N－ブロモコハク酸イミド（NBS）、N－クロロコハク酸イミド（NCS）、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソ

ブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

[0159] 各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

[0160] 各工程において、A r b u z o v 反応を行う場合、使用される試薬としては、ブromo酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

[0161] 各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

[0162] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t e r t -ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt e r t -ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

[0163] 各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

[0164] 各工程において、アルキル化反応を行う場合、使用される塩基としては、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピ

ルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム等が挙げられる。

[0165] 各工程において、脱酸素素的フッ素化反応を行う場合、フッ素化剤としては、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄 トリフルオリド、ジエチルアミノ硫黄 トリフルオリド、4-*tert*-ブチル-2,6-ジメチルフェニル硫黄 トリフルオリド、N,N-ジエチル-S,S-ジフルオロスルフィリミニウム テトラフルオロボラート、ジフルオロ-4-モルホリニルスルホニウム テトラフルオロボラート等が挙げられる。

[0166] 各工程において、Hofmann転位反応を行う場合、反応剤としては、四酢酸鉛、ヨードベンゼンジアセタート等が挙げられる。

[0167] 環Aとして、化合物(7)、(14)、(18)および(19)で示される構造を有する化合物(1)および化合物(24)、(31)および(35)を構成する二環式縮合複素環構造を有する化合物(1)は、以下に説明する製造法A~Hに従い合成することができる。

反応式中の各一般式における記号は、特に記載の無い限り、それぞれ、上記と同義である。式中、*m*および*k*は、それぞれ独立して0または1を示す。 $R^4 \sim R^8$ は、それぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル等)を示す。 $R^9$ および $R^{11}$ は、置換基を示す。ここで、置換基としては前記した置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。 $R^{10}$ および $R^{12} \sim R^{14}$ は、それぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル等)を示す。*Y*は炭素原子または窒素原子を示す。環E、F、G、H、J、L、Q、T、U、およびVは、さらに置換されてもよい環を示す。ここで、環としては、炭化水素環および複素環が挙げられる。上記した $C_{1-6}$ アルキル基および環は、それぞれ、置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。 $P^1 \sim P^5$ は、「アミノ基の保護基」を示す。「アミノ基の保護基」としては、前述で例示したアミノ基の保護基に加え、*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。 $P^6$ は、「水酸基の保護基」を

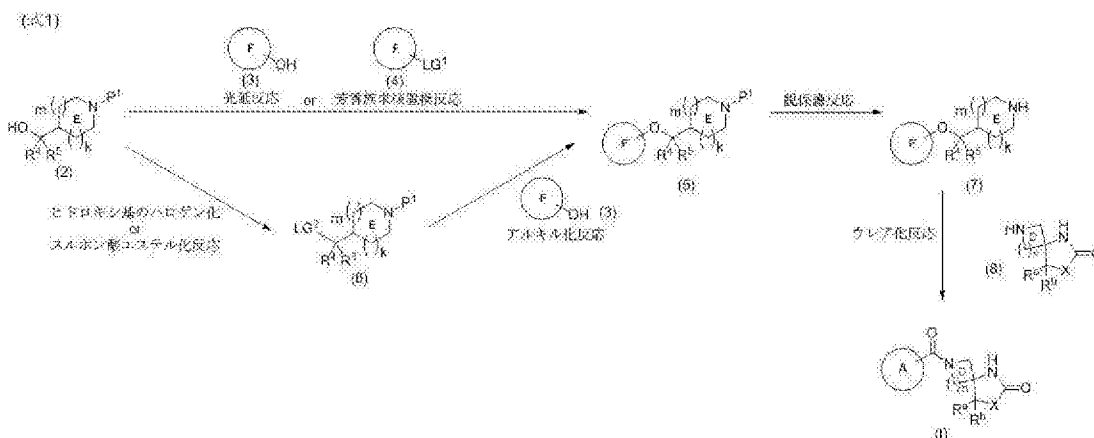
示す。また、 $LG^1 \sim LG^6$ は「脱離基」を示す。「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルオキシ基[例、 $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ等）およびニトロ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルオキシ基等が挙げられ、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等]等が挙げられる。

なお、 $R^4 \sim R^9$ 、 $R^{11}$ および環E、G、J、L、Q、T、UおよびVは、環A全体の定義を超えない。すなわち化合物(7)、(14)、(18)および(19)、および化合物(24)、(31)および(35)を構成する二環式縮合複素環構造は、環Aの範囲に含まれる。

[0168] [製造法A]

[0169] 化合物(1)は、化合物(2)より以下の方法で製造することができる。

[0170] [化16]

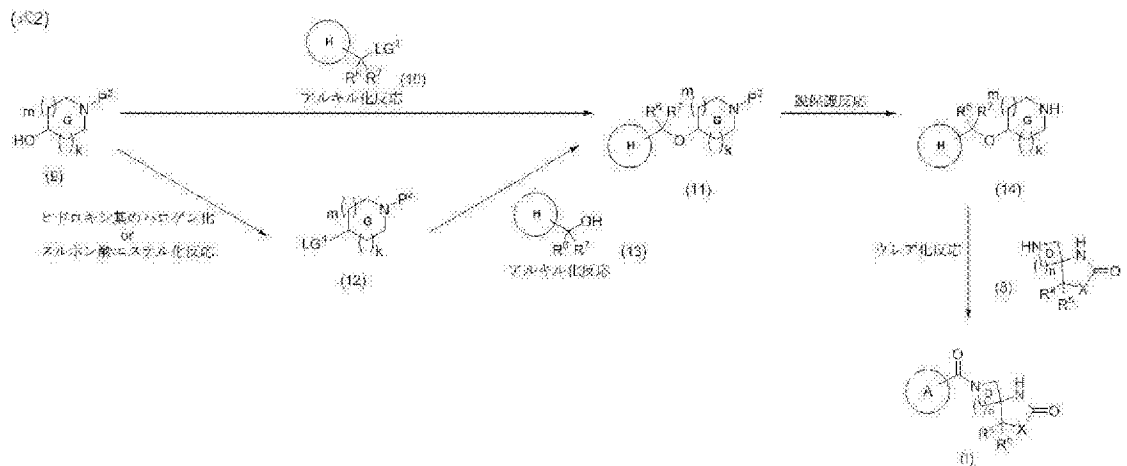


[0171] 化合物(1)は、化合物(7)のウレア化反応により、製造することができる。ウレア化剤としては、トリホスゲン等が挙げられる。

[0172] [製造法B]

[0173] 化合物(1)は、化合物(9)より以下の方法で製造することができる。

## [0174] [化17]

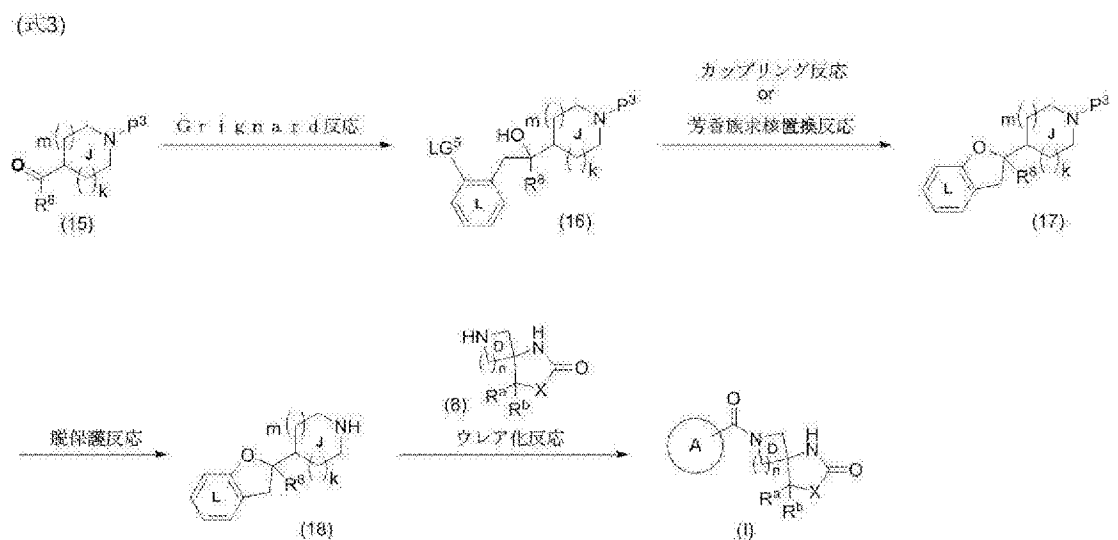


[0175] 化合物 (I) は、化合物 (14) のウレア化反応により、製造することができる。ウレア化剤としては、トリホスゲン等が挙げられる。

## [0176] [製造法C]

[0177] 化合物 (I) は、化合物 (15) より以下の方法で製造することができる。

## [0178] [化18]



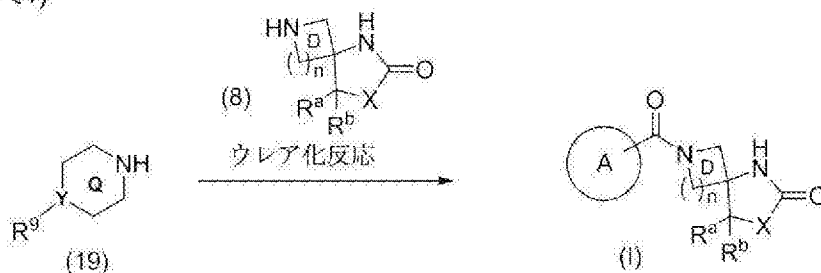
[0179] 化合物 (I) は、化合物 (18) のウレア化反応により、製造することができる。ウレア化剤としては、トリホスゲン等が挙げられる。

## [0180] [製造法D]

[0181] 化合物 (I) は、化合物 (19) より以下の方法で製造することができる。

[0182] [化19]

(式4)



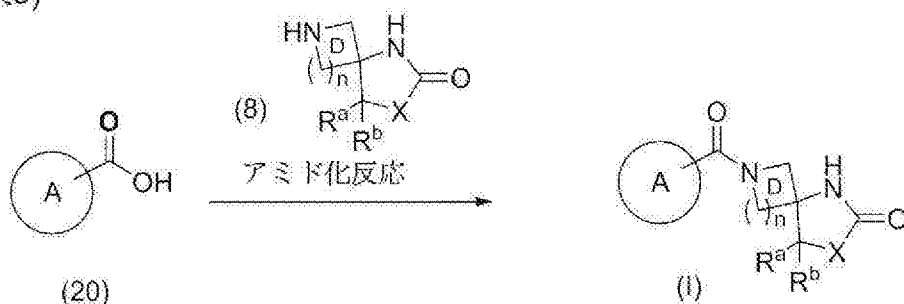
[0183] 化合物 (I) は、化合物 (19) のウレア化反応により、製造することができる。ウレア化剤としては、トリホスゲン等が挙げられる。

[0184] [製造法E]

[0185] 化合物 (I) は、化合物 (20) より以下の方法で製造することができる。

[0186] [化20]

(式5)

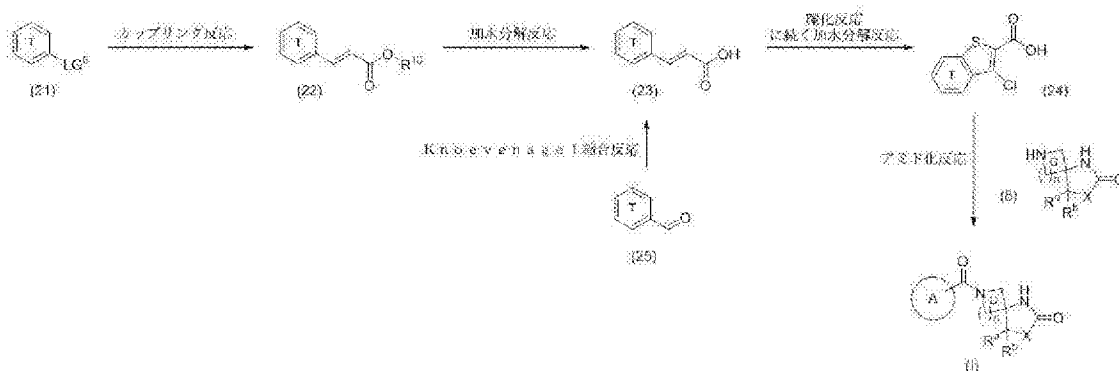


[0187] [製造法F]

[0188] 化合物 (I) は、化合物 (21) または化合物 (25) より以下の方法で製造することができる。

[0189] [化21]

(式6)

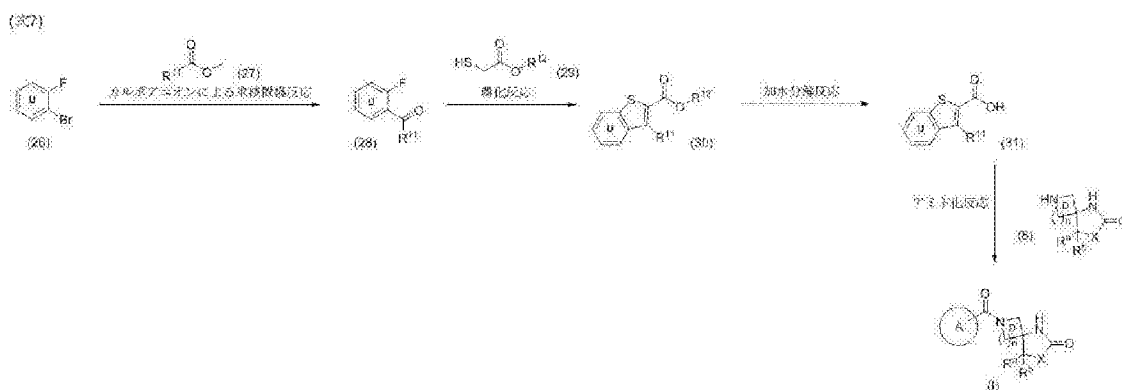


[0190] 化合物(24)は、化合物(23)の環化反応に続く加水分解反応により、製造することができる。環化反応の反応剤としては、塩化チオニル等や塩基(ピリジン等)の組み合わせが挙げられる。

[0191] [製造法G]

[0192] 化合物（１）は、化合物（２６）より以下の方法で製造することができる。

[0193] [化22]

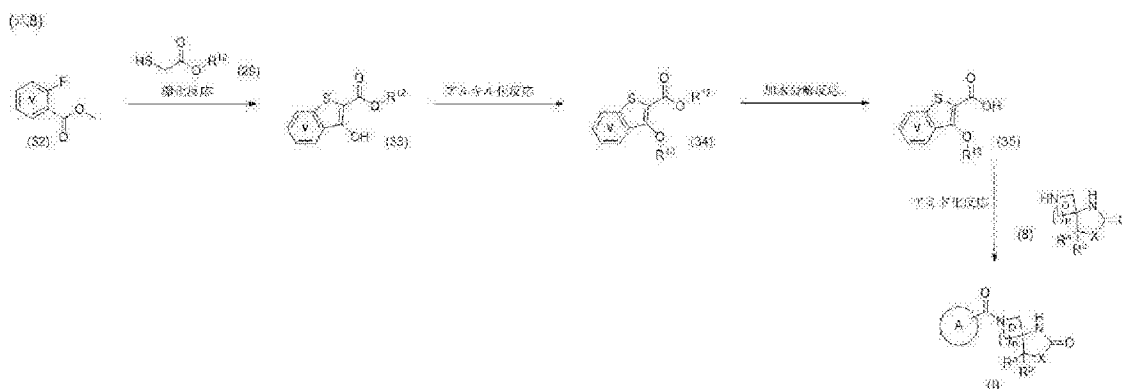


[0194] 化合物(30)は、化合物(28)を用いて、塩基性条件下、環化反応により、製造することができる。求核剤としては、エチル チオグリコラート等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン等が挙げられる。

[0195] [製造法H]

[0196] 化合物（１）は、化合物（３２）より以下の方法で製造することができる。

[0197] [化23]



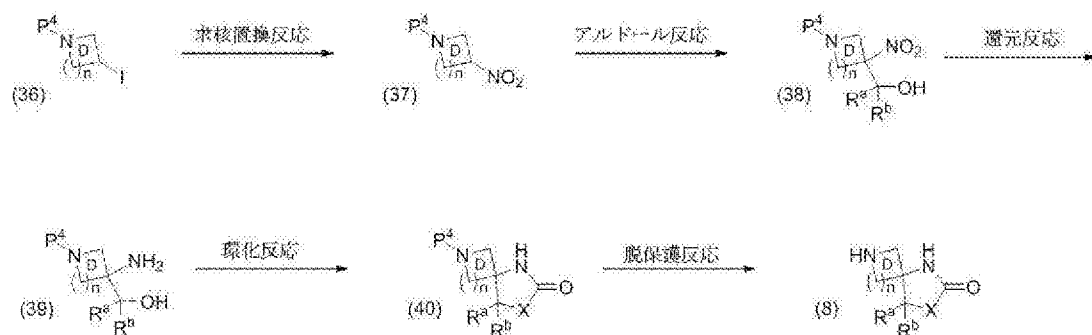
[0198] 化合物(33)は、化合物(32)を用いて、塩基性条件下、環化反応に

より、製造することができる。求核剤としては、エチル チオグリコラート  
等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン等が挙げられる。

[0199] 各製造法において用いられるアミン (8) は、化合物 (36) より以下の  
方法で製造することができる。

[0200] [化24]

(式9)



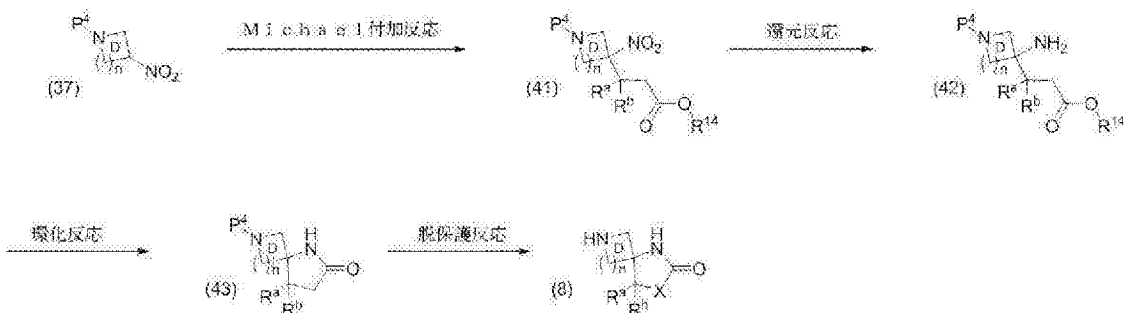
[0201] 化合物 (37) は、化合物 (36) の求核置換反応により、製造することが  
できる。求核剤としては、亜硝酸ナトリウム等が挙げられる。また、化合  
物 (38) は、化合物 (37) を用いて、塩基存在下、アルドール反応によ  
り、製造することができる。求電子剤としては、ホルマリン、アセトアルデ  
ヒド等が挙げられ、塩基としては、トリエチルアミン等が挙げられる。さら  
に、化合物 (40) は、化合物 (39) を用いて、塩基存在下、環化反応に  
より、製造することができる。環化剤としては、トリホスゲン、クロロアセ  
チル クロリド等が挙げられ、塩基としては、トリエチルアミン等が挙げられ  
る。

[0202] 各製造法において用いられるアミン (8) は、化合物 (37) より以下の  
方法で製造することができる。

[0203]

## [化25]

(式10)

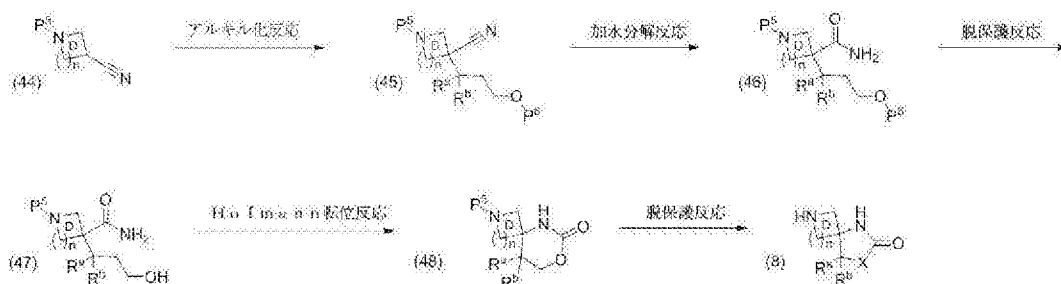


[0204] 化合物 (43) は、化合物 (41) の還元反応に続く環化反応により、製造することができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムと塩化ニッケル (II) 六水和物の併用、または、水素雰囲気下、ラネーニッケル等が挙げられる。環化反応は、塩基存在下で進行し、塩基としては、炭酸カリウム等が挙げられる。

[0205] 各製造法において用いられるアミン (8) は、化合物 (44) より以下の方法で製造することができる。

## [0206] [化26]

(式11)



[0207] 化合物 (1) の原料化合物および／または製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、このような塩としては、例えば、化合物 (1) が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物 (1) の配置異性体 (E, Z 体) については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。ま

た、新実験化学講座 14（日本化学会編）、第 251 ないし 253 頁、第 4 版実験化学講座 19（日本化学会編）、第 273 ないし 274 頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

[0208] なお、化合物（1）は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物（1）は水和物であっても非水和物であってもよい。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、光延反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、ハロゲン化反応、置換基交換反応、カップリング反応、カルボアニオンによる求核付加反応、G r i g n a r d 反応、脱酸素素的フッ素化反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物（1）を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（1）は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物（1）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（1）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により d 体、l 体に分離することができる。

[0209] このようにして得られる化合物（1）、その他の反応中間体およびその原料化合物は、反応混合物から自体公知の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（分取用 H P L C）、中圧分取液体クロ

マトグラフィー（中圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

[0210] 塩である化合物（I）は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（I）が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物（I）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物（I）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

化合物（I）が、コンフィギュレーションアル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

[0211] 本発明の化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対して、例えば、

（1）精神疾患〔例、うつ病、大うつ病、双極性うつ病、気分変調障害、情動障害（季節性情動障害など）、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、うつ症状、躁病、不安、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、タウレット(Tourette)症候群、自閉症、脆弱X症候群、レット症候群、適応障害、双極性障害、神経症、統合失調症（例、陽性症状、陰性症状、認知機能障害）、慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、てんかん、不安障害、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動

性障害（ＡＤＨＤ）、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病、抑鬱障害、カタレプシー、破瓜型の統合失調症、妄想型統合失調症」、

（２）神経変性疾患〔例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭葉型認知症、パーキンソン型認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマン－ピック症候群、大脳皮質基底核変成症、ダウン症、血管性認知症、脳炎後のパーキンソン病、レヴィー小体型認知症、ＨＩＶ性認知症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、運動神経原性疾患（ＭＮＤ）、クロイツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、進行性核上麻痺、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、術後認知機能障害（ＰＯＣＤ）、術後せん妄（ＰＯＤ）、せん妄〕、

（３）加齢に伴う認知・記憶障害〔例、加齢性記憶障害、老人性認知症〕、

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

（５）麻酔薬、外傷性疾患、又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、

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

、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、腫瘍（例、癌、肝癌、結腸癌、乳房癌、前立腺癌、神経芽細胞腫、骨癌、口癌、肥満細胞腫、胆管癌、ルイス肺癌）、HIV感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、下痢、便秘、術後イレウス、リウマチ性関節炎、変形性関節症、機能性消化不良、痛覚過敏、インスリン抵抗性、ボクサー認知症、吐き気、嘔吐、腫瘍転移、脳損傷、発作、体重変化、体重増加、体重減少、大腸炎、アルコール依存症、低体温、脂肪肝、アテローム性動脈硬化、感染、筋痙攣、高血圧、脳卒中、幼児期の悪性の移行部分発作、糖尿病、2型糖尿病、脂質異常症、内臓型肥満、低眼圧、拒食症、線維症、心筋梗塞、悪液質、誘発性精神病性障害、運動失調、エイズ消耗性症候群、肝硬変の心筋症、尿毒症性掻痒症、神経行動学的症状、尿細管間質性腎炎およびブドウ膜炎症候群、間質性膀胱炎、網膜色素変性症、複合性局所疼痛症候群、自己免疫疾患、冠動脈疾患、アスピリン喘息、血小板貯蔵プール欠乏症、糖尿病胎芽、アルサス型じんましん、喘息、有毒油症候群、耳炎など、

（7）疼痛（痛み）（例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛、急性疼痛、末梢神経障害による疼痛、中枢性疼痛、線維筋痛、鎌状赤血球症における血管閉塞性の痛み（vassooclusive painful crises in sickle cell disease））、多発性硬化症が介在する痙性あるいは疼痛、機能性胸痛、複合性局所疼痛症候群など）、

（8）片頭痛、

（9）脳浮腫、

（10）脳虚血、虚血

等の疾患の予防・治療剤として有用であることが期待される。

[0212] 本発明の化合物は、優れたMAGL阻害作用を有するので、上記疾患に対して優れた予防・治療効果が期待できる。

- [0213] 本発明の化合物は、優れたMAGL阻害作用を有するので、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症など）、不安障害、疼痛（例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛など）、てんかん、うつ病などに対して優れた予防・治療効果が期待でき、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病に対して優れた予防・治療効果が期待できる。
- [0214] 化合物（I）は、プロドラッグとして用いてもよい。
- [0215] 化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。
- [0216] 化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）のヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）のヒドロキシル基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化さ

れた化合物など）などが挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

[0217] 本発明の化合物は、体内動態（例、血中薬物半減期、脳内移行性、代謝安定性）に優れ、毒性が低く（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性等の点から医薬として、より優れている）、そのまま医薬として、又は薬学的に許容される担体等と混合された医薬組成物として、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等）に対して、経口的、又は非経口的に安全に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与及び直接的な病巣への投与を含む。

[0218] 本発明の化合物の投与量は、投与ルート、症状などによって異なるが、例えば、アルツハイマー病の患者（成人、体重40～80kg、例えば60kg）に経口投与する場合、例えば1日0.001～1000mg/kg体重、好ましくは1日0.01～100mg/kg体重、さらに好ましくは1日0.1～10mg/kg体重である。この量を1日1回～3回に分けて投与することができる。

[0219] 本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明の化合物を単独で、又は本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾ

ール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的又は非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、病巣等）に安全に投与することができる。

[0220] 前記の「薬学的に許容される担体」としては、製剤素材（*starting material*）として慣用されている各種の有機あるいは無機担体を用いられる。例えば、固形製剤においては、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤等が用いられ、液状製剤においては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、及び無痛化剤等が用いられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノ

メタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

[0221] 医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、本発明の化合物を製剤全量に対して通常0.01～100% (w/w)、好ましくは0.1～95% (w/w) の割合で添加することにより、常法に従って製造することができる。

[0222] 本発明の化合物は、他の活性成分（以下、併用薬物と略記する）と併用して使用してもよい。

[0223] 併用薬物としては、例えば、以下が挙げられる。

ベンゾジアゼピン（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼパム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等）、L-型カルシウム

チャンネル阻害薬（プレガバリン等）、三環性又は四環性抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等）、セロトニン－ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（メシル酸レボキセチン等）、ノルアドレナリン－ドパミン再取り込み阻害薬（塩酸ブプロピオン等）、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT<sub>1A</sub>作動薬（塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等）、5-HT<sub>3</sub>拮抗薬（シアメマジン等）、心臓選択的ではないβ阻害薬（塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等）、ヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬（塩酸ヒドロキシジン等）、統合失調症治療薬（クロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等）、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬（メプロバメート等）、タキキニン拮抗薬（MK-869、サレデュタント等）、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、β3アドレナリン拮抗薬（塩酸アミベグロン等）、GAT-1阻害薬（塩酸チアガビン等）、N型カルシウムチャンネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬（メマンチン等）、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV1b拮抗薬、バソプレッシンV1a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン（T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>）、TSH、TRH、MAO阻害薬（硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等）、5-HT<sub>2A</sub>拮抗薬、5-HT<sub>2A</sub>逆作動薬、COMT阻害薬（エンタカポン等）、双極性障害治療薬（炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾ

ール、フェルバメート等)、カンナビノイドCB1拮抗薬(リモナバント等)、FAAH阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ADHD薬(塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等)、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、不眠症治療薬(エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、ラメルテオン、インジプロン等)、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、偏頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、アルツハイマー病治療薬(ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン等)、パーキンソン病治療薬(レボドパ、カルビドパ、ベンセラジド、セレギリン、ゾニサミド、エンダカボン、アマンタジン、タリペキソール、ブラミペキソール、アポモルヒネ、カペルゴリン、プロモクリプチン、イストラデフィリン、トリヘキシフェニジル、プロメタジン、パーゴライド等)、ハンチントン病治療薬(塩酸クロルプロマジン、ハロペリドール、レセルピンなど)、ALS治療薬(リルゾール等、神経栄養因子等)、多発性硬化症治療薬(フィンゴリモド、インターフェロン・ベータ1b、ナタリズマブなどの分子標的治療薬、等)、抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、ゾニザミド、バルプロ酸ナトリウム、エトサクシミド、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、スチリペントール、ルフィナミド等)、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬(スタチンシリーズ(プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等)、フィブレート(クロフィブレート等)、スクワレン合成阻害薬)、異常行動治療薬又は痴呆症による放浪癖の抑制薬(鎮静薬、抗不安薬等)、アポトーシス阻害薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、リウマチ治療薬(DMARD)、抗癌剤、副甲状腺治療

薬（PTH）、カルシウム受容体拮抗薬、性ホルモン又はその誘導体（プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール等）、神経分化促進薬、神経再生促進薬、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等）、ステロイド（デキサメタゾン、酢酸コルチゾン等）、抗サイトカイン薬（TNF阻害薬、MAPカインース阻害薬等）、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬など。

[0224] 本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

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

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

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

（４）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

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

[0225] 以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

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

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては

、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

[0226] 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物又は（及び）上記併用薬物を公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下又は臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられる。例えば、固形製剤では、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤を用いることができる。液状製剤では、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等を用いることができる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デ

キストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、 $\beta$ -ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0227] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロ

ール等が挙げられる。

[0228] 本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

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

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

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

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

## 実施例

[0229] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp: 融点

MS: マススペクトル

M: モル濃度

$\text{CDCl}_3$ : 重クロロホルム

$\text{DMSO-d}_6$ : 重ジメチルスルホキシド

$^1\text{H}$  NMR: プロトン核磁気共鳴

LC/MS: 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI: エレクトロスプレーイオン化

APCI: 大気圧化学イオン化

ADDP: 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン

DIPEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

EDCI: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩

HOBt- $\text{H}_2\text{O}$ : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物

IPA: 2-プロパノール

IPE: ジイソプロピルエーテル

p-TsOH- $\text{H}_2\text{O}$ : p-トルエンスルホン酸 1水和物

TEA: トリエチルアミン

THF: テトラヒドロフラン

[0230]  $^1\text{H}$  NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager（商品名）などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピーク（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}-\text{H}]^-$  など）が観測されるが、例えば、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合は、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測され、水酸基を有する化合物の場合は、フラグメントイオンとして、 $\text{H}_2\text{O}$ が脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしく

はフラグメントイオンピークが観測される。

旋光度 ( $[\alpha]_D$ ) における試料濃度 (c) の単位は g/100 mL である。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

[0231] 実施例1

2-((4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

[0232] A) tert-ブチル 3-(ヒドロキシイミノ)アゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシラート (500 g)、ヒドロキシルアミン 塩酸塩 (406 g)、酢酸ナトリウム (959 g)、及びエタノール (5 L) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、セライトろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して標題化合物 (510 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 4.60-4.65 (4H, m), 7.63 (1H, brs).

[0233] B) tert-ブチル 3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 3-(ヒドロキシイミノ)アゼチジン-1-カルボキシラート (100 g) のアセトニトリル (1400 mL) 溶液に、過酸化水素尿素 (303 g)、リン酸水素二ナトリウム (457 g)、及びトリフルオロ酢酸無水物 (226 mL) を室温で加えた後、反応混合物を1時間加熱還流した。反応を氷水で停止させた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製した。本反応を2回実施して、標題化合物 (65.5 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 4.31-4.42 (4H, m), 5.12 (1H, tt,  $J = 7.6, 4.8$  Hz).

[0234] C) tert-ブチル 3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシラート (65 g) のメタノール (650 mL) 溶液に、メチル アクリラート (34.7 mL) 及び炭酸カリウム (53.1 g) を0 °Cで加え、混合物を0 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、標題化合物 (49 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.34–2.38 (2H, m), 2.52–2.56 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.03 (2H, d,  $J = 10.8$  Hz), 4.45 (2H, d,  $J = 10.0$  Hz).

[0235] D) tert-ブチル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシラート

tert-ブチル 3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシラート (49 g)、塩化ニッケル(II)六水和物 (40.3 g)、及びメタノール (500 mL) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (32.1 g) を-10 °Cで加え、混合物を同温度で2時間攪拌した。反応を0 °Cで炭酸カリウム水溶液 (93.8 g/100 mL)で停止させ、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、標題化合物 (29 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.37–2.40 (4H, m), 4.00–4.02 (4H, m), 6.30 (1H, brs).

[0236] E) 2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン ニトシル酸塩

tert-ブチル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシラート (28 g)、p-TsOH-H<sub>2</sub>O (51.8 g)、及び酢酸エチル (450 mL) の混合物を75 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、沈殿物をろ取した。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥させ、標題化合物 (52.5 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.18–2.21 (2H, m), 2.29–2.35 (8H, m), 3.93–4.09 (4H, m), 7.13 (4H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.49 (4H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.28 (1H, brs), 8.46 (1H, brs), 8.83 (1H, brs).

[0237] F) tert-ブチル4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.50 g)、2-クロロ-4-フルオロフェノール (1.49 mL)、およびトリ-n-ブチルホスフィン (3.47 mL) のTHF (50 mL) 溶液にADDP (3.52 g) を0 °Cで加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル/NH シリカゲルパッドを通過させ、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.81 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21–1.38 (2H, m), 1.42–1.51 (9H, m), 1.78–2.11 (3H, m), 2.64–2.85 (2H, m), 3.75–3.97 (2H, m), 4.04–4.37 (2H, m), 6.80–7.00 (2H, m), 7.05–7.16 (1H, m).

[0238] G) 4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン 塩酸塩

tert-ブチル 4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (3.81 g) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に4M 塩化水素酢酸エチル溶液 (22.2 mL) を加え、反応混合物を室温で14時間攪拌した。生じた沈殿物を集め、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物 (2.09 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.43–1.62 (2H, m), 1.84–1.98 (2H, m), 2.01–2.17 (1H, m), 2.83–2.97 (2H, m), 3.23–3.36 (2H, m), 3.93 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 7.13–7.26 (2H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 8.81 (2H, brs).

[0239] H) 2-((4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン 塩酸塩 (80 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液にDIPEA (0.298 mL) およびトリホスゲン (2

9.7 mg) を $-10^{\circ}\text{C}$ で加え、反応混合物を同温で2時間攪拌した。反応混合物に2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン ニトシル酸塩 (134 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/IPAで再結晶し、標題化合物 (29 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.10–1.29 (2H, m), 1.70–1.81 (2H, m), 1.88–2.05 (1H, m), 2.11–2.33 (4H, m), 2.67–2.85 (2H, m), 3.73–3.84 (2H, m), 3.86–3.96 (6H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.38–7.46 (1H, m), 8.19 (1H, s).

[0240] 実施例279

2-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

[0241] A) tert-ブチル 3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシラート

尿素 (10.6g)、ベンゼン-1,3,5-トリオール (11.1 g)、亜硝酸ナトリウム (12.2 g)、及びDMF (500 mL) の混合物に、アルゴン雰囲気下、室温でtert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシラート (25 g)を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、 $55^{\circ}\text{C}$ で終夜攪拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを $0^{\circ}\text{C}$ で加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (7.47 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 4.28–4.45 (4H, m), 5.13 (1H, tt,  $J = 7.6, 4.8$  Hz).

[0242] B) tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシラート (90 g) のアセトニトリル (1.25 L) 溶液に、ホルムアルデヒド (37%水溶液、73 mL) を加えた

後、TEA (60 mL)を 室温で滴下し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製して標題化合物（85 g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.68 (1H, brs), 4.11 (2H, d,  $J = 10.4$  Hz), 4.19–4.21 (2H, m), 4.39–4.46 (2H, m).

[0243] C) tert-ブチル 6-オキソ-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-ニトロアゼチジン-1-カルボキシレート (85 g)、ラネーニッケル (9 g)、及びメタノール (1.5 L) の混合物を、室温、60psi で16時間水素添加した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮してアミン誘導体 (68 g) を得た。このアミン誘導体 (68 g) 及びTEA (100 mL) のTHF (1.5 L) 溶液に、0 °Cでトリホスゲン (40 g) を加え、反応混合物を0 °Cで0.5時間攪拌した。次いで反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製して標題化合物 (58 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 4.03 (2H, d,  $J = 10.1$  Hz), 4.13 (2H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.53 (2H, s), 6.52 (1H, brs).

[0244] D) 7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン トシル酸塩

tert-ブチル 6-オキソ-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート (58 g) の酢酸エチル (1.2 L) 溶液に、p-TsOH-H<sub>2</sub>O (58 g) を室温で加えた後、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、p-TsOH-H<sub>2</sub>O (14.5 g) を加え、さらに2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて標題化合物 (62 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.29 (3H, s), 4.05–4.15 (4H, m), 4.54 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.51–8.54 (

3H, m).

[0245] E) (E)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリル酸

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (50.0 g)、マロン酸 (32.5 g)、およびピペリジン (11.9 mL) のピリジン (240 mL) 溶液を 10 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水 (480 mL) を加えた。反応混合物に 0 °C で 2M 塩酸 (200 mL) を加え、室温でしばらく撹拌した。析出した固体をろ取り、水洗した後、乾燥させて標題化合物 (55.0 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.66 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.55–7.70 (3H, m), 7.95 (1H, dd, J = 11.7, 1.7 Hz), 12.58 (1H, brs).

[0246] F) 2-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

(E)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリル酸 (30.0 g) をクロロベンゼン (30 mL) に懸濁させ、ピリジン (0.967 mL) を室温で加えた。混合物を 150 °C で加熱した。混合物を 150 °C に維持しながら塩化チオニル (61.3 mL) を 9.5 時間かけて滴下した。反応混合物を 150 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物を空冷し、3M 塩酸 (120 mL) および THF (120 mL) を加えた。その混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル/THF/水で希釈し、酢酸エチル/THF で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、3-クロロ-5-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸および 3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸を 3:1 の混合物 (11.3 g) として得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルパッドを用いたろ過及び酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶により精製して、同化合物の 2 番晶を 5:4 の混合物 (7.96 g) として得た。

3-クロロ-5-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸および 3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[b]

チオフェン-2-カルボン酸の混合物 (16.8 g)、7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン トシル酸塩(16.0 g)、EDCI (15.3 g)、HOBt-H<sub>2</sub>O (12.2 g) およびDIPEA (46.5 mL) のDMF (200 mL) 溶液を室温で13時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル/水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、NH シリカゲルパッドを通過させ、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、2-((3-クロロ-5-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オンおよび2-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オンを混合物 (12.4 g) として得た。その混合物をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD (商品名)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 50/50) にて分取し、保持時間の小さい方を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物 (4.06 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.13-4.50 (4H, m), 4.54 (2H, s), 7.78-7.90 (2H, m), 8.49 (1H, s).

#### [0247] 実施例361

2-((3-クロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

3-クロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (84 mg)、7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン トシル酸塩(100 mg)、HOBt (58.5 mg) およびTEA (0.070 mL) のDMF (2.0 mL) 溶液に、0 °CでEDCI (83 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その溶液を1M 塩酸、10% 炭酸カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液をNH シリカゲルを通過させ、減圧下濃縮した。残渣を集め、酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物 (81 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.07-4.50 (4H, m), 4.54 (2H, s), 7.44-7.53 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 5.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 9.1, 2.3

Hz), 8.48 (1H, s).

[0248] 実施例362

2-((3-クロロ-4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

3-クロロ-4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (91 mg)、7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン トシル酸塩 (100 mg)、HOBt (58.5 mg) およびTEA (0.070 mL) のDMF (2.0 mL) 溶液に、0 °CでEDCI (83 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その溶液を1M 塩酸、10% 炭酸カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液をNH シリカゲルを通過させ、減圧下濃縮した。残渣を集め、酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物 (77 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.08-4.49 (4H, m), 4.53 (2H, s), 7.44-7.54 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.49 (1H, s).

[0249] 上記の実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例2～10、12～278、280～360、363～366の化合物を製造した。実施例化合物を以下の表1-1～1-37に示す。表中のMSは実測値を示す。

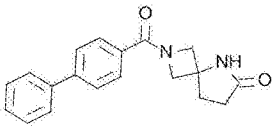
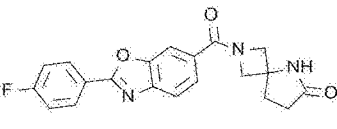
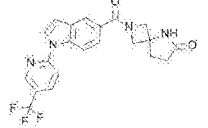
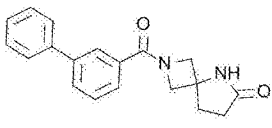
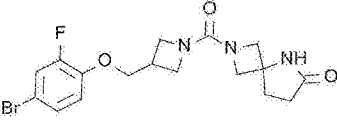
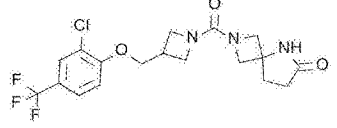
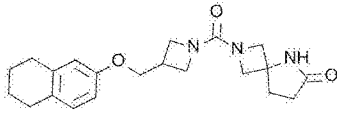
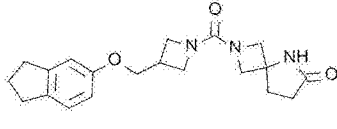
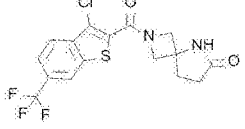
[0250]

[表1-1]

| 実施例番号 | IUPAC 名                                                                                | 構造式 | MS    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 1     | 2-((4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |     | 396.2 |
| 2     | 2-((4-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン (光学異性体) |     | 370.2 |
| 3     | 2-((4-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |     | 446.1 |
| 4     | 2-((3-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |     | 382.1 |
| 5     | 2-((4-((2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                         |     | 405.1 |
| 6     | 2-((4-(ベンジルオキシ)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                         |     | 337.1 |
| 7     | 2-((4-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |     | 410.1 |
| 8     | 2-((3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |     | 402.1 |
| 9     | 2-((3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)オキシ)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |     | 402.1 |
| 10    | 2-((3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |     | 416.1 |

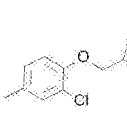
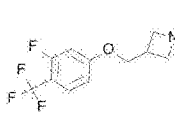
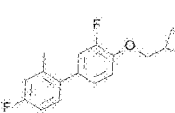
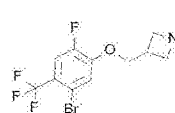
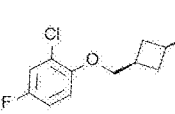
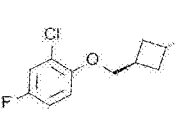
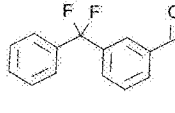
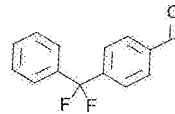
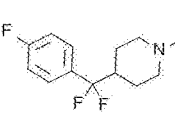
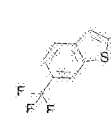
[0251]

[表1-2]

|    |                                                                                                |                                                                                      |       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 12 | 2-(ビフェニル-4-イルカルボニル)-<br>2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                               |    | 307.2 |
| 13 | 2-((2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ベン<br>ゾオキサゾール-6-イル)カルボニル)-<br>2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |    | 366.1 |
| 14 | 2-((1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジ<br>ン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)<br>カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オ<br>クタン-6-オン       |    | 415.1 |
| 15 | 2-(ビフェニル-3-イルカルボニル)-<br>2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                               |    | 307.2 |
| 16 | 2-((3-((4-ブromo-2-フルオロフェノキ<br>シ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボ<br>ニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン<br>-6-オン         |   | 412.0 |
| 17 | 2-((3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチ<br>ル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イ<br>ル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ<br>[3.4]オクタン-6-オン    |  | 418.1 |
| 18 | 2-((3-((5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン<br>-2-イルオキシ)メチル)アゼチジン-1-イ<br>ル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ<br>[3.4]オクタン-6-オン |  | 370.1 |
| 19 | 2-((3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-<br>5-イルオキシ)メチル)アゼチジン-1-イ<br>ル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ<br>[3.4]オクタン-6-オン    |  | 356.2 |
| 20 | 2-((3-クロロ-6-(トリフルオロメチ<br>ル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カル<br>ボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタ<br>ン-6-オン            |  | 389.1 |

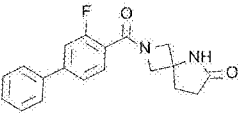
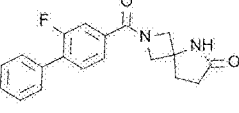
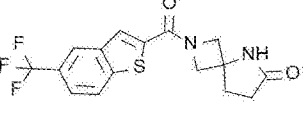
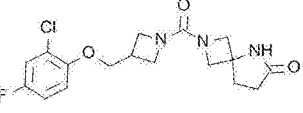
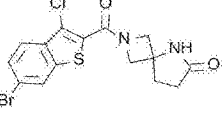
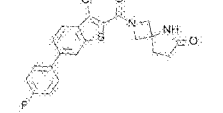
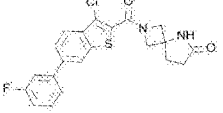
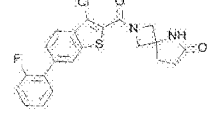
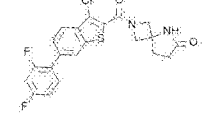
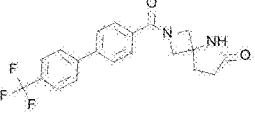
[0252]

[表1-3]

|    |                                                                                         |                                                                                     |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 21 | 2-((3-((2-クロロ-4-メチルフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |    | 364.2 |
| 22 | 2-((3-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |    | 402.1 |
| 23 | 2-((3-(((3,4'-ジフルオロ-2'-メチルビフェニル-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 442.2 |
| 24 | 2-((3-((5-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |    | 480.1 |
| 25 | 2-((cis-3-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)シクロブチル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |    | 367.1 |
| 26 | 2-((trans-3-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)シクロブチル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |   | 367.1 |
| 27 | 2-(3-(ジフルオロ(フェニル)メチル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                    |  | 357.1 |
| 28 | 2-(4-(ジフルオロ(フェニル)メチル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                    |  | 357.1 |
| 29 | 2-((4-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 382.2 |
| 30 | 2-((6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                       |  | 355.1 |

[0253]

[表1-4]

|    |                                                                             |                                                                                      |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 31 | 2-((3-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                        |    | 325.2 |
| 32 | 2-((2-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                        |    | 325.2 |
| 33 | 2-((5-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |    | 355.0 |
| 34 | 2-((3-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |    | 368.1 |
| 35 | 2-((6-ブロモ-3-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |    | 398.9 |
| 36 | 2-((3-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |   | 415.1 |
| 37 | 2-((3-クロロ-6-(3-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 415.1 |
| 38 | 2-((3-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 415.1 |
| 39 | 2-((3-クロロ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 433.0 |
| 40 | 2-((4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |  | 375.3 |

[0254]

[表1-5]

|    |                                                                          |  |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 41 | 2-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 328.2 |
| 42 | 2-((2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 366.1 |
| 43 | 2-((3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                     |  | 337.2 |
| 44 | 2-((3'-クロロ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 409.1 |
| 45 | 2-((3'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 391.1 |
| 46 | 2-((2'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 393.2 |
| 47 | 2-((2'-クロロ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 409.2 |
| 48 | 2-((3',5'-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 443.2 |
| 49 | 2-((2'-フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 393.2 |
| 50 | 2-((4'-フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 393.2 |

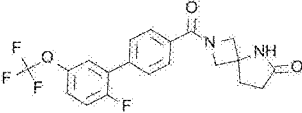
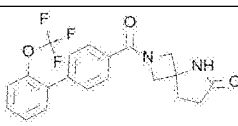
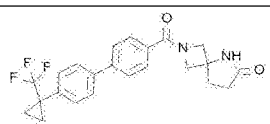
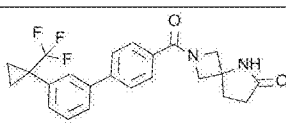
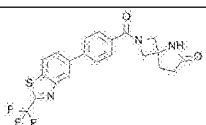
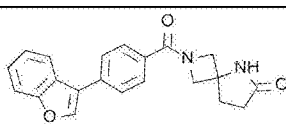
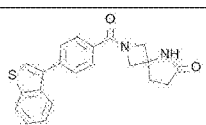
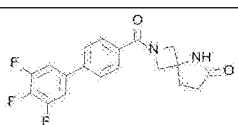
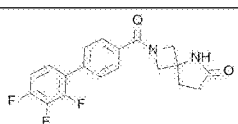
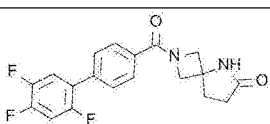
[0255]

[表1-6]

|    |                                                                       |  |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 51 | 2-((2'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 409.0 |
| 52 | 2-((4'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 409.1 |
| 53 | 2-((5'-シクロプロピル-2'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 365.2 |
| 54 | 2-((4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |  | 363.3 |
| 55 | 2-((3'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |  | 363.3 |
| 56 | 2-(4-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |  | 360.2 |
| 57 | 2-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 347.3 |
| 58 | 2-((4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 391.3 |
| 59 | 2-((2'-フルオロ-4'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 409.1 |
| 60 | 2-((3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 391.1 |

[0256]

[表1-7]

|    |                                                                        |                                                                                      |       |
|----|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 61 | 2-((2-(フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |    | 409.1 |
| 62 | 2-((2-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |    | 391.2 |
| 63 | 2-((4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 415.2 |
| 64 | 2-((3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 415.2 |
| 65 | 2-(4-(2-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |     | 432.1 |
| 66 | 2-(4-(1-ベンゾフラン-3-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                    |   | 347.2 |
| 67 | 2-(4-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |   | 363.2 |
| 68 | 2-((3,4'-トリフルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |  | 361.2 |
| 69 | 2-((2',3',4'-トリフルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 361.2 |
| 70 | 2-((2',4',5'-トリフルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 361.2 |

[0257]

[表1-8]

|    |                                                                   |  |       |
|----|-------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 71 | 2-((3',5'-ジフルオロ-4'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 373.2 |
| 72 | 2-(4-(1,2-ベンゾチアゾール-5-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 364.2 |
| 73 | 2-(4-(1,2-ベンゾチアゾール-6-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 364.2 |
| 74 | 2-(4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 349.2 |
| 75 | 2-(4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 349.2 |
| 76 | 2-((2',6'-ジフルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 343.2 |
| 77 | 2-((2',4',6'-トリフルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 361.2 |
| 78 | 2-((2',6'-ジフルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 373.2 |
| 79 | 2-((2'-クロロ-5'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 359.1 |
| 80 | 2-((2',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 375.2 |

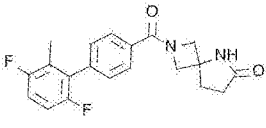
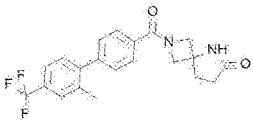
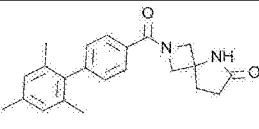
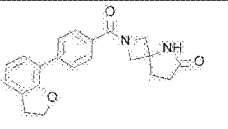
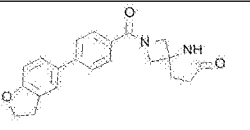
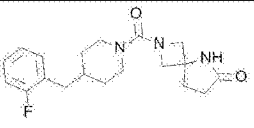
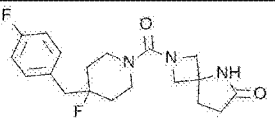
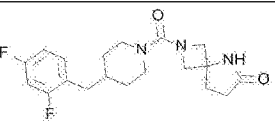
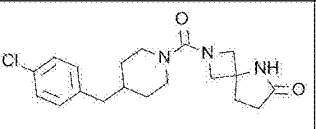
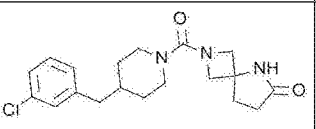
[0258]

[表1-9]

|    |                                                              |  |       |
|----|--------------------------------------------------------------|--|-------|
| 81 | 2-((2'-クロロ-5'-メチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 355.2 |
| 82 | 2-((2'-クロロ-5'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 371.2 |
| 83 | 2-((2'-クロロ-4'-メチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 355.1 |
| 84 | 2-((2',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 375.1 |
| 85 | 2-((2'-クロロ-4'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 371.1 |
| 86 | 2-((3'-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 341.2 |
| 87 | 2-((4'-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 341.2 |
| 88 | 2-((2',4'-ジメチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 335.3 |
| 89 | 2-((2',3'-ジメチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 335.2 |
| 90 | 2-((2',5'-ジメチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |  | 335.2 |

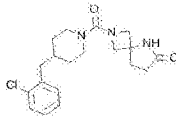
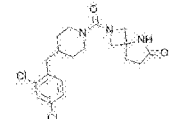
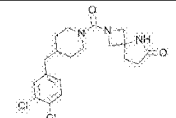
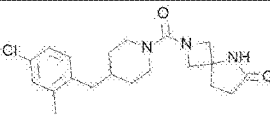
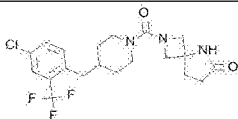
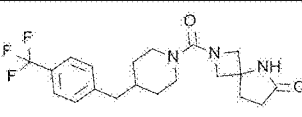
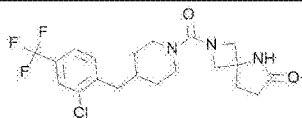
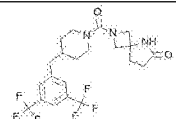
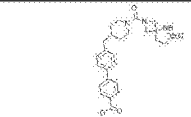
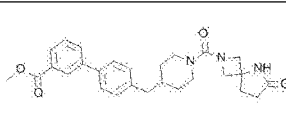
[0259]

[表1-10]

|     |                                                                        |                                                                                      |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 91  | 2-((3',6'-ジフルオロ-2'-メチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |    | 357.2 |
| 92  | 2-((2'-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |    | 389.2 |
| 93  | 2-((2',4',6'-トリメチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |    | 349.3 |
| 94  | 2-(4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |    | 349.3 |
| 95  | 2-(4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |    | 349.2 |
| 96  | 2-((4-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |   | 346.3 |
| 97  | 2-((4-(4-フルオロ-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 364.2 |
| 98  | 2-((4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 364.2 |
| 99  | 2-((4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |  | 362.2 |
| 100 | 2-((4-(3-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |  | 362.2 |

[0260]

[表1-11]

|     |                                                                                  |                                                                                      |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 101 | 2-((4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                      |     | 362.2 |
| 102 | 2-((4-(2,4-ジクロロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                   |     | 396.2 |
| 103 | 2-((4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                   |     | 396.2 |
| 104 | 2-((4-(4-クロロ-2-メチルベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |    | 376.2 |
| 105 | 2-((4-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |    | 430.2 |
| 106 | 2-((4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |   | 396.3 |
| 107 | 2-((4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 430.2 |
| 108 | 2-((4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |   | 464.2 |
| 109 | メチル 4'-((1-((6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタ-2-イル)カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ビフェニル-4-カルボキシラート |   | 462.2 |
| 110 | メチル 4'-((1-((6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタ-2-イル)カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ビフェニル-3-カルボキシラート |  | 462.3 |

[0261]

[表1-12]

|     |                                                                      |  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 111 | 2-((4-(4-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 411.3 |
| 112 | 2-((4-(ジフェニルメチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 404.3 |
| 113 | 2-((4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 441.2 |
| 114 | 2-(4-ブromo-2-クロロベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                      |  | 343.0 |
| 115 | 2-((3-メチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 321.2 |
| 116 | 2-((4-メチルビフェニル-3-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 321.2 |
| 117 | 2-((3-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 341.2 |
| 118 | 2-((2-メチルビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 321.2 |
| 119 | 2-((2-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 341.2 |
| 120 | 2-(4-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |  | 363.2 |

[0262]

[表1-13]

|     |                                                         |  |       |
|-----|---------------------------------------------------------|--|-------|
| 121 | 2-((5-ブロモ-3-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 315.1 |
| 122 | 2-((5-フェニル-3-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |  | 313.2 |
| 123 | 2-(2-メチル-4-(2-フェニルエチル)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 349.3 |
| 124 | 2-((4-フェニル-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |  | 313.2 |
| 125 | 2-((3,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 343.2 |
| 126 | 2-((5-フェニル-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |  | 313.2 |
| 127 | 2-(4-ブロモ-2-メチルベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 323.1 |
| 128 | 2-(5-ブロモ-2-メチルベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 323.1 |
| 129 | 2-((3-メチル-5-フェニル-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 327.2 |
| 130 | 2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 393.0 |

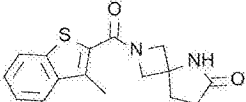
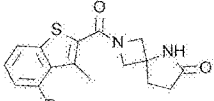
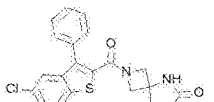
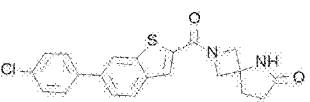
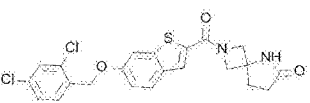
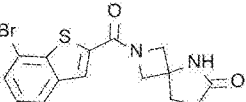
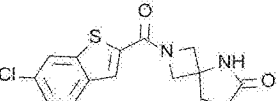
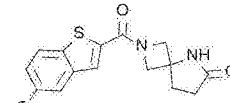
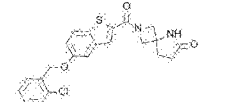
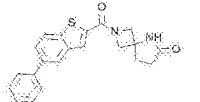
[0263]

[表1-14]

|     |                                                                             |  |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 131 | 2-((2,3'-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |  | 441.1 |
| 132 | 2-((2-(トリフルオロメトキシ)-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 457.2 |
| 133 | 2-(1-ベンゾチオフェン-2-イルカルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                           |  | 287.1 |
| 134 | 2-((3-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                   |  | 321.1 |
| 135 | 2-((6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 305.1 |
| 136 | 2-((5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 305.2 |
| 137 | 2-((4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 305.2 |
| 138 | 2-((7-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 305.1 |
| 139 | 2-((3-クロロ-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |  | 351.1 |
| 140 | 2-((3-クロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |  | 339.1 |

[0264]

[表1-15]

|     |                                                                           |                                                                                      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 141 | 2-((3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |    | 301.2 |
| 142 | 2-((4-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |    | 319.2 |
| 143 | 2-((5-クロロ-3-フェニル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |    | 397.2 |
| 144 | 2-((6-(4-クロロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |    | 397.2 |
| 145 | 2-((6-((2,4-ジクロロベンジル)オキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 461.1 |
| 146 | 2-((7-ブロモ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |   | 365.1 |
| 147 | 2-((6-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |  | 321.1 |
| 148 | 2-((5-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |  | 317.2 |
| 149 | 2-((5-((2,4-ジクロロベンジル)オキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 461.1 |
| 150 | 2-((5-(4-クロロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 397.2 |

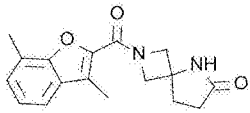
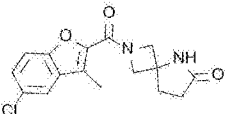
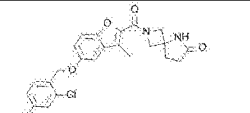
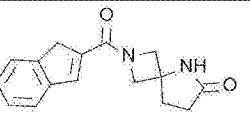
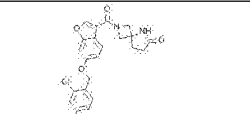
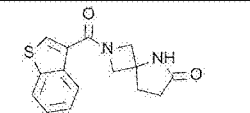
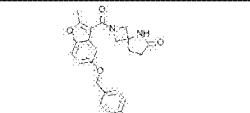
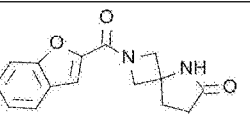
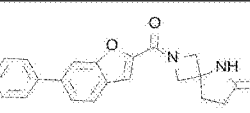
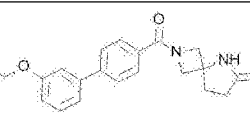
[0265]

[表1-16]

|     |                                                                       |  |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 151 | 2-((3-メチル-5-ニトロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |  | 346.2 |
| 152 | 2-((3-ブロモ-5-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 395.1 |
| 153 | 2-((5-ニトロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |  | 332.2 |
| 154 | 2-((6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 395.2 |
| 155 | 2-((3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |  | 285.2 |
| 156 | 2-((3-メチル-1H-インデン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |  | 283.2 |
| 157 | 2-((2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |  | 285.2 |
| 158 | 2-((3-メチル-1-ベンゾチオフェン-5-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン             |  | 301.2 |
| 159 | 2-((1-(3-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 377.2 |
| 160 | 2-((5-(4-クロロフェニル)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 395.2 |

[0266]

[表1-17]

|     |                                                                               |                                                                                      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 161 | 2-((3,7-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                    |    | 299.3 |
| 162 | 2-((5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |    | 319.2 |
| 163 | 2-((5-((2,4-ジクロロベンジル)オキシ)-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 459.2 |
| 164 | 2-(1H-インデン-2-イルカルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                |    | 269.2 |
| 165 | 2-((6-((2,4-ジクロロベンジル)オキシ)-1-ベンゾフラン-3-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |    | 445.1 |
| 166 | 2-(1-ベンゾチオフェン-3-イルカルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                             |   | 287.1 |
| 167 | 2-((5-((4-クロロベンジル)オキシ)-2-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 425.2 |
| 168 | 2-(1-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                               |  | 271.2 |
| 169 | 2-((6-(4-クロロフェニル)-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |  | 381.1 |
| 170 | 2-((3'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 405.2 |

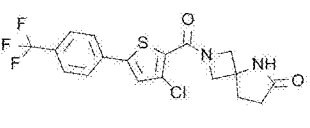
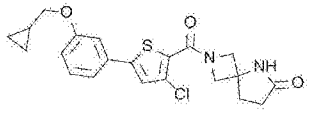
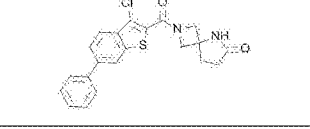
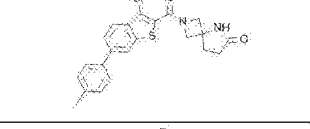
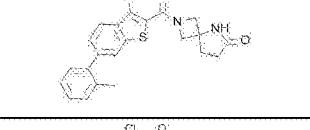
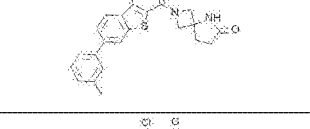
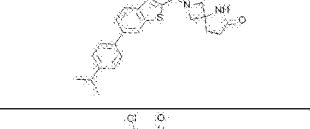
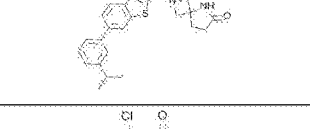
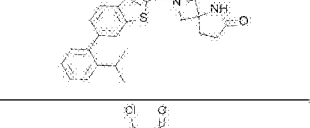
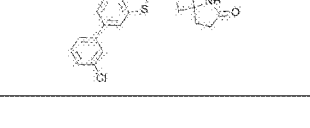
[0267]

[表1-18]

|     |                                                                                         |  |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 171 | 2-((3-(シクロプロピルメトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                           |  | 377.2 |
| 172 | 2-((3-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                            |  | 391.1 |
| 173 | 2-((trans-4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                        |  | 329.2 |
| 174 | 2-((cis-4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                          |  | 329.2 |
| 175 | 2-((3-(4-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                      |  | 381.1 |
| 176 | 2-((3-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |  | 405.0 |
| 177 | 2-((3-クロロ-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 415.0 |
| 178 | 2-((3-クロロ-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 445.1 |
| 179 | 2-((3-クロロ-6-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 437.1 |
| 180 | 2-((3-クロロ-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 415.1 |

[0268]

[表1-19]

|     |                                                                            |                                                                                      |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 181 | 2-((3-クロロ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |    | 415.1 |
| 182 | 2-((3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |    | 417.1 |
| 183 | 2-((3-クロロ-5-フェニル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |    | 397.2 |
| 184 | 2-((3-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |    | 411.2 |
| 185 | 2-((3-クロロ-6-(2-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |    | 411.2 |
| 186 | 2-((3-クロロ-6-(3-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 411.1 |
| 187 | 2-((3-クロロ-6-(4-イソプロピルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 439.2 |
| 188 | 2-((3-クロロ-6-(3-イソプロピルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 439.2 |
| 189 | 2-((3-クロロ-6-(2-イソプロピルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 439.2 |
| 190 | 2-((3-クロロ-6-(3-クロロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 431.0 |

[0269]

[表1-20]

|     |                                                                                  |  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 191 | 2-((3-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 431.0 |
| 192 | 2-((3-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 431.0 |
| 193 | 2-((3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 427.1 |
| 194 | 2-((3-クロロ-6-(3-メトキシフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 427.1 |
| 195 | 2-((3-クロロ-6-(2-メトキシフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 427.1 |
| 196 | 2-((3-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 465.1 |
| 197 | 2-((3-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 465.1 |
| 198 | 2-((3-クロロ-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 465.1 |
| 199 | 2-((3-クロロ-6-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 481.1 |
| 200 | 2-((3-クロロ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 480.9 |

[0270]

[表1-21]

|     |                                                                                  |  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 201 | 2-((3-クロロ-6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 481.1 |
| 202 | 2-((3-クロロ-6-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.1 |
| 203 | 2-((3-クロロ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.1 |
| 204 | 2-((3-クロロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.2 |
| 205 | 2-((3-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.1 |
| 206 | 2-((3-クロロ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.1 |
| 207 | 2-((3-クロロ-6-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.2 |
| 208 | 2-((3-クロロ-6-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.0 |
| 209 | 2-((3-クロロ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.1 |
| 210 | 2-((3-クロロ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 429.1 |

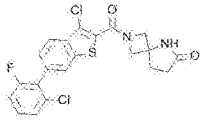
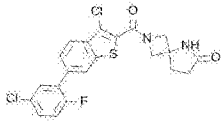
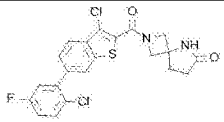
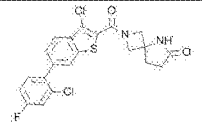
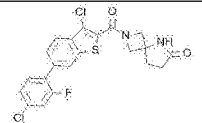
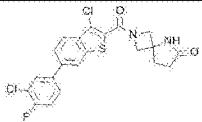
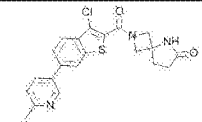
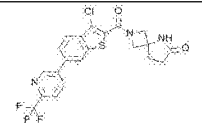
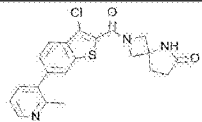
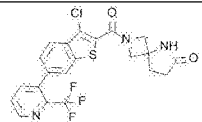
[0271]

[表1-22]

|     |                                                                                |  |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 211 | 2-((3-クロロ-6-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 429.2 |
| 212 | 2-((3-クロロ-6-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 433.1 |
| 213 | 2-((3-クロロ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 433.1 |
| 214 | 2-((3-クロロ-6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 433.1 |
| 215 | 2-((3-クロロ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 433.1 |
| 216 | 2-((3-クロロ-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 433.1 |
| 217 | 2-((3-クロロ-6-(4-シクロプロピルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 437.1 |
| 218 | 2-((3-クロロ-6-(3-シクロプロピルフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 437.1 |
| 219 | 2-((3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 447.1 |
| 220 | 2-((3-クロロ-6-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 449.1 |

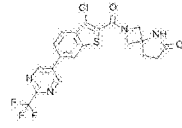
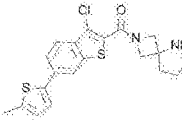
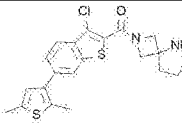
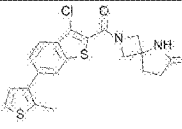
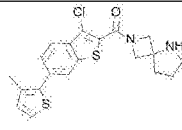
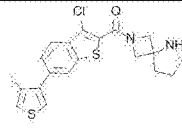
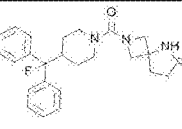
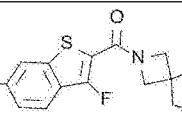
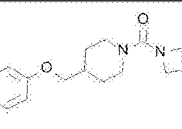
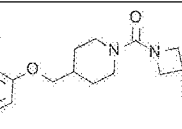
[0272]

[表1-23]

|     |                                                                                      |                                                                                     |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 221 | 2-((3-クロロ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |    | 449.1 |
| 222 | 2-((3-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |   | 449.1 |
| 223 | 2-((3-クロロ-6-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |   | 449.1 |
| 224 | 2-((3-クロロ-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |    | 449.1 |
| 225 | 2-((3-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |    | 449.1 |
| 226 | 2-((3-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |   | 449.1 |
| 227 | 2-((3-クロロ-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 412.1 |
| 228 | 2-((3-クロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 466.1 |
| 229 | 2-((3-クロロ-6-(2-メチルピリジン-3-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 412.2 |
| 230 | 2-((3-クロロ-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 466.0 |

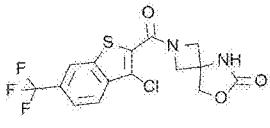
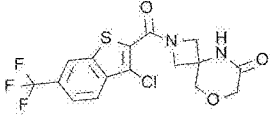
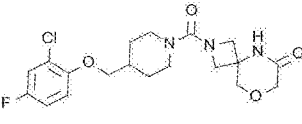
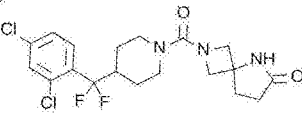
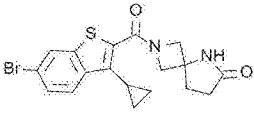
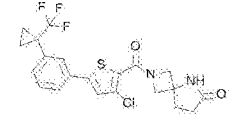
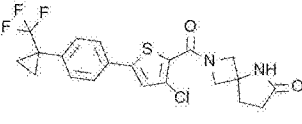
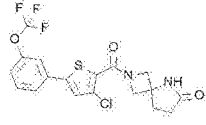
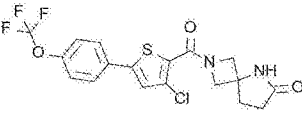
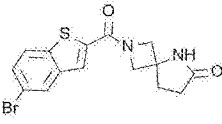
[0273]

[表1-24]

|     |                                                                                       |                                                                                     |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 231 | 2-((3-クロロ-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 467.2 |
| 232 | 2-((3-クロロ-6-(5-メチル-2-チエニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |    | 417.0 |
| 233 | 2-((3-クロロ-6-(2,5-ジメチル-3-チエニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |    | 431.1 |
| 234 | 2-((3-クロロ-6-(2-メチル-3-チエニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |    | 417.0 |
| 235 | 2-((3-クロロ-6-(3-メチル-2-チエニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |    | 417.0 |
| 236 | 2-((3-クロロ-6-(4-メチル-3-チエニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |   | 417.0 |
| 237 | 2-((4-(フルオロ(ジフェニル)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                      |  | 422.2 |
| 238 | 2-((3-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |  | 373.1 |
| 239 | 2-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 398.3 |
| 240 | 2-((4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |  | 396.1 |

[0274]

[表1-25]

|     |                                                                                   |                                                                                      |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 241 | 2-((3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン     |    | 388.9 |
| 242 | 2-((3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン      |    | 403.0 |
| 243 | 2-((4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン     |    | 412.2 |
| 244 | 2-((4-((2,4-ジクロロフェニル)(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |    | 432.1 |
| 245 | 2-((6-ブロモ-3-シクロプロピル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |    | 405.0 |
| 246 | 2-((3-クロロ-5-(3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |   | 455.2 |
| 247 | 2-((3-クロロ-5-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 455.1 |
| 248 | 2-((3-クロロ-5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |   | 431.0 |
| 249 | 2-((3-クロロ-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 431.0 |
| 250 | 2-((5-ブロモ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                         |  | 365.0 |

[0275]

[表1-26]

|     |                                                                                 |  |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 251 | 2-((3-クロロ-4-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 421.0 |
| 252 | 2-((5-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |  | 368.9 |
| 253 | 2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 405.0 |
| 254 | 2-((3-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 405.1 |
| 255 | 2-((3-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 389.0 |
| 256 | 2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 386.9 |
| 257 | 2-((3-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 389.1 |
| 258 | 2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 389.0 |
| 259 | 2-((3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 386.9 |
| 260 | 2-((3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 387.0 |

[0276]

[表1-27]

|     |                                                                                        |  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 261 | 2-((6-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 438.9 |
| 262 | 2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 404.9 |
| 263 | 2-((6-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |  | 437.0 |
| 264 | 2-((3-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 420.9 |
| 265 | 2-((3-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 419.0 |
| 266 | 2-((3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 404.9 |
| 267 | 2-((3-クロロ-4-フルオロ-7-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 422.9 |
| 268 | 2-((3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 388.9 |
| 269 | 2-((3-クロロ-4-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |  | 422.9 |
| 270 | 2-((3-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 384.9 |

[0277]

[表1-28]

|     |                                                                                              |  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 271 | 2-((3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-7-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 453.0 |
| 272 | 2-((3-(ジフルオロメトキシ)-7-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 420.9 |
| 273 | 2-((3-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-9-オキサ-2,6-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン                |  | 435.0 |
| 274 | 2-((2-フルオロ-3-(1-メチルシクロプロピル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                  |  | 381.2 |
| 275 | 2-((3-(ジフルオロメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 404.9 |
| 276 | 2-((4-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-9-オキサ-2,6-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン                 |  | 426.2 |
| 277 | 2-((3-(ジフルオロメチル)-7-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 404.9 |
| 278 | 2-((3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |  | 370.9 |
| 279 | 2-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 422.8 |
| 280 | 2-((3-クロロ-5-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 422.9 |

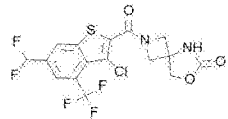
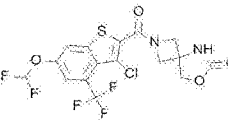
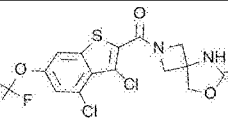
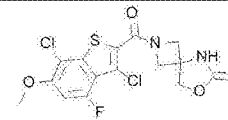
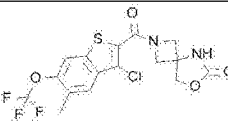
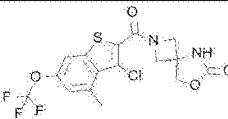
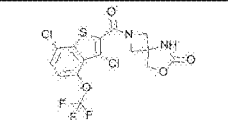
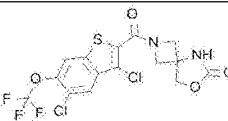
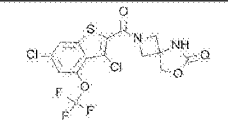
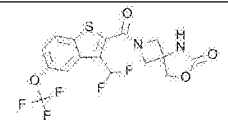
[0278]

[表1-29]

|     |                                                                                      |  |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 281 | 2-((3-クロロ-5-(3-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)-2-チエニル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 403.1 |
| 282 | 2-((3-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン        |  | 421.0 |
| 283 | 2-((3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン        |  | 421.0 |
| 284 | 2-((3-クロロ-4-フルオロ-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 371.0 |
| 285 | 2-((6-ブロモ-3-クロロ-4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 416.7 |
| 286 | 2-((3-クロロ-7-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 418.9 |
| 287 | 2-((3-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 421.0 |
| 288 | 2-((3-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                      |  | 323.1 |
| 289 | 2-((3,4-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                   |  | 354.9 |
| 290 | 2-((3,7-ジクロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |  | 438.9 |

[0279]

[表1-30]

|     |                                                                                             |                                                                                      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 291 | 2-((3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン  |    | 438.8 |
| 292 | 2-((3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 454.9 |
| 293 | 2-((3,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |    | 438.8 |
| 294 | 2-((3,7-ジクロロ-4-フルオロ-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |    | 405.0 |
| 295 | 2-((3-クロロ-5-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |    | 418.8 |
| 296 | 2-((3-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |   | 421.0 |
| 297 | 2-((3,7-ジクロロ-4-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 438.9 |
| 298 | 2-((3,5-ジクロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 438.9 |
| 299 | 2-((3,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 438.9 |
| 300 | 2-((3-(ジフルオロメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |  | 420.9 |

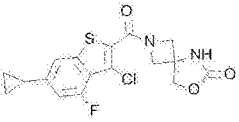
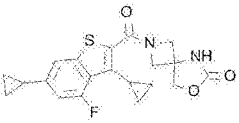
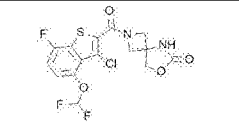
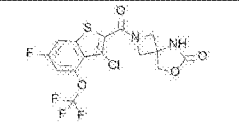
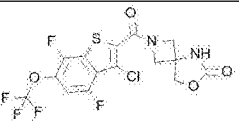
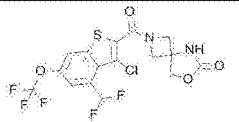
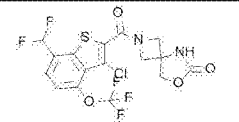
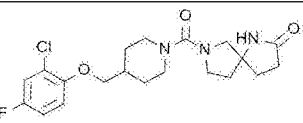
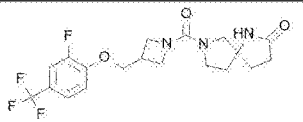
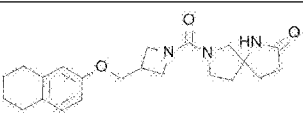
[0280]

[表1-31]

|     |                                                                                                      |  |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 301 | 2-((3-クロロ-7-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |  | 423.0 |
| 302 | 2-((3-クロロ-7-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 457.0 |
| 303 | 2-((3,7-ジクロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |  | 438.9 |
| 304 | 2-((3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-7-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 418.9 |
| 305 | 2-((3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン          |  | 454.9 |
| 306 | 2-((3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 454.9 |
| 307 | 2-((6-ブロモ-3-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                |  | 400.8 |
| 308 | 2-((3,4,6-トリクロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                                |  | 388.8 |
| 309 | 2-((3-クロロ-6-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 455.0 |
| 310 | 2-((3,6-ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン   |  | 539.2 |

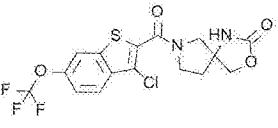
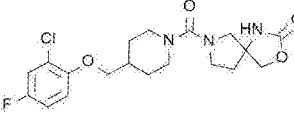
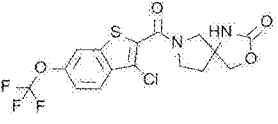
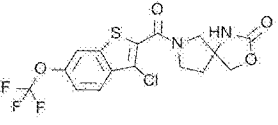
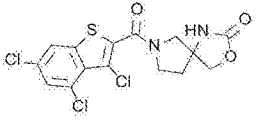
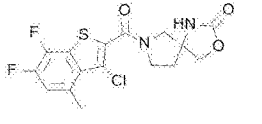
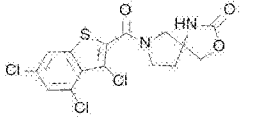
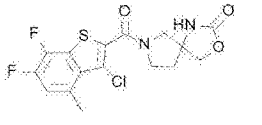
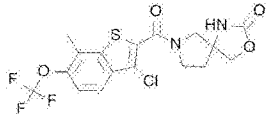
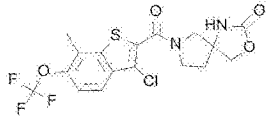
[0281]

[表1-32]

|     |                                                                                             |                                                                                      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 311 | 2-((3-クロロ-6-シクロプロピル-4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |    | 381.1 |
| 312 | 2-((3,6-ジシクロプロピル-4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |    | 387.1 |
| 313 | 2-((3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-7-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |    | 404.9 |
| 314 | 2-((3-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |    | 422.9 |
| 315 | 2-((3-クロロ-4,7-ジフルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン    |    | 441.0 |
| 316 | 2-((3-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |   | 454.9 |
| 317 | 2-((3-クロロ-7-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 454.9 |
| 318 | 7-((4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン                     |  | 410.2 |
| 319 | 7-((3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン             |  | 416.1 |
| 320 | 7-((3-((5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)カルボニル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン           |  | 384.2 |

[0282]

[表1-33]

|     |                                                                                             |                                                                                      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 321 | 7-((3-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン               |    | 419.0 |
| 322 | 7-((4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン               |    | 412.1 |
| 323 | 7-((3-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)       |    | 421.0 |
| 324 | 7-((3-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)       |    | 421.0 |
| 325 | 7-((3,4,6-トリクロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)                |    | 402.8 |
| 326 | 7-((3-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)      |   | 387.1 |
| 327 | 7-((3,4,6-トリクロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)                |  | 405.0 |
| 328 | 7-((3-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)      |  | 387.1 |
| 329 | 7-((3-クロロ-7-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体) |  | 435.0 |
| 330 | 7-((3-クロロ-7-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体) |  | 435.0 |

[0283]

[表1-34]

|     |                                                                                                    |  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 331 | 7-((3-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)        |  | 435.0 |
| 332 | 7-((3,4-ジクロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)                   |  | 389.0 |
| 333 | 7-((3-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体) |  | 437.0 |
| 334 | 7-((3-クロロ-4-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)        |  | 420.9 |
| 335 | 2-((2-フルオロ-3'-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |  | 432.9 |
| 336 | 7-((3-クロロ-4,7-ジフルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)    |  | 454.8 |
| 337 | 7-((3-クロロ-7-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)         |  | 419.0 |
| 338 | 7-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)       |  | 436.9 |
| 339 | 7-((3-クロロ-5-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)       |  | 436.8 |
| 340 | 7-((3,4-ジクロロ-6,7-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)                |  | 404.8 |

[0284]

[表1-35]

|     |                                                                                             |  |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 341 | 7-((3-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)  |  | 416.8 |
| 342 | 7-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体) |  | 420.8 |
| 343 | 7-((3-クロロ-5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体) |  | 420.8 |
| 344 | 2-((3'-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ビフェニル-4-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |  | 417.2 |
| 345 | 2-((3-クロロ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン           |  | 432.8 |
| 346 | 2-((3,6-ビス(2-フルオロフェニル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |  | 477.2 |
| 347 | 2-((7-フルオロ-3-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン       |  | 402.8 |
| 348 | 2-((trans-3-((2,4-ジクロロベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |  | 382.9 |
| 349 | 2-((cis-3-((2,4-ジクロロベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                   |  | 385.2 |
| 350 | 2-((trans-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 416.9 |

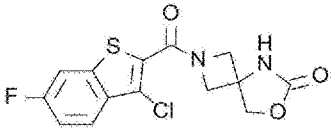
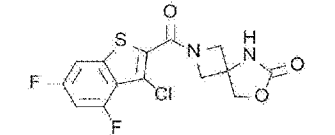
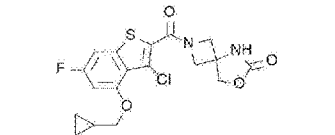
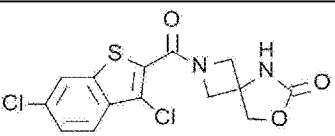
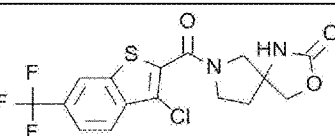
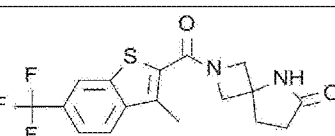
[0285]

[表1-36]

|     |                                                                                              |  |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| 351 | 2-((6-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン            |  | 415.2 |
| 352 | 2-((cis-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 419.2 |
| 353 | 2-((cis-3-((3,4-ジクロロベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                    |  | 385.2 |
| 354 | 2-((trans-3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン      |  | 400.9 |
| 355 | 2-((cis-3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン        |  | 403.2 |
| 356 | 2-((cis-3-((3-クロロ-4-メチルベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |  | 383.0 |
| 357 | 2-((cis-3-((4-クロロ-3-メチルベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |  | 365.2 |
| 358 | 2-((trans-3-((4-クロロ-3-メチルベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン               |  | 363.0 |
| 359 | 2-((cis-3-((3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)シクロブチル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン         |  | 416.9 |
| 360 | 2-((3-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |  | 439.1 |

[0286]

[表1-37]

|     |                                                                                        |                                                                                      |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 361 | 2-((3-クロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                 |    | 338.9 |
| 362 | 2-((3-クロロ-4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン              |    | 356.9 |
| 363 | 2-((3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン |    | 411.1 |
| 364 | 2-((3,6-ジクロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                     |    | 354.9 |
| 365 | 7-((3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (光学異性体)   |   | 402.9 |
| 366 | 2-((3-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン                |  | 369.1 |

## [0287] 参考例1

(4R)-1-(1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン

[0288] A) (3R)-tert-ブチル 5-(4-ヒドロキシ-3-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ブタンアミド)-1H-インドール-1-カルボキシラート

(4R)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (1.00 g)、および tert-ブチル 5-アミノ-1H-インドール-1-カルボキシラート (1.32 g) のトルエン (30 mL) 溶液にビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン付加物 (0.729 g) を室温に加え、反応混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、THF、および硫酸ナトリウム・10水和物 (5.50 g) を室温に加え、さらに 1 時間攪拌した後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（メタノール/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（1.71 g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62 (9H, s), 2.29-2.40 (1H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 2.62-2.84 (4H, m), 3.10-3.21 (1H, m), 3.39-3.70 (4H, m), 4.11-4.32 (2H, m), 4.52 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 7.91-8.03 (4H, m), 10.00 (1H, s).

[0289] B) (4R)-1-(1H-インドール-5-イル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン

(3R)-tert-ブチル 5-(4-ヒドロキシ-3-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ブタンアミド)-1H-インドール-1-カルボキシラート (1.71 g)、およびトリ-n-ブチル ホスフィン (2.02 g) のTHF (30 mL) 溶液にジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート (2.30 g)を室温に加え、反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、メタノール/酢酸エチル)で精製した。得られた残渣のアセトニトリル (30 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5.13 mL)を室温に加え、反応混合物を50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を室温に加え、酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (0.540 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.53-2.75 (6H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 3.64-3.85 (3H, m), 3.91-4.03 (1H, m), 4.23-4.38 (2H, m), 6.37-6.43 (1H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.98-8.05 (2H, m), 11.07 (1H, brs).

[0290] C) (4R)-1-(1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン

(4R)-1-(1H-インドール-5-イル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル

)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン (100 mg)、2,4-ジフルオロピリジン (87.0 mg)、および炭酸セシウム (247 mg) のDMSO (2 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、120 °Cで1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、THF/酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物 (75.0 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.54-2.65 (5H, m), 2.67-2.78 (1H, m), 3.25-3.29 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.26-4.39 (2H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 7.99-8.05 (2H, m), 8.33-8.39 (1H, m).

[0291] 参考例2

3-フルオロ-3'-(2-オキソ-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)ビフェニル-2-カルボニトリル (光学異性体)

[0292] A) 1-(3-ヨードフェニル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン (光学異性体)

1-(3-ヨードフェニル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オンのラセミ体 (2.30 g) をSFC (カラム: CHIRALCEL ASH (商品名)、20 mmIDx250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール/アセトニトリル = 600/200/200) にて分取し、保持時間の小さい方を減圧下濃縮し、標題化合物 (1.00 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.52-2.63 (5H, m), 2.65-2.77 (1H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.55-3.80 (3H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.98-8.06 (2H, m), 8.08-8.13 (1H, m).

[0293] B) 3-フルオロ-3'-(2-オキソ-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)ビフェニル-2-カルボニトリル

前工程で得られた1-(3-ヨードフェニル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカ

ルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン(80.0 mg、光学異性体)、2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル(123 mg)、ジクロロビス[ジ-*t*-ブチル(*p*-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノ]パラジウム(II)(11.7 mg)、および炭酸セシウム(108 mg)のトルエン(2 mL)および水(0.667 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、120 °Cで30分撹拌した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(9.0 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.52–2.67 (5H, m), 2.68–2.81 (1H, m), 3.22–3.29 (1H, m), 3.60–3.78 (2H, m), 3.80–3.91 (1H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.17–4.42 (2H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.48–7.62 (3H, m), 7.82–7.93 (3H, m), 7.98–8.05 (2H, m).

[0294] 参考例3

(4R)-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン

(4R)-1-(1H-インドール-5-イル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン(100 mg)、2,6-ジフルオロピリジン(145 mg)、および炭酸セシウム(165 mg)のDMA(1 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、150 °Cで1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(25.0 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.54–2.81 (6H, m), 3.24–3.29 (1H, m), 3.61–3.76 (2H, m), 3.79–3.89 (1H, m), 3.97–4.07 (1H, m), 4.24–4.41 (2H, m), 6.77–6.82 (1H, m), 7.00–7.08 (1H, m), 7.58–7.65 (1H, m), 7.70–7.76 (1H, m), 7.86–7.91 (1H, m), 7.99–8.05 (2H, m), 8.08–8.20 (2H, m), 8.35–8.43 (1H, m).

[0295] 参考例4

1-(3-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン(光学異性体)

参考例2の工程A)で得られた1-(3-ヨードフェニル)-4-(4-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-オン(50.0 mg、光学異性体)、(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸(64.2 mg)、ジクロロビス[ジ-*t*-ブチル(*p*-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノ]パラジウム(II)(7.34 mg)、および炭酸セシウム(67.4 mg)のトルエン(2 mL)および水(0.667 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、100 °Cで2時間攪拌した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、得られた残渣をHPLC(カラム:L-column2 ODS(商品名)、20 mmID×150 mmL、移動相:水/アセトニトリル(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>含有系))で精製し、標題化合物(22.0 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.36-2.59 (9H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.75-3.89 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.21-4.36 (2H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.73-7.86 (2H, m), 7.98-8.06 (2H, m).

[0296] 試験例1: MAGLタンパク質をコードするヒトMGLLのクローニングと発現プラスミドの構築

ヒトMGLL cDNAは、ヒトORF Clone(DNAForm社; Clone ID: 100004585)を鋳型としてPCRを行って取得した。PCRは、2種類のPrimer:

5'-CCACCATCATCACGGATCCATGCCAGAGGAAAGTTCCCCCA-3'

[配列番号1]

及び

5'-TGGTGCTCGAGTGCGGCCGCTCAGGGTGGGGACGCAGTTC-3'

[配列番号2]

を用い、PrimeSTAR MAX DNA Polymerase(タカラバイオ社)を用いて、(1)98°Cで1分間の反応の後、(2)98°Cで10秒、68°Cで10秒のサイクルを25回行い、(3)72°Cで1分間反応した。得られたPCR産物をBam HI及びNot I(タカラバイオ社)

で切断後、Ligation High(東洋紡社)を用いてpET21HH(V)(pET21a (Novagen社)にHis x6及びTEV Protease認識配列を挿入したものの)のBam HI/Not I部位に挿入し、ECOS™ JM109(ニッポンジーン社)に導入して、大腸菌での発現プラスミドpET21HH(V)/His-hMGLLv2を構築した。

[0297] 試験例 2 : 組換え型ポリヒスチジンタグ付きヒトMAGLタンパク質の調製

組換え型His-hMAGLタンパク質の調製は、上記で作製したpET21HH(V)/His-hMGLLv2プラスミドでECOS™Competent E. coli BL21(DE3) (ニッポンジーン社)を形質転換させて行った。形質転換して得られた大腸菌を10mLのLB培地 (1%ペプトン、0.5%酵母エキス、0.5%塩化ナトリウム、0.01%アンピシリン)に接種し、30℃で16時間培養した。得られた培養液5mLを、1Lの主発酵用培地 (1.05% M9 MEDIUM BROTH (AMRESCO社)、0.5%酵母エキス、1.5%ソルビトール、1.5%カザミノ酸、0.024%硫酸マグネシウム、0.01%消泡剤PE-L (Wako社)、0.01%アンピシリン)を含む2L 坂口フラスコに移植して、37℃で150 rpmの振とう培養を開始した。培養液の濁度が約500クレット単位になった時点で、培養温度を16℃に下げた後イソプロピル-β-D-チオガラクトピラノシド (IPTG) を終濃度1mMとなるように添加し、さらに19時間培養を行った。培養終了後、培養液を遠心分離 (4℃、6,000rpm、10分) し、His-hMAGL発現大腸菌を得た。次に、His-hMAGL発現大腸菌を1% TritonX-100、20mM イミダゾール、3mM DTT、5U/ml Benzonase (Merck社) 及び150mM NaClを含む50mM Tris-HCl (pH8.0) 100mLに懸濁し十分に冷却後、BRANSON Digital Sonifier 450 (セントラル科学貿易社) の3/4” ソリッド型破碎ホーンを用いAMPLITUDE=60%で 15sec/ON、30sec/OFF、3minの超音波処理を行った。更に、この細胞破碎液を遠心分離 (4℃、6,000rpm、20min) し上清を得た。精製装置はAKTA explorer 10s (GEヘルスケア・ジャパン社)を用い4℃で行った。得られた上清に終塩濃度0.3Mになるように5M NaCl を添加し、予めbuffer A (0.05%TritonX-100、1mM DTT、300mM NaClを含んだ50mM Tris-HCl (pH8.0)) で平衡化した5mLのNi-NTA Superflow Cartridges (QIAGEN社)に通液、吸着させた後、20mMイミダゾールを含むbuffer Aを用いて十分にカラムを洗浄後、終濃度250m

M イミダゾールを含むbuffer Aを用いてHis-hMAGLを溶出させた。溶出液は更に、10% グリセロール、0.05% TritonX-100、1mM DTT、150mM NaClを含んだ50mM Tris-HCl pH8.0で平衡化したHiLoad 16/600 Superdex 200 pg (GEヘルスケア・ジャパン社)でゲルろ過を行った。溶出画分をAmicon Ultra-15 10K (メルクミリポア社)で濃縮し、精製His-hMAGLタンパク質とした。タンパク質濃度は、BSAをスタンダードとしてBCA Protein Assay Kit (サーモフィッシュャーサイエンティフィック社)を用いて測定した。

[0298] 試験例3：MAGL阻害活性の測定

上記で得られたHis-hMAGLを酵素反応用緩衝液 (10mM Tris-HCl, pH7.5, 1mM EDTA, 0.025(w/v)% Triton X-100, 0.01% Bovine serum albumin) で7.5 ng/mLの濃度に希釈した。384 well assay plate (Greiner 781280)の各ウェルに、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した試験化合物を上記酵素反応用緩衝液で希釈した溶液5 $\mu$ Lずつを添加し、ついで、7.5 ng/mLの濃度に希釈したHis-hMAGL溶液を5 $\mu$ Lずつ添加し室温で60分間インキュベーションした。その後、各ウェルに、150 $\mu$ M 2-arachidonylglycerol (Tocris Bioscience社)を5 $\mu$ Lずつ添加し、室温で10分間インキュベートした後に2% ギ酸(Wako Pure Chemical社)を10 $\mu$ L加えて反応を停止した。さらに、3 $\mu$ M arachidonic acid-d8 (Cayman Chemical社)を含むアセトニトリル50 $\mu$ Lを添加し攪拌した。

得られた酵素反応液中のアラキドン酸量はRapidFire-マスマススペクトロメトリにより測定し、arachidonic acid-d8の量で補正することにより求めた。ハイスループットオンライン固相抽出はRapidFire300™システム (Agilent Technologies社)を用いて行った。サンプルは1.5 mL/分の流速で、超純水/アセトニトリル(70/30, v/v)中 0.2(v/v)% 酢酸(Wako Pure Chemical社)で、SPE C4カートリッジ (Agilent Technologies社)にロードおよび脱塩し、アセトニトリル/超純水(90/10, v/v)に溶解した0.2(v/v)% 酢酸を用いて、0.5 mL/分の流速で溶出し、質量分析部に導入した。インジェクションニードルは、キャリーオーバーを最小限に抑えるために超純水 (500ミリ秒)とアセトニトリル (500ミリ秒)で洗浄した。吸引時間 (インジェクションループ5  $\mu$ L)

、ロード/洗浄時間、溶出時間、および再平衡化時間はそれぞれ300、3000、4250、および1000ミリ秒、合計サイクル時間を約10.0秒に調整した。RapidFire300システムは、RapidFire UIソフトウェアバージョン3.6 (Agilent Technologies社) によって制御した。

生成物の質量分析は、エレクトロスプレーイオンソース (TurboIon Spray™) を装備したAPI4000™トリプル四重極質量分析計 (AB SCIEX社) を用いてnegative selected reaction monitoring (SRM) モードで行った。SRMの条件を以下に示す。機器のパラメータは以下のように最適化した: キャピラリー温度 600°C、イオンスプレー電圧 -4.5 kV、コリジョンガス 8、カーテンガス1 5psi、イオンソースガス1 60 psi、イオンソースガス2 60 psi。質量分析計はAnalyst™ソフトウェアバージョン1.5.1 (AB SCIEX社) で制御した。

ピーク面積積分の解析はRapidFire integratorソフトウェアバージョン3.6 (Agilent Technologies社) を用いて行った。

MAGL阻害率 (%) は以下の計算式に従って求めた。

$$(1 - (\text{試験化合物添加群のアラキドン酸生成量} - \text{酵素無添加群のアラキドン酸生成量}) \div (\text{試験化合物非添加群のアラキドン酸生成量} - \text{酵素無添加群のアラキドン酸生成量})) \times 100$$

結果を以下の表2に示す。

[0299]

[表2-1]

| Example | % inhibition (10 $\mu$ M) | Example | % inhibition (10 $\mu$ M) | Example | % inhibition (10 $\mu$ M) |
|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|
| 1       | 98                        | 48      | 98                        | 91      | 90                        |
| 2       | 100                       | 49      | 99                        | 92      | 96                        |
| 3       | 102                       | 50      | 98                        | 93      | 82                        |
| 4       | 98                        | 51      | 99                        | 94      | 93                        |
| 5       | 99                        | 52      | 99                        | 95      | 94                        |
| 6       | 87                        | 53      | 99                        | 96      | 101                       |
| 7       | 103                       | 54      | 99                        | 97      | 96                        |
| 8       | 100                       | 55      | 101                       | 98      | 101                       |
| 9       | 98                        | 56      | 94                        | 99      | 100                       |
| 10      | 101                       | 57      | 99                        | 100     | 102                       |
| 12      | 92                        | 58      | 96                        | 101     | 99                        |
| 13      | 89                        | 59      | 97                        | 102     | 102                       |
| 14      | 96                        | 60      | 98                        | 103     | 103                       |
| 16      | 104                       | 61      | 97                        | 104     | 98                        |
| 17      | 98                        | 62      | 95                        | 105     | 102                       |
| 18      | 100                       | 63      | 99                        | 106     | 101                       |
| 19      | 102                       | 64      | 99                        | 107     | 98                        |
| 20      | 104                       | 65      | 85                        | 108     | 104                       |
| 21      | 102                       | 66      | 98                        | 109     | 98                        |
| 22      | 100                       | 67      | 100                       | 110     | 101                       |
| 23      | 102                       | 68      | 93                        | 111     | 101                       |
| 24      | 103                       | 69      | 97                        | 112     | 101                       |
| 25      | 91                        | 70      | 97                        | 113     | 101                       |
| 26      | 98                        | 71      | 94                        | 117     | 81                        |
| 27      | 94                        | 72      | 97                        | 118     | 87                        |
| 28      | 97                        | 73      | 98                        | 119     | 90                        |
| 29      | 98                        | 74      | 95                        | 126     | 85                        |
| 30      | 94                        | 75      | 90                        | 129     | 89                        |
| 31      | 84                        | 76      | 85                        | 131     | 99                        |
| 32      | 93                        | 77      | 88                        | 132     | 99                        |
| 33      | 85                        | 78      | 85                        | 134     | 98                        |
| 34      | 99                        | 79      | 92                        | 139     | 99                        |
| 35      | 99                        | 80      | 98                        | 140     | 99                        |
| 36      | 99                        | 81      | 94                        | 141     | 92                        |
| 37      | 99                        | 82      | 93                        | 142     | 96                        |
| 38      | 103                       | 83      | 96                        | 143     | 100                       |
| 39      | 101                       | 84      | 101                       | 145     | 87                        |
| 40      | 98                        | 85      | 94                        | 146     | 90                        |
| 43      | 87                        | 86      | 97                        | 147     | 83                        |
| 44      | 100                       | 87      | 98                        | 149     | 83                        |
| 45      | 97                        | 88      | 98                        | 150     | 83                        |
| 46      | 96                        | 89      | 96                        | 151     | 93                        |
| 47      | 96                        | 90      | 92                        | 152     | 100                       |

[0300]

[表2-2]

| Example | % inhibition (10 $\mu$ M) | Example | % inhibition (10 $\mu$ M) | Example | % inhibition (10 $\mu$ M) |
|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|
| 169     | 80                        | 215     | 99                        | 258     | 100                       |
| 170     | 99                        | 216     | 100                       | 259     | 101                       |
| 171     | 98                        | 217     | 97                        | 260     | 100                       |
| 172     | 88                        | 218     | 100                       | 261     | 100                       |
| 173     | 92                        | 219     | 94                        | 262     | 101                       |
| 175     | 88                        | 220     | 100                       | 263     | 98                        |
| 176     | 99                        | 221     | 100                       | 264     | 100                       |
| 177     | 98                        | 222     | 99                        | 265     | 97                        |
| 178     | 100                       | 223     | 100                       | 266     | 101                       |
| 179     | 100                       | 224     | 100                       | 267     | 101                       |
| 180     | 87                        | 225     | 99                        | 268     | 102                       |
| 182     | 98                        | 226     | 99                        | 269     | 100                       |
| 184     | 99                        | 227     | 99                        | 270     | 100                       |
| 185     | 99                        | 228     | 87                        | 271     | 100                       |
| 186     | 101                       | 229     | 100                       | 272     | 100                       |
| 187     | 94                        | 230     | 100                       | 273     | 100                       |
| 188     | 99                        | 231     | 97                        | 274     | 101                       |
| 189     | 100                       | 232     | 99                        | 275     | 100                       |
| 190     | 99                        | 233     | 101                       | 276     | 99                        |
| 191     | 97                        | 234     | 101                       | 277     | 101                       |
| 192     | 100                       | 235     | 100                       | 278     | 101                       |
| 193     | 100                       | 236     | 100                       | 279     | 100                       |
| 194     | 100                       | 237     | 101                       | 280     | 101                       |
| 195     | 100                       | 238     | 97                        | 281     | 100                       |
| 196     | 99                        | 239     | 101                       | 282     | 99                        |
| 197     | 90                        | 240     | 100                       | 283     | 99                        |
| 198     | 101                       | 241     | 101                       | 284     | 101                       |
| 199     | 100                       | 242     | 99                        | 285     | 100                       |
| 200     | 94                        | 243     | 100                       | 286     | 100                       |
| 201     | 98                        | 244     | 100                       | 287     | 101                       |
| 202     | 100                       | 245     | 98                        | 288     | 100                       |
| 203     | 101                       | 246     | 100                       | 289     | 101                       |
| 204     | 100                       | 247     | 100                       | 290     | 101                       |
| 205     | 101                       | 248     | 95                        | 291     | 101                       |
| 206     | 96                        | 249     | 93                        | 292     | 100                       |
| 207     | 99                        | 250     | 86                        | 293     | 101                       |
| 208     | 100                       | 251     | 99                        | 294     | 100                       |
| 209     | 99                        | 252     | 98                        | 295     | 101                       |
| 210     | 101                       | 253     | 99                        | 296     | 101                       |
| 211     | 99                        | 254     | 100                       | 297     | 100                       |
| 212     | 100                       | 255     | 99                        | 298     | 100                       |
| 213     | 100                       | 256     | 99                        | 299     | 100                       |
| 214     | 99                        | 257     | 100                       | 300     | 101                       |

[0301]

[表2-3]

| Example | % inhibition (10 $\mu$ M) |
|---------|---------------------------|
| 301     | 100                       |
| 302     | 101                       |
| 303     | 100                       |
| 304     | 100                       |
| 305     | 100                       |
| 306     | 100                       |
| 307     | 100                       |
| 308     | 101                       |
| 309     | 101                       |
| 310     | 100                       |
| 311     | 101                       |
| 312     | 101                       |
| 313     | 101                       |
| 314     | 101                       |
| 315     | 100                       |
| 316     | 100                       |
| 317     | 100                       |
| 318     | 103                       |
| 319     | 96                        |
| 320     | 94                        |
| 321     | 100                       |
| 322     | 100                       |
| 323     | 101                       |
| 324     | 94                        |
| 325     | 80                        |
| 327     | 99                        |
| 328     | 99                        |
| 329     | 100                       |
| 330     | 96                        |
| 331     | 101                       |
| 332     | 100                       |
| 333     | 99                        |
| 334     | 100                       |
| 335     | 100                       |
| 336     | 100                       |
| 337     | 100                       |
| 338     | 100                       |
| 339     | 100                       |
| 340     | 99                        |
| 341     | 100                       |
| 342     | 100                       |
| 343     | 100                       |

[0302]

[表2-4]

| Example | % inhibition (10 $\mu$ M) | Example | % inhibition (10 $\mu$ M) |
|---------|---------------------------|---------|---------------------------|
| 344     | 99                        | 356     | 100                       |
| 345     | 100                       | 357     | 100                       |
| 346     | 100                       | 358     | 100                       |
| 347     | 100                       | 359     | 99                        |
| 348     | 100                       | 360     | 100                       |
| 349     | 100                       | 361     | 99                        |
| 350     | 100                       | 362     | 100                       |
| 351     | 100                       | 363     | 99                        |
| 352     | 100                       | 364     | 100                       |
| 353     | 100                       | 365     | 100                       |
| 354     | 100                       | 366     | 99                        |
| 355     | 99                        |         |                           |

[0303] 表2-1、表2-2、表2-3および表2-4から明らかなように、本発明化合物はMAGL阻害活性を有する。

[0304] 試験例4：脳内2-A Gおよびアラキドン酸濃度の測定

マウスは、8週齢雄性C57BL/6Jマウス（日本クレア社）を用いた（6匹／群）。投与液は、試験化合物（化合物1（実施例279の化合物）、化合物2（実施例361の化合物）、化合物3（実施例362の化合物））を0.5%メチルセルロース溶液（和光純薬社）で懸濁し、調製した。試験化合物の用量は、3mg/kg体重/10mLとなるように調製した。試験化合物は、3mg/kg体重となるように強制経口投与を行った。試験化合物投与後に大脳を摘出し（試験化合物投与後摘出時間は表3に記載）、大脳半球を採取した。取得した大脳半球はドライアイス上で凍結させ、凍結組織重量を測定した。

[0305] 脳組織の重量を測定し、組織重量の4倍量のイソプロパノール（IPA）を添加しホモジナイズを行った後、IPAで2倍希釈した。その希釈サンプル200 $\mu$ Lに5 $\mu$ Lの内部標準溶液（[5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15-D 8]-（5Z, 8Z, 11Z, 14Z）5, 8, 11, 14-エイコサテトラ

エン酸 (AA-d<sub>8</sub>, 0.5 nmol/mL IPA) および[5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15-D<sub>8</sub>]- (5Z, 8Z, 11Z, 14Z) - 5, 8, 11, 14-エイコサテトラエン酸-2-グリセロールセステル (2-AG-d<sub>8</sub>, 0.5 nmol/mL IPA) ) を添加した後、15000 rpmで5分間遠心した。その上清を液体クロマトグラフィー質量分析計に導入し定量分析を行った。

液体クロマトグラフィーは、島津LC20Aシステム（島津製作所）を使用した。Shim-pack XR-ODS (2.2 μm, 2.0×30 mm, 島津製作所) をカラム温度50℃、流速0.5 mL/minで使用し、移動相A (10 mmol/L HCOONH<sub>4</sub> / HCOOH (100 : 0.2, v/v)) と移動相B (エタノール/IPA (3:2, v/v)) によるグラジエント溶出法により分離を行った。グラジエント条件は以下の通り：0-1 min、1%B；1-1.2 min、1-55%B；1.2-2.7 min、55-75%B；2.7-3.5 min、75-99%B；3.5-6 min、99%B；6-8 min、1%B。

質量分析計は、API5000 (AB SCIEX社) を使用した。液体クロマトグラフィーからの溶出液を、直接ターボスプレーイオン化法によりイオン化し、(5Z, 8Z, 11Z, 14Z) 5, 8, 11, 14-エイコサテトラエン酸 (AA) およびAA-d<sub>8</sub>は陰イオンモード、(5Z, 8Z, 11Z, 14Z) 5, 8, 11, 14-エイコサテトラエン酸-2-グリセロールエステル (2-AG) および2-AG-d<sub>8</sub>は陽イオンモードによる測定を行った。質量分析計によるそれぞれの分子の検出条件は表4を参照。

検量線用溶液は、濃度が2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 nmol/mL アセトニトリルとなるように作成した。これらの検量線溶液10 μLを200 μLのIPAおよび5 μL内部標準溶液と混和し、15000 rpmで5分間遠心後の上清を液体クロマトグラフィー質量分析計に導入し分析を行った。検量線は、1/x<sup>2</sup>の重み付けによる回帰直線により作成した。検量線は、真度100±20%、R<sup>2</sup>>0.99であることを確認し、定量性を確認した。

結果を以下の表 5 に示す。

[0306] 表 5 から明らかなように、化合物 1、2 および 3 は C 5 7 B L / 6 J マウスへの経口投与によって脳内に移行し、対照群と比較して脳内 2-AG 濃度を有意に増加させると同時に脳内アラキドン酸濃度を有意に減少させた。

[0307] [表 3]

| 試験化合物名 | 試験化合物投与後摘出時間（時間） |
|--------|------------------|
| 化合物 1  | 2                |
| 化合物 2  | 1                |
| 化合物 3  | 1                |

[0308]

[表4]

質量分析計パラメーター

| 対象分子              | 極性 | Q1    | Q3    | 滞留時間<br>(msec) | DP<br>(V) | EP<br>(V) | CE<br>(V) | CXP<br>(V) |
|-------------------|----|-------|-------|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| アラキドン酸            | -  | 303.2 | 205.2 | 25             | -90       | -11       | -17       | -15        |
| アラキドン酸-d8         | -  | 311.4 | 267.4 | 25             | -175      | -10       | -22       | -17        |
| 2-アラキドニルグリセロール    | +  | 379.3 | 95    | 25             | 181       | 10        | 91        | 14         |
| 2-アラキドニルグリセロール-d8 | +  | 387.4 | 294.2 | 25             | 161       | 10        | 23        | 18         |

DP: デクストラリング電位

EP: エントランス電位

CE: 開裂エネルギー

CXP: コリジョンセルエグジット電位

[表5]

|       | 2-AG濃度 (nmol/g) | アラキドン酸濃度 (nmol/g) |
|-------|-----------------|-------------------|
| 対照群   | 9.9             | 163.5             |
| 化合物 1 | 73.2            | 109.4             |
| 化合物 2 | 30.2            | 151.8             |
| 化合物 3 | 25.7            | 156.1             |

## [0310] 製剤例

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

## 1. カプセル剤

|                    |        |
|--------------------|--------|
| (1) 実施例 1 で得られた化合物 | 10 mg  |
| (2) ラクトース          | 90 mg  |
| (3) 微結晶セルロース       | 70 mg  |
| (4) ステアリン酸マグネシウム   | 10 mg  |
| 1 カプセル             | 180 mg |

上記 (1)、(2) および (3) の全量と 5 mg の (4) を混和した後、顆粒化し、これに残りの (4) を 5 mg 加えて、全体をゼラチンカプセルに封入する。

## [0311] 2. 錠剤

|                    |        |
|--------------------|--------|
| (1) 実施例 1 で得られた化合物 | 10 mg  |
| (2) ラクトース          | 35 mg  |
| (3) コーンスターチ        | 150 mg |
| (4) 微結晶セルロース       | 30 mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム   | 5 mg   |
| 1 錠                | 230 mg |

上記 (1)、(2) および (3) の全量と 20 mg の (4) および 2.5 mg の (5) を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの (4) を 10 mg および (5) を 2.5 mg 加えて加圧成型し、錠剤とする。

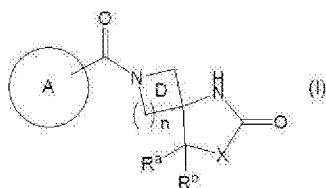
産業上の利用可能性

- [0312] 本発明によれば、MAGL阻害作用を有し、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、緑内障、多発性硬化症など）、不安障害、疼痛（例、炎症性疼痛、癌性疼痛、神経性疼痛など）、てんかん、うつ病などの予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供できる。
- [0313] 本出願は、日本で2016年3月31日に出願された特願2016-071184号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

## 請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

環 A は、

- (1)さらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルカン環、
  - (2)さらに置換されていてもよいアゼチジン環、
  - (3)さらに置換されていてもよいピロリジン環、
  - (4)さらに置換されていてもよいピペリジン環、
  - (5)さらに置換されていてもよいピペラジン環、
  - (6)さらに置換されていてもよいベンゼン環、
  - (7)さらに置換されていてもよいチアゾール環、
  - (8)さらに置換されていてもよいオキサゾール環、
  - (9)さらに置換されていてもよいチオフエン環、
  - (10)さらに置換されていてもよい二環式同素環、または
  - (11)さらに置換されていてもよい二環式縮合複素環
- を示し、

環 D は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい環を示し、

n は、1 または 2 を示し、

X は、—O—、—CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>—、—CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>—O—、—O—CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>—または—NR<sup>3</sup>—を示し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子

で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] 環Dが、アゼチジン環であり；

nが、1であり；

Xが、 $-O-$ であり；かつ

$R^a$ および $R^b$ が、共に水素原子である、

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] 環Aが、さらに置換されていてもよいベンゾチオフェン環である、  
請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] 環Aが、

(1)(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{6-14}$

アリールオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

(b) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基、および

(c)(i)ハロゲン原子、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$   
アラルキルオキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルカン環、

(2)(a)(I)ハロゲン原子、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、および

(III)ハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$ シクロアルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ ア

ルキル基、および

(b)(i)ハロゲン原子、および

(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$   
アラルキルオキシ基  
から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいア  
ゼチジン環、

(3)(a)ハロゲン原子、

(b)(i)(I)ハロゲン原子、および

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$   
シクロアルカンと縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ基、

(ii)(I)ハロゲン原子、

(II)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

(III)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基で  
置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基、および

(IV)3ないし14員非芳香族複素環基  
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$   
アリール基、および

(iii)ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ ア  
ルキル基、および

(c)1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい3な  
いし14員非芳香族複素環基  
から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいピ  
ペリジン環、

(4)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリ  
ール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピペラジン環、

(5)(a)ハロゲン原子、

(b)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ基、

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基、および

(iii)ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(c)(i)ハロゲン原子、および

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

(d)(i)ハロゲン原子、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(iii)(I)ハロゲン原子、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(iv) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{3-10}$  シクロアルカンと縮合していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基、および

(f) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(6)(a)  $C_{1-6}$  アルキル基、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチアゾール環、

(7)(a) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、および

(b)  $C_{6-14}$  アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいオキサゾール環、

(8)(a) ハロゲン原子、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル基、および

(c)(i) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(ii)(I) ハロゲン原子、および

(II)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいチオフェン環、

(9) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルキル基でさらに置換されていてもよい二環式同素環、または

(10)(a) ハロゲン原子、

(b) ニトロ基、

(c) ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(d)(i)ハロゲン原子、

(ii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、および

(iii)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

(e)(i)ハロゲン原子、

(ii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(iii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(iv)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、

(f)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、

(g) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、および

(h) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい二環式縮合複素環

であり；

環 D が、4 または 5 員単環式含窒素非芳香族複素環であり；

n が、1 または 2 であり；

X が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$  または  $-O-CH_2-$  であり；かつ

$R^a$  および  $R^b$  が、共に水素原子である、

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項5]

環 A が、

(1)(a)ハロゲン原子、および

(b)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されたベンゾチオフェン環であり；

環Dが、アゼチジン環であり；

nが、1であり；

Xが、-O-であり；かつ

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が、共に水素原子である、

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6] 2-((3-クロロ-7-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[請求項7] 2-((3-クロロ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[請求項8] 2-((3-クロロ-4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル)-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、またはその塩。

[請求項9] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項10] モノアシルグリセロールリパーゼ阻害剤である、請求項9記載の医薬。

[請求項11] アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療剤である、請求項9記載の医薬。

[請求項12] アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

- [請求項13]       アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項14]       請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるモノアシルグリセロールリパーゼ阻害方法。
- [請求項15]       請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、不安障害、疼痛、てんかんまたはうつ病の予防または治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/013169

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

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

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2017 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2017 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2017 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2013-542265 A (Abbvie Inc.),<br>21 November 2013 (21.11.2013),<br>entire text; particularly, claim 1; paragraphs<br>[0002] to [0010], [0341] to [0344]; tables 1,<br>2; table 3, example 845<br>& US 2012/0122842 A1 & US 2016/0031880 A1<br>& WO 2012/067965 A1<br>entire text; particularly, claim 1; pages 1 to<br>3, 592 to 593; tables 1, 2; table 3, example<br>845<br>& EP 2640698 A1 & UY 33726 A<br>& TW 201238950 A & AU 2011329233 A<br>& AR 83855 A & CA 2816594 A | 1-15                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 June 2017 (16.06.17)

Date of mailing of the international search report  
27 June 2017 (27.06.17)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/013169

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2015/046193 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>02 April 2015 (02.04.2015),<br>entire text; particularly, claim 1; paragraph<br>[0009]; table 4, compound no.I-109; test<br>examples 1 to 2'<br>& US 2016/0200721 A1<br>entire text; particularly, claim 1; paragraph<br>[0067]; test examples 1 to 2'                                                                                                                                                                  | 1-15                  |
| A         | WO 2015/068856 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO.,<br>LTD.),<br>14 May 2015 (14.05.2015),<br>entire text; particularly, claim 1; paragraphs<br>[0001], [0208] to [0210]; tables 1 to 30,<br>examples no.205; test examples 1 to 3<br>& JP 2016-535772 A & US 2015/0133451 A1<br>& US 2016/0311811 A1 & EP 3066094 A1<br>& CA 2929316 A & EA 201690952 A<br>& CN 105899505 A & UY 35821 A<br>& TW 201605847 A & AR 98308 A                                                 | 1-15                  |
| A         | WO 2015/032286 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG),<br>12 March 2015 (12.03.2015),<br>entire text; particularly, claim 1; table A,<br>examples 2-310, 2-377; page 292; table 4<br>& JP 2016-529299 A & US 2016/0185780 A1<br>& EP 3041841 A1 & AU 2014317600 A<br>& CA 2922770 A & KR 10-2016-0050080 A<br>& CR 20160070 A & CN 105745209 A<br>& EA 201690523 A & MX 2016002764 A<br>& IL 244066 D & PE 13232016 A                                                           | 1-15                  |
| A         | JP 2013-537920 A (Janssen Pharmaceutica N.V.),<br>07 October 2013 (07.10.2013),<br>entire text; particularly, claims 1, 24;<br>paragraph [0047]; compounds 1 to 24; tables 1<br>to 3<br>& US 2012/0077797 A1 & WO 2012/044613 A1<br>entire text; particularly, claims 1, 24; pages<br>12 to 13; compounds 1 to 24; tables 1 to 3<br>& EP 2621918 A1 & AU 2011307252 A<br>& CA 2810077 A & CN 103080103 A<br>& AR 83180 A & KR 10-2014-0001206 A<br>& RU 2013114852 A | 1-15                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/013169

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2012-524801 A (Janssen Pharmaceutica N.V.),<br>18 October 2012 (18.10.2012),<br>entire text; particularly, claims 1, 19, 20;<br>paragraph [0084]; compounds 1 to 1508; tables 1<br>to 7<br>& WO 2010/124086 A1<br>entire text; particularly, claims 1, 19, 20;<br>page 65; compounds 1 to 1508; tables 1 to 7<br>& US 2010/0324011 A1 & US 2010/0324012 A1<br>& US 2010/0324013 A1 & US 2010/0324014 A1<br>& US 2010/0331299 A1 & US 2010/0331300 A1<br>& EP 2421823 A1 & EP 2421824 A1                                                                                                | 1-15                  |
| A         | JP 2008-024693 A (Mitsubishi Tanabe Pharma<br>Corp.),<br>07 February 2008 (07.02.2008),<br>entire text; particularly, claim 1; paragraphs<br>[0001], [0042]; table 18, example No.363;<br>experimental example 1<br>& US 2009/0048256 A1 & WO 2007/046550 A1<br>entire text; particularly, claim 1; pages 1, 16<br>to 17; table 18, example No.363; experimental<br>example 1<br>& EP 1951678 A1 & TW 200804294 A                                                                                                                                                                         | 1-15                  |
| A         | JP 2005-510476 A (Bristol-Myers Squibb Co.),<br>21 April 2005 (21.04.2005),<br>entire text; particularly, claim 1; paragraphs<br>[0005] to [0008], [0096], [0124] to [0131];<br>examples 25, 26, 28 to 32, 34 to 36, 102, 106,<br>109, 110, 128 to 135, 141 to 145, 150, 151, 165<br>to 169, 176 to 179<br>& US 2004/0009998 A1 & US 2004/0248920 A1<br>& EP 1432700 A1 & WO 2003/029245 A1<br>entire text; particularly, claim 1; pages 2 to<br>3, 53, 61 to 63; examples 25, 26, 28 to 32,<br>34 to 36, 102, 106, 109, 110, 128 to 135, 141<br>to 145, 150, 151, 165 to 169, 176 to 179 | 1-15                  |
| A         | WO 2015/103508 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.),<br>09 July 2015 (09.07.2015),<br>entire text; particularly, claims 1, 12; page<br>1; table 3, example no.322; page 158, test<br>results<br>& JP 2017-508782 A & US 2016/0326103 A1<br>& EP 3092216 A1 & CN 106132931 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-15                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/013169

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2015/103509 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.),<br>09 July 2015 (09.07.2015),<br>entire text; particularly, claims 1, 11; page<br>1; table 1, example no.237; page 303, test<br>results<br>& JP 2017-501236 A & US 2016/0326108 A1<br>& US 2015/0191483 A1 & EP 3092229 A1<br>& CA 2936116 A & EA 201691368 A<br>& CN 106061971 A & MX 2016008845 A<br>& TW 201609634 A & AR 99029 A                                                                                                                                  | 1-15                  |
| A         | JP 2015-513552 A (Boehringer Ingelheim<br>International GmbH),<br>14 May 2015 (14.05.2015),<br>entire text; particularly, claim 1; paragraphs<br>[0001] to [0003]; table 1, compounds no.117,<br>127; tables 9, 10<br>& US 2013/0236468 A1 & WO 2013/131901 A1<br>entire text; particularly, claim 1; pages 1 to<br>2; table 1, compounds no.117, 127; tables 9, 10<br>& EP 2822941 A1 & UY 34661 A<br>& TW 201350475 A & AU 2013229560 A<br>& CA 2866471 A & AR 90259 A<br>& KR 10-2014-0138851 A & CN 104487435 A | 1-15                  |
| A         | JP 2015-500214 A (Phenex Pharmaceuticals AG),<br>05 January 2015 (05.01.2015),<br>entire text; particularly, claim 1; paragraphs<br>[0033] to [0038]; example 17/293; table 2<br>& US 2014/0349987 A1 & WO 2013/079223 A1<br>entire text; particularly, claim 1; pages 8 to<br>9; example 17/293; table 2<br>& EP 2800745 A1 & CA 2856946 A                                                                                                                                                                         | 1-15                  |
| P,A       | WO 2016/158956 A1 (Takeda Chemical Industries,<br>Ltd.),<br>06 October 2016 (06.10.2016),<br>entire text; particularly, claims 1, 19, 20;<br>examples 1 to 356; test examples 1 to 4<br>(Family: none)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1-15                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/013169

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
(International Patent Classification (IPC))

C07D487/10(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,  
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/424(2006.01)i,  
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,  
A61K31/537(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,  
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,  
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,  
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D498/10(2006.01)i, C12N9/18(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D487/10, A61K31/407, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/423,  
A61K31/424, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454,  
A61K31/496, A61K31/506, A61K31/537, A61K31/5386, A61P21/00,  
A61P25/00, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/22,  
A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D498/10, C12N9/18

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2017年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2017年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2017年 |

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

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 関連する<br>請求項の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| A               | JP 2013-542265 A（アッヴィ・インコーポレイテッド）2013.11.21, 文献全体、特に、請求項1、段落[0002]－[0010]及び[0341]－[0344]、表1及び2、並びに表3の実施例845参照 & US 2012/0122842 A1 & US 2016/0031880 A1 & WO 2012/067965 A1, 文献全体、特に、請求項1、第1-3及び592-593頁、表1及び2、並びに表3の実施例845参照 & EP 2640698 A1 & UY 33726 A & TW 201238950 A & AU 2011329233 A & AR 83855 A & CA 2816594 A | 1-15           |

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

16.06.2017

国際調査報告の発送日

27.06.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

谷尾 忍

4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 関連する<br>請求項の番号 |
| A                     | WO 2015/046193 A1 (塩野義製薬株式会社) 2015. 04. 02, 文献全体、特に、請求項 1、段落 [0009]、[表 4] の化合物番号 I-109 及び試験例 1-2' 参照 & US 2016/0200721 A1, 文献全体、特に、請求項 1、段落 [0067] 及び試験例 1-2' 参照                                                                                                                                                                                                  | 1-15           |
| A                     | WO 2015/068856 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2015. 05. 14, 文献全体、特に、請求項 1、段落 [0001] 及び [0208] - [0210]、表 1-30 の実施例番号 205、並びに試験例 1-3 参照 & JP 2016-535772 A & US 2015/0133451 A1 & US 2016/0311811 A1 & EP 3066094 A1 & CA 2929316 A & EA 201690952 A & CN 105899505 A & UY 35821 A & TW 201605847 A & AR 98308 A                                       | 1-15           |
| A                     | WO 2015/032286 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2015. 03. 12, 文献全体、特に、請求項 1、表 A の実施例 2-310 及び 2-377、第 292 頁、並びに表 4 参照 & JP 2016-529299 A & US 2016/0185780 A1 & EP 3041841 A1 & AU 2014317600 A & CA 2922770 A & KR 10-2016-0050080 A & CR 20160070 A & CN 105745209 A & EA 201690523 A & MX 2016002764 A & IL 244066 D & PE 13232016 A                               | 1-15           |
| A                     | JP 2013-537920 A (ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ベー.) 2013. 10. 07, 文献全体、特に、請求項 1 及び 24、段落 [0047]、化合物 1-24、並びに表 1-3 参照 & US 2012/0077797 A1 & WO 2012/044613 A1, 文献全体、特に、請求項 1 及び 24、第 12-13 頁、化合物 1-24、並びに表 1-3 参照 & EP 2621918 A1 & AU 2011307252 A & CA 2810077 A & CN 103080103 A & AR 83180 A & KR 10-2014-0001206 A & RU 2013114852 A                                  | 1-15           |
| A                     | JP 2012-524801 A (ジャンセン・ファーマシューチカ・ナムローゼ・フェンノートシャップ) 2012. 10. 18, 文献全体、特に、請求項 1、19 及び 20、段落 [0084]、化合物 1-1508、並びに表 1-7 参照 & WO 2010/124086 A1, 文献全体、特に、請求項 1、19 及び 20、第 65 頁、化合物 1-1508、並びに表 1-7 参照 & US 2010/0324011 A1 & US 2010/0324012 A1 & US 2010/0324013 A1 & US 2010/0324014 A1 & US 2010/0331299 A1 & US 2010/0331300 A1 & EP 2421823 A1 & EP 2421824 A1 | 1-15           |
| A                     | JP 2008-024693 A (田辺三菱製薬株式会社) 2008. 02. 07, 文献全体、特に、請求項 1、段落 [0001] 及び [0042]、第 18 表の実施例 No. 363、並びに実験例 1 参照 & US 2009/0048256 A1 & WO 2007/046550 A1, 文献全体、特に、請求項 1、第 1 及び 16-17 頁、第 18 表の実施例 No. 363、並びに実験例 1 参照 & EP 1951678 A1 & TW                                                                                                                           | 1-15           |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 関連する<br>請求項の番号 |
|                       | 200804294 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |
| A                     | JP 2005-510476 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 2005.04.21, 文献全体、特に、請求項1、段落 [0005] – [0008]、[0096] 及び [0124] – [0131]、並びに実施例25、26、28–32、34–36、102、106、109、110、128–135、141–145、150、151、165–169 及び 176–179 参照 & US 2004/0009998 A1 & US 2004/0248920 A1 & EP 1432700 A1 & WO 2003/029245 A1, 文献全体、特に、請求項1、第2-3、53 及び 61-63 頁、並びに実施例25、26、28-32、34-36、102、106、109、110、128-135、141-145、150、151、165-169 及び 176-179 参照 | 1 – 15         |
| A                     | WO 2015/103508 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2015.07.09, 文献全体、特に、請求項1 及び 12、第1 頁、表3 の実施例番号322、並びに第158 頁の試験結果参照 & JP 2017-508782 A & US 2016/0326103 A1 & EP 3092216 A1 & CN 106132931 A                                                                                                                                                                                                                | 1 – 15         |
| A                     | WO 2015/103509 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2015.07.09, 文献全体、特に、請求項1 及び 11、第1 頁、表1 の実施例番号237、並びに第303 頁の試験結果参照 & JP 2017-501236 A & US 2016/0326108 A1 & US 2015/0191483 A1 & EP 3092229 A1 & CA 2936116 A & EA 201691368 A & CN 106061971 A & MX 2016008845 A & TW 201609634 A & AR 99029 A                                                                                                           | 1 – 15         |
| A                     | JP 2015-513552 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2015.05.14, 文献全体、特に、請求項1、段落 [0001] – [0003]、表1 の化合物番号117 及び 127、並びに表9 及び 10 参照 & US 2013/0236468 A1 & WO 2013/131901 A1, 文献全体、特に、請求項1、第1-2 頁、表1 の化合物番号117 及び 127、並びに表9 及び 10 参照 & EP 2822941 A1 & UY 34661 A & TW 201350475 A & AU 2013229560 A & CA 2866471 A & AR 90259 A & KR 10-2014-0138851 A & CN 104487435 A                 | 1 – 15         |
| A                     | JP 2015-500214 A (フェネックス ファーマシューティカルス アーゲー) 2015.01.05, 文献全体、特に、請求項1、段落 [0033] – [0038]、実施例17/293 及び表2 参照 & US 2014/0349987 A1 & WO 2013/079223 A1, 文献全体、特に、請求項1、第8-9 頁、実施例17/293 及び表2 参照 & EP 2800745 A1 & CA 2856946 A                                                                                                                                                                                   | 1 – 15         |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                               |                |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                             | 関連する<br>請求項の番号 |
| P A                   | W0 2016/158956 A1 (武田薬品工業株式会社) 2016. 10. 06, 文献全体、特に、請求項 1、1 9 及び 2 0、実施例 1 - 3 5 6、並びに試験例 1 - 4 参照 (ファミリーなし) | 1 - 1 5        |

## 発明の属する分野の分類

C07D487/10(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,  
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/424(2006.01)i,  
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,  
A61K31/537(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,  
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i,  
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D498/10(2006.01)i, C12N9/18(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D487/10, A61K31/407, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/423, A61K31/424, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/537, A61K31/5386, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D498/10, C12N9/18