(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
2014 年 11 月 13 日Q3.ll.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/181788 A1

(51) 国際特許分類：

C07C 237/22 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07C 237/36 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 241/24 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 263/34 (2006.01)
C07D 271/08 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 307/78 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
C07D 307/82 (2006.01)
C07D 317/62 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 333/70 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2014/062218

(22) 国際出願日： 2014 年 5 月 7 日(07.05.2014)

(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 2013-098835 2013 年 5 月 8 日 (08.05.2013) JP

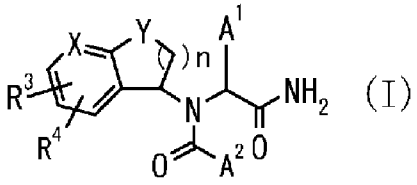
(71) 出願人：キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 19 番 48 号 Nagano (JP).

(72) 発明者：平澤 秀明 (HIRASAWA, Hideaki); 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4365 — 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano

[続葉有]

(54) Title: A-SUBSTITUTED GLYCINEAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称：α—置換グリシンアミド誘導体



(57) Abstract: The present invention provides: a novel α-substituted glycineamide derivative or a pharmacologicallv acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition containing the α-substituted glycineamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof; and a use of the α-substituted glycineamide derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof for medical purposes. The present invention provides a compound which has an inhibitory activity on TRPM8 and is represented by general formula (I) [wherein A1 represents a C6-10 aryl group or the like; A2 represents a C6-10 aryl group or the like; X represents CH or the like; Y represents -CR1R2- or the like; R1 and R2 independently represent a hydrogen atom or the like; R3 and R4 independently represent a halogen atom or the like; and n represents 1 or 2] or a pharmacologically acceptable salt thereof. The compound (I) according to the present invention can be used as a therapeutic or prophylactic agent for diseases or conditions associated with afferent nerve hyper-excitability or injury.

(57) 要約：本発明は、新規なα—置換グリシンアミド誘導体、またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途を提供することである。本発明は、TRPM8 阻害作用を有する一般式 (I) 式中、A1は○6-10アリール等であり、A2はC6-10アリール等であり、Xは、CH等であり、Yは、－CR1R2—等であり、R1およびR2は、独立して、水素原子等であり、R3およびR4は、独立して、ハロゲン原子等であり、nは、1または2である〕で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供するものである。さらに、本発明の化合物 (I) は、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防薬として利用できる。

WO 2014/181788 A1

(JP). 川村　直裕 (KAWAMURA, Naohiro); 〒9420145 新潟県上越市頸城区上吉１９７—５キツセィ薬品工業株式会社上越化学研究所内 Niigata (JP). 小林　淳一 (KOBAYASHI, Junichi); 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原４３６５—１キツセィ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (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

発明の名称 : α_置換グリシンアミド誘導体

技術分野

[000 1] 本発明は、医薬品として有用なα_置換グリシンアミド誘導体、またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] 一過性受容体電位 (Trans ient Recept or Potent ial (TRP)) チャネルは、温度や化学物質等の様々な刺激により活性化される非選択的カチオンチヤネルであり、TRPM、TRPA、TRPV、TRPC、TRPP、TRPMし TRPN ファミリーに分けられる。さらに、TRPM ファミリーには、TRPM 1、TRPM2、TRPM3、TRPM4a、TRPM4b、TRPM5、TRPM6、TRPM7、TRPM8 が知られている (例えば、非特許文献 1 参照) o

TRPM8 は、2002 年にクローニングされたTRPM ファミリーの8番目のチャネルであり (例えば、非特許文献 2 参照)、CMR 1 (co ld and men t hol sens i t i ve r ecept or- 1) としても知られ、8 ℃ ～ 2 8 ℃ の冷刺激や低温感覚を惹起する化学物質 (メントールやIciいn) により活性化される (例えば、非特許文献 1 及び 2 参照)。TRPM8 は、一次求心性神経 ひδ線維及びC線維) や三叉神経に発現している他、味覚乳頭、血管内皮、大動脈、肺動脈、前立腺、雄性生殖器 (例えば、非特許文献 3 参照)、ヒト膀胱上皮を支配している神経線維 (例えば、非特許文献 4 参照)、前立腺癌 (例えば、非特許文献 5 参照)、口腔扁平上皮癌 (例えば、非特許文献 6 参照) 等にも発現していることが報告されている。

TRPM8 ノックアウトマウスにおいては、寒冷知覚の欠如、神経障害または炎症後の冷刺激に対する過敏症の欠如等がみられる (例えば、非特許文献 3 参照)。

神経系の疾患においては、坐骨神経障害モデルラットにおいてTRPM8 の発現

が増加し、低温痛覚過敏に関与していると報告されている（例えば、非特許文献7参照）。また、ラット及びマウスにおいてオキサリプラチンによる末梢神経障害によりTRPM8の発現が増加していること、オキサリプラチンによる低温痛覚過敏にTRPM8が関与していることが示されている（例えば、非特許文献8及び9参照）。またオキサリプラチンを服用している患者が健常人と比較してメントールへの反応性が亢進していることから、ヒトにおいてもげっ歯類と同様にオキサリプラチンによる末梢神経障害性疼痛にTRPM8が関与していると考えられている（例えば、非特許文献10参照）。

泌尿器系の疾患については、ラットにおいて低温により惹起される頻尿症状にTRPM8が関与していることが報告されている（例えば、非特許文献11参照）。またラットにおいて皮膚と膀胱を二重同時支配する神経にTRPM8が発現し、低温により惹起される排尿切迫感に関与していると考えられている（例えば、非特許文献12参照）。ネコおよび脳卒中、脊髄損傷などの上位中枢神経疾患患者においては、膀胱に少量の冷水を注入することで正常では見られない排尿反射の誘発が認められ、この排尿反射はメントールにより増強される（例えば、非特許文献13及び14参照）。また、ネコにおいてはC線維の脱感作によりこの排尿反射が軽減することから、メントール感受性のC線維が関与していると考えられている（例えば、非特許文献13参照）。

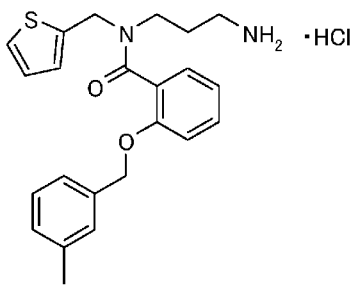
また、特発性排尿筋過活動・膀胱痛症候群患者の膀胱上皮下の神経線維でTRPM8の発現量の増加が確認されること、TRPM8の発現量と排尿回数・疼痛スコアが相関することが報告されており（例えば、非特許文献15参照）、TRPM8が膀胱求心路において蓄尿に関わる重要な役割を担つている可能性がある。

従って、TRPM8を阻害することにより、TRPM8の活性化に起因する疾患もしくは症状の治療または予防が期待される。

一方、TRPM8を阻害する物質としては、N_(3—アミノプロピル)_2_{〔(3_メチルフエニル)メチル〕オキシ}-N-(2_チエニルメチル)ベンズアミド塩酸塩（以下、AMTBと称することもある）が知られている。

[0003]

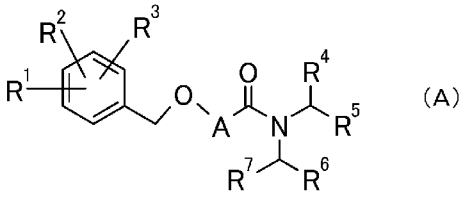
[化1]



[0004] 麻酔下のラットにおいて、AMTBが律動性膀胱収縮の頻度を低下させ、膀胱伸展に伴う内臓運動反射を抑制することが報告されている。しかし、AMTBは高濃度の薬効用量では平均血圧の低下が認められ、課題も残されている。（例えば、非特許文献16参照）。

AMTBは、以下の一般式（A）：

[0005] [化2]



（A）

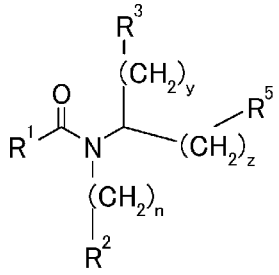
〔式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7およびAは、特許文献1の定義と同義である。〕で表される化合物の実施例としても開示されている（例えば、特許文献1実施例24参照）。

しかし、一般式（A）は、本発明の化合物とは構造が異なっている上に、特許文献1には本発明の化合物に関する記載も示唆もない。

[0006] 一方、α置換グリシンアミド誘導体としては、一般式（B）：

[0007]

[化3]



(B)

[0008] 式中、R^1、R^2、R^3、R^5、n、yおよびzは、特許文献2の定義と同義である。〕で表される化合物が開示されている (例えば、特許文献2参照)。

しかし、特許文献2記載の化合物は、本発明の化合物と構造が異なる上、さらに、特許文献2記載の化合物がォキシトシン阻害剤であるのに対し、本願発明の化合物はTRPM8阻害薬である点においても異なっている。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1:国際公開2007/017093号

特許文献2:国際公開2004/020414号

非特許文献

[0010] 非特許文献1:富永真琴, 「日本薬理学雑誌」, 2004年, 124巻, P.219-227

非特許文献2:McKemy DD. et al, 「Nature」, 2002年, 416巻, p.52-58

非特許文献3:Broad LM. et al, 「Expert Opin Ther Targets」, 2009年, 13巻, p.69-81

非特許文献4:Andersson KE. et al, 「B川 IntJ」, 2010年, 106巻, p.1114-1127

非特許文献5:Zhang L. et al, 「Endocr Relat CancerJ」, 2006年, 13巻, p.27-38

非特許文献6:Okamono Y. et al, 「Int J Onco L」, 2012年, 40巻, p.1431-1

440

非特許文献7：Su L. et al, 「BMC Neurosci J, 2011年, 12巻, p. 120

非特許文献8：Kawashiri T. et al, 「Mol Pain J, 2012年, 8巻, p. 7

非特許文献9：Gauchan P. et al, 「Neurosci Lett J, 2009年, 458巻, p. 93-95

非特許文献10：Kono T. et al, 「Brain Behav J, 2012年, 2巻, 68-73

非特許文献11：Lei Z. et al, rNeurourol Urodyn J, 2012年, doi:10.1002/nau. 22325

非特許文献12：Shibata Y. et al, 「Neuroreport」, 2011年, 22巻, p. 61-67

非特許文献13：Lindstrom S. et al, 「Acta Physiol Scand J, 1991年, 141巻, p. 1-10

非特許文献14：Geirsson G. et al, 「J Urol J, 1993年, 150巻, 427-430

非特許文献15：Mukerji G. et al, 「BMC Urol J, 2006年, 6巻, p. 6

非特許文献16：Lashinger ES. et al, 「Am J Physiol Renal Physiol J, 2008年, 295巻, p. F803-F810

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、新規なα_置換グリシンアミド誘導体、またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

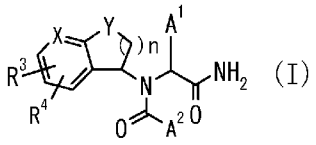
[0012] 本発明者らは、α_置換グリシンアミド誘導体を見出すべく鋭意検討した。その結果、本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩が強力なTRPM8阻害作用があることを見出し、本発明をなすに至った。

[0013] 即ち、前記課題を解決する為の手段は下記の通りである。

〔1〕 一般式（I）で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩

[0014]

[化4]



(I)

式中、

Aiは、以下のa)～c):

a)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○い6アルキル、○い6アルコキシ、ハロC,—6アルキル、ハロ○い6アルコキシ、C,—6アルコキシカルボニル、シアノ、ヒドロキシ○,—6アルキル、カルバモイル、ニトロ、アミノ、Cい6アルコキシカルボニルアミノ○い6アルキル、モノ(ジ)Cい6アルキルアミノ、(C,—6アルキル)カルボニルアミノ、C,—6アルキルスルホニルアミノおよびC,—6アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、C6-10アリール、

b)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○い6アルキル、Cい6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、シアノおよびハロCい6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

c)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○い6アルキル、Cい6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、シアノおよびハロCい6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される6員ヘテロ環からなる群から選択される基であり;

A2は、以下のd)～f):

d)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,—6アルキル、○い6アルコキシ、ヒドロキシCい6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、ハロCい6アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、(C,—6アルキル)カルボニルアミノ、(C,—6アルキル)カルボニルオキシ、(C,—6アルキル)カルボニルおよび(○7-10アラルキルオキシ)カルボニルから独立

して選択される１～2個の基で置換される○$_{6-10}$アリール、

ｅ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○$_{1-6}$アルキル、○い$_{6}$アルコキシ、ハロC$_{1-6}$アルキル、ハロ○い$_{6}$アルコキシ、シアノ、モノ（ジ）C$_{1-6}$アルキルアミノ、Cい$_{6}$アルキルスルファニル、アミノ、（○$_{7-10}$アラルキルオキシ）カルボニル、ヒドロキシC$_{1-6}$アルキル、ヒドロキシCい$_{6}$アルコキシ、C$_{2-6}$アルケニル、モルフォリノおよび（Cい$_{6}$アルキル）カルボニルから独立して選択される１～2個の基で置換されるヘテロ環、および

ｆ）C$_{3-6}$シクロアルキル

からなる群から選択される基であり；

Xは、ＣＨまたはＮであり；

Yは、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}－または酸素原子であり；

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子または○$_{1-6}$アルキルであり；

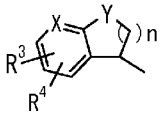
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、○$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ハロ○い$_{6}$アルキル、ハロ○い$_{6}$アルコキシ、ヒドロキシC$_{1-6}$アルコキシ、C$_{3-6}$シクロアルキル、C$_{3-6}$シクロアルコキシ、C$_{2-6}$アルケニルまたはシアノであり（但し、XがＣＨであり、かつＲ^{1}およびＲ^{2}が共に水素原子であるときは、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、同時に水素原子ではない）；および

ｎは、１または２である。〕。

〔２〕Xが、ＣＨであり、ｎが、１である、〔１〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔３〕一般式

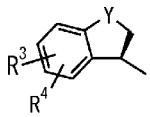
[0015] [化5]



（ＩＩ）

で表される基が、下記一般式

[001 6] [化6]



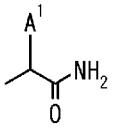
（ＩＩＩ）

式中、R^3およびR^4は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、○ ,_6アルキル、○い6アルコキシ、ハロC ,—6アルキル、ハロ○い6アルコキシ、ヒドロキシ○い6アルコキシ、C3-6シクロアルキル、C3-6シクロアルコキシ、C2_6アルケニルまたはシァノである（但し、R^3およびR^4は、同時に水素原子ではない）。〕で表される（2）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

（4）Yが、_ＣＲｉＲ2_である、（3）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

（5）一般式

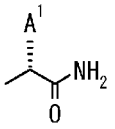
[001 7] [化7]



（ＩＶ）

で表される基が、下記一般式

[001 8] [化8]



（Ｖ）

式中、Ａ ,は、以下のａ1）、ｂ）およびｃ）：

ａ1）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○ ,_6アルキル、Ｃい6アルコキシ、ハロC ,—6アルキル、ハロCい6アルコキシ、Ｃ1—6アルコキシカルボニル、シァノ、ヒドロキシＣ ,- 6アルキル、カルバモイル、ニトロ、ァミノ、Ｃい6アルコキシカルボニルァミノ○い6アルキル、モノ（ジ）Ｃい6アルキルァミノ、（C ,—6アルキル）カルボニルァミノ、○い6アルキルスルホニルァミノおよびＣ ,_6アルキルスルホニルから独立して選択

される１～２個の基で置換されるフエ二ル、

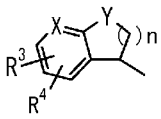
ｂ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,_6アルキル、○い6アルコキシ、ハロC,—6アルキル、シァノおよびハロ○い6アルコキシから独立して選択される１～２個の基で置換される５員ヘテ口環、および

ｃ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○い6アルキル、Cい6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、シァノおよびハロCい6アルコキシから独立して選択される１～２個の基で置換される６員ヘテ口環からなる群から選択される基である。〕で表される（４）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

（６）

一般式

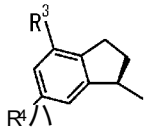
[001 9] [化9]



（ＩＩ）

で表される基が、下記一般式

[0020] [化10]



(ＶＩ)

式中、R3およびR4は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C,—6アルキル、Cい6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、ハロCい6アルコキシ、ヒドロキシ○い6アルコキシ、C3-6シクロアルキル、C2-6アルケ二ルまたはシァノである（但し、R3およびR4は、同時に水素原子ではない）。〕で表される（５）記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

（７）A2が、以下のｄ１）およびｅ）：

ｄ１）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,_6アルキル、○い6アルコキシ、ヒドロキシCい6アルコキシ、ハロ○い6アルキル

、ハロC い$_6$アルコキシ、シァノ、ァミノ、ニトロ、カルボキシ、 (C ,—$_6$アルキル）カルボニルァミノ、（C$_{1-6}$アルキル）カルボニルォキシ、 (○ ,—$_6$アルキル）カルボニルおよび (○$_{7-10}$ァラルキルォキシ）カルボニルから独立して選択される1〜2個の基で置換されるフエニル、および

e）非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、○ ,—$_6$アルキル、C い$_6$アルコキシ、ハロ○い$_6$アルキル、ハロC い$_6$アルコキシ、シァノ、モノ (ジ）C ,—$_6$アルキルァミノ、C い$_6$アルキルスルファニル、ァミノ、（C$_{7-,0}$ァラルキルォキシ）カルボニル、ヒドロキシC ,—$_6$アルキル、ヒドロキシC い$_6$アルコキシ、C$_{2-6}$アルケニル、モルフォリノおよび (C い$_6$アルキル）カルボニルから独立して選択される1〜2個の基で置換されるヘテロ環からなる群から選択される基である 〔6〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔8〕A^{1}が、以下のａ2）、ｂ1）およびｃ1） :

ａ2）非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、ヒドロキシC い$_6$アルキル、シァノ、ァミノ、モノ (ジ）○い$_6$アルキルァミノ、および○ ,—$_6$アルコキシから独立して選択される1〜2個の基で置換されるフエニル、

ｂ1）チアゾリル、および

ｃ1）それぞれ非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、○い$_6$アルキル、○ ,—$_6$アルコキシおよびシァノから独立して選択される1〜2個の基で置換されるピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルからなる群から選択される基であり ;

A$_2$が、以下のｄ2）およびｅ1） :

ｄ2）非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、○ ,—$_6$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ヒドロキシC い$_6$アルコキシ、ハロ○い$_6$アルキル、ハロC ,—$_6$アルコキシ、シァノ、 (○い$_6$アルキル）カルボニルォキシおよびァミノから独立して選択される1〜2個の基で置換されるフエニル、および

ｅ１）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、○，－６アルキル、○い６アルコキシ、シァノ、モノ（ジ）○，－６アルキルァミノ、Ｃ１－６アルキルスルファニル、ァミノ、ヒドロキシＣいＳアルキルおよびＣ２－６アルケニルから独立して選択される１～２個の基で置換されるヘテロ環

からなる群から選択される基であり；および

Ｒ３およびＲ４が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル、Ｃ，－６アルコキシ、ハロ○い６アルキル、ハロ○い６アルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキルまたはシァノである（但し、Ｒ３およびＲ４は、同時に水素原子ではない。）〔７〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔９〕Ａ２が、ｄ２）およびｅ２）：

ｄ２）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○，－６アルキル、○い６アルコキシ、ヒドロキシＣいＳアルコキシ、ハロ○い６アルキル、ハロＣ，－６アルコキシ、シァノ、（○い６アルキル）カルボニルォキシおよびァミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフエニル、および

ｅ２）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、○い６アルキル、Ｃいアルコキシ、シァノ、モノ（ジ）○い６アルキルァミノ、Ｃいアルキルスルファニル、ァミノ、ヒドロキシＣ，－６アルキルおよびＣ２－６アルケニルから独立して選択される１～２個の基で置換される、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、２，３―ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソォキサゾリル、ォキサゾリル、フラザニルまたはベンゾ［１，３］ジォキソリル

からなる群から選択される基である〔８〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔１０〕Ａｉが、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、アミノ、モノ（ジ）○，－６アルキルアミノまたはヒドロキシで置換されるフエニル、ピリジルまたはビラジニルであり；

Ａ２が、以下のｄ３）およびｅ３）：

ｄ３）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｏ，－６アルキル、Ｏ，－６アルコキシおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフエニル、および

ｅ３）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、Ｏ，－６アルキル、Ｏいｂアルコキシ、モノ（ジ）Ｏいｂアルキルアミノ、Ｏいｂアルキルスルファニルおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるピリジル、ピリミジニル、ビラジニル、チアゾリル、２，３―ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリルまたはベンゾ［１，３］ジオキソリルからなる群から選択される基であり、および

Ｒ３およびＲ４が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｏ，－６アルキル、Ｃ，－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキルまたはシアノである（但し、Ｒ３およびＲ４は、同時に水素原子ではない）〔９〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0021] 〔１１〕Ａｉが、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されるフエニル、ピリジルまたはビラジニルであり；

Ａ２が、以下のｄ４）およびｅ３）：

ｄ４）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｏ，－６アルコキシおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフエニル、および

ｅ３）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、Ｏ，－６アルキル、Ｏいｂアルコキシ、モノ（ジ）Ｏいｂアルキルアミノ、Ｏいｂアルキルスルファニルおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるピリジル、ピリミジニル、ビラジニル、チアゾリル、２，３―ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリルまたはベンゾ［１，３］ジオキソリルからなる群から選択される基であり；および

Ｒ３およびＲ４が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル、Ｃ，－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキルまたはシアノである（但し、Ｒ３およびＲ４は、同時に水素原子ではない）〔９〕記載の化合

物またはその薬理学的に許容される塩。

[0022] 〔１２〕以下からなる群：

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例１＿１）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６―メトキシインダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例１―６）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン＿１＿ィル］ベンズアミド（実施例２―２ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６―メトキシインダン＿１＿ィル］ベンズアミド（実施例２―４ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６―シクロプロピルインダン＿１＿ィル］ベンズアミド（実施例２―５ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６―ジフルォロメトキシィンダン―１＿ィル］ベンズアミド（実施例２＿１１ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６―ジフルォロメトキシィンダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例２＿２６ＬＰ）；

２―ァミノ－Ｎ＿［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６―ジフルォロメトキシインダン＿１＿ィル］ニコチンアミド（実施例２－２７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例２＿３１ＬＰ）；

２―ァミノ－Ｎ＿［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例２―３３ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４＿フルォロ＿６―メトキシインダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例２―３９ＬＰ）；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 4 _ フルォロ_ 6 _ メチルインダン_ 1 _ ィル] ニコチンアミド (実施例2 _ 40LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 4 _ フルォロインダン—1—ィル] ニコチンアミド (実施例2 _ 56LP) ;

N- [（R）—カルバモイルビリジン_ 3 _ ィルメチル)_ N_ [（R）- 6—クロロ_ 4 _ フルォロインダン—1—ィル] ベンズアミド (実施例2 _ 66しP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロインダン—1—ィル] チアゾール_ 5 _ カルボキサミド (実施例2—71LP) ;

N- [（R）—カルバモイルビリジン_ 3 _ ィルメチル)_ N_ [（R）- 4，6—ジフルォロインダン—1—ィル] ベンズアミド (実施例2 _ 76LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ_ 4 _ フルォロインダン_ 1 _ ィル] _ 5 _ フルォロニコチンアミド (実施例2 _ 86LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 4，6—ジフルォロインダン—1—ィル] ベンズアミド (実施例2 _ 221LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ シァノインダン_ 1 _ ィル] _ 2—ヒドロキシベンズアミド (実施例3 _ 2) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（S）_ 5 _ クロロ- 2，3—ジヒドロベンゾフラン_ 3 _ ィル] _ 2—ヒドロキシベンズアミド (実施例4 _ 2) ;

2—アミノーN_ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 4，6—ジフルォロインダン_ 1 _ ィル] ベンズアミド (実施例6—1) ;

N- [（R）—カルバモイルビリジン_ 3 _ ィルメチル)_ N_ [（R）- 6

—クロロ－4＿フルォロインダン＿１＿ィル］－２＿メチルニコチンアミド（実施例１２）；

２—アミノーＮ＿［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６—ジフルォロインダン＿１＿ィル］ニコチンアミド（実施例１—３）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン—１—ィル］ベンズアミド（実施例２＿６ＬＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン—１—ィル］ニコチンアミド（実施例２＿２３ＬＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６—ジフルォロインダン＿１＿ィル］＿２—メトキシニコチンアミド（実施例２＿３６しＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン—１—ィル］＿２—メトキシニコチンアミド（実施例２＿４６ＬＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）-６＿クロロインダン—１—ィル］ベンズアミド（実施例２—８７ＬＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン＿１＿ィル］＿４—メチルチアゾール＿５＿カルボキサミド（実施例２＿８８ＬＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２—メトキシベンズアミド（実施例２-８９ＬＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿２＿クロローＮ＿［（Ｒ）-６＿クロロ—４＿フルォロインダン—１—ィル］ニコチンアミド（実施例２-９３ＬＰ）；

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル）＿２＿クロローＮ—

[（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿ィル］ベンズアミド（実施例２—９７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿４＿メチルニコチンアミド（実施例２－１００ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２＿（メチルァミノ）ニコチンアミド（実施例２＿１０７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２，３—ジヒドロベンゾフラン－７—カルボキサミド（実施例２—１１１ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロ－４＿フルォロインダン－１＿ィル］＿２—メトキシベンズアミド（実施例２＿１１８ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン＿１＿ィル］＿２＿（メチルスルファニル）ニコチンアミド（実施例２＿１２５ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２＿（メチルスルファニル）ニコチンアミド（実施例２＿１２８ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６—ジフルォロインダン＿１＿ィル］＿２＿メチルニコチンアミド（実施例２—１３１しＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６—ジフルォロインダン—１—ィル］＿４—メチルチアゾール—５＿カルボキサミド（実施例２＿１３２ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン－１—ィル］＿２＿メチル＿２Ｈ＿ピラゾール＿３

—カルボキサミド (実施例２_１３３ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロインダン—１—イル]－２_メチルニコチンアミド (実施例２_１３７ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン—１—イル]－５—メチルチアゾール_４_カルボキサミド (実施例２_１４７ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダンー１—イル]_４—メチルイソキサゾールー５_カルボキサミド (実施例２_１５０ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダンー１—イル]_３_メチルピリジンー２_カルボキサミド (実施例２_１５２ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダンー１—イル]_４_メチルピリミジン_５_カルボキサミド (実施例２—１５４ＬＰ) ;

Ｎ_[(Ｒ)—カルバモイルー(３—フルオロフェニル)メチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロー４_フルォロインダン_１_イル]_２_メチルニコチンアミド (実施例２_１６１ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン_１_イル]_３_メチルイソニコチンアミド (実施例２_１６７ＬＰ) ;

Ｎ_[(Ｒ)—カルバモイルー(３—ヒドロキシフエニル)メチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロー４_フルォロインダン_１_イル]_２_メチルニコチンアミド (実施例２_１６８ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)—カルバモイルビリジン_３_イルメチル)_Ｎ_[(Ｒ)-６—クロロー４_フルォロインダンー１—イル]ベンゾ[１,３]ジォキソール_４_カルボキサミド (実施例２_１７２ＬＰ) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダンー1—ィル] ベンゾ[1，3]ジォキソール_ 4 _ カルボキサミド (実施例2_ 173LP) ；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダンー1_ ィル] - 3 —メチルビラジン_ 2 _ カルボキサミド (実施例2_ 175LP) ；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダン_ 1_ ィル] ピラジン_ 2 _ カルボキサミド (実施例2_ 179LP) ；

N- [（R）—カルバモイルビリジン_ 3 _ ィルメチル)_ N_ [（R）- 6 —クロロー4 _ フルォロインダン_ 1_ ィル] _ 2 —メトキシニコチンアミド (実施例2_ 180LP) ；

N- [(RS)—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [(SR)_ 5 _ クロロ - 7 —フルオロー2，3 —ジヒドロベンゾフラン_ 3 _ ィル] ベンズアミド (実施例2—252M) ；

N- [（R）—カルバモイルビリジン_ 3 _ ィルメチル] _ N_ [（R）- 6 _ クロロー4 _ フルォロインダンー1_ ィル] _ 2 —ヒドロキシベンズァミド (実施例4—5、19- 1LP) ；

N- [（R）—カルバモイルビラジン_ 2 _ ィルメチル] _ N_ [（R）- 6 _ クロロー4 _ フルォロインダンー1_ ィル] _ 2 —ヒドロキシベンズァミド (実施例4_ 8) ；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダンー1_ ィル] _ 2 —ヒドロキシー3 _ メチルベンズアミド (実施例4_ 9) ；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダンー1—ィル] _ 2 —メトキシニコチンアミド (実施例11) ；

2 —アミノーN_ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）

- ６＿クロロ―４＿フルォロインダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例１３）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２＿メチルニコチンアミド（実施例１４ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン―１―ィル］＿４―メチルチアゾール―５＿カルボキサミド（実施例１５ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルー（３―ジメチルァミノフエニル）メチル］－Ｎ－［（Ｒ）＿６＿クロロー４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２―メチルニコチンアミド（実施例１８＿１３ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルー（３―ジメチルァミノフエニル）メチル］－Ｎ－［（Ｒ）＿６＿クロロー４＿フルォロインダン＿１＿ィル］－２―ヒドロキシベンズアミド（実施例１９―６ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロー４＿フルォロインダンー１―ィル］―２＿ヒドロキシー４―メチルベンズアミド（実施例１９＿１２ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６―クロローー４―フルォロインダンー１―ィル］―２―フルォローー６―ヒドロキシベンズアミド（実施例１９＿１５ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６―クロローー４―フルォロインダンー１―ィル］―４―フルォローー２―ヒドロキシベンズアミド（実施例１９＿１６ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿４＿クロロ－Ｎ－［（Ｒ）＿６＿クロローー４＿フルォロインダンー１＿ィル］＿２―ヒドロキシベンズアミド（実施例１９＿１７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロローー４＿フルォロインダンー１―ィル］―３―フルォローー２＿ヒド

ロキシベンズアミド (実施例１９＿２５ＬＰ) ;

Ｎ- [（Ｒ）-（３―アミノフエニル）カルバモイルメチル] ＿Ｎ＿ [（Ｒ）＿６＿クロロー４＿フルォロインダン＿１＿イル] ＿２＿メチルニコチンアミド (実施例２１- １) ;

Ｎ- [（Ｒ）-（３―アミノフエニル）カルバモイルメチル] ＿Ｎ＿ [（Ｒ）＿６＿クロロー４＿フルォロインダン＿１＿イル] ＿２―ヒドロキシベンズアミド (実施例２１- ２) ;

Ｎ- [（Ｒ）―カルバモイル (５―フルォロピリジンー３＿イル）メチル] - Ｎ- [（Ｒ）―６＿クロロー４＿フルォロインダンー１―イル] ―２＿ヒドロキシベンズアミド (実施例１９＿３１ＬＰ) ;および

Ｎ- [（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル] ＿Ｎ＿ [（Ｒ）-６―クロロー４―フルォロインダンー１―イル] ―２―ヒドロキシー３―メチルベンズアミド (実施例１９―４１ＬＰ)

から選択される〔１〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0023] 〔１３〕前記〔１〕～〔１２〕の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

〔１４〕求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の、前記〔１３〕記載の医薬組成物。

〔１５〕前記〔１〕～〔１２〕の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防方法。

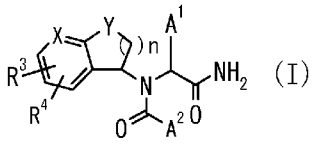
〔１６〕求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の医薬組成物を製造するための、前記〔１〕～〔１２〕の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

[0024] 別の態様としては、

〔１７〕一般式 (Ｉ) で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩

[0025]

[化11]



(I)

式中、Aiは、以下のaa)～cc):

aa)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,-6アルキル、C い6アルコキシ、ハロC,-6アルキル、ハロC い6アルコキシ、C]-6アルコキシカルボニルおよびC,-6アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、C6-10アリール、

bb)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,-6アルキル、○い6アルコキシ、ハロ○い6アルキルおよびハロ○い6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

cc)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,-6アルキル、○い6アルコキシ、ハロ○い6アルキルおよびハロ○い6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される6員ヘテロ環からなる群から選択される基であり;

A2は、以下のdd)、ee)、f):

dd)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,-6アルキル、○い6アルコキシ、ヒドロキシC い6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、ハロC い6アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシおよび(C7-10アラルキルオキシ)カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるC6-10アリール、

ee)非置換または以下からなる群:ハロゲン原子、ヒドロキシ、○,-6アルキル、○い6アルコキシ、ハロC,-6アルキル、ハロ○い6アルコキシ、シアノ、モノ(ジ)○,-6アルキルアミノ、C い6アルキルスルファニル、アミノ、(○7-10アラルキルオキシ)カルボニル、ヒドロキシC,-6アルキル、C2-6アルケニル、モルフォリノおよび(○,-6アルキル)カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるヘテロ環、および

f）C_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択される基であり；

Xは、ＣＨまたはＮであり；

Yは、＿ＣＲ^{1}Ｒ^2―または酸素原子であり；

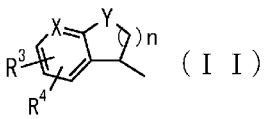
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子またはC_{1-6}アルキルであり；

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ○い$_6$アルキル、ハロ○い$_6$アルコキシ、ヒドロキシC_{1-6}アルコキシ、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルコキシ、C_{2-6}アルケニルまたはシアノであり（但し、Ｘがｃｈであり、かつＲ^{1}およびＲ^{2}が共に水素原子であるときは、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、同時に水素原子ではない）；およびｎは、１または２である。〕。

〔１８〕Ｘが、ＣＨであり、ｎが、１である、〔１７〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔１９〕一般式

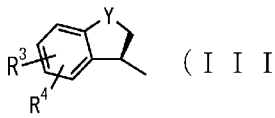
[0026] [化12]



（ＩＩ）

で表される基が、下記一般式

[0027] [化13]



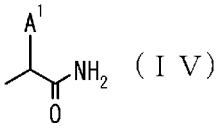
（ＩＩＩ）

式中、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル、Ｃい$_6$アルコキシ、ハロ○い$_6$アルキル、ハロＣい$_6$アルコキシ、ヒドロキシ○い$_6$アルコキシ、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルコキシ、C_{2-6}アルケニルまたはシアノである（但し、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、同時に水素原子ではない）。〕で表される〔１８〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔２０〕Ｙが、＿ＣＲｉＲ2＿である、〔１９〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔２１〕一般式

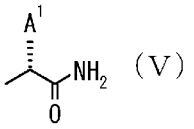
[0028] [化14]



（ＩＶ）

で表される基が、下記一般式

[0029] [化15]



（Ｖ）

式中、Ａｉは、以下のａａ１）、ｂｂ）およびｃｃ）：

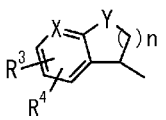
ａａ１）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○い$_6$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、ハロ○い$_6$アルコキシ、Ｃ】$_{1-6}$アルコキシカルボニルおよびＣ$_{1-6}$アルキルスルホニルから独立して選択される１～２個の基で置換されるフエニル、

ｂｂ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○$_{1-6}$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ハロ○い$_6$アルキルおよびハロ○い$_6$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で置換される５員ヘテロ環、および

ｃｃ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○$_{1-6}$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ハロ○い$_6$アルキルおよびハロ○い$_6$アルコキシから独立して選択される１～２個の基で置換される６員ヘテロ環からなる群から選択される基である。〕で表される〔２０〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔２２〕一般式

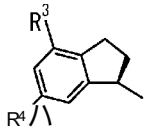
[0030] [化16]



（ＩＩ）

で表される基が、下記一般式

[0031] [化17]



(V 1)

式中、R3およびR4は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ハロC1-6アルキル、ハロC1-6アルコキシ、ヒドロキシC1-6アルコキシ、C3-6シクロアルキル、C2-6アルケニルまたはシアノである（但し、R3およびR4は、同時に水素原子ではない）。〕で表される〔21〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔23〕A2が、以下のdd1）およびee）：

dd1）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシC1-6アルコキシ、ハロC1-6アルキル、ハロC1-6アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシおよび（C7-10アラルキルオキシ）カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、および

ee）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ハロC1-6アルキル、ハロC1-6アルコキシ、シアノ、モノ（ジ）C1-6アルキルアミノ、C1-6アルキルスルファニル、アミノ、（C7-10アラルキルオキシ）カルボニル、ヒドロキシC1-6アルキル、C2-6アルケニル、モルフォリノおよび（C1-6アルキル）カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるヘテロ環からなる群から選択される基である〔22〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔24〕A1が、以下のaa2）、bb1）およびcc1）：

aa2）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシおよびC1-6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、

bb1）チアゾリル、および

cc1）それぞれ非置換または1～2個のハロゲン原子で置換されるピリジ

ル、ピリミジニルまたはピラジニルからなる群から選択される基であり；

A_2が、以下のｄｄ２）およびｅ１）：

ｄｄ２）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｏ－C_{1-6}アルキル、Ｏ－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシC_{1-6}アルコキシ、ハロ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、ハロ－Ｏ－C_{1-6}アルコキシ、シアノおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフェニル、および

ｅ１）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、Ｏ－C_{1-6}アルキル、Ｏ－C_{1-6}アルコキシ、シアノ、モノ（ジ）C_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルスルファニル、アミノ、ヒドロキシC_{1-6}アルキルおよびC_{2-6}アルケニルから独立して選択される１～２個の基で置換されるヘテロ環からなる群から選択される基であり；および

R^3およびR^4が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｏ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、ハロ－Ｏ－C_{1-6}アルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルまたはシアノである（但し、R^3およびR^4は、同時に水素原子ではない。）〔２３〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔２５〕A^2が、ｄｄ２）およびｅ２）：

ｄｄ２）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｏ－C_{1-6}アルキル、Ｏ－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシC_{1-6}アルコキシ、ハロ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、ハロ－Ｏ－C_{1-6}アルコキシ、シアノおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフェニル、および

ｅ２）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、Ｏ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、シアノ、モノ（ジ）Ｏ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルスルファニル、アミノ、ヒドロキシC_{1-6}アルキルおよびC_{2-6}アルケニルから独立して選択される１～２個の基で置換される、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソォキサゾリル、ォキサゾリル、フラザニルまたはベンゾ[１，３]ジォキソリルからなる群から選択される基である〔２４〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩

。

〔２６〕Ａｉが、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されるフエニル、ピリジルまたはピラジニルであり；

Ａ２が、以下のｄ４）およびｅ３）：

ｄ４）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフエニル、および

ｅ３）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、モノ（ジ）Ｃ１－６アルキルアミノ、Ｃ１－６アルキルスルファニルおよびアミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリルまたはベンゾ[１，３]ジオキソリルからなる群から選択される基であり、および

Ｒ３およびＲ４が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキルまたはシアノである（但し、Ｒ３およびＲ４は、同時に水素原子ではない）〔２５〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0032] 〔２７〕以下からなる群：

Ｎ－[（Ｒ）－カルバモイルフエニルメチル]－Ｎ－[（Ｒ）－４，６－ジフルオロインダン－１－イル]ニコチンアミド（実施例１－１）；

Ｎ－[（Ｒ）－カルバモイルフエニルメチル]－Ｎ－[（Ｒ）－６－メトキシインダン－１－イル]ニコチンアミド（実施例１－６）；

Ｎ－[（Ｒ）－カルバモイルフエニルメチル]－Ｎ－[（Ｒ）－６－クロロインダン－１－イル]ベンズアミド（実施例２－２ＬＰ）；

Ｎ－[（Ｒ）－カルバモイルフエニルメチル]－Ｎ－[（Ｒ）－６－メトキシインダン－１－イル]ベンズアミド（実施例２－４ＬＰ）；

Ｎ－[（Ｒ）－カルバモイルフエニルメチル]－Ｎ－[（Ｒ）－６－シクロプロピルインダン－１－イル]ベンズアミド（実施例２－５ＬＰ）；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 —ジフルォロメトキシィンダン— 1 _ ィル] ベンズアミド (実施例 2 _ 11 LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 —ジフルォロメトキシィンダン— 1 —ィル] ニコチンアミド (実施例 2 _ 26 LP) ;

2 —ァミノ— N _ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 —ジフルォロメトキシインダン _ 1 _ ィル] ニコチンアミド (実施例 2 - 27 LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 _ クロロインダン— 1 —ィル] ニコチンアミド (実施例 2 _ 31 LP) ;

2 —ァミノ— N _ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 _ クロロインダン— 1 —ィル] ニコチンアミド (実施例 2 —33 LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 4 _ フルォロ _ 6 —メトキシインダン— 1 —ィル] ニコチンアミド (実施例 2 —39 LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 4 _ フルォロ _ 6 _ メチルインダン _ 1 _ ィル] ニコチンアミド (実施例 2 _ 40 LP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 4 _ フルォロインダン— 1 —ィル] ニコチンアミド (実施例 2 _ 56 LP) ;

N- [（R）—カルバモイルビリジン _ 3 _ ィルメチル)_ N _ [（R）- 6 —クロロ _ 4 _ フルォロインダン— 1 —ィル] ベンズアミド (実施例 2 _ 66 しP) ;

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 _ クロロインダン— 1 —ィル] チアゾール _ 5 _ カルボキサミド (実施例 2 —71 LP) ;

N- [（R）—カルバモイルビリジン _ 3 _ ィルメチル)_ N _ [（R）- 4

，６―ジフルォロインダン―１―ィル］ベンズアミド（実施例２＿７６ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿５＿フルォロニコチンアミド（実施例２＿８６ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン―１―ィル］ベンズアミド（実施例２＿２２１ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿シァノインダン＿１＿ィル］＿２―ヒドロキシベンズアミド（実施例３＿２）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｓ）＿５＿クロロ－２，３―ジヒドロベンゾフラン＿３＿ィル］＿２―ヒドロキシベンズアミド（実施例４＿２）；

２―ァミノ－Ｎ＿［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン＿１＿ィル］ベンズアミド（実施例６―１）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル）＿Ｎ＿［（Ｒ）－６―クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿ィル］－２＿メチルニコチンアミド（実施例１２）；

２―ァミノ－Ｎ＿［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン＿１＿ィル］ニコチンアミド（実施例１―３）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン―１―ィル］ベンズアミド（実施例２＿６ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン―１―ィル］ニコチンアミド（実施例２＿２３ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン＿１＿ィル］＿２―メトキシニコチンアミド（実施例２＿

３６しＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン―１―イル］＿２―メトキシニコチンアミド（実施例２＿４６ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロインダン―１―イル］ベンズアミド（実施例２―８７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン＿１＿イル］＿４―メチルチアゾール＿５＿カルボキサミド（実施例２＿８８ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿２―メトキシベンズアミド（実施例２－８９ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿２＿クロロ－Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロ―４＿フルォロインダン―１―イル］ニコチンアミド（実施例２－９３ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル）＿２＿クロロ－Ｎ―［（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿イル］ベンズアミド（実施例２―９７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿４＿メチルニコチンアミド（実施例２－１００ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿２＿（メチルァミノ）ニコチンアミド（実施例２＿１０７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿２，３―ジヒドロベンゾフラン－７―カルボキサミド（実施例２―１１１ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－

６＿クロロー４＿フルォロインダンー１＿ィル］＿２―メトキシベンズアミド（実施例２＿１１８ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン＿１＿ィル］＿２＿（メチルスルファニル）ニコチンアミド（実施例２＿１２５ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２＿（メチルスルファニル）ニコチンアミド（実施例２＿１２８ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン＿１＿ィル］＿２＿メチルニコチンアミド（実施例２―１３１しＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン―１―ィル］＿４―メチルチアゾール―５＿カルボキサミド（実施例２＿１３２ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダンー１―ィル］＿２＿メチル＿２Ｈ＿ピラゾール＿３―カルボキサミド（実施例２＿１３３ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン―１―ィル］－２＿メチルニコチンアミド（実施例２＿１３７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン―１―ィル］－５―メチルチアゾール＿４＿カルボキサミド（実施例２＿１４７ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダンー１―ィル］＿４―メチルイソキサゾールー５＿カルポキサミド（実施例２＿１５０ＬＰ）；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダンー１―ィル］＿３＿メチルピリジンー２＿カルボキ

サミド (実施例２_１５２ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)―カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン－１―ィル]_４_メチルピリミジン_５_カルボキサミド (実施例２―１５４ＬＰ) ;

Ｎ_[(Ｒ)―カルバモイル－(３―フルオロフェニル)メチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロー４_フルォロインダン_１_ィル]_２_メチルニコチンアミド (実施例２_１６１ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)―カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン_１_ィル]_３_メチルイソニコチンアミド (実施例２_１６７ＬＰ) ;

Ｎ_[(Ｒ)―カルバモイル－(３―ヒドロキシフエニル)メチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロー４_フルォロインダン_１_ィル]_２_メチルニコチンアミド (実施例２_１６８ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)―カルバモイルビリジン_３_ィルメチル)_Ｎ_[(Ｒ)-６―クロロー４_フルォロインダン－１―ィル]ベンゾ[１,３]ジォキソール_４_カルボキサミド (実施例２_１７２ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)―カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン－１―ィル]ベンゾ[１,３]ジォキソール_４_カルボキサミド (実施例２_１７３ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)―カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン－１_ィル]－３―メチルピラジン_２_カルボキサミド (実施例２_１７５ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)―カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン_１_ィル]ピラジン_２_カルボキサミド (実施例２_１７９ＬＰ) ;

Ｎ- [(Ｒ)―カルバモイルビリジン_３_ィルメチル)_Ｎ_[(Ｒ)-６―クロロー４_フルォロインダン_１_ィル]_２―メトキシニコチンアミド (実施例２_１８０ＬＰ) ;

N- [(ＲＳ)―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿ [(ＳＲ)＿５＿クロロ-７―フルオロー２，３―ジヒドロベンゾフラン＿３＿ィル]ベンズアミド(実施例２―２５２Ｍ)；

N- [（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル]＿Ｎ＿ [（Ｒ）-６＿クロロー４＿フルォロインダンー１＿ィル]＿２―ヒドロキシベンズアミド(実施例４＿５)；

N- [（Ｒ）―カルバモイルビラジン＿２＿ィルメチル]＿Ｎ＿ [（Ｒ）-６＿クロロー４＿フルォロインダンー１＿ィル]＿２―ヒドロキシベンズアミド(実施例４＿８)；

N- [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿ [（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダンー１＿ィル]＿２―ヒドロキシー３＿メチルベンズアミド(実施例４＿９)；

N- [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿ [（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダンー１―ィル]＿２―メトキシニコチンアミド(実施例１１)；

２―アミノーＮ＿ [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿ [（Ｒ）-６＿クロロ―４＿フルォロインダン―１―ィル]ニコチンアミド(実施例１３)；

N- [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿ [（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル]＿２＿メチルニコチンアミド(実施例１４ＬＰ)；および

N- [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿ [（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン―１―ィル]＿４―メチルチアゾール―５＿カルボキサミド(実施例１５ＬＰ)から選択される〔１７〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0033] 〔２８〕前記〔１７〕～〔２７〕の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

〔２９〕求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療

または予防用の、前記 〔２８〕記載の医薬組成物。

〔３０〕前記 〔１７〕～ 〔２７〕の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防方法。

〔３１〕求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の医薬組成物を製造するための、前記 〔１７〕～ 〔２７〕の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0034] 本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、国際公開２００９/０１２４３０号記載の方法に準じた、Ｉｃｉｌｉｎ誘発ｗｅｔ-ｄｏｇ ｓｈａｋｅ抑制作用確認試験において、強力な抑制作用を示した。よって、本発明の化合物 (I)、またはその薬理学的に許容される塩は、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0035] 本明細書における用語について説明する。

[0036] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。好ましくはフッ素原子または塩素原子である。

[0037] 「。 ,う アルキル」とは、炭素数１～６の分枝していても良いアルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ_ プチル、イソプチル、ｓｅｃ―プチル、ｔｅｒｔ_ プチル、ｎ_ ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ―ペンチル、１―メチルプチル、２_ メチルプチル、１，２―ジメチルプロピル、ｎ―ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

[0038] 「○ ,_6アルコキシ」とは、炭素数１～６の分枝していても良いアルコキシを意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、プトキシ、イソプトキシ、ｓｅｃ―プトキシ、ｔｅｒｔ―プトキシ、ペンチルォキシ、ヘキシルォキシ等が挙げられる。

[0039] 「ハロC_{1-6}アルキル」とは、1〜5個の同種または異種のハロゲン原子で置換された上記○$_{1-6}$アルキルを意味する。例えば、モノフルォロメチル、ジフルォロメチル、トリフルォロメチル、2_クロロエチル、2_フルォロエチル、2，2—ジフルォロエチル、1，1—ジフルォロエチル、1，2—ジフルォロエチル、2，2，2—トリフルォロエチル、1，1，2，2，2—ペンタフルォロエチル、2，2，2—トリクロロエチル、3_フルォロプロピル、2_フルォロプロピル、1_フルォロプロピル、3，3—ジフルォロプロピル、2，2—ジフルォロプロピル、1，1—ジフルォロプロピル、1_フルォロプチル、1—フルォロペンチル、1—フルォロヘキシル等が挙げられる。

[0040] 「ハロC_{1-6}アルコキシ」とは、1〜5個の同種または異種のハロゲン原子で置換された上記○$_{1-6}$アルコキシを意味する。例えば、モノフルォロメトキシ、ジフルォロメトキシ、トリフルォロメトキシ、2_クロロエトキシ、2—フルォロエトキシ、2，2—ジフルォロエトキシ、1，1—ジフルォロエトキシ、1，2—ジフルォロエトキシ、2，2，2—トリフルォロエトキシ、1，1，2，2，2_ペンタフルォロエトキシ、2，2，2—トリクロロエトキシ、3_フルォロプロポキシ、2_フルォロプロポキシ、1_フルォロプロポキシ、3，3—ジフルォロプロポキシ、2，2—ジフルォロプロポキシ、1，1—ジフルォロプロポキシ、4_フルォロプトキシ、5_フルォロペンチルォキシ、6_フルォロヘキシルォキシ等が挙げられる。

[0041] 「ヒドロキシC い$_6$アルキル」とは、ヒドロキシで置換された上記○い$_6$アルキルを意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1—ヒドロキシェチル、1—ヒドロキシ_1，1—ジメチルメチル、2—ヒドロキシェチル、2—ヒドロキシ_$_2$_メチルプロピル、$_3$—ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

[0042] 「ヒドロキシ○$_{1-6}$アルコキシ」とは、ヒドロキシで置換された上記○い$_6$アルコキシを意味する。例えば、ヒドロキシメトキシ、1—ヒドロキシエトキシ、1—ヒドロキシー1，1—ジメチルメトキシ、2—ヒドロキシェトキシ、2—ヒドロキシー2_メチルプロボキシ、3—ヒドロキシプロポキシ等

が挙げられる。

[0043] 「C_{6-10}アリール」とは、フエニル又はナフチルをいう。

[0044] 「(C_{7-10}アラルキルォキシ）カルボニル」とは、フエニルで置換された炭素数１～４個のアルコキシが置換したカルボニルを意味する。例えば、ベンジルォキシカルボニル、フエネチルォキシカルボニル、１—フエニルェチルォキシカルボニル、３＿フエニルプロピルォキシカルボニル、４＿フエニルプチルォキシカルボニル等が挙げられる。

[0045] 「モノ（ジ）Ｃいアルキルァミノ」とは、上記Ｃいアルキルでモノ又はジ置換されたアミノをいう。ジ置換の場合のＣ アルキルは異なっていてもよい。

[0046] 「Ｃ アルキルスルファニル」とは、（Ｃいアルキル）—Ｓ—で表される基を意味する。例えば、メチルスルファニル、ェチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、プチルスルファニル、イソプチルスルファニル、ｓｅｃ＿プチルスルファニル、ペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

[0047] 「C_{1-6}アルキルスルホニル」とは、（Ｃ アルキル）＿ＳO_2＿で表される基を意味する。例えば、メチルスルホニル、ェチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、プチルスルホニル、イソプチルスルホニル、ｓｅｃ＿プチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0048] 「（Ｃ アルキル）カルボニル」とは、上記Ｃいアルキルが置換したカルポニルを意味する。例えば、ァセチル、ェチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソプチルカルボニル、プチルカルボニル、ｓｅｃ＿プチルカルボニル、ｔｅｒｔ—プチルカルボニル、ペンチルカルポニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

[0049] 「 アルコキシカルボニル」とは、上記Ｃいアルコキシが置換したカルポニルを意味する。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、イソプトキシカルボニ

ル、プトキシカルボニル、ｓｅｃ—プトキシカルボニル、ｔｅｒｔ—プトキシカルボニル、ペンチルォキシカルボニル、ヘキシルォキシカルボニル等が挙げられる。

[0050] 「C_{3-6}シクロアルキル」とは、炭素数３～６個の単環性飽和脂環式炭化水素を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

[0051] 「C_{3-6}シクロアルコキシ」とは、炭素数３～６個の単環性飽和脂環式炭化水素を有するアルコキシを意味する。例えば、シクロプロボキシ、シクロプチルォキシ、シクロペンチルォキシ、シクロヘキシルォキシが挙げられる。

[0052] 「ヘテロ環」とは、硫黄原子、酸素原子、窒素原子の中から選ばれた１～４個の原子を含む５または６員ヘテロ環を示し、例えば、フリル、チェニル、ピロリル、ァゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ォキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１，２，３＿ォキサジァゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ビラニル、ピリジル、１—ォキシドピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ビラジニル、フラザニル等の芳香族ヘテロ環、ピロリニル、イミダゾリニル、ビラゾリニル、ジヒドロビラニル、ジヒドロチォビラニル、ジヒドロピリジル等の不飽和ヘテロ環、およびモルホニル、チオモルホニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、ビラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル等の飽和ヘテロ環を挙げることができる。なお、上記「ヘテロ環」は他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、ベンゾォキサゾリル、ベンゾィソォキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾィソチアゾリル、クロメニル、クロマノニル、キサンテニル、フエノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリジニル、インドリル、ィンダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、ァクリジニル、イソインドリニル、２，３—ジヒドロベンゾフラニル、イミダゾ[１，２＿ａ]ピリジル、イミダゾ[１，２＿ａ]ビラジニル、ベンゾ[１，３]ジォキソリル、

ベンゾチェニル、５，６，７，８—テトラヒドロイミダゾ[１，２_ａ]ビラジニル等を挙げることができる。

Ａ[2]の「ヘテロ環」として、好ましくは、チェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ォキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ビラジニル、フラザニル、２，３—ジヒドロベンゾフラニルまたはベンゾ[１，３]ジォキソリルが挙げられ、更に好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジルまたはベンゾ[１，３]ジォキソリルが挙げられる。

[0053] Ａiの「5員ヘテロ環」として、イソキサゾリルまたはチアゾリルが好ましい。

[0054] Ａ[1]の「6員ヘテロ環」として、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはビラジニルが好ましく、ピリジル、ピリミジニルまたはビラジニルがより好ましい。

[0055] 「(C$_{7-10}$アラルキルォキシ)○い$_{6}$アルコキシ」とは、フエニルで置換された炭素数１〜4個のアルコキシが置換した上記Ｃ$_{1-6}$アルコキシを意味する。

[0056] 「Ｃ$_{2-6}$アルケニル」とは、少なくとも1個の二重結合を有する、直鎖または分岐鎖上の炭素数２〜6個の不飽和炭化水素を意味する。例えば、ビニル、２_プロペニル、１_プロペニル、１—プテン—１_ィル、１—プテン—２_ィル、１—プテン—３_ィル、１—プテン—４_ィル、２—プテン_１—ィル、２—プテンー２_ィル、１_ペンテン_１_ィル、１_ペンテンー２_ィル、１_ペンテン_３_ィル、２_ペンテン_１_ィル、２_ペンテン_２_ィル、２_ペンテンー３_ィル、１—ヘキセンー１_ィル、１_ヘキセン_２_ィル、１—ヘキセンー３_ィル、２_メチル_１_プロペンー１—ィル等が挙げられる。

[0057] (Ｃい$_{6}$アルキル)カルボニルァミノとは、前記(○い$_{6}$アルキル)カルボニルが置換したァミノをいう。

[0058] ○い$_{6}$アルキルスルホニルァミノとは、前記Ｃい$_{6}$アルキルスルホニルが置換

したアミノをいう。

[0059] Ｃい$_6$アルコキシカルボニルァミノ○$_{-6}$アルキルとは、前記Ｃい$_6$アルコキシカルポニルが置換したアミノが置換した前記Ｃ$_{-6}$アルキルをいう。

[0060] （○$_{-6}$アルキル）カルボ二ルォキシとは、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが置換したカルポニルォキシをいう。

以下、本発明をより詳細に説明する。

[0061] 本発明の化合物 (Ｉ) には、光学異性体、幾何異性体等のような立体異性体も含まれる。

本発明の化合物 (Ｉ) の光学異性体は、各不斉炭素原子における立体配置がＲ配置またはＳ配置のいずれの立体配置であってもよい。また、いずれの光学異性体も本発明に含まれ、それらの光学異性体の混合物も含まれる。さらに、光学活性体の混合物において、等量の各光学異性体からなるラセミ体も本発明の範囲に含まれる。本発明の化合物 (Ｉ) がラセミ体の固体または結晶である場合、ラセミ化合物、ラセミ混合物およびラセミ固溶体も本発明の範囲に含まれる。

本発明の化合物 (Ｉ) において、幾何異性体が存在する場合、本発明はその幾何異性体のいずれも包含する。

また、本発明の化合物 (Ｉ) において、互変異性体が存在する場合、本発明はその互変異性体のいずれも包含する。

[0062] 本発明の化合物 (Ｉ) は、必要に応じて常法に従い、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、酸付加塩または塩基との塩を挙げることができる。

[0063] 酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、トリフルォロ酢酸、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、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シユウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、ァスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩等を挙げることができる。

[0064] 塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

[0065] さらに本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩には、水和物、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0066] TRPM8は、脊髄後根神経節や三叉神経節に発現が認められるカチオンチヤネルである。TRPM8阻害薬は、TRPM8を介した細胞内への陽イオン流入量を減少させ、細胞内陽イオン濃
度の上昇を抑制する。この作用に基づき、TRPM8阻害薬は、過剰に興奮した求心性神経活動を抑制することで、下部尿路症状（ＬＵＴＳ）、中でも過活動膀胱（ＯＡＢ）等の症状の治療または予防薬として有用である。

また、TRPM8阻害作用は、TRPM8作動薬であるＩｃｉｌｉｎ投与により誘発されるｗｅｔ-ｄｏｇ ｓｈａｋｅ作用を抑制する効力によって評価することができる。更に、丄Uro し,2001，166, 1142記載の方法に準じた、酢酸誘発排尿筋過活動膀胱の排尿間隔に対する延長作用確認試験により、過活動膀胱（０ＡＢ）に対する効果を評価することができる。

[0067] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物の別の態様としては、

A^1は、以下のａａ３）、ｂｂ２）および。ｃ２）：

ａａ３）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、○い$_6$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ハロ○い$_6$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニルおよび○$_{1-6}$アルキルスルホニルから独立して選択される１～２個の基で置換されるＣ$_{6-10}$アリール、

ｂ２）イソキサゾリルまたはチアゾリル、および

ｃ２）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子および○$_{1-6}$アルキルから独立して選択される１～２個の基で置換される６員ヘテロ環

からなる群から選択される基であり；

A^2は、以下のｄｃ$_1$）、ｅｅ）およびｆ）：

ｄｄ）非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、○ ,₋6アルキル、○い6アルコキシ、ヒドロキシＣい6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、ハロＣい6アルコキシ、シァノ、ァミノ、ニトロ、カルボキシおよび (Ｃ7—,。ァラルキルォキシ）カルボニルから独立して選択される1〜2個の基で置換されるＣ6－10アリール、

ｅｅ）非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、○ ,₋6アルキル、Ｃい6アルコキシ、ハロＣ ,—6アルキル、ハロＣい6アルコキシ、シァノ、モノ (ジ）Ｃ ,—6アルキルァミノ、Ｃい6アルキルスルファニル、ァミノ、 (Ｃ7－1。ァラルキルォキシ）カルボニル、ヒドロキシＣい6アルキル、Ｃ2－6アルケニル、モルフォリノおよび (○ ,₋6アルキル）カルボニルから独立して選択される1〜2個の基で置換されるヘテロ環、および

ｆ）Ｃ3—6シクロアルキル

からなる群から選択される基であり ;

Ｘは、ＣＨまたはＮであり ;

Ｙは、_ＣＲ1Ｒ2—または酸素原子であり ;

Ｒ1ぉょびＲ2は、独立して、水素原子、ハロゲン原子または○ ,₋6アルキルであり ;

Ｒ3およびＲ4は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、○ ,₋6アルキル、Ｃ ,₋6アルコキシ、ハロ○い6アルキル、ハロ○い6アルコキシ、ヒドロキシＣ ,—6アルコキシ、Ｃ3—6シクロアルキル、Ｃ2—6アルケニルまたはシァノであり (但し、ＸがＣＨであり、かつＲ1およびＲ2が共に水素原子であるときは、Ｒ3およびＲ4は、同時に水素原子ではない） ;および

ｎは、1または2である。

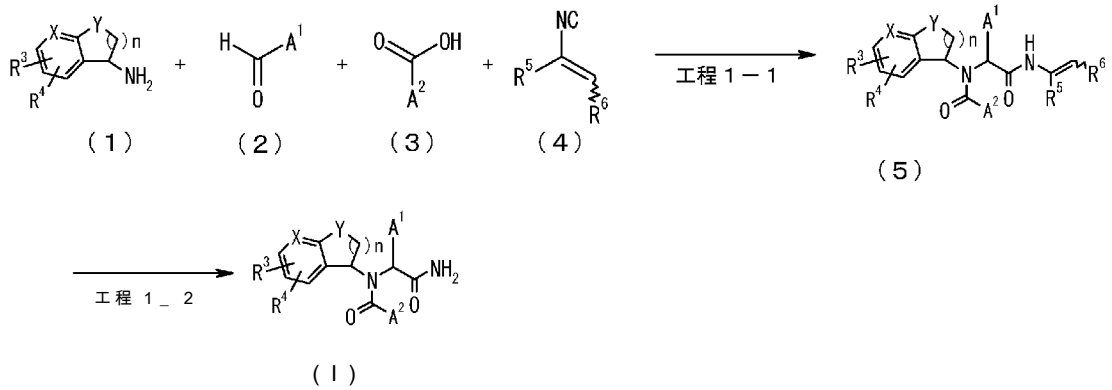
[0068] 本発明の化合物 (Ｉ）の製造方法

[0069] 本発明の化合物 (Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩は、以下に詳述する方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0070]

[化18]

スキーム1



(1) (2) (3) (4) (5) (I)

工程1－1

工程1＿2

[0071] (式中、Ai、A2、Ri～R4、X、YおよびnはSiと同義であり;Rs、R6はそれぞれ○い6アルキル基またはR5、R6が結合して—(CH2)m-(CHR7)m-(CH2)m—で表される基を形成し;mは1または2であり;R7は水素原子またはフエニル基を表す。)

[0072] 工程1－1

化合物(1)、化合物(2)、化合物(3)を溶媒中、化合物(4)と反応させることにより化合物(5)が得られる。このような反応はUgi反応として当業者には周知であり、例えば、Domling A., Ugi I. Angewandte Chemie International Edition 2000, 39, 3168-3210に記載の方法を用いて行うことができる。反応温度は、＿78℃～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分～6日間である。

[0073] 工程1－2

化合物(5)を溶媒中、酸性条件下で加水分解することにより化合物(I)が得られる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4＿ジオキサンなどが挙げられる。酸としては、塩化水素、硫酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。反応温度は、室温～溶媒還流温度であり、反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分～1日間である。

[0074] 化合物(2)、および化合物(3)はそれぞれ、市販の試薬を用いるほか

、文献記載の方法もしくはそれに準じた方法で得ることができる。

化合物 (1) は市販の試薬を用いるほか、例えば、Jonathan A. Ellman et al, Accounts of Chemical Research 2002, 35, 984-995 に記載の方法もしくはそれに準じた方法を用いて得ることができる。

化合物 (4) は市販の試薬を用いるほか、例えば、W. Maison et al, Bioorganic Medicinal Chemistry 2000, 8, 1343-1 360 に記載の方法もしくはそれに準じた方法を用いて得ることができる。

[0075] 上記に示したスキームは、本発明の化合物 (I) またはその製造中間体を製造する為の方法の例示である。これらは、当業者に容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

[0076] また、官能基の種類により保護基が必要な場合は、常法に従って適宜導入および除去の操作を組み合わせて実施することができる。保護基の種類、導入、除去に関しては、例えば、Theodra W. Greene & Peter G. M. Wuts 著編, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, fourth edition, Wiley-Interscience, 2006 年の記載を例示することができる。

[0077] 本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩、および当該化合物を製造する為に使用される製造中間体は、必要に応じて、当該分野における当業者にとって周知の単離・精製手段である溶媒抽出、晶析・再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等により、単離・精製することができる。

[0078] 本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤形のものが使用される。このような剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、舌下剤等を挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

[0079] これらの医薬組成物は、その剤形に応じて公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等の医薬品添加物と適宜混合また

は希釈・溶解することにより調剤することができる。また、本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩とTRPM8阻害薬以外の薬剤とを組み合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時または別々に、前述と同様に製剤化することにより製造することができる。

[0080] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩は、Ｉｃｉｌｉｎ誘発ｗｅｔ-ｄｏｇ ｓｈａｋｅ抑制作用確認試験においてTRPM8阻害に基づく強力な抑制作用を示す。したがって、本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬は、TRPM8阻害作用により、TRPM8の活性化に起因する疾患もしくは症状の治療または予防薬として使用することができる。

[0081] 「TRPM8の活性化に起因する疾患もしくは症状」は、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状を意味する。

「求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状」には、不安、鬱病、下部尿路症状（ＬＵＴＳ）、痛み、循環障害、かゆみ、しびれ、尊麻疹等が含まれる。

[0082] 「下部尿路症状（ＬＵＴＳ）」とは、下部尿路機能障害等によって引き起こされる症状をいい、「下部尿路機能障害」としては、過活動膀胱、排尿筋過活動、夜間頻尿、間質性膀胱炎等の膀胱炎、慢性前立腺炎等の前立腺炎、膀胱痛症候群、過知覚膀胱症候群、尿失禁、前立腺肥大症、尿道狭窄等が挙げられる。

[0083] 「循環障害」としては、寒冷性鼻炎、レイノー病等が挙げられる。

[0084] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩は、TRPM8阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。

[0085] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩と組み合わせて使用できる薬剤としては、オピオイド鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、バルビッレート系鎮静薬、鎮静作用を有するベンゾジァゼピン系薬剤、鎮静作用を有するＨ1,プロッカー、鎮静剤、骨格筋弛緩薬、ＮＭＤＡ受容体拮抗薬、αアドレナリン作用薬、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬、タキキ

ニン拮抗薬 (ＮＫ拮抗薬)、ムスカリン受容体拮抗薬、ＣＯＸ―２選択的阻害薬、コールタール鎮痛薬、神経遮断薬、ＴＲＰＶ１作動薬、ＴＲＰＶ１阻害薬、βブロッカー、局所麻酔薬、コルチコステロイド、５―ＨＴ受容体作動薬、５―HT_{2A}受容体拮抗薬、コリン作動性鎮痛薬、ＰＤＥ５阻害薬、ＰＤＥ９阻害薬、α２δリガンド、カンナビノイド、代謝型グルタミン酸受容体１拮抗薬 (ｍＧＩｕＲ１拮抗薬)、代謝型グルタミン酸受容体５拮抗薬 (ｍＧＩｕＲ５拮抗薬)、セロトニン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤 (ｉＮＯＳ阻害剤)、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ＡＣｈＥ阻害薬)、ＥＰ４拮抗薬、ロイコトリエンＢ４拮抗薬、５_リポキシゲナーゼ阻害剤、ナトリウムチャンネルブロッカー、５―ＨＴ３拮抗薬、化学療法のための薬剤、ＥＰ１拮抗薬、β３アドレナリン作動薬、ＴＲＰＡ１阻害薬、ＴＲＰＶ３阻害薬、ＴＲＰＶ４阻害薬、Ｔ型カルシウムチャネル阻害薬、ＡＳＩＣ阻害薬、Ｐ２Ｘ阻害薬、Ｔｒｋ阻害薬、ＦＡＡＨ阻害薬、ボツリヌス毒素、５α還元酵素阻害剤、抗ＮＧＦ抗体、ＮＧＦ調節薬、IgE産生抑制剤、ヒスタミンH2阻害剤、膀胱粘膜保護剤、ＮＯＳ活性調節剤、膀胱筋弛緩薬、ＧＡＢＡ再取り込み阻害薬、ＧＡＢＡ受容体調節薬、GABA aminot ransferase inhibitor 等が挙げられる。

[0086] また、組み合わせて使用される薬剤を以下の通り具体的に例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではない。また、具体的な化合物においてはそのフリー体、およびその他の薬理学的に許容される塩を含む。

[0087] 「αアドレナリン作用薬」としては、ドキサゾシン、タムスロシン、シロドシン、クロニジン、グアンファシン、デクスメデトミジン、モダフィニル、チザニジン、moxonidine等を挙げることができる。

[0088] 「ムスカリン受容体拮抗薬」としては、ォキシプチニン、トルテロジン、プロピベリン、ダリフエナシン、ソリフエナシン、テミベリン、ィプラトロピウム臭化物、トロスピウム、プロパンテリン、テミベリン、イミダフェナシン、フエソテロジン等を挙げることができる。

[0089] 「ＥＰ１拮抗薬」としては、ＧＳＫ―２６９９８４Ａ、ＯＮ０―８５３９等を挙げることができる。

[0090] 「β３アドレナリン作動薬」としては、ミラベグロン、ソラベダロン、ＴＲＫ-３８０等を挙げることができる。

[0091] 膀胱粘膜保護剤」としては、ポリ硫酸ペントサン、ヒアルロン酸、硫酸コンドロイチン等を挙げることができる。

[0092] 本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩と上記薬剤の１種類またはそれ以上とを組み合わせて投与する場合、本発明は、以下の１）～５）：

１）配合剤による同時投与、

２）別個の製剤として、同一投与経路による同時投与、

３）別個の製剤として、異なる投与経路による同時投与、

４）別個の製剤として、同一投与経路による異なる時間での投与、および

５）別個の製剤として、異なる投与経路による異なる時間での投与

の何れの投与方法も含まれる。また、４）または５）のような別個の製剤として異なる時間に投与する場合、本発明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩と、組み合わせて投与される上記の薬剤との投与順序については特に制限されない。

[0093] また、本発明の化合物、またはその薬理学的に許容される塩は、１種類またはそれ以上の上記薬剤と適宜組み合わせて投与することにより、上記疾患の予防または治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。あるいは、同様に、単独に投与する場合と比較してその使用量を減少させたり、併用するTRPM8阻害薬以外の薬剤の副作用を減少させたり、または併用するTRPM8阻害薬以外の薬剤の副作用を回避もしくは軽減させることができる。

[0094] 本発明の医薬組成物は、全身的または局所的に、経口または非経口（経鼻、経肺、静脈内、直腸内、皮下、筋肉内、経皮等）により、投与することができる。

[0095] 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である本発

明の化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定される。例えば、経口投与の場合、成人（体重６０ｋｇとする）１日当たり概ね６～３０００ｍｇの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。経口剤としての１日当たりの投与量は、１０～１０００ｍｇが好ましく、６０～６００ｍｇがより好ましい。非経口投与の場合、成人１日当たり概ね０．６～３００ｍｇの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。非経口剤としての１日当たりの投与量は、１～１００ｍｇが好ましく、６～６０ｍｇがより好ましい。また、本発明のTRPM8阻害薬の有効成分である化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、TRPM8阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

[0096] 以下、本発明を実施例、参考例及び試験例にて更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0097] 各参考例、各実施例、各表中で用いている記号のうち、Ｒｅｆ．Ｅｘ．は参考例番号、Ｅｘ．Ｎｏ．は実施例番号、Ｓｔｒｃ．は化学構造式、^{1}Ｈ＿ＮＭＲは水素核核磁気共鳴スペクトルを意味し、ＣＤＣｌ$_{3}$はクロロホルム―ｄ、ＤＭＳＯ＿ｄ$_{6}$はジメチルスルホキシド＿ｄ$_{6}$、ＣＤ$_{3}$ＯＤはメタノール－ｄ$_{4}$を意味する。また、ＥＳＩ―ＭＳはエレクトロスプレーイオン化質量分析を意味する。ＲＴは高速液体カラムクロマトグラフィーの保持時間を意味する。低極性生成物とは、２種類のジァステレオマー混合物を順相カラムクロマトグラフィーを用いて分離精製した場合、先に溶出する化合物をいい、高極性生成物とは、後に溶出する化合物を意味する。実施例番号末尾において、ＬＰは低極性生成物、ＨＰは高極性生成物、Ｍは光学異性体の混合物を示す。［ａ］$_{D}$は比旋光度を示す。

[0098] 各参考例において、マイクロ波の照射はＢｉｏｔａｇｅ社Ｉｎｉｔｉａｔｏｒを用いた。

[0099] 各実施例において、高速液体カラムクロマトグラフィーおよび質量分析は下記の条件で行った。

装置 :6520 Accu rate-Mass Q-TOF instrument (Agilent)

カラム :Inertsil ODS-4 (GL-science) 2.1 x 50mm 3 μm

流速 :0.75mL/min.

グラジェント:

[表1]

時間 (分)	0.1% HCO_2H/H_2O	0.1% HCO_2H/MeCN
0	80	20
5	10	90
6	10	90

実施例

[0100] 参考例1-1

6—シクロプロピルインダン—1—オン

[0101] 6_プロモインダン—1_オン (0.60g)、シクロプロピルボロン酸—水和物 (0.47g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.081g) およびリン酸三カリウム (2.11g) のトルエン (10mL)、蒸留水 (0.5mL) 懸濁液に酢酸パラジウム (II) (0.064g) を加え、その混合物をマイクロ波照射下150℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル/n—ヘキサン=0/100-20/80) で精製し、標題化合物 (0.462g) を得た。

[0102] ^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.68-0.75 (2H, m), 0.95-1.05 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.40-7.43 (1H, m).

[0103] 参考例1-2

6—シクロプロピル—4_フルオロインダン—1_オン

対応する原料を用い、参考例１－１と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表２に示した。

[01 04] !H-NMRCCDCl$_3$) δ：0.69-0. 76 (2H, m), 0.99-1 .07 (2H, m), 1.90-1 .98 (1H, m), 2.67-2. 75 (2H, m), 3.05-3. 13 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=1 .3, 9.9Hz), 7.24 (1H, d, J=1 .3Hz) .

[01 05] 参考例２

４＿フルオロー６-ビニルインダンー１＿オン

[01 06] ６＿プロモ＿４＿フルォロインダン＿１＿オン (0．３６ｇ）、テトラキス（トリフエニルホスフィン）パラジウム (0）（０．１８２ｇ）、トリブチルビニルすず (６００μＬ）およびトルエン (６ｍＬ）の混合物を加熱還流下、終夜撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、０．５ｍｏｌ／Ｌフッ化カリゥム水溶液および酢酸エチルを加え、室温にて０．５時間撹拌した。不溶物をセライトろ過で除去した。ろ液の有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ＿ヘキサン＝０/ １００-１５/８５）で精製し、標題化合物 (０．２３５ｇ）を得た。構造式を表２に示した。

[01 07] !H-NMRCCDCl$_3$) δ：2.72-2. 77 (2H, m), 3.11-3. 17 (2H, m), 5.37 (1H, d, J=10.8Hz), 5.81 (1H, d, J=17.5Hz), 6.72 (1H, dd, J=10.8, 17.5Hz), 7.33 (1H, dd, J=1 .2, 9.8Hz), 7.56-7. 59 (1H, m) .

[01 08] 参考例３ — １

（Ｒ）＿６＿クロロ—４＿フルォロインダン—１—イルアミン塩酸塩

[01 09] ６＿クロロー４＿フルォロインダン＿１＿オン (０．４３ｇ）のトルエン（５ｍＬ）溶液に、 (Ｒ）＿ｔｅｒｔ＿ブチルスルフィンアミド (０．２９ｇ）およびオルトチタン酸テトラエチル (０．７９ｇ）を加え、その混合物をアルゴン雰囲気下にて６０℃で２３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、得られた２層の混合物を激しく攪拌した。不

溶物をセライト濾過で除き、有機層を分取後、水層をトルエンで抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ—ヘキサン= １４/ ８６- ３５/ ６５）で精製し、 (Ｒ) - Ｎ- （６—クロロ—４—フルォロインダン—１—イリデン）－ｔｅｒｔ—プチルスルフィンアミド (０．１８ｇ）を得た。 (Ｒ) _ Ｎ_ （６—クロロ—４_フルォロインダン—１—イリデン）_ｔｅｒｔ—プチルスルフィンアミド (０．３２ｇ）のテトラヒドロフラン (５．４ｍＬ）溶液に、水 (０．１１ｍＬ）および水素化ホウ素ナトリウム (０．１３ｇ）を０℃で加え、同温度で１５分間、室温で４５分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンと水を加え分液し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ—ヘキサン= １９/ ８１—４０/ ６０）で精製し、 (Ｒ) - Ｎ- [（Ｒ）_６_クロロ—４_フルォロインダン_１_ィル] _ｔｅｒｔ—プチルスルフインアミド (０．２６ｇ）を得た。 (Ｒ) - Ｎ- [（Ｒ）—６—クロロ—４—フルォロインダン—１_ィル] _ｔｅｒｔ—プチルスルフィンアミド (０．３９ｇ）のメタノール (３．４ｍＬ）溶液に４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素１，４_ジォキサン溶液 (１．０ｍＬ）を室温で加え、同温度で１時間攪拌した。ジィソプロピルェーテル (約２０ｍＬ）を反応混合物に滴下し、析出した塩を濾取して標題化合物 (０．２６ｇ）を得た。構造式を表２に示した。

[01 10] !H-NMRCDMSO-dg) δ： 1. 98-2. 11 (1H, m), 2. 44-2. 59 (1H, m), 2. 83-2. 93 (1H, m), 3. 00-3. 11 (1H, m), 4. 74-4. 81 (1H, m), 7. 44 (1H, dd, J=1. 6, 9. 0Hz), 7. 51-7. 55 (1H, m), 8. 25-8. 55 (3H, m).

[01 11] 参考例３_２〜３_６

対応する原料を用い、参考例３—１と同様の方法で参考例３—２〜３_６を合成した。なお、参考例３_２〜３_６のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表２に示した。

[01 12] 参考例３—２

（Ｒ）＿４＿フルォロインダン＿１＿イルァミン塩酸塩

[01 13] !H-NMRCDMSO-dg) δ： 1.95-2. 15 (1H, m), 2.40-2. 60 (1H, m), 2.80-3. 00 (1H, m), 3.00-3. 15 (1H, m), 4.70-4. 80 (1H, m), 7.10-7. 25 (1H, m), 7.30-7.55 (2H, m), 8.20-8. 70 (2H, m).

[01 14] 参考例３—３

（Ｒ）＿５＿フルォロインダン＿１＿イルァミン塩酸塩

[01 15] !H-NMRCDMSO-dg) δ： 1.95-2. 10 (1H, m), 2.40-2. 60 (1H, m), 2.80-2. 95 (1H, m), 3.00-3. 15 (1H, m), 4.60-4. 75 (1H, m), 7.05-7. 25 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 8.20-8. 65 (2H, m).

[01 16] 参考例３—４

（Ｒ）＿４，６—ジフルォロインダン＿１＿イルァミン塩酸塩

[01 17] !H-NMRCDMSO-dg) δ： 1.95-2. 15 (1H, m), 2.40-2. 60 (1H, m), 2.80-2. 95 (1H, m), 2.95-3. 10 (1H, m), 4.76 (1H, dd, J=7. 0Hz), 7.20-7. 40 (2H, m), 8.15-8. 60 (2H, m).

[01 18] 参考例３—５

（Ｒ）＿３，３—ジメチルインダン＿１＿イルァミン塩酸塩

[01 19] !H-NMRCDMSO-dg) δ： 1.17 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.83 (1H, dd, J=8. 5, 13.3Hz), 2.38 (1H, dd, J=7. 5, 13.3Hz), 4.75-4. 81 (1H, m), 7.27-7. 40 (3H, m), 7.54-7. 61 (1H, m), 8.47 (3H, br s).

[01 20] 参考例３—６

（Ｒ）＿６—シクロプロピルインダン—１—イルアミン塩酸塩

[01 21] !H-NMRCDMSO-dg) δ： 0.55-0. 72 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 1.86-2. 03 (2H, m), 2.37-2. 52 (1H, m), 2.74-2. 87 (1H, m), 2.92-3. 05 (1H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.19 (1H, d, J=8. 0Hz), 7.29 (1H, s), 8.33 (3H, br s).

[01 22] 参考例４－１

（Ｒ）- Ｎ- [（Ｒ）＿６＿シクロプロピル－４＿フルォロインダン－１—イル]－ｔｅｒｔ—ブチルスルフィンアミド

[01 23] 6—シクロプロピル－4_フルォロインダン_1_オン (0．083g) および(R)_tert—プチルスルフィンアミド (0．053g) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液にオルトチタン酸テトラエチル (180μL) を室温で加え、その混合物を加熱還流下1日間撹拌した。反応混合物をo℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0．017g) を加えた。その混合物を氷冷下0．5時間撹拌した後、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に水およびメタノールを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／n—ヘキサン= 2／8_1／1) で精製し、標題化合物 (0．032g) を得た。構造式を表2に示した。

[0124] ^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.61-0.73 (2H, m), 0.91-1.00 (2H, m), 1.23 (9H, s), 1.84-1.94 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.40-2.54 (1H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=6.0Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=10.4Hz), 7.10 (1H, s).

[0125] 参考例4－2

(R)-N-[(R)_4_フルォロ－6_ビニルインダン_1_イル]_tert—プチルスルフインアミド

対応する原料を用い、参考例4－1と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表2に示した。

[0126] ^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.24 (9H, s), 1.98-2.09 (1H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.75-2.87 (1H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 3.42 (1H, d, J=6.2Hz), 4.85-4.95 (1H, m), 5.26 (1H, d, J=10.9Hz), 5.74 (1H, d, J=17.6Hz), 6.68 (1H, dd, J=10.9, 17.6Hz), 7.00 (1H, d, J=10.0Hz), 7.40 (1H, s).

[0127] 参考例5

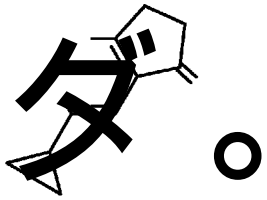
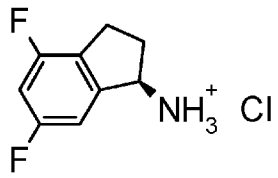
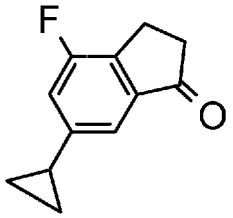
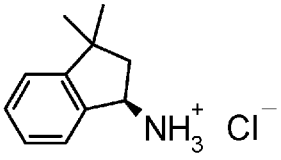
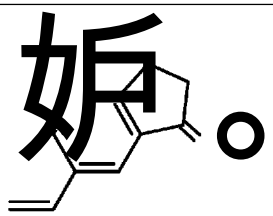
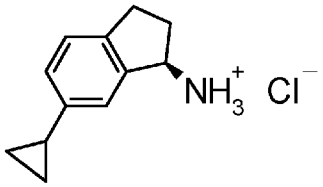
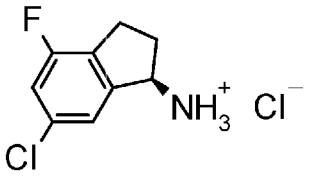
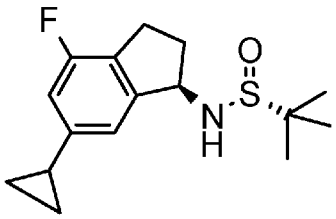
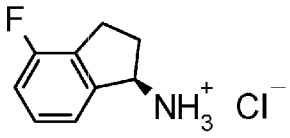
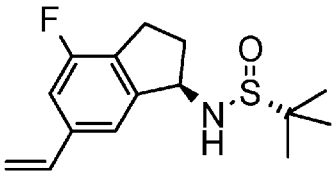
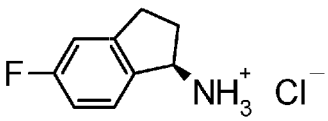
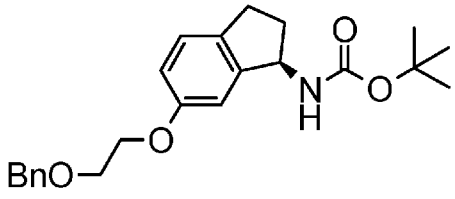
[(R)_6_(2_ベンジルォキシエトキシ)インダン－1—イル]カルバミン酸tert—プチルエステル

[01 28] N_[(R)_6—ヒドロキシインダン－1—イル]カルバミン酸ｔｅｒｔ-ブチルエステル (0．１４８ｇ)、炭酸セシウム (0．３８６ｇ)およびヨウ化ナトリウム (0．０１８ｇ)のＮ，Ｎ—ジメチルホルムアミド (2ｍＬ)混合液に(2_プロモエトキシメチル)ベンゼン (１１７μＬ)を室温で加え、その混合物を７０℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後，水を加え、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ—ヘキサン = 1/ 9—9/ 1)で精製し、標題化合物 (0．２０ｇ)を得た。構造式を表2に示した。

[0129] ^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.49 (9H, brs), 1.71-1.85 (1H, m), 2.50-2.64 (1H, m), 2.69-2.95 (2H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 4.58-4.77 (3H, m), 5.06-5.21 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.88 (1H, d, J=1.9Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.24-7.42 (5H, m).

[0130]

[表2]

Ref. Ex.	Strc.	Ref. Ex	Strc.
1-1		3-4	
1-2		3-5	
2		3-6	
3-1		4-1	
3-2		4-2	
3-3		5	

[01 31] 実施例 1 - 1

N - [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 4 , 6 —ジフルォロインダン_ 1 _ィル] ニコチンアミド

[01 32] （R）_ 4 , 6 —ジフルォロインダン_ 1 _イルァミン (0 . 1 g）のメタノール (1 mL）溶液にベンズアルデヒド (0 . 0 6 3 g）を加え、6 0 ℃にて 1 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ニコチン酸 (0 . 0 7 3 g）および 4 _ フエニルシクロヘキセン一 1 —ィルイソシァニド (0 . 1 0 8 g）を加え、6 0 ℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (3 mL）、水 (1 2 μL）および 4 mol／L 塩化水素 1 , 4 _ ジォキサン溶液 (4 4 0 μL）を加え、室温にて 1 . 5 時間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :メタノール/ 酢酸エチル／n —ヘキサン= 0 / 7 0 / 3 0 - 0 / 1 0 0 / 0 - 2 0 / 8 0 / 0）で精製し、標題化合物 (0 . 0 7 6 g）を得た。構造式を表 3 に示した。

[01 33] RT(min.) :2.727

MS(ESI, m/z) : 406. 1371 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.69-1 .90 (1H, m), 1.93-2. 15 (1H, m), 2.42-2. 90 (2H , $_m$), 4.54-4. 88 (1H, br), 5.28-5. 70 (3H, m), 6.65-6. 79 (1H, m), 7.34-7.66 (7H, m), 7.77-7. 97 (1H, m), 8.64-8. 73 (1H, m), 8.82 (1H, br s).

[01 34] 実施例 1 — 2 〜 1 - 6

対応する原料を用い、実施例 1 _ 1 と同様の方法で実施例 1 _ 2 〜 1 _ 6 を合成した。実施例 1 _ 2 〜 1 _ 6 のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表 3 に示した。

[01 35] 実施例 1 - 2

N - [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 _ シァノ

ィンダン－１―ィル］ニコチンアミド

RT(min.) :2.356

MS(ESI, m/z) :395. 1513 (M-H)-

iH-NMR (CDC L_3) 8： 1.74-2. 19 (2H, m), 2.57-2. 90 (2H, m), 4.56-5. 78 (4H, m), 7.21-7. 61 (8H, m), 7.81-7. 92 (1H, m), 8.19-8. 37 (1H, m), 8.64-8.75 (1H, m), 8.81 (1H, br s).

[0136] 実施例１-３

２―アミノ－Ｎ_［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_４，６―ジフルォロインダン_１_ィル］ニコチンアミド

RT(min.) :2.161

MS(ESI, m/z) :421.1480 (M-H)-

,H-NMR (CDC l_3) δ： 1.61-1.82 (1H, m), 1.92-2. 18 (1H, m), 2.43-2. 80 (2H, m), 4.50-4. 80 (1H, br), 5.23-5. 62 (5H, m), 6.62-6. 78 (2H, m), 7.35-7.55 (7H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.9, 5.0Hz).

[0137] 実施例１―４

２―アミノ_Ｎ―［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_シァノインダン_１_ィル］ニコチンアミド

RT(min.) :1.813

MS(ESI, m/z) :410.1621 (M-H)-

'H-匿 (CDC L_3) 8： 1.63-1.86 (1H, m), 1.93-2. 20 (1H, m), 2.58-2. 90 (2H, m), 4.46

-4. 77 (1H, br), 5.08-5. 81 (5H, m), 6.65-6. 75 (1H, m), 7.35-7. 62 (8H, m), 8.14 (1H, dd, J= 1.5, 5.1Hz), 8.21 (1H, br s).

[0138] 実施例１-５

Ｎ- ［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_トリフルォロメチルインダン－１_ィル］ニコチンアミド

RT(min.) :2.964

MS(ESI, m/z) :438. 1435 (M-H)-

!H-NMR (CDCl_3) δ： 1.76-1 .94 (1H, m), 2.05-2. 20 (1H, m), 2.58-2. 90 (2H , m), 4.55-4. 97 (1H, br), 5.20-5. 81 (3H, m), 7.20-7. 63 (8H, m), 7.78-7.97(1 H, m), 8.26 (1H, br s), 8.62-8. 73 (1H, m), 8.82 (1H, br s).

[01 39] 実施例 1 - 6

N - [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 —メトキシィンダン一 1 —ィル] ニコチンアミド

RT(min.) :2.432

MS(ESI, m/z) :400. 1663 (M-H)-

'H-NMR (CDCl_3) δ： 1.67-1 .82 (1H, m), 1.97-2. 09 (1H, m), 2.47-2. 75 (2H , m), 3.89 (3H, s), 4.66-4. 82 (1H, br), 5.28-5. 67 (3H, m), 6.81-6. 88 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8. 4Hz), 7.34-7. 54 (6H, m), 7.60-7. 65 (1H, m), 7.90-7. 96 (1H, m), 8.69 (1H, dd, J=1 .6, 5.0Hz), 8.86-8. 89 (1H, m).

[0140] 実施例 2 — 1

N - [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 5 _ クロロィンダン— 1 —ィル] ベンズアミド

N - [（S）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 5 _ クロロィンダン— 1 —ィル] ベンズアミド

[0141] （R）_ 5 _ クロロインダン_ 1 _ ィルァミン塩酸塩 (0. 05 g) のメタノール (1 mL) 溶液にトリエチルァミン (35 μL) およびベンズアルデヒド (0. 026 g) を加え、50℃にて1. 5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、安息香酸 (0. 03 g) および4 _ フエニルシクロヘキセン一 1 —ィルイソシアニド (0. 045 g) を加え、50℃にて3日間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (2 mL)、水 (5 μL) および4 mol/ L 塩化水素 1 ,4 _ ジォキサン溶液 (185 斗L) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸ェチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ—ヘキサン= ５５/４５-７５/２５-１００/０）で精製し、Ｎ_ [（Ｒ）—カルバモイルフェニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_５_クロロインダン_１_イル] ベンズアミド (実施例２_１ＬＰ，０．０４０ｇ）を低極性生成物として、Ｎ_ [（Ｓ）—カルバモイルフエニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_５_クロロインダン_１_イル] ベンズアミド (実施例２—１ＨＰ，０．０２３ｇ）を高極性生成物として得た。構造式を表４に示した。

[0142] 実施例２_１ＬＰ

Ｎ- [（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_５_クロロインダン—１—イル] ベンズアミド

RT(min.) :3.627

MS(ESI, m/z) :403. 1217 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.64-1.88 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.46-2.84 (2H, m), 4.63 (1H, br s), 5.20-5.90 (3H, m), 7.15 (1H, br s), 7.25-7.65 (11H, m), 7.91 (1H, d, J=8.0Hz).

[0143] 実施例２—１ＨＰ

Ｎ- [（Ｓ）—カルバモイルフエニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_５_クロロインダン—１—イル] ベンズアミド

RT(min.) :3.534

MS(ESI, m/z) :403. 1219 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.34-2.53 (1H, m), 2.58-2.86 (2H, m), 2.98-3.15 (1H, m), 4.35-4.53 (1H, m), 5.31-6.05 (3H, m), 6.51-6.70 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.16 (1H, br s), 7.27-7.63 (10H, m).

[0144] 実施例２—２～２—２６０

対応する原料を用い、実施例２_１と同様の方法で実施例２_２～２_２６０を合成した。なお、実施例２_２～２_２６０のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表４～２８に示した。

[0145] 実施例２_２ＬＰ

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):3.583

MS(ESI, m/z):403.1219 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.70-1.86 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.48-2.78 (2H, m), 4.66 (1H, s), 5.23-5.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=7.8Hz), 7.17-7.65 (11H, m), 7.97 (1H, s).

[0146] 実施例2_2HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):3.447

MS(ESI, m/z):403.1213 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 2.35-2.56 (1H, m), 2.59-2.83 (2H, m), 2.95-3.13 (1H, m), 4.40 (1H, br s), 5.31-5.92 (3H, m), 6.49-6.64 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.27-7.63 (10H, m).

[0147] 実施例2_3LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_4—トリフルォロメチルインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):3.760

MS(ESI, m/z):437.1482 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.65-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.60-2.85 (1H, m), 2.85-3.05 (1H, m), 4.63 (1H, br s), 5.20-5.85 (3H, m), 7.30-7.65 (12H, m), 8.15-8.30

(1H, m).

[0148] 実施例2_3HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_4—トリフルォロメチルインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):3.641

MS(ESI, m/z) :437. 1483 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ : 2.40-2. 60 (1H, m), 2.60-2. 80 (1H, m), 2.80-3. 00 (1H, m), 3.15-3. 35 (1H, m), 4.30-4. 55 (1H, m), 5.25-5. 90 (3H, m), 6.75-6.95 (2H, m), 7.20 -7. 35 (4H, m), 7.35-7. 50 (5H, m), 7.50-7. 65 (2H, m).

[0149] 実施例2_4LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6—メトキシィンダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :3.332

MS(ESI, m/z) :399. 1711 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 : 1.65-1 .82 (1H, m), 1.96-2. 11 (1H, m), 2.46-2. 75 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.69 (1H, br s), 5.20-5. 90 (3H, m), 6.78-6. 87 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8. 3Hz), 7.24-7. 67 (11H, m).

[0150] 実施例2_5LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6—シクロプロピルインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :3.803

MS(ESI, m/z) :409. 1919 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 : 0.74-1 .06 (4H, m), 1.63-1 .82 (1H, m), 1.91-2. 11 (2H, m), 2.44-2. 76 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.19-5. 98 (3H, m), 6.97-7. 09 (2H, m), 7.29-7. 68 (11H, m).

[0151] 実施例2_5HP

N- [(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6—シクロプロピルインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :3.653

MS(ESI, m/z) :409. 1913 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 : -0. 03-0. 09 (1H, m), 0.26-0. 36 (1H, m), 0.61-0. 79 (2H, m), 1.46-1 .59 (1H, m), 2.29-2. 47 (1H, m), 2.56-2. 78 (2H, m), 2.93-

3.08 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 5.25-5. 95 (3H, m), 6.35 (1H, br s), 6. 89 (1H, dd, J=1 .3, 8.0Hz), 7.02-7. 08 (1H, m), 7.27-7. 66 (10H, m).

[01 52] 実施例2_6LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン一1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :3.720

MS(ESI, m/z) :421 .1130 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.65-1 .90 (1H, m), 1.90-2. 20 (1H, m), 2.40-2. 65 (1H , m), 2.65-2. 90 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 5.20-5. 85 (3H, m), 6.75-7. 0 5 (1H, m), 7.25-7. 90 (11H, m).

[01 53] 実施例2_6HP

N- [(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン一1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :3.595

MS(ESI, m/z) :421 .1129 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 2.35-2. 60 (1H, m), 2.60-2. 90 (2H, m), 2.95-3. 25 (1H , m), 4.30-4. 50 (1H, m), 5.20-5. 90 (3H, m), 6.25-6. 45 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8. 3Hz), 7.25-7. 60 (10H, m).

[01 54] 実施例2_7LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_クロロィンダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :3.627

MS(ESI, m/z) :403. 1217 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 1.65-1 .87 (1H, m), 1.99-2. 16 (1H, m), 2.47-2. 64 (1H , m), 2.74-2. 92 (1H, m), 4.65 (1H, br s), 5.19-5. 98 (3H, m), 7.23-7. 6 2 (12H, m), 7.83-7. 95

(1H, m).

[01 55] 実施例2_7HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）_4_クロロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.526

MS(ESI, m/z) :403. 1216 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：2.34-3. 23 (4H, m), 4.47 (1H, br s), 5.31-5. 93 (3H, m), 6.52-6. 68 (1H, m), 6.74-6. 80 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=7. 9Hz), 7.23-7. 63 (10H, m).

[0156] 実施例2_8LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）_4_クロロ-6_フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.779

MS(ESI, m/z) :421.1115 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.65-1.90 (1H, m), 1.90-2. 15 (1H, m), 2.40-2. 65 (1H, m), 2.65-2. 85 (1H, m), 4.50-4. 80 (1H, m), 5.20-5. 85 (3H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.25-7. 80 (11H, m).

[0157] 実施例2—8HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）_4_クロロ-6_フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.609

MS(ESI, m/z) :421.1121 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：2.40-2. 60 (1H, m), 2.60-2. 85 (2H, m), 2.95-3. 20 (1H, m), 4.35-4. 55 (1H, m), 5.30-5. 90 (3H, m), 6.10-6. 35 (1H, m), 6.75-6.95 (1H, m), 7.25-7. 60 (10H, m).

[0158] 実施例2_9LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（S）-2, 3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.882

MS(ESI, m/z) :371.1406 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：4.12 (1H, dd, J=5.3, 10.2Hz), 4.26 (1H, br s), 4.66 (1H, br s), 5.28-5.88 (3H, m), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.93-7.04 (1H, m), 7.19-7.73 (12H, m).

[0159] 実施例2_9HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)-2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ベンズアミド

RT(min.):2.900

MS(ESI, m/z):371.1402 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：4.48-4.61 (2H, m), 5.13-5.22 (1H, m), 5.43-5.70 (3H, m), 6.51 (1H, t, J=7.5Hz), 6.68 (1H, br s), 6.80 (1H, d, J=8.2Hz), 7.07-7.54 (11H, m).

[0160] 実施例2_10しP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_5_クロロ_6—メトキシインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):3.671

MS(ESI, m/z):433.1329 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.60-1.80 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.55-4.70 (1H, m), 5.20-5.75 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.30-7.65 (10H, m), 7.75 (1H, br s).

[0161] 実施例2—11LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6—ジフルオロメトキシインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):3.562

MS(ESI, m/z):435.1535 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.75-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.50-2.85 (2H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 5.25-5.65 (2H, m), 5.80-6.10 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J=74.6, 74.6Hz), 6.95-7.20 (2H, m), 7.30-7.65 (10H, m), 7.65-7.75 (1H, m).

[0162] 実施例2_11HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N—[(R)_6—ジフルオロメトキシィンダンー1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.351

MS(ESI, m/z):435.1527(M-H)-

'H-匿(CDCl3)δ:2.40-2.60(1H, m), 2.65-2.85(2H, m), 3.00-3.15(1H, m), 4.35-4.50(1H, m), 5.30-5.90(4H, m), 6.30-6.45(1H, m), 6.87(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.65(10H, m).

[0163] 実施例2_12しP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-5, 6—ジフルォロインダンー1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.469

MS(ESI, m/z):405.1423(M-H)-

'H-匿(CDCl3)8:1.68-1.86(1H, m), 1.99-2.19(1H, m), 2.46-2.79(2H, m), 4.55-4.77(1H, br), 5.21-5.94(3H, m), 6.83-7.01(1H, m), 7.32-7.62(10H, m) 7.71-7.88(1H, m).

[0164] 実施例2—12HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N—[(R)-5, 6—ジフルォロインダンー1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.330

MS(ESI, m/z):405.1424(M-H)-

'H-匿(CDCl3)δ:2.36-2.56(1H, m), 2.62-2.81(2H, m), 2.94-3.15(1H, m), 4.35-4.47(1H, br), 5.32-5.87(3H, m), 6.29-6.48(1H, m), 6.88-7.00(1H, m), 7.27-7.40(5H, m) 7.41-7.60(5H, m).

[0165] 実施例2—13LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N—[(R)—6—シアノィンダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.144

MS(ESI, m/z) :394. 1567 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1. 16-2. 24 (2H, m), 2. 56-3. 22 (2H, m), 4. 48-5. 95 (4H , m), 7. 12-7. 64 (12H, m), 8. 15-8. 34 (1H, m).

[01 66] 実施例2_14LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4—ジフルォロメトキシィンダン一1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3. 470

MS(ESI, m/z) :435. 1531 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1. 65-1 .85 (1H, m), 2. 00-2. 15 (1H, m), 2. 45-2. 65 (1H , m), 2. 75-2. 90 (1H, m), 4. 66 (1H, br s), 5. 20-6. 00 (3H, m), 6. 49 (1H , dd, J=74. 0, 74. 0Hz), 6. 95-7. 10 (1H, m), 7. 30-7. 65 (11H, m), 7. 80-7. 90 (1H, m).

[01 67] 実施例2—14HP

N- [(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4—ジフルォロメトキシィンダン一1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3. 382

MS(ESI, m/z) :435. 1533 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8: 2. 35-2. 55 (1H, m), 2. 60-2. 85 (2H, m), 3. 05-3. 25 (1H , m), 4. 40-4. 55 (1H, m), 5. 30-6. 00 (3H, m), 6. 49 (1H, dd, J=73. 9, 73. 9Hz), 6. 55-6. 65 (1H, m), 6. 75-6. 95 (2H, m), 7. 20-7. 65 (10H, m).

[01 68] 実施例2_15LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)_5_クロロ-2, 3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ベンズアミド

RT(min.) :3. 292

MS(ESI, m/z) :405. 1019 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 3. 61-5. 90 (6H, m), 6. 65 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 05-7. 19 (1H, m), 7. 36-7. 80 (11H, m).

[01 69] 実施例2_15HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（S）_5_クロロ-2，3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.215

MS(ESI, m/z) :405. 1016 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：4.45-4. 65 (2H, m), 5.07-5. 21 (1H, m), 5.42-5. 72 (3H, m), 6.51 (1H, br s), 6.65-6. 74 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8. 2Hz), 7.13-7. 53 (10H, m).

[0170] 実施例2_16LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_エチルインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.752

MS(ESI, m/z) :397. 1924 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.29 (3H, t, J= 7.6Hz), 1.66-1 .87 (1H, m), 1.97-2. 13 (1H, m), 2.49-2. 80 (4H, m), 4.67 (1H, br s), 5.20-6. 05 (3H, m), 7.05-7. 15 (2H, m), 7.30-7. 53 (8H, m), 7.57-7. 65 (2H, m), 7.77 (1H, br s).

[0171] 実施例2—17LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_メチルインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.516

MS(ESI, m/z) :383. 1769 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.65-1 .82 (1H, m), 1.98-2. 11 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2. 78 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 5.38-5. 98 (3H, m), 7.02-7. 12 (2H, m), 7.30-7. 53 (8H, m), 7.58-7. 66 (2H, m), 7.74 (1H, br s).

[0172] 実施例2_18LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_4_メチルインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.493

MS(ESI, m/z) :383. 1766 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1. 66-1 . 83 (1H, m), 2. 00-2. 13 (1H, m), 2. 20 (3H, s), 2. 41-2. 77 (2H, m), 4. 70 (1H, br s), 5. 21-6. 01 (3H, m), 7. 09 (1H, d, J= 7. 2Hz), 7. 22-7. 29 (1H, m), 7. 31-7. 64 (10H, m), 7. 77 (1H, d, J= 7. 2 Hz) .

[01 73] 実施例2_19LP

N- [(R)_6_プロモインダン一1_ィル]_N_ [(R)—カルバモィルフエニルメチル] ベンズアミド

RT(min.) :3. 654

MS(ESI, m/z) :447. 071 6 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1. 68-1 . 86 (1H, m), 1. 97-2. 14 (1H, m), 2. 46-2. 77 (2H , m), 4. 66 (1H, br s), 5. 25-5. 94 (3H, m), 6. 98-7. 07 (1H, m), 7. 30-7. 6 3 (11H, m), 8. 11 (1H, br s).

[01 74] 実施例2_20LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)_6—トリフルォロメチルインダン一1—ィル] ベンズアミド

RT(min.) :3. 737

MS(ESI, m/z) :437. 1487 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1. 77-1 . 94 (1H, m), 2. 06-2. 26 (1H, m), 2. 59-2. 92 (2H , m), 4. 56-4. 74 (1H, m), 5. 22-6. 03 (3H, m), 7. 17-7. 65 (12H, m), 8. 23 (1H, br s).

[01 75] 実施例2_21LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)_6—トリフルォロメトキシィンダン一1—ィル] ベンズアミド

RT(min.) :3. 822

MS(ESI, m/z) :453. 1434 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1. 75-1 . 95 (1H, m), 2. 00-2. 20 (1H, m), 2. 50-2. 85 (2H , m), 4. 55-4. 80 (1H, m), 5. 20-6. 00 (3H, m), 7. 05-7. 20 (2H, m), 7. 30-7

.65 (10H, m), 7.85 (1H, br s).

[01 76] 実施例2_22LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルォロインダン_1_イル]_2—ニトロベンズアミド

RT(min.) :3.534

MS(ESI, m/z) :450. 1273 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.65-1.85 (1H, m), 2.05-2. 20 (1H, m), 2.35-2. 50 (1H, m), 2.65-2. 80 (1H, m), 4.63 (1H, s), 5.05-5. 20 (1H, m), 5.35-5. 50 (2H, m), 6.65-6. 80 (1H, m), 7.35-7. 85 (9H, m), 8.25 (1H, d, J=8. 2Hz).

[01 77] 実施例2_23LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.937

MS(ESI, m/z) :422. 1074 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2. 20 (1H, m), 2.40-2. 65 (1H, m), 2.65-2. 90 (1H, m), 4.55-4. 90 (1H, m), 5.25-5. 75 (3H, m), 6.90-7.10 (1H, m), 7.30-7. 55 (6H, m), 7.70-7. 95 (2H, m), 8.65-8. 75 (1H, m), 8.82 (1H, br s).

[01 78] 実施例2_23HP

N- [(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.767

MS(ESI, m/z) :422. 1077 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 2.40-2. 65 (1H, m), 2.65-2. 85 (2H, m), 3.00-3. 20 (1H, m), 4.30-4. 55 (1H, m), 5.30-5. 70 (3H, m), 6.20-6. 40 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8. 3Hz), 7.25-7. 45 (6H, m), 7.80-7. 95 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.6, 4.9Hz), 8.75-8. 85 (1H, br s).

[01 79] 実施例2—24LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（S）_5_クロロ-2，3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.486

MS(ESI, m/z) :406. 0972 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：4.05-4. 20 (2H, m), 5.00-5. 90 (4H, m), 6.40-6. 80 (1H, m), 7.00-7. 95 (9H, m), 8.45-8. 90 (2H, m).

[0180] 実施例2—24 HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（S）_5_クロロ-2，3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.507

MS(ESI, m/z) :406. 0960 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：4.40-5. 80 (5H, m), 6.35-6. 80 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=1.7, 8.6Hz), 7.15-7. 60 (7H, m), 7.65-7. 90 (1H, m), 8.60-8. 75 (2H, m).

[0181] 実施例2_25 LP

2—アミノーN_[（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（S）_5_クロロ_2，3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.824

MS(ESI, m/z) :421.1071 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：4.01 (1H, dd, J=4. 7, 10.1Hz), 5.35-5. 65 (5H, m), 6.65-6. 75 (2H, m), 7.16-7. 23 (1H, m), 7.40-7. 58 (6H, m), 7.70-7. 72 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 5.1Hz).

[0182] 実施例2_26 LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6—ジフルオロメトキシインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.778

MS(ESI, m/z) :436. 1476 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.75-1.90 (1H, m), 2.05-2. 20 (1H, m), 2.55-2. 80 (2H

, m), 4.55-4.85 (1H, m), 5.25-5.90 (3H, m), 6.65 (1H, dd, J=74.1, 74.1Hz), 6.95-7.20 (2H, m), 7.35-7.55 (6H, m), 7.75 (1H, br s), 7.85-7.95 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 8.84 (1H, br s).

[0183] 実施例2—27LP

2—アミノーN—[(R)—カルバモイルフエニルメチル]—N_[(R)_6—ジフルォロメトキシインダンー1—イル]ニコチンアミド

RT(min.):2.243

MS(ESI, m/z):451.1583 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ:1.40-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (1H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 4.50-4.75 (1H, m), 5.30-5.60 (5H, m), 6.58 (1H, dd, J=74.1, 74.1Hz), 6.68 (1H, dd, J=5.0, 7.3Hz), 6.95-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.55 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.12 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

[0184] 実施例2—28LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N—[(S)—5—フルォロ_2,3—ジヒドロベンゾフラン-3_イル]ベンズアミド

RT(min.):3.030

MS(ESI, m/z):389.1307 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ:4.10-5.84 (6H, m), 6.60-6.99 (2H, m), 7.32-7.66 (11H, m).

[0185] 実施例2—28HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)_5_フルォロ_2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ベンズアミド

RT(min.):2.979

MS(ESI, m/z):389.1305 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ:4.50-4.65 (1H, m), 5.11-5.23 (1H, m), 5.40-5.66 (3H, m), 6.25-6.36 (1H, m), 6.66-6.84 (2H, m), 7.17-7.34 (4H, m), 7.43-7.50 (6H, m).

[01 86] 実施例2_29LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)-5,7—ジフルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.239

MS(ESI, m/z):407.1211 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 4.16-5.86 (6H, m), 6.64-6.81 (1H, m), 7.16-7.68 (11H, m).

[01 87] 実施例2—29HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)-5,7—ジフルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.165

MS(ESI, m/z):407.1208 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 4.60-6.20 (6H, m), 6.60-6.68 (1H, m), 7.24-7.50 (11H, m).

[01 88] 実施例2_30LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロ_6—メトキシィンダンー1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.499

MS(ESI, m/z):417.1614 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 1.66-1.81 (1H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.41-2.53 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.67 (1H, br s), 5.30-5.78 (3H, m), 6.54 (1H, d, J=10.5Hz), 7.33-7.52 (9H, m), 7.56-7.61 (2H, m).

[01 89] 実施例2_30HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロ_6—メトキシィンダンー1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.301

MS(ESI, m/z):417.1618 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8: 2.39-2.51 (1H, m), 2.61-2.77 (2H, m), 2.99-3.11 (1H

, m), 3.28 (3H, s), 4.47 (1H, br s), 5.37-5.54 (2H, m), 5.73 (1H, br), 5.95 (1H, br s), 6.40 (1H, dd, J=2.0, 10.4Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 7.42-7.48 (3H, m), 7.53-7.59 (2H, m).

[0190] 実施例2_31LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.):2.732

MS(ESI, m/z):404.1171 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 4.55-4.90 (1H, m), 5.20-5.75 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.30-7.55 (6H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.60-8.75 (1H, m), 8.84 (1H, br s).

[0191] 実施例2_31HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.):2.606

MS(ESI, m/z):404.1170 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 2.40-2.60 (1H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 2.95-3.15 (1H, m), 4.30-4.60 (1H, m), 5.25-5.75 (3H, m), 6.40-6.60 (1H, m), 7.10 (2H, s), 7.25-7.45 (6H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.83 (1H, br s).

[0192] 実施例2_32LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルオロインダン—1—イル] ピリミジン—5_カルボキサミド

RT(min.):2.715

MS(ESI, m/z):407.1326 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8: 1.70-1.91 (1H, m), 1.94-2.14 (1H, m), 2.44-2.90 (2H

, m), 4.45-5. 00 (1H, br), 5.25-5. 77 (3H, m), 6.63-6. 86 (1H, m), 7.25-7.78 (6H, m), 8.77-9. 02 (2H, m), 9.22-9. 36 (1H, m).

[01 93] 実施例2_33LP

2—アミノーN_ [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)-6_クロロインダンー1—イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.166

MS(ESI, m/z) :419.1276 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.45-1.80 (1H, m), 1.90-2. 15 (1H, m), 2.45-2. 75 (2H, m), 4.55-4. 80 (1H, m), 5.25-5. 65 (5H, m), 6.67 (1H, dd, J=5. 1, 7.3Hz), 7.10 (1H, d, J=8. 0Hz), 7.20-7. 30 (1H, m), 7.35-7. 55 (6H, m), 7.87 (1H, br s), 8.12 (1H, dd, J=1.7, 5.0Hz).

[01 94] 実施例2—34LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)_4,6—ジフルオロインダンー1—イル]ピラジン_2_カルボキサミド

RT(min.) :2.944

MS(ESI, m/z) :407. 1323 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d$_6$) 8: 1.20-1.40 (1H, m), 2.00-2. 15 (1H, m), 2.45-2. 65 (1H, m), 2.80-2. 95 (1H, m), 5.05-5. 15 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.85-7. 00 (1H, m), 7.20-7. 55 (9H, m), 8.65-8. 95 (2H, m).

[01 95] 実施例2_35LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)_4_フルオロ_6—メチルインダンー1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.586

MS(ESI, m/z) :401.1671 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) 8: 1.68-1.82 (1H, m), 2.00-2. 12 (1H, m), 2.39-2. 56 (4H, m), 2.71-2. 82 (1H, m), 4.65 (1H, br s), 5.25-5. 85 (3H, m), 6.78 (1H, d, J=9. 6Hz), 7.25-7. 63 (11H, m).

[01 96] 実施例2_35HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_4_フルオロ_6—メチルインダン－1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.544

MS(ESI, m/z) :401.1669 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.93 (3H, s), 2.39-2.76 (3H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 4.39 (1H, br s), 5.35-5.55 (2H, m), 5.67-5.79 (1H, m), 6.19 (1H, br s), 6.62 (1H, d, J=9.9Hz), 7.25-7.33 (4H, m), 7.42-7.47 (3H, m), 7.53-7.61 (2H, m).

[0197] 実施例2_36LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_4,6—ジフルオロインダン_1_イル]_2—メトキシニコチンアミド

RT(min.) :3.204

MS(ESI, m/z) :436.1478 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.69-2.27 (2H, m), 2.44-3.08 (2H, m), 3.93-4.12 (3H, m), 4.49-4.85 (1H, m), 5.15-6.05 (3H, m), 6.51-6.79 (1H, m), 6.88-7.10 (1H, m), 7.30-7.88 (7H, m), 8.17-8.33 (1H, m).

[0198] 実施例2_37LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_フルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.492

MS(ESI, m/z) :388.1465 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.69-1.88 (1H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.46-2.78 (2H, m), 4.61-4.86 (1H, br), 5.28-5.75 (3H, m), 6.89-7.02 (1H, m), 7.05-7.16 (1H, m), 7.33-7.55 (6H, m), 7.66-7.79 (1H, m), 7.83-7.95 (1H, m), 8.69 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 8.80-8.89 (1H, m).

[0199] 実施例2_38LP

2—アミノ－N_[（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_フルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.979

MS(ESI, m/z) :403.1574 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.50-2.11 (2H, m), 2.43-2.75 (2H, m), 4.54-4.79 (1H, br), 5.30-5.62 (5H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.0, 7.4Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.7, 5.0Hz).

[0200] 実施例2-39LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロ_6—メトキシインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.674

MS(ESI, m/z) :418.1569 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.67-1.81 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.72 (1H, br s), 5.32-5.61 (3H, m), 6.56 (1H, d, J=10.5Hz), 7.34-7.53 (7H, m), 7.86-7.95 (1H, m), 8.67-8.72 (1H, m), 8.86 (1H, s).

[0201] 実施例2_39HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロ_6—メトキシインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.479

MS(ESI, m/z) :418.1570 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 2.43-2.55 (1H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 2.98-3.11 (1H, m), 3.26 (3H, s), 4.50 (1H, br), 5.37-5.62 (3H, m), 5.88 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J=2.0, 10.4Hz), 7.30-7.44 (6H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.69-8.73 (1H, m), 8.84 (1H, s).

[0202] 実施例2-40LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロ_6—メチルインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.744

MS(ESI, m/z) :402. 1620 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.69-1 .83 (1H, m), 2.00-2. 10 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.45-2. 57 (1H, m), 2.70-2. 83 (1H, m), 4.72 (1H, br s), 5.33-5. 64 (3H, m), 6.79 (1H, d, J=9. 7Hz), 7.35-7. 60 (7H, m), 7.91 (1H, d, J=7. 8Hz), 8.69 (1H, dd, J=1 .6, 4.9Hz), 8.86 (1H, s).

[0203] 実施例2-40HP

N- [(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロ_6—メチルインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.672

MS(ESI, m/z) :402. 1621 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.92 (3H, s), 2.40-2. 58 (1H, m), 2.65-2. 81 (2H, m), 3.00-3. 15 (1H, m), 4.42 (1H, br), 5.37-5. 64 (3H, m), 6.14 (1H, s), 6 .63 (1H, d, J=9. 8Hz), 7.25-7. 44 (6H, m), 7.86-7. 92 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J=1 .7, 4.9Hz), 8.83 (1H, s).

[0204] 実施例2-41LP

2—アミノーN_[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)_5_フルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.545

MS(ESI, m/z) :405. 1367 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 4.01 (1H, dd, J=4. 6, 10.2Hz), 4.07-4. 85 (1H, m), 5. 35-5. 64 (4H, m), 6.65-6. 78 (2H, m), 6.90-7. 01 (1H, m), 7.39-7. 60 (7H, m), 8.15 (1H, dd, J=1 .7, 5.1Hz).

[0205] 実施例2-42LP

2—アミノーN_[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)-5,7—ジフルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.848

MS(ESI, m/z) :423. 1271 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ : 4.07-4. 80 (2H, m), 5.30-5. 65 (4H, m), 6.67-6. 87 (2H , m), 7.30-7. 60 (7H, m), 8.13-8. 17 (1H, m).

[0206] 実施例2-43LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルォロインダン—1—ィル]ピリジン_2_カルボキサミド

RT(min.) :3.085

MS(ESI, m/z) :406. 1373 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 : 1.66-3. 18 (4H, m), 4.69-6. 24 (4H, m), 6.48-6. 78 (1H , m), 6.97-8. 06 (9H, m), 8.56-8. 64 (1H, m).

[0207] 実施例2-44LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルォロインダン—1—ィル]ピリダジン_4_カルボキサミド

RT(min.) :2.633

MS(ESI, m/z) :407. 1318 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 : 1.68-1 .89 (1H, m), 1.95-2. 13 (1H, m), 2.45-2. 88 (2H , m), 4.48-5. 76 (4H, m), 6.56-6. 84 (1H, m), 7.37-7. 72 (7H, m), 9.21-9 .42 (2H, m).

[0208] 実施例2-45LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルォロインダン_1_ィル]_6—メトキシニコチンアミド

RT(min.) :3.324

MS(ESI, m/z) :436. 1470 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8 : 1.72-1 .93 (1H, m), 1.95-2. 20 (1H, m), 2.47-2. 94 (2H , m), 3.97 (3H, s), 4.50-5. 94 (4H, m), 6.64-6. 77 (1H, br), 6.80 (1H, d, J=8. 7Hz), 7.31-7. 68 (6H, m), 7.74-7. 86 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=1.7 Hz).

[0209] 実施例2-46LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロインダン_1_イル]_2—メトキシニコチンアミド

RT(min.) :3.261

MS(ESI, m/z) :434. 1276 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.65-1.85 (1H, m), 1.85-2.25 (1H, m), 2.45-2.80 (2H, m), 3.95-4.10 (3H, m), 4.55-4.90 (1H, m), 5.10-6.20 (3H, m), 6.90-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.30-8.05 (7H, m), 8.22 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

[0210] 実施例2_47LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_4,6—ジフルオロインダン_1_イル]イソニコチンアミド

RT(min.) :2.620

MS(ESI, m/z) :406. 1370 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.68-1.86 (1H, m), 1.93-2.12 (1H, m), 2.43-2.85 (2H, m), 4.50-5.05 (1H, m), 5.24-5.77 (3H, m), 6.53-6.80 (1H, m), 7.20-7.66 (8H, m), 8.66-8.80 (2H, m).

[0211] 実施例2_48LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_7_クロロ-1,2,3,4—テトラヒドロナフタレン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.804

MS(ESI, m/z) :418. 1329 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.34-1.64 (2H, m), 1.66-1.83 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 4.99-5.10 (1H, m), 5.28-5.69 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.2Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=1.3Hz), 8.70 (1H, dd, J=1.6, 4.9Hz), 8.86 (1H, d, J=1.6Hz).

[0212] 実施例2_48HP

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_7_クロロ

＿１，２，３，４—テトラヒドロナフタレン＿１＿イル］ニコチンアミド

RT(min.) :2.701

MS(ESI, m/z) :418.1324 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.37-1.68 (1H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 2.14-2.35 (2H, m), 2.58-2.83 (2H, m), 4.45 (1H, br s), 4.99-5.09 (1H, m), 5.34-5.72 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.22-7.43 (6H, m), 7.83-7.91 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 8.81-8.85 (1H, m).

[0213] 実施例２＿４９ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿７＿クロロ—１，２，３，４—テトラヒドロナフタレン－１—イル］ベンズアミド

RT(min.) :3.691

MS(ESI, m/z) :417.1379 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.32-1.55 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 4.62 (1H, br s), 5.07-5.18 (1H, m), 5.24-5.99 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.32-7.61 (10H, m), 8.13-8.18 (1H, m).

[0214] 実施例２＿４９ＨＰ

Ｎ-［（Ｓ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿７＿クロロ—１，２，３，４—テトラヒドロナフタレン－１—イル］ベンズアミド

RT(min.) :3.583

MS(ESI, m/z) :417.1376 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.40-1.53 (1H, m), 1.89-2.02 (1H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.70-2.83 (1H, m), 4.42 (1H, br s), 5.07-5.17 (1H, m), 5.31-5.93 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.28-7.32 (5H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m).

[0215] 実施例２＿５０ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルオロインダン－１—イル］チオフエン＿２＿カルボキサミド

RT(min.) :3.682

MS(ESI, m/z) :427.0689 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) S : 1.80-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 4.40-6.30 (4H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=3.8, 5.0Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.52 (1H, dd, J=1.0, 5.0Hz), 7.65-7.85 (1H, m).

[0216] 実施例2_51LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルオロインダン—1—イル]チアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :3.173

MS(ESI, m/z) :428.0639 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 : 1.75-2.30 (2H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 4.50-6.05 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.30-7.55 (5H, m), 7.65-7.90 (1H, m), 8.20 (1H, br s), 8.92 (1H, s).

[0217] 実施例2_52LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_イソプロポキシインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.840

MS(ESI, m/z) :428.1983 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8 : 1.34-1.42 (6H, m), 1.69-1.82 (1H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.44-2.73 (2H, m), 4.60-4.85 (2H, m), 5.29-5.66 (3H, m), 6.77-6.86 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.33-7.62 (7H, m), 7.86-7.97 (1H, m), 8.64-8.72 (1H, m), 8.84-8.92 (1H, m).

[0218] 実施例2_53LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_イソプロポキシインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.742

MS(ESI, m/z) :427.2028 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.34-1.43 (6H, m), 1.67-1.81 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.45-2.71 (2H, m), 4.61-4.76 (2H, m), 5.24-5.84 (3H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.64 (11H, m).

[0219] 実施例2—54LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_6_シアノ_N_[(R)_4,6—ジフルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.):3.276

MS(ESI, m/z):431.1326 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.67-2.16 (2H, m), 2.44-2.90 (2H, m), 4.50-5.85 (4H, m), 6.62-6.84 (1H, m), 7.37-8.09 (8H, m), 8.79-8.95 (1H, m).

[0220] 実施例2-55LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルオロインダン—1—イル]チアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.):2.959

MS(ESI, m/z):412.0941 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ： 1.77-1.98 (1H, m), 2.00-2.30 (1H, m), 2.54-2.69 (1H, m), 2.77-2.96 (1H, m), 4.37-5.14 (1H, m), 5.19-6.08 (3H, m), 6.55-6.88 (1H, m), 7.33-7.70 (6H, m), 8,17-8.24 (1H, m), 8.93 (1H, s).

[0221] 実施例2_56LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.):2.502

MS(ESI, m/z):388.1467 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8： 1.68-1.88 (1H, m), 1.97-2.15 (1H, m), 2.47-2.66 (1H, m), 2.72-2.92 (1H, m), 4.60-4.83 (1H, br), 5.29-5.73 (3H, m), 6.91-7.04 (1H, m), 7.29-7.55 (7H, m), 7.78 (1H, d, J=7.7Hz), 7.91 (1H, d, J=7.7Hz), 8.65-8.73 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m).

[0222] 実施例2-57LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）—4，6—ジフルォロインダン—1－ィル]チアゾール—2_カルボキサミド

RT(min.):3.495

MS(ESI, m/z):412.0940 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.55-3.19 (4H, m), 4.50-5.90 (2H, m), 6.50-7.10 (2H, m), 7.32-7.68 (8H, m), 7.85-8.00 (1H, m).

[0223] 実施例2-58LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]—N—[（R）—4—クロロ_6—フルォロインダン－1_ィル]ニコチンアミド

RT(min.):2.986

MS(ESI, m/z):422.1078 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2,40-2.65 (1H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 4.50-5.80 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.20-7.95 (8H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 8.81 (1H, br s).

[0224] 実施例2-59LP

2—アミノーN_[（R）—カルバモイルフエニルメチル]—N_[（R）-6—クロロ_4—フルォロインダン－1—ィル]チアゾール—5—カルボキサミド

RT(min.):2.752

MS(ESI, m/z):443.0751 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.75-2.35 (2H, m), 2.45-2.75 (1H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 4.20-6.30 (6H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.10-7.80 (7H, m).

[0225] 実施例2-60LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）—6—クロロ—4_フルォロインダン—1—ィル]チアゾール—4_カルボキサミド

RT(min.):3.294

MS(ESI, m/z):428.0643 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.45-2.05 (1H, m), 2.10-2.45 (1H, m), 2.55-2.75 (1H

, m), 2.75-3.20 (1H, m), 4.50-7.05 (4H, m), 7.10-7.85 (7H, m), 8.18 (1H, br s), 8.75-8.95 (1H, m).

[0226] 実施例2-61LP

2—アミノーN_[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルォロインダン_1_イル]チアゾール_5_カルボキサミド

RT(min.):2.540

MS(ESI, m/z):427.1046 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.78-2.36 (2H, m), 2.51-2.73 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 4.33-5.00 (1H, m), 5.21-6.30 (5H, m), 6.56-6.84 (1H, m), 7.31-7.58 (7H, m).

[0227] 実施例2-62LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルォロインダン—1—イル]テレフタルアミド酸ベンジルエステル

RT(min.):4.269

MS(ESI, m/z):539.1791 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.63-2.12 (2H, m), 2.37-3.13 (2H, m), 4.50-5.07 (1H, m), 5.13-5.71 (5H, m), 6.53-6.73 (1H, m), 7.23-7.67 (13H, m), 8.08-8.22 (2H, m).

[0228] 実施例2-63LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]チォフエン_3_カルボキサミド

RT(min.):3.586

MS(ESI, m/z):427.0690 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.70-2.25 (2H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.70-3.00 (1H, m), 4.50-5.95 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.20-7.90 (9H, m).

[0229] 実施例2-64LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ

＿４＿フルォロインダンー１＿ィル］－５＿フルォロチォフェン＿２＿カルボキサミド

RT(min.) :3.923

MS(ESI, m/z) :445.0597 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.22-1.34 (1H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 4.10-6.30 (4H, m), 6.47 (1H, dd, J=1.4, 4.2Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.34-7.43 (5H, m), 7.70-7.78 (1H, m).

[0230] 実施例2-64HP

Ｎ-［（Ｓ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダンー１＿ィル］－５＿フルォロチォフェン＿２＿カルボキサミド

RT(min.) :3.747

MS(ESI, m/z) :445.0596 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：2.63-2.94 (3H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 4.28-6.48 (4H, m), 6.49 (1H, dd, J=1.4, 4.2Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.20-7.35 (6H, m).

[0231] 実施例2＿65LP

２―アミノーＮ＿［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４＿フルォロインダン＿１＿ィル］ニコチンアミド

RT(min.) :1.997

MS(ESI, m/z) :403.1575 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.60-1.77 (1H, m), 1.97-2.16 (1H, m), 2.50-2.82 (2H, m), 4.52-4.82 (1H, br), 5.24-5.64 (5H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.0, 7.4Hz), 6.93-7.01 (1H, m), 7.25-7.55 (7H, m), 7.67 (1H, d, J=7.4Hz), 8.12 (1H, d, J=1.8, 5.0Hz).

[0232] 実施例2-66LP

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル)_Ｎ＿［（Ｒ）-６

—クロロー4 _ フルォロインダンー 1 —イル] ベンズアミド

RT (min.) :2.520

MS (ESI , m/z) :422. 1078 (M-H) -

'H- 匿 (CDCl$_3$) 5 :1.74- 1.94 (1H, m), 2.10-2. 31 (1H, m), 2.48-2. 68 (1H , m), 2.76-2. 96 (1H, m), 4.63-4. 77 (1H, m), 5.34-6. 14 (3H, m), 6.95-7 .06 (1H, m), 7.32-7 .59 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 7.85-8. 02 (1H, m), 8 .56-8. 72 (2H, m).

[0233] 実施例2 - 6 6 H P

N - [(S) —カルバモイルビリジン_ 3 _ イルメチル)ー N _ [(R) - 6 —クロロー4 —フルォロインダンー 1 —イル] ベンズアミド

RT (min.) :2.275

MS (ESI , m/z) :422. 1079 (M-H) -

'H- 匿 (CDCl$_3$) δ: 2.42-3. 20 (4H, m), 4.37-4. 48 (1H, m), 5.41-5. 92 (3H , m), 6.86-6. 92 (1H, m), 7.28-7 .34 (1H, m), 7.43-7 .60 (6H, m), 7.86-7 .94 (1H, m), 8.30-8. 38 (1H, m), 8.56-8. 63 (1H, m).

[0234] 実施例2 - 6 7 L P

N - [(R) —カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [(R) _ 4 ,6 —ジフルォロインダン— 1 —イル] ィソチアゾール—5 _ カルボキサミド

RT (min.) :3.228

MS (ESI, m/z) :412.0937 (M-H)-

iH-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.71- 1.93 (1H, m), 2.05-2. 34 (1H, m), 2.48-2. 66 (1H , m), 2.71-2. 96 (1H, m), 4.45-5. 90 (4H, m), 6.54-6. 88 (1H, m), 7.32-7 .65 (7H, m), 8.48 (1H, br s).

[0235] 実施例2 - 6 8 L P

N - [(R) —カルバモイルビリジン_ 2 _ イルメチル)ー N _ [(R) - 6 —クロロー4 —フルォロインダンー 1 —イル] ベンズアミド

RT (min.) :3.223

MS (ESI , m/z) :422. 1075 (M-H) -

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.90-2.09 (1H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.50-2.69 (1H, m), 2.80-3.11 (1H, m), 4.66-5.95 (4H, m), 6.83-7.09 (1H, m), 7.40-7.83 (9H, m), 8.49-8.65 (1H, m).

[0236] 実施例2-69LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン一1—イル]ピリジン_2_カルボキサミド

RT(min.) :3.300

MS(ESI, m/z) :422.1077 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.60-2.10 (1H, m), 2.15-2.40 (1H, m), 2.45-3.20 (2H, m), 4.70-6.30 (3H, m), 6.80-7.00 (1H, m), 7.30-7.60 (7H, m), 7.60-8.00 (3H, m), 8.55-8.65 (1H, m).

[0237] 実施例2-70LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_4_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロ一4_フルォロインダン一1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.385

MS(ESI, m/z) :422.1077 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.87-2.96 (4H, m), 4.56-4.73 (1H, br), 5.29-6.33 (3H, m), 6.94-7.09 (1H, m), 7.34-7.66 (8H, m), 8.62-8.68 (2H, m).

[0238] 実施例2-71LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロインダン—1—イル]チアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :2.972

MS(ESI, m/z) :410.0736 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.75-1.95 (1H, m), 2.00-2.30 (1H, m), 2.55-2.90 (2H, m), 4.50-4.90 (1H, m), 5.20-6.00 (3H, m), 7.05-7.30 (2H, m), 7.35-7.50 (5H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.15-8.30 (1H, m), 8.92 (1H, s).

[0239] 実施例2-72LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ

インダン－１―イル］チオフェン_３_カルボキサミド

RT(min.) :3.440

MS(ESI, m/z) :409. 0783 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.70-1 .95 (1H, m), 1.95-2. 20 (1H, m), 2.50-2. 85 (2H , m), 4.55-4. 80 (1H, m), 5.20-5. 95 (3H, m), 7.05-7. 30 (2H, m), 7.30-7 .65 (7H, m), 7.71 (1H, br s), 7.90-8. 05 (1H, m).

[0240] 実施例２-７３ＬＰ

Ｎ- [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_ [（Ｒ）_６_クロロインダン―１―イル］ピリジン_２_カルボキサミド

RT(min.) :3.112

MS(ESI, m/z) :404. 1172 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ： 1.55-2. 05 (1H, m), 2.15-2. 40 (1H, m), 2.50-3. 20 (2H , m), 4.60-5. 25 (1H, m), 5.40-6. 25 (3H, m), 7.00-7. 25 (2H, m), 7.25-8 .30 (9H, m), 8.61 (1H, d, J=4. 6Hz) .

[0241] 実施例２―７４ＬＰ

Ｎ- [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_ [（Ｒ）_６_クロロインダン―１―イル］チアゾール―４_カルボキサミド

RT(min.) :3.116

MS(ESI, m/z) :410. 0738 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ： 1.45-2. 05 (1H, m), 2.10-2. 50 (1H, m), 2.55-3. 20 (2H , m), 4.50-5. 35 (1H, m), 5.35-6. 85 (3H, m), 6.95-8. 25 (9H, m), 8.75-8 .95 (1H, m).

[0242] 実施例２-７５ＬＰ

Ｎ- [（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_ [（Ｒ）_６_クロロ_４_フルオロインダン―１―イル］チアゾール―２_カルボキサミド

RT(min.) : 3.711

MS(ESI, m/z) :428. 0640 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8： 1.50-2. 05 (1H, m), 2.10-2. 45 (1H, m), 2.45-3. 20 (2H

, m), 4.50-7. 10 (4H, m), 7.25-8. 25 (9H, m).

[0243] 実施例2-76LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-4,6—ジフルォロインダン_1_イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.302

MS(ESI, m/z) :406. 1371 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.74-1.92 (1H, m), 2.12-2. 29 (1H, m), 2.50-2. 66 (1H, m), 2.75-2. 95 (1H, m), 4.59-4. 84 (1H, m), 5.28-6. 16 (3H, m), 6.62-6.83 (1H, m), 7.32-7. 61 (7H, m), 7.86-8. 04 (1H, m), 8.51-8. 74 (2H, m).

[0244] 実施例2_77LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_2_イルメチル)_N_[(R)-4,6—ジフルォロインダン_1_イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.011

MS(ESI, m/z) :406. 1373 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.90-2. 04 (1H, m), 2.21-2. 37 (1H, m), 2.50-2. 68 (1H, m), 2.76-2. 95 (1H, m), 4.69-4. 86 (1H, m), 5.27-5. 68 (2H, m), 6.61-6.79 (1H, m), 7.16-7. 85 (10H, m), 8.54-8. 62 (1H, m).

[0245] 実施例2-77HP

N-[(S)—カルバモイルビリジン_2_イルメチル]_N_[(R)-4,6—ジフルォロインダン一1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.800

MS(ESI, m/z) :406. 1374 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 2.33-2. 78 (3H, m), 2.95-3. 14 (1H, m), 4.69-4. 84 (1H, m), 5.40-5. 72 (2H, m), 6.55-6. 65 (1H, m), 6.95-7. 06 (1H, m), 7.16-7.83 (9H, m), 8.49-8. 60 (1H, m).

[0246] 実施例2-78LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_2_イルメチル]_N_[(R)-4,6—ジフルォロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.141

MS(ESI, m/z) :407.1324 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.87-2.06 (1H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 2.52-2.69 (1H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 5.39-5.68 (2H, m), 6.61-6.80 (1H, m), 7.20-7.90 (6H, m), 7.92-8.08 (1H, m), 8.53-8.65 (1H, m), 8.66-8.81 (1H, m), 8.93 (1H, br s).

[0247] 実施例2-79LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロインダン—1—イル]チアゾール—2_カルボキサミド

RT(min.) :3.543

MS(ESI, m/z) :410.0736 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.45-2.00 (1H, m), 2.15-2.45 (1H, m), 2.55-3.15 (2H, m), 4.60-5.90 (2H, m), 6.95-7.65 (11H, m), 7.80-8.00 (1H, m).

[0248] 実施例2-80LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルオロインダン_1_イル]イソニコチンアミド

RT(min.) :2.829

MS(ESI, m/z) :422.1075 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.30-3.20 (4H, m), 4.35-5.70 (4H, m), 6.80-7.90 (9H, m), 8.65-8.80 (2H, m).

[0249] 実施例2-81LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-4,6—ジフルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.447

MS(ESI, m/z) :407.1326 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 1.71-1.92 (1H, m), 2.08-2.27 (1H, m), 2.47-2.66 (1H, m), 2.74-2.94 (1H, m), 4.46-4.95 (1H, m), 5.33-5.84 (3H, m), 6.65-6.84 (1H, m), 7.35-7.62 (3H, m), 7.79-8.08 (2H, m), 8.57-8.91 (4H, m).

[0250] 実施例２－８２ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン―１―ィル］ィソチアゾール―５＿カルボキサミド

RT(min.) :3.444

MS(ESI, m/z) :428. 0640 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.70-1 .95 (1H, m), 2.00-2. 25 (1H, m), 2.50-2. 65 (1H, m), 2.70-2. 95 (1H, m), 4.50-5. 90 (4H, m), 6.85-7. 10 (1H, m), 7.30-7 .90 (7H, m), 8.48 (1H, s).

[0251] 実施例２―８３ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロー４＿フルォロインダンー１―ィル］ニコチンアミド

RT(min.) :1.774

MS(ESI, m/z) :423. 1029 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.70-1 .90 (1H, m), 2.05-2. 30 (1H, m), 2.45-2. 70 (1H, m), 2.70-2. 95 (1H, m), 4.65-4. 90 (1H, m), 5.30-5. 85 (3H, m), 6.95-7 .10 (1H, m), 7.25-7. 50 (2H, m), 7.70-8. 05 (3H, m), 8.60-8. 85 (4H, m).

[0252] 実施例２－８４ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロー４＿フルォロインダンー１＿ィル］＿５―フルォロチォフエン－２＿カルボキサミド

RT(min.) :2.650

MS(ESI, m/z) :446. 0547 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.85-1 .98 (1H, m), 2.06-2. 41 (1H, m), 2.64-2. 78 (1H, m), 2.90-3. 04 (1H, m), 4.41-6. 23 (4H, m), 6.49 (1H, dd, J=1 .4, 4.2Hz), 7.04 (1H, d, J=8. 5Hz), 7.15-7. 19 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=4. 8, 8. 0Hz), 7.67 (1H, s), 7.84-7. 90 (1H, m), 8.59-8. 64 (2H, m).

[0253] 実施例２－８５ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿２＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－

6—クロロー4—フルォロインダンー1—イル] ニコチンアミド

RT(min.) :2.381

MS(ESI, m/z) :423.1031 (M-H)-

iH-NMR (CDCl3) δ: 1.87-3.16 (4H, m), 4.52-5.86 (3H, m), 6.79-8.09 (8H, m), 8.44-8.98 (3H, m).

[0254] 実施例2-86LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダンー1_イル]-5_フルォロニコチンアミド

RT(min.) :3.319

MS(ESI, m/z) :440.0983 (M-H)-

'H-匿 (CDCl3) 8: 1.72-2.17 (2H, m), 2.44-2.86 (2H, m), 4.58-5.82 (4H, m), 6.87-7.09 (1H, m), 7.30-7.90 (7H, m), 8.50-8.70 (2H, m).

[0255] 実施例2-87LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロインダン_1_イル] ベンズアミド

RT(min.) :2.318

MS(ESI, m/z) :404.1171 (M-H)-

'H-匿 (CDCl3) δ: 1.70-1.95 (1H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.20-6.30 (3H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.55-8.70 (2H, m),

[0256] 実施例2-88LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N—[(R)—6—クロロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5—カルボキサミド

RT(min.) :3.052

MS(ESI, m/z) :424.0892 (M-H)-

'H-匿 (CDCl3) δ: 1.65-2.20 (2H, m), 2.45-2.90 (5H, m), 4.50-4.90 (1H

, m), 5.20-5. 70 (3H, m), 7.05-7. 15 (1H, m), 7.20-7. 50 (6H, m), 7.90 (1H, s), 8.76 (1H, s).

[0257] 実施例2-89LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2_メトキシベンズアミド

RT(min.) :3.654

MS(ESI, m/z) :451.1227 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2. 25 (1H, m), 2.40-3. 10 (2H, m), 3.85-3. 95 (3H, m), 4.50-6. 35 (4H, m), 6.80-7. 15 (3H, m), 7.20-7.80 (8H, m).

[0258] 実施例2-90LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン一1—イル]シクロヘキシルカルボキサミド

RT(min.) :4.058

MS(ESI, m/z) :427. 1595 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 1.05-3. 04 (15H, m), 4.31-6. 60 (4H, m), 6.90-7. 06 (1H, m), 7.25-7. 85 (6H, m).

[0259] 実施例2-91LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_6—トリフルォロメチルニコチンァ$ド

RT(min.) :3.845

MS(ESI, m/z) :490. 0953 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 1.69-1.87 (1H, m), 1.95-2. 12 (1H, m), 2.45-3. 15 (2H, m), 4.58-5. 78 (4H, m), 6.84-7. 06 (1H, m), 7.37-7. 56 (5H, m), 7.69-7.88 (2H, m), 7.98-8. 11 (1H, m), 8.89 (1H, br s).

[0260] 実施例2-91HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ

＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿６—トリフルォロメチルニコチンァ
$ ド

RT(min.) :3.694

MS(ESI, m/z) :490. 0953 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：2.46-2. 61 (1H, m), 2.69-2. 83 (2H, m), 3.02-3. 17 (1H, m), 4.47 (1H, br s), 5.27-5. 57 (3H, m), 6.26 (1H, br s), 6.86 (1H, d, J=8. 3Hz), 7.25-7. 43 (5H, m), 7.79 (1H, d, J=8. 0Hz), 8.00-8. 08 (1H, m), 8.89 (1H, br s).

[0261] 実施例２＿９２ＬＰ

Ｎ- [（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）- ５，７—ジフルォロインダンー１—ィル］ベンズアミド

RT(min.) :3.970

MS(ESI, m/z) :405. 1422 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：2.00-2. 30 (1H, m), 2.30-2. 65 (1H, m), 2.65-2. 90 (1H, m), 2.90-3. 15 (1H, m), 4.40-4. 80 (1H, m), 5.00-6. 20 (2H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 6.90-7. 15 (1H, m), 7.25-7. 55 (8H, m), 7.55-7. 65 (2H, m).

[0262] 実施例２-９２ＨＰ

Ｎ- [（Ｓ）—カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）- ５，７—ジフルォロインダンー１—ィル］ベンズアミド

RT(min.) :3.259

MS(ESI, m/z) :405. 1422 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：2.40-2. 60 (1H, m), 2.65-3. 00 (2H, m), 3.15-3. 40 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 5.40-5. 90 (3H, m), 6.10-6. 20 (1H, m), 6.65-6. 75 (1H, m), 7.15-7. 30 (5H, m), 7.40-7. 50 (3H, m), 7.55-7. 65 (2H, m).

[0263] 実施例２-９３ＬＰ

Ｎ- [（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル］＿２＿クロローＮ＿［（Ｒ）- ６＿クロロー４＿フルォロインダンー１—ィル］ニコチンアミド

RT(min.) :3.441

MS(ESI, m/z) :456. 0688 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1. 72-1 . 86 (1H, m), 2. 25-2. 60 (2H, m), 2. 75-3. 13 (1H , m), 4. 56 (1H, br s), 5. 13-5. 26 (1H, m), 5. 34-5. 50 (2H, m), 6. 86-7. 0 4 (1H, m), 7. 34-7. 94 (8H, m), 8. 41-8. 50 (1H, m).

[0264] 実施例2-94LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ _4_フルォロインダン_1_イル]_2—トリフルォロメチルニコチンア $ ド

RT(min.) :3. 722

MS(ESI, m/z) :490. 0951 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1. 67-2. 15 (2H, m), 2. 43-3. 11 (2H, m), 4. 56 (1H, s), 5. 03-5. 20 (1H, m), 5. 31-5. 53 (2H, m), 6. 85-7. 05 (1H, m), 7. 35-8. 14 (8H, m), 8. 78-8. 82 (1H, m).

[0265] 実施例2-95LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ インダン—1—イル] イソチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :3. 551

MS(ESI, m/z) :410. 0735 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1. 45-2. 00 (1H, m), 2. 15-2. 45 (1H, m), 2. 55-3. 15 (2H , m), 4. 60-5. 90 (2H, m), 6. 90-7. 65 (11H, m), 7. 80-8. 00 (1H, m).

[0266] 実施例2-96LP

N- [(S)—カルバモイルチアゾール_2_イルメチル)_N_[(R)- 6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル] ベンズアミド

RT(min.) :3. 358

MS(ESI, m/z) :428. 0639 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1. 85-2. 04 (1H, m), 2. 18-2. 33 (1H, m), 2. 48-2. 67 (1H , m), 2. 84-2. 99 (1H, m), 4. 94-5. 07 (1H, m), 5. 36-5. 66 (2H, m), 6. 83-7 . 05 (2H, m), 7. 38-7. 91 (8H, m).

[0267] 実施例2-97LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_2_クロローN_[(R)—6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]ベンズアミド

RT(min.):2.778

MS(ESI, m/z):456.0686 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 1.66-2.96 (4H, m), 4.55-5.70 (4H, m), 6.80-7.07 (1H, m), 7.30-8.81 (9H, m).

[0268] 実施例2-98LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]—3—クロローN_[(R)—6—クロロー4—フルォロインダンー1—イル]イソニコチンアミド

RT(min.):3.402

MS(ESI, m/z):456.0687 (M-H)-

'H-匿 (CDCl$_3$) δ: 1.71-3.17 (4H, m), 4.52-5.82 (4H, m), 6.83-7.07 (1H, m), 7.30-7.88 (7H, m), 8.50-8.80 (2H, m).

[0269] 実施例2—99LP

N_[(R)—カルバモイルー(2—クロロフエニル)メチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]ニコチンアミド

RT(min.):3.170

MS(ESI, m/z):456.0685 (M-H)-

iH-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.60-3.18 (4H, m), 4.80-5.80 (4H, m), 6.79-7.01 (1H, m), 7.28-8.02 (7H, m), 8.57-8.89 (2H, m).

[0270] 実施例2-100しP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4—フルォロインダンー1—イル]_4_メチルニコチンアミド

RT(min.):2.796

MS(ESI, m/z):436.1237 (M-H)-

'H-匿 (CDCL$_3$) 8: 1.68-2.17 (2H, m), 2.40-2.62 (4H, m), 2.71-3.14 (1H, m), 4.58-5.11 (1H, m), 5.19-5.28 (1H, m), 5.36-5.53 (2H, m), 6.86-7

.03 (1H, m), 7.17-7.60 (6H, m), 7.71-7.90 (1H, m), 8.48-8.72 (2H, m).

[0271] 実施例2_101LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_4_クロローN_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]ニコチンアミド

RT(min.) :3.312

MS(ESI, m/z) :456.0687 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d_6) δ: 1.30-1.44 (1H, m), 2.01-2.21 (1H, m), 2.48-2.66 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 4.92-5.00 (0.5H, m), 5.22-5.30 (1H, m), 5.40 (0.5H, s), 7.10-7.17 (1H, m), 7.35-7.81 (9H, m), 8.33 (0.5H, s), 8.62-8.68 (1H, m), 8.90 (0.5H, s).

[0272] 実施例2-102LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2—エトキシニコチンアミド

RT(min.) :3.596

MS(ESI, m/z) :466.1339 (M-H)-

'H-NMR (CDCl_3) δ: 1.47 (3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.90 (1H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-3.10 (1H, m), 4.30-4.70 (3H, m), 5.20-5.80 (3H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.30-7.90 (7H, m), 8.15-8.30 (1H, m).

[0273] 実施例2-103LP

N_[(R)—カルバモイルー(2_フルオロフェニル)メチル]_N_ [(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :3.039

MS(ESI, m/z) :440.0982 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 1.69-3.21 (4H, m), 4.82-5.82 (4H, m), 6.78-8.00 (8H, m), 8.62-8.86 (2H, m).

[0274] 実施例2-104LP

5- {N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)-6-

クロロ－4 －フルォロインダン－ 1 －イル] カルバモイル} ピリジン_ 2 －カルボン酸ベンジルエステル

RT(min.) :3.976

MS(ESI, m/z) :556. 1451 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.64-2. 11 (2H, m), 2.40-2. 87 (2H, m), 4.56-5. 71 (6H, m), 6.80-7. 10 (1H, m), 7.28-8. 28 (13H, m), 8.85-8. 99 (1H, m).

[0275] 実施例 2 －105 LP

N- [(R) －カルバモイルフエニルメチル] _ 3 _ クロロ－N_ [(R) - 6 _ クロロ－4 _ フルォロインダン－ 1 －イル] ピリジン－2 _ カルボキサミド

RT(min.) :3.500

MS(ESI, m/z) :456. 0688 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.61-3. 17 (4H, m), 4.66-6. 08 (4H, m), 6.78-7. 01 (1H, m), 7.22-7. 90 (8H, m), 8.48-8. 62 (1H, m).

[0276] 実施例 2 －106 しP

N- [(R) －カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [(R) _ 6 _ クロロ－4 －フルォロインダン－ 1 －イル] _ 6 －メトキシニコチンアミド

RT(min.) :3.510

MS(ESI, m/z) :452. 1181 (M-H)-

iH-NMR (CDCl3) δ： 1.68-2. 23 (2H, m), 2.43-2. 95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.38-4. 95 (1H, m), 5.22-5. 88 (3H, m), 6.80 (1H, d, J=8. 6Hz), 6.89-7. 06 (1H, m), 7.31-7. 53 (5H, m), 7.69-7. 90 (2H, m), 8.38-8. 48 (1H, m).

[0277] 実施例 2 －106 HP

N- [(S) －カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [(R) _ 6 _ クロロ_ 4 _ フルォロインダン_ 1 _ イル] _ 6 －メトキシニコチンアミド

RT(min.) :3.366

MS(ESI, m/z) :452. 1187 (M-H)-

H- 隠 (CDCl$_3$) δ： 2.48-2. 83 (3H, m), 3.03-3. 19 (1H, m), 3.97 (3H, s),

4.22-4.63 (1H, m), 5.32-5.83 (3H, m), 6.18-6.53 (1H, m), 6.75-6.89 (2H, m), 7.18-7.49 (5H, m), 7.73-7.85 (1H, m), 8.33-8.46 (1H, m).

[0278] 実施例2-107LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2_(メチルアミノ)ニコチンアミド

RT(min.):2.362

MS(ESI, m/z):451.1341 (M-H)-

'H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.62-2.14 (2H, m), 2.45-2.83 (2H, m), 3.00-3.13 (3H, m), 4.48-4.82 (1H, m), 5.19-5.67 (3H, m), 6.00-6.31 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=5.1, 7.2Hz), 6.91-7.05 (1H, m), 7.34-7.68 (7H, m), 8.20 (1H, dd, J=1.7, 5.1Hz).

[0279] 実施例2-107HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2_(メチルアミノ)ニコチンアミド

RT(min.):2.357

MS(ESI, m/z):451.1343 (M-H)-

'H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.49-2.90 (3H, m), 2.99-3.15 (4H, m), 4.21-4.56 (1H, m), 5.32-5.66 (3H, m), 5.89-6.32 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=5.1, 7.3Hz), 6.81 (1H, dd, J=1.3, 8.6Hz), 7.25-7.43 (7H, m), 8.20 (1H, dd, J=1.7, 5.1Hz).

[0280] 実施例2-108LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_4—トリフルォロメチルニコチンアミド

RT(min.):3.616

MS(ESI, m/z):490.0952 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.65-3.13 (4H, m), 4.56-4.78 (1H, m), 5.05-5.20 (1H, m), 5.30-6.03 (2H, m), 6.85-7.05 (1H, m), 7.33-7.56 (5H, m), 7.60-7.93 (2H, m), 8.76-9.10 (2H, m).

[0281] 実施例2—109LP

N_[（R）—カルバモイル_（5_フルォロピリジン—3_ィル）メチル]—N-[（R）_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_ィル]ベンズアミド

RT(min.)：3.217

MS(ESI, m/z)：440.0984 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.71-2.00 (1H, m), 2.13-2.40 (1H, m), 2.50-3.02 (2H, m), 4.64-4.86 (1H, m), 5.34-6.35 (3H, m), 6.92-7.08 (1H, m), 7.42-7.87 (7H, m), 8.40-8.56 (2H, m).

[0282] 実施例2-110LP

N-[（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—ィル]イミダゾ[1,2_a]ピラジン_3_カルボキサミド

RT(min.)：2.970

MS(ESI, m/z)：462.1140 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.61-3.13 (4H, m), 4.40-6.40 (4H, m), 6.86-7.14 (1H, m), 7.36-8.22 (8H, m), 8.80-9.30 (2H, m).

[0283] 実施例2-111LP

N-[（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_ィル]_2,3—ジヒドロベンゾフラン—7—カルボキサミド

RT(min.)：3.737

MS(ESI, m/z)：463.1227 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.76-2.33 (2H, m), 2.45-2.90 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 4.56-6.17 (6H, m), 6.80-7.02 (2H, m), 7.19-7.72 (8H, m).

[0284] 実施例２-１１２ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル)_Ｎ_［（Ｒ）-４―クロロインダン_１_イル］ニコチンアミド

RT(min.) :1.615

MS(ESI, m/z) :405. 1139 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.68-1.86 (1H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.57-2.72 (1H, m), 2.79-2.99 (1H, m), 4.66-4.92 (1H, m), 5.26-5.91 (3H, m), 7.24-7.45 (4H, m), 7.77-8.05 (3H, m), 8.62-8.74 (3H, m), 8.81-8.87 (1H, m).

[0285] 実施例２-１１３ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル)_Ｎ_［（Ｒ）-６―クロロ―４_フルオロインダン―１_イル］-２_フルオロベンズアミド

RT(min.) :2.623

MS(ESI, m/z) :440. 0983 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.74-1.89 (1H, m), 2.17-2.40 (1H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 4.57-4.87 (1H, m), 5.33-6.10 (3H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.24-7.68 (5H, m), 7.90-8.03 (1H, m), 8.59-8.72 (2H, m).

[0286] 実施例２-１１４ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロ_４_フルオロインダン_１_イル］_４―メトキシニコチンアミド

RT(min.) :2.295

MS(ESI, m/z) :452. 1177 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.68-2.21 (2H, m), 2.38-3.09 (2H, m), 3.89-4.03 (3H, $_m$), 4.44-5.89 (4H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.24-7.89 (6H, m), 8.40-8.66 (2H, m).

[0287] 実施例２-１１５ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロ_４_フルオロインダン―１―イル］イミダゾ[１，２_ａ]ピリジン―６_

カルボキサミド

RT(min.) :2.250

MS(ESI, m/z) :461.1184 (M-H)-

'H-匿 (CDCL$_3$) 8 :1.69-3.14 (4H, m), 4.45-6.60 (4H, m), 6.83-7.10 (1H, m), 7.27-8.00 (10H, m), 8.40-8.56 (1H, m).

[0288] 実施例2-116LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]—N—[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2—ヒドロキシメチルニコチンアミド

RT(min.) :2.665

MS(ESI, m/z) :452.1184 (M-H)-

,H-匿 (CDCl$_3$) 8 :1.69-1.82 (1H, m), 2.00-2.18 (1H, m), 2.45-3.12 (2H, m), 4.55-5.71 (6H, m), 6.85-7.04 (1H, m), 7.25-7.87 (8H, m), 8.59-8.67 (1H, m).

[0289] 実施例2-117LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル]_N_[(R)—6_クロロ—4—フルォロインダン—1—イル]-2_メチルベンズアミド

RT(min.) :2.788

MS(ESI, m/z) :436.1235 (M-H)-

'H-匿 (CDCL$_3$) 8 : 1.68-1.81 (1H, m), 2.03-2.22 (1H, m), 2.37-2.58 (4H, m), 2.77-3.17 (1H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 5.23-5.96 (3H, m), 6.85-7.03 (1H, m), 7.20-7.49 (5H, m), 7.61-7.82 (1H, m), 7.97-8.15 (1H, m), 8.51-8.74 (2H, m).

[0290] 実施例2_118LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)—6_クロロ—4_フルォロインダン_1_イル]_2—メトキシベンズアミド

RT(min.) :2.518

MS(ESI, m/z) :452. 1183 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.75-1.91 (1H, m), 2.09-2.32 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.79-3.13 (1H, m), 3.90-3.97 (3H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 5.31-6.75 (3H, m), 6.84-7.10 (3H, m), 7.25-7.58 (4H, m), 7.89-8.02 (1H, m), 8.50-8.76 (2H, m).

[0291] 実施例2_119LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2—トリフルォロメチルベンズアミド

RT(min.) :3.003

MS(ESI, m/z) :490. 0953 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d$_6$) δ: 1.22-2.22 (2H, m), 2.46-2.70 (1H, m), 2.82-2.94 (1H, m), 4.94-5.28 (1H, m), 5.31-5.36 (1H, m), 7.10-7.56 (5H, m), 7.63-8.03 (5H, m), 8.39-8.73 (2H, m).

[0292] 実施例2_120LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—エチルベンズアミド

RT(min.) :3.028

MS(ESI, m/z) :450. 1387 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.28-1.35 (3H, m), 1.66-1.83 (1H, m), 2.01-2.25 (1H, m), 2.45-2.59 (1H, m), 2.70-3.14 (3H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 5.18-6.04 (3H, m), 6.85-7.03 (1H, m), 7.19-7.84 (6H, m), 7.98-8.13 (1H, m), 8.53-8.73 (2H, m).

[0293] 実施例2_121LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダンー1—イル]-6—オキソー1,6—ジヒドロピリダジン—3—カルボキサミド

RT(min.) :2.761

MS(ESI, m/z) 439. 0979 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1. 35-2. 14 (2H, m), 2. 51-2. 64 (1H, m), 2. 73-3. 07 (1H, m), 5. 04-6. 35 (4H, m), 6. 77-7. 03 (2H, m), 7. 35-7. 79 (7H, m), 11. 52 (1H, br) .

[0294] 実施例2_122LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル] -2_シアノベンズアミド

RT(min.) :2. 498

MS(ESI, m/z) :447. 1031 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d$_6$) δ: 1. 29-2. 14 (2H, m), 2. 42-2. 69 (1H, m), 2. 84-2. 97 (1H, m), 5. 05-5. 42 (2H, m), 7. 11-8. 09 (10H, m), 8. 48-8. 73 (2H, m).

[0295] 実施例2_123LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル] _2—トリフルォロメトキシベンズアミド

RT(min.) :3. 072

MS(ESI, m/z) :506. 0900 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1. 65-1. 97 (1H, m), 2. 13-2. 24 (1H, m), 2. 48-2. 66 (1H, m), 2. 77-3. 16 (1H, m), 4. 57-5. 00 (1H, m), 5. 20-5. 78 (3H, m), 6. 85-7. 05 (1H, m), 7. 32-7. 77 (6H, m), 7. 87-8. 11 (1H, m), 8. 59-8. 69 (2H, m).

[0296] 実施例2_124LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _N_ [(R)-5—メトキシインダン_1_イル] ニコチンアミド

RT(min.) :0. 998

MS(ESI, m/z) :401. 1626 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1. 69-1. 83 (1H, m), 2. 08-2. 25 (1H, m), 2. 57-2. 87 (2H, m), 3. 81 (3H, s), 4. 71-4. 83 (1H, m), 5. 24-6. 05 (3H, m), 6. 72-6. 76 (1H, m), 6. 86-6. 91 (1H, m), 7. 34-7. 42 (2H, m), 7. 73 (1H, d, J=8. 4Hz),

7.87-7.94 (1H, m), 7.96-8.05 (1H, m), 8.60-8.73 (3H, m), 8.83-8.88 (1H, m).

[0297] 実施例2_125LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]－N_[(R)_6_クロロインダン－1—イル]_2_(メチルスルファニル)ニコチンアミド

RT(min.):3.518

MS(ESI, m/z):450.1050 (M-H)-

'H-匿 (CDCL$_3$) 8：1.65-1.90 (1H, m), 2.10-2.35 (1H, m), 2.45-2.75 (5H, m), 4.45-4.90 (1H, m), 5.10-5.65 (3H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.80 (6H, m), 7.95 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J=1.6, 4.9Hz).

[0298] 実施例2_126LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]－N—[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン－1—イル]イミダゾ[1,2_a]ピラジン－2-カルボキサミド

RT(min.):2.961

MS(ESI, m/z):462.1148 (M-H)-

,H-匿 (DMS0-d$_6$) δ：1.19-1.36 (1H, m), 1.91-2.07 (1H, m), 2.42-2.64 (1H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 5.06-5.17 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.08-7.15 (1H, m), 7.33-7.64 (8H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.60-8.67 (1H, m), 9.14 (1H, s).

[0299] 実施例2_127LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン－3—イルメチル)_N_[(R)-6—クロロ－4—フルォロインダン－1—イル]－2,3—ジヒドロベンゾフラン－7—カルボキサミド

RT(min.):2.574

MS(ESI, m/z):464.1186 (M-H)-

'H-匿 (CDCL$_3$) 8：1.82-2.00 (1H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 2.56-2.71 (1H

, m), 2.80-2.96 (1H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 4.60-4.86 (3H, m), 5.30-5.80 (2H, m), 6.87-7.07 (2H, m), 7.22-7.57 (5H, m), 7.85-7.98 (1H, m), 8.50-8.75 (2H, m).

[0300] 実施例2_128LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2_(メチルスルファニル)ニコチンアミド

RT(min.):3.627

MS(ESI, m/z):468.0959 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 2.10-2.45 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.65-3.15 (1H, m), 4.40-4.95 (1H, m), 5.00-5.75 (3H, m), 6.80-7.15 (2H, m), 7.35-7.85 (7H, m), 8.45-8.55 (1H, m).

[0301] 実施例2_129LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2—ヒドロキシニコチンアミド

RT(min.):2.598

MS(ESI, m/z):438.1035 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 1.35-2.00 (2H, m), 2.15-3.15 (3H, m), 4.70-5.20 (1H, m), 5.35-5.65 (1H, m), 6.05-6.80 (2H, m), 6.80-7.05 (1H, m), 7.25-7.85 (9H, m).

[0302] 実施例2_130LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]-2—メチルチアゾール_4_カルボキサミド

RT(min.):3.464

MS(ESI, m/z):442.0805 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8: 1.59-3.24 (7H, m), 4.44-7.06 (4H, m), 7.12-8.06 (8H, m).

[0303] 実施例２＿１３１ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン＿１＿ィル］－２＿メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.495

MS(ESI, m/z) :420. 1532 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.56-2. 22 (2H, m), 2.34-3. 18 (5H, m), 4.46-5. 68 (4H, m), 6.55-6. 86 (1H, m), 7.14-7. 83 (8H, m), 8.51-8. 65 (1H, m).

[0304] 実施例２＿１３２ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン―１―ィル］＿４―メチルチアゾール―５＿カルボキサミド

RT(min.) :3.005

MS(ESI, m/z) :426. 1101 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.61-2. 23 (2H, m), 2.44-2. 95 (5H, m), 4.43-4. 90 (1H, m), 5.27-5. 84 (3H, m), 6.57-6. 86 (1H, m), 7.28-7. 81 (6H, m), 8.77 (1H, s).

[0305] 実施例２＿１３３ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン－１―ィル］＿２＿メチル＿２Ｈ―ピラゾール＿３－カルボキサミド

RT(min.) :3.183

MS(ESI, m/z) :425. 1189 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.68-2. 25 (2H, m), 2.51-3. 10 (2H, m), 3.86-4. 18 (3H, m), 4.50-6. 00 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 6.80-7. 11 (1H, m), 7.29-7. 85 (7H, m).

[0306] 実施例２＿１３４ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン―１―ィル］＿３＿メチル＿３Ｈ―イミダゾール―

4 _ カルボキサミド

RT(min.) :2.272

MS(ESI, m/z) :425. 1193 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.75-2. 36 (2H, m), 2.51-3. 00 (2H, m), 3.86 (3H, br s), 4.30-6. 50 (4H, m), 6.88-7. 07 (1H, m), 7.33-7. 85 (8H, m).

[0307] 実施例2_135LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル] _N_ [(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル] -5—メチルイソキサゾール_4_カルボキサミド

RT(min.) :3.377

MS(ESI, m/z) :426. 1032 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.69-2. 25 (2H, m), 2.40-3. 04 (5H, m), 4.38-5. 10 (1H, m), 5.16-5. 90 (3H, m), 6.87-7. 13 (1H, m), 7.30-7. 53 (5H, m), 7.61-7.87 (1H, m), 8.26 (1H, br s).

[0308] 実施例2_136LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _2_クロロ—N- [(R)-6_クロロインダン—1—イル] ベンズアミド

RT(min.) :2.567

MS(ESI, m/z) :438. 0787 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 1.65-1.99 (1H, m), 2.11-2. 34 (1H, m), 2.53-2. 90 (2H, m), 4.60-4. 85 (1H, m), 5.17-5. 80 (3H, m), 7.07-8. 22 (9H, m), 8.56-8.74 (2H, m).

[0309] 実施例2_137LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル] _N_ [(R)_6_クロロインダン_1_イル] _2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.483

MS(ESI, m/z) :418. 1332 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8: 1.60-1.85 (1H, m), 1.90-2. 15 (1H, m), 2.40-2. 60 (1H

, m), 2.60-2.85 (4H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 5.19 (1H, dd, J=8.6, 8.6Hz), 5.25-5.65 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.30-7.90 (6H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.50-8.65 (1H, m).

[0310] 実施例2—138LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロインダン—1_イル]_2_メトキシベンズアミド

RT(min.):2.331

MS(ESI, m/z):434.1285 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 2.05-2.30 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.72 (1H, s), 5.20-5.80 (2H, m), 5.90-6.95 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (1H, ddd, J=0.7, 7.5, 7.5Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.0, 17.4Hz), 7.15-7.50 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.90-8.05 (1H, m), 8.50-8.80 (2H, m).

[0311] 実施例2_139LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2—ェチルニコチンアミド

RT(min.):3.006

MS(ESI, m/z):450.1399 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 1.35-1.45 (3H, m), 1.67-1.83 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.43-3.21 (4H, m), 4.53-4.72 (1H, m), 5.16-5.57 (3H, m), 6.84-7.04 (1H, m), 7.16-7.86 (8H, m), 8.58-8.66 (1H, m).

[0312] 実施例2—140LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]_2_ビニルニコチンアミド

RT(min.):3.366

MS(ESI, m/z):448.1238 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8: 1.64-1.85 (1H, m), 1.91-2.13 (1H, m), 2.40-3.18 (2H, m), 4.50-4.98 (1H, m), 5.13-5.78 (4H, m), 6.48-6.63 (1H, m), 6.85-7

.87 (10H, m), 8.60-8.69 (1H, m).

[0313] 実施例2_141LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]_4—メチルォキサゾール—5_カルボキサミド

RT(min.):3.196

MS(ESI, m/z):426.1034 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.82-2.32 (2H, m), 2.46 (3H, br s), 2.54-3.05 (2H, m), 4.46-5.27 (1H, m), 5.30-6.19 (3H, m), 6.84-7.05 (1H, m), 7.33-7.52 (5H, m), 7.54-7.87 (2H, m).

[0314] 実施例2—142LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2,4_ジメチルチアゾール_5_カルボキサミド

RT(min.):3.333

MS(ESI, m/z):456.0961 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.67-1.93 (1H, m), 1.94-2.23 (1H, m), 2.45-2.96 (8H, m), 4.37-5.93 (4H, m), 6.87-7.08 (1H, m), 7.33-7.52 (5H, m), 7.63-7.79 (1H, m).

[0315] 実施例2_143LP

2-{N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-クロロー4_フルォロインダン_1_イル]カルバモイル}ピリジン N—オキシド

RT(min.):2.727

MS(ESI, m/z):438.1036 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.75-2.25 (1H, m), 2.40-3.20 (3H, m), 4.60-6.00 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.25-7.70 (9H, m), 8.20-8.35 (1H, m).

[0316] 実施例2—144LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダン一 1 —ィル] イミダゾ[1，2 _ a]ピリジン一8 _ カルボキサミド

RT(min.) :2.221

MS(ESI, m/z) :461．1193 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.90-3. 20 (4H, m), 4.76-5. 97 (3H, m), 6.78-6. 99 (2H, m), 7.22-7. 48 (5H, m), 7.49-7. 82 (4H, m), 8.15-8. 28 (1H, m).

[0317] 実施例2—145LP

3- {N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）- 6 - クロロ一4 _ フルォロインダン_ 1 _ ィル] カルバモイル} ピリジン N—オキシド

RT(min.) :2.536

MS(ESI, m/z) :438. 1030 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.65-1 .85 (1H, m), 1.90-2. 15 (1H, m), 2.45-3. 20 (2H, m), 4.50-5. 90 (4H, m), 6.80-7. 20 (1H, m), 7.25-7. 55 (7H, m), 7.60-7 .90 (1H, m), 8.15-8. 30 (1H, m), 8.36 (1H, s).

[0318] 実施例2—146LP

N- [（R）—カルバモイルビリジン_ 3 _ ィルメチル)_ N_ [（R）- 6 —クロロ一4 _ フルォロインダン一 1 —ィル] _ 4 —メチルチアゾール一5 —カルボキサミド

RT(min.) :2.101

MS(ESI, m/z) :443. 0758 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.69-1 .89 (1H, m), 1.99-2. 29 (1H, m), 2.54-2. 69 (4H, m), 2.80-2. 97 (1H, m), 4.52-4. 97 (1H, m), 5.32-5. 75 (3H, m), 6.97-7 .06 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=4. 8, 8.0Hz), 7.69 (1H, br s), 7.85-8. 00 (1H, br), 8.59-8. 71 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[0319] 実施例2 _ 147LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ

＿４＿フルォロインダン―１―イル］－５―メチルチアゾール＿４＿カルボキサミド

RT(min.) :3.225

MS(ESI, m/z) :442.0803 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.69-1.92 (1H, m), 1.95-2.23 (1H, m), 2.47-2.70 (4H, m), 2.71-3.00 (1H, m), 4.45-4.91 (1H, m), 5.22-5.77 (3H, m), 6.85-7.08 (1H, m), 7.32-7.54 (5H, m), 7.72 (1H, br s), 8.77 (1H, s).

[0320] 実施例２-１４８ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］－５＿メチルォキサゾール＿４＿カルボキサミド

RT(min.) :3.435

MS(ESI, m/z) :426.1031 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.80-3.19 (7H, m), 4.26-6.11 (2H, m), 6.40-8.11 (10H, m).

[0321] 実施例２―１４９ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］－６＿モルホリン－４―イルニコチンアミド

RT(min.) :3.170

MS(ESI, m/z) :507.1618 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.76-2.25 (2H, m), 2.47-2.97 (2H, m), 3.54-3.64 (4H, m), 3.75-3.86 (4H, m), 4.42-6.08 (3H, m), 6.64 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90-7.03 (1H, m), 7.30-7.51 (6H, m), 7.70-7.82 (2H, m), 8.45 (1H, d, J=2.0Hz).

[0322] 実施例２-１４９ＨＰ

Ｎ-［（Ｓ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン＿１＿イル］－６＿モルホリン－４―イルニコチン

アミド

RT(min.) :3.004

MS(ESI, m/z) :507.1613 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.48-2.81 (3H, m), 3.05-3.17 (1H, m), 3.56-3.63 (4H, m), 3.78-3.86 (4H, m), 4.27-4.71 (1H, m), 5.34-5.98 (3H, m), 6.19-6.51 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=8.9Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.74 (1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.42 (1H, d, J=2.1Hz).

[0323] 実施例2-150 LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]_4—メチルイソキサゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :3.507

MS(ESI, m/z) :426.1034 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.85-2.30 (5H, m), 2.50-2.67 (1H, m), 2.81-3.06 (1H, m), 4.82-5.92 (4H, m), 6.80-7.00 (1H, m), 7.34-7.72 (6H, m), 7.93-8.25 (1H, m).

[0324] 実施例2-151 LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロインダン—1—イル]_3_メチルピリジン_2_カルボキサミド

RT(min.) :3.205

MS(ESI, m/z) :418.1330 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.70-1.95 (1H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 4.65-4.95 (1H, m), 5.17 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 5.25-5.95 (2H, m), 7.00-7.50 (6H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.92 (1H, br s), 8.40-8.50 (1H, m).

[0325] 実施例2-152 LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]_3_メチルピリジン—2_カルボキ

サミド

RT(min.) :3.372

MS(ESI, m/z) :436. 1240 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.70-2. 00 (1H, m), 2.10-2. 40 (1H, m), 2.40-3. 20 (5H, m), 4.60-5. 90 (4H, m), 6.80-7. 00 (1H, m), 7.15-7. 25 (1H, m), 7.25-7.70 (6H, m), 7.76 (1H, s), 8.40-8. 50 (1H, m).

[0326] 実施例2-153LP

N- [(R)—カルバモイル— (2—メチルフエニル)メチル]_N_[(R)—6—クロロ—4_フルォロインダン_1_ィル]ニコチンアミド

RT(min.) :3.165

MS(ESI, m/z) :436. 1241 (M-H)-

'H-匿 (CDCL$_3$) δ: 1.79-3. 13 (7H, m), 4.76-5. 08 (1H, m), 5.26-5. 73 (3H, m), 6.79-7. 00 (1H, m), 7.17-7. 50 (5H, m), 7.60-7. 99 (2H, m), 8.54-8.90 (2H, m).

[0327] 実施例2—154LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルオロインダン—1—ィル]_4_メチルピリミジン_5_カルボキサミド

RT(min.) :2.937

MS(ESI, m/z) :437. 1192 (M-H)-

iH-NMR (CDCl3) δ: 1.68-1 .84 (1H, m), 1.95-2. 13 (1H, m), 2.44-2. 92 (5H, m), 4.54-4. 87 (1H, m), 5.09-5. 62 (3H, m), 6.95-7. 06 (1H, m), 7.38-7.61 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.50-8. 80 (1H, m), 9.05-9. 20 (1H, m).

[0328] 実施例2—155LP

N- [(R)—カルバモイル— (3—メチルフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_ィル]—2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.965

MS(ESI, m/z) :450. 1399 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.38-1 .87 (1H, m), 1.94-2. 14 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.41-3. 13 (5H, m), 4.52-5. 00 (1H, m), 5.14-5. 68 (3H, m), 6.84-7. 40 (6H, m), 7.51-7. 83 (2H, m), 8.52-8. 60 (1H, m).

[0329] 実施例2-156LP

N- [(R)—カルバモイル— (4—メチルフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.975

MS(ESI, m/z) :450. 1395 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.39-1 .88 (1H, m), 1.94-2. 14 (1H, m), 2.35-2. 41 (3H, m), 2.42-2. 55 (1H, m), 2.61-3. 13 (4H, m), 4.49-5. 62 (4H, m), 6.84-7 .02 (1H, m), 7.13-7. 28 (3H, m), 7.34-7. 82 (4H, m), 8.51-8. 60 (1H, m).

[0330] 実施例2-157LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロインダンー1—イル]_6_(2,2,2—トリフルォロエトキシ)ニコチンアミド

RT(min.) :3.951

MS(ESI, m/z) :502. 1156 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.65-2. 20 (2H, m), 2.50-2. 85 (2H, m), 4.55-4. 90 (3H, m), 5.25-5. 80 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8. 5Hz), 7.05-7. 15 (1H, m), 7. 15-7. 30 (1H, m), 7.30-7. 55 (5H, m), 7.88 (1H, dd, J=2. 0, 8.6Hz), 7.97 (1H, br s), 8.37-8. 45 (1H, m).

[0331] 実施例2_158LP

3—アミノーN_[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6_クロロインダンー1—イル]ピラジン_2_カルボキサミド

RT(min.) :2.928

MS(ESI, m/z) :420. 1241 (M-H)-

'H-匿 (CDCl$_3$) δ: 1.70-1.95 (1H, m), 2.05-2.35 (1H, m), 2.50-2.90 (2H, m), 4.55-4.95 (1H, m), 5.30-5.95 (5H, m), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.25 (1H, m), 7.30-7.55 (5H, m), 7.70-7.95 (2H, m), 7.95-8.15 (1H, m).

[0332] 実施例2—159しP

N_[(R)—カルバモイル_(2—フルオロフェニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_ィル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.815

MS(ESI, m/z) :454.1144 (M-H)-

'H-匿 (CDCl$_3$) δ: 1.40-2.20 (2H, m), 2.40-3.20 (5H, m), 4.85-5.65 (4H, m), 6.80-8.10 (8H, m), 8.50-8.60 (1H, m).

[0333] 実施例2—160しP

N_[(R)—カルバモイルー(2—トリフルォロメチルフエニル)メチル]—N-[(R)—6—クロローヰ—フルォロインダンー1—ィル]_2—メチルニコチンアミド

RT(min.) :3.031

MS(ESI, m/z) :504.1114 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.40-1.75 (1H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 4.80-5.60 (4H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.50-7.90 (5H, m), 8.15-8.40 (1H, m), 8.50-8.70 (1H, m).

[0334] 実施例2-161LP

N_[(R)—カルバモイル_(3—フルオロフェニル)メチル]_N_[(R)—6—クロローヰ_フルォロインダン_1_ィル]—2—メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.836

MS(ESI, m/z) :454.1147 (M-H)-

'H-匿 (CDCl$_3$) δ: 1.64-1.83 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.45-2.87 (5H

, m), 4.53-4.74 (1H, m), 5.21 (1H, t, J=8.7Hz), 5.37-5.67 (2H, m), 6.86-7.82 (8H, m), 8.54-8.62 (1H, m).

[0335] 実施例2-162LP

N_[(R)—カルバモイル—(4_フルオロフェニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.):2.839

MS(ESI, m/z):454.1147 (M-H)-

'H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.85 (1H, m), 1.96-2.13 (1H, m), 2.44-3.16 (5H, m), 4.52-4.96 (1H, m), 5.16-5.66 (3H, m), 6.86-7.34 (4H, m), 7.46-7.81 (4H, m), 8.53-8.62 (1H, m).

[0336] 実施例2-163LP

N_[(R)—カルバモイル—(3—メトキシフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.):2.785

MS(ESI, m/z):466.1347 (M-H)-

'H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.68-1.88 (1H, m), 1.97-2.15 (1H, m), 2.42-3.16 (5H, m), 3.82 (3H, s), 4.50-4.99 (1H, m), 5.15-5.62 (3H, m), 6.77-7.40 (6H, m), 7.51-7.83 (2H, m), 8.53-8.61 (1H, m).

[0337] 実施例2-164LP

N_[(R)—カルバモイル—(4—メトキシフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.):2.760

MS(ESI, m/z):466.1347 (M-H)-

'H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42-1.90 (1H, m), 1.94-2.11 (1H, m), 2.42-3.14 (5H, m), 3.84 (3H, s), 4.46-4.95 (1H, m), 5.13-5.60 (3H, m), 6.84-7.03 (

3H, m), 7.14-7.81 (5H, m), 8.52-8.61 (1H, m).

[0338] 実施例2-165LP

N_[(R)—カルバモイル—(3—トリフルォロメチルフエニル)メチル]—N-[(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_イル]_2—メチルニコチンアミド

RT(min.):3.239

MS(ESI, m/z):504.1115 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.61-1.75 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.61-2.87 (4H, m), 4.65-4.83 (1H, m), 5.23 (1H, t, J=8.7Hz), 5.33-5.70 (2H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.48-7.94 (6H, m), 8.55-8.63 (1H, m).

[0339] 実施例2-166LP

N_[(R)—カルバモイル—(4—トリフルォロメチルフエニル)メチル]—N-[(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_イル]_2—メチルニコチンアミド

RT(min.):3.298

MS(ESI, m/z):504.1113 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.62-1.77 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.61-3.15 (4H, m), 4.62-4.98 (1H, m), 5.15-5.73 (3H, m), 6.86-7.30 (2H, m), 7.41-7.83 (6H, m), 8.54-8.64 (1H, m).

[0340] 実施例2-167LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]-3—メチルイソニコチンアミド

RT(min.):2.769

MS(ESI, m/z):436.1235 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.67-1.84 (1H, m), 1.92-2.12 (1H, m), 2.35-3.12 (5H, m), 4.52-4.72 (1H, m), 5.09-5.62 (3H, m), 6.83-7.65 (7H, m), 7.69-7.87 (1H, m), 8.50-8.60 (2H, m).

[0341] 実施例２＿１６８ＬＰ

Ｎ＿[（Ｒ）―カルバモイル－(3―ヒドロキシフエニル)メチル]＿Ｎ＿[（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿イル]＿２＿メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.314

MS(ESI, m/z) :452. 1191 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d_6) δ：1.36-1.57 (1H, m), 2.02-2. 15 (1H, m), 2.35-2. 69 (4H, m), 2.85-2. 97 (1H, m), 4.93-5. 30 (2H, m), 6.66-7. 49 (8H, m), 7.57-7. 86 (2H, m), 8.51-8

.59 (1H, m), 9.65 (1H, br) .

[0342] 実施例２-１６９ＬＰ

Ｎ＿[（Ｒ）―カルバモイル－(4―ヒドロキシフエニル)メチル]＿Ｎ＿[（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿イル]＿２＿メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.212

MS(ESI, m/z) :452. 1178 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d_6) δ：1.31-1.51 (1H, m), 1.98-2. 10 (1H, m), 2.35-2. 68 (4H, m), 2.84-2. 95 (1H, m), 4.91-5. 27 (2H, m), 6.75-6. 86 (2H, m), 7.02-7. 17 (3H, m), 7.25-7. 90 (5H, m), 8.50-8. 58 (1H, m), 9.68 (1H, br) .

[0343] 実施例２-１７０しＰ

Ｎ-[（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿[（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルォロインダン－１―イル]＿４―メチルフラザン－３＿カルボキサミド

RT(min.) :3.830

MS(ESI, m/z) :427. 0986 (M-H)-

!H-NMR (CDCl_3) δ：1.80-3. 05 (7H, m), 5.06-5. 87 (4H, m), 6.76-6. 97 (1H, m), 7.40-7. 55 (5H, m), 7.58-7. 67 (1H, m).

[0344] 実施例２＿１７１ＬＰ

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _N_ [（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン一1—イル] _2_シァノニコチンアミド

RT(min.) :3.372

MS(ESI, m/z) :447.1035 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.78-1.91 (1H, m), 2.12-2.33 (1H, m), 2.45-3.16 (2H, m), 4.50-5.64 (4H, m), 6.85-7.02 (1H, m), 7.36-7.66 (6H, m), 7.72-8.12 (2H, m), 8.72-8.81 (1H, m).

[0345] 実施例2-172LP

N- [（R）—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_ [（R）-6—クロロー4_フルォロインダン一1—イル] ベンゾ[1,3]ジォキソール_4—カルボキサミド

RT(min.) :2.594

MS(ESI, m/z) :466.0982 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.79-1.99 (1H, m), 2.21-2.42 (1H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.79-2.98 (1H, m), 4.65-4.82 (1H, m), 5.37-5.78 (2H, m), 5.98-6.36 (3H, m), 6.85-7.08 (4H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.49-7.62 (1H, m), 7.82-7.97 (1H, m), 8.55-8.70 (2H, m).

[0346] 実施例2-173LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _N_ [（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン一1—イル] ベンゾ[1,3]ジォキソール_4_カルポキサミド

RT(min.) :3.674

MS(ESI, m/z) :465.1034 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.69-1.92 (1H, m), 2.10-2.31 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.71-2.89 (1H, m), 4.56-5.95 (4H, m), 5.98-6.12 (2H, m), 6.81-7.03 (4H, m), 7.29-7.80 (6H, m).

[0347] 実施例2-174LP

N- [（R）—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_ [（R）-5

—メトキシインダン_１_ィル]－２_メチルニコチンアミド

RT(min.) :0.838

MS(ESI, m/z) :415.1781 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.61-1.76 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.51-2.87 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.61-4.80 (1H, m), 5.14-5.83 (3H, m), 6.70-6.76 (1H, m), 6.84-6.91 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.32-8.22 (4H, m), 8.50-8.73 (3H, m).

[0348] 実施例２-１７５ＬＰ

Ｎ-[（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[（Ｒ）_６_クロロ_４_フルォロインダンー１_ィル]－３—メチルビラジン_２_カルボキサミド

RT(min.) :3.170

MS(ESI, m/z) :437.1194 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ： 1.80-2.30 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (4H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 5.35-5.80 (2H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.30-8.60 (2H, m).

[0349] 実施例２-１７６ＬＰ

Ｎ-[（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[（Ｒ）_６_クロロ_４_フルォロインダンー１—ィル]_２，２—ジメチル_２，３_ジヒドロベンゾフランー７—カルボキサミド

RT(min.) :4.092

MS(ESI, m/z) :491.1551 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8： 1.29-1.65 (6H, m), 1.76-1.94 (1H, m), 2.12-2.36 (1H, m), 2.47-2.66 (1H, m), 2.73-2.88 (1H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 4.58-4.77 (1H, m), 5.24-6.33 (3H, m), 6.87-7.01 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.28-7.76 (7H, m).

[0350] 実施例２_１１１ＬＰ

３-[（Ｒ）—カルバモイルー{[（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロイン

ダン_１_ィル]_(２_メチルピリジン_３_カルボニル)アミノ}メチル]安息香酸メチルエステル RT(min.):2.776

MS(ESI, m/z):494.1296 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.60-1.78 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.62-2.87 (4H, m), 3.94 (3H, m), 4.63-4.85 (1H, m), 5.26-5.76 (3H, m), 6.92-7.27 (2H, m), 7.43-7.92 (4H, m), 7.95-8.27 (2H, m), 8.54-8.64 (1H, m).

[0351] 実施例２_１７７ＨＰ

３-[(Ｓ)—カルバモイル一{[(Ｒ)_６_クロロ一４_フルォロインダン_１_ィル]_(２_メチルピリジン_３_カルボニル)アミノ}メチル]安息香酸メチルエステル RT(min.):2.513

MS(ESI, m/z):494.1294 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：2.30-3.23 (7H, m), 3.93 (3H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 5.06-5.76

(3H, m), 6.80-8.14 (8H, m), 8.60 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz).

[0352] 実施例２_１７８ＬＰ

Ｎ_[(Ｒ)—カルバモイル_(３_メタンスルホニルフエニル)メチル]—Ｎ-[(Ｒ)_６_クロロ一４_フルォロインダン_１_ィル]_２_メチルニコチンアミド

RT(min.):2.342

MS(ESI, m/z):514.1018 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.40-1.80 (1H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.45-2.90 (5H, m), 3.10 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.25 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 5.30-6.10 (2H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 7.53-8.22 (6H, m), 8.55-8.67 (1H, m).

[0353] 実施例２_１７９ＬＰ

Ｎ-[(Ｒ)—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[(Ｒ)_６_クロロ_４_フルォロインダン一１—ィル]ピラジン_２_カルボキサミド

RT(min.) :3.081

MS(ESI, m/z) :423.1028 (M-H)-

iH-NMR (CDCl$_3$) 8：1.85-2.30 (2H, m), 2.45-2.70 (1H, m), 2.70-3.15 (1H, m), 4.50-6.70 (4H, m), 6.80-7.05 (1H, m), 7.30-7.85 (6H, m), 8.40-9.20 (3H, m).

[0354] 実施例2-180 しP

N-[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル)—N—[(R)-6—クロロ—4_フルォロインダン—1_イル]_2—メトキシニコチンアミド

RT(min.) :2.219

MS(ESI, m/z) :453.1144 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.70-3.10 (4H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 4.60-6.50 (4H, m), 6.95-8.75 (9H, m).

[0355] 実施例2_181LP

3—アミノ—N_[(R)—カルバモイルフエニルメチル]—N—[(R)-6_クロロ—4_フルォロインダン—1—イル]ピラジン—2_カルボキサミド

RT(min.) :3.074

MS(ESI, m/z) :438.1146 (M-H)-

iH-NMR (CDCl3) δ：1.70-2.35 (2H, m), 2.45-3.20 (2H, m), 4.50-6.00 (6H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.35-7.55 (6H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 7.95-8.13 (1H, m).

[0356] 実施例2—182LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)—6—クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]ベンゾ[b]チォフエン—2_カルボキサミド

RT(min.) :4.158

MS(ESI, m/z) :477.0856 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.79-2.35 (2H, m), 2.54-3.06 (2H, m), 4.39-4.97 (1H, m), 5.26-6.33 (3H, m), 6.84-7.09 (1H, m), 7.32-7.54 (7H, m), 7.64 (1H, s), 7.77-7.91 (3H, m).

[0357] 実施例2_183LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]ナフタレン—2_カルボキサミド

RT(min.):4.087

MS(ESI, m/z):471.1290 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.73-2.22 (2H, m), 2.35-2.87 (2H, m), 4.45-5.88 (4H, m), 6.83-7.04 (1H, m), 7.34-7.99 (12H, m), 8.05 (1H, s).

[0358] 実施例2_184LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]キノリン_3_カルボキサミド

RT(min.):3.463

MS(ESI, m/z):472.1243 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.73-2.22 (2H, m), 2.37-3.17 (2H, m), 4.50-5.89 (4H, m), 6.80-7.09 (1H, m), 7.35-7.69 (6H, m), 7.75-7.98 (3H, m), 8.14 (1H, d, J=8.6Hz), 8.37 (1H, s), 9.09 (1H, s).

[0359] 実施例2_185LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]イソキノリン_4_カルボキサミド

RT(min.):3.206

MS(ESI, m/z):472.1239 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.73-1.82 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.69-2.76 (1H, m), 4.70 (1H, br), 5.50 (2H, br), 5.23-5.27 (1H, m), 6.93-6.96 (1H, m), 7.43-7.75 (7H, m), 7.93-8.04 (2H, m), 8.52-8.57 (2H, m), 9.31 (1H, br).

[0360] 実施例2_186LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]ナフタレン_1—カルボキサミド

RT(min.):4.078

MS(ESI, m/z):471.1294 (M-H)-

iH-NMR (CDCl3) 8:1.67-1.75 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 4.67 (1H, br), 5.19-5.28 (2H, m), 6.90-6.92 (1H, m), 7.34-7.92 (12H, m), 8.48-8.51 (1H, m).

[0361] 実施例2—187LP

4—アミノーN_[（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）-6—クロロ—4_フルォロインダンー1—イル]チアゾールー5_カルボキサミド

RT(min.):3.131

MS(ESI, m/z):443.0761 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ:1.82-3.08 (4H, m), 4.45-6.40 (6H, m), 6.94-7.05 (1H, m), 7.30-7.56 (5H, m), 7.64 (1H, s), 8.56 (1H, s).

[0362] 実施例2—187HP

4—アミノーN_[（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）-6_クロローA_フルォロインダンー1—イル]チアゾールー5_カルボキサミド

RT(min.):3.009

MS(ESI, m/z):443.0759 (M-H)-

'H-匿 (CDCL3) δ:2.67-2.97 (3H, m), 3.12-3.27 (1H, m), 4.33-4.60 (1H, m), 5.34-5.56 (1H, br), 5.92-6.23 (3H, m), 6.39-6.56 (1H, br), 6.87 (1H, dd, J=1.5, 8.6Hz), 7.24-7.45 (6H, m), 8.58 (1H, s).

[0363] 実施例2—188LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2—メトキシ_3—メチルベンズアミド

RT(min.) :3.939

MS(ESI, m/z) :465.1397 (M-H)-

iH-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.63-3.18 (7H, m), 3.69-4.01 (3H, m), 4.55-5.96 (4H, m), 6.80-7.89 (10H, m).

[0364] 実施例2_189LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル)_N—[(R)-5—フルオロインダン—1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :0.979

MS(ESI, m/z) :403.1590 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.62-1.80 (1H, m), 2.01-2.16 (1H, m), 2.54-2.88 (5H, m), 4.56-4.83 (1H, m), 5.17-5.89 (3H, m), 6.86-6.94 (1H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.32-8.23 (4H, m), 8.50-8.74 (3H, m).

[0365] 実施例2—190LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル)_N—[(R)-5—フルオロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :1.527

MS(ESI, m/z) :409.1151 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.68-1.83 (1H, m), 2.10-2.27 (1H, m), 2.60-2.89 (5H, m), 4.59-4.85 (1H, m), 5.24-5.79 (3H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.3Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.78 (1H, s).

[0366] 実施例2_191LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル)_N—[(R)-5—フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.057

MS(ESI, m/z) :388.1475 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.74-1.90 (1H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.60-2.89 (2H

, m), 4.62-4.82 (1H, m), 5.21-6.25 (3H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.91-8.00 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=2.3Hz).

[0367] 実施例2_192LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—シアノインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):1.908

MS(ESI, m/z):395.1525 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.67-1.78 (1H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 4.66 (1H, br), 5.43-6.11 (3H, m), 7.34-7.55 (8H, m), 8.17 (1H, s), 8.62 (3H, br).

[0368] 実施例2_192HP

N-[(S)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—シアノインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):1.749

MS(ESI, m/z):395.1524 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.51-2.60 (1H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 4.33-4.41 (1H, m), 5.53-5.74 (3H, m), 6.89 (1H, br), 7.31-7.57 (8H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.21 (1H, br), 8.61-8.62 (1H, m).

[0369] 実施例2_193LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):2.078

MS(ESI, m/z):388.1474 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.78-1.92 (1H, m), 2.13-2.27 (1H, m), 2.56-2.68 (1H, m), 2.71-2.89 (1H), 4.63-4.80 (1H, m), 5.26-6.25 (3H, m), 6.92-7.03

(1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.91-8.02 (1H, m), 8.59-8.68 (2H, m).

[0370] 実施例2-193HP

N-[(S)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—フルォロインダンー1—イル]ベンズアミド

RT(min.):1.895

MS(ESI, m/z):388.1473 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.43-2.54 (1H, m), 2.62-2.83 (2H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 4.41-4.57 (1H, m), 5.35-5.73 (2H, m), 5.83-6.18 (1H, m), 6.35-6.53 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.44-7.50 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.53-8.58 (1H, m).

[0371] 実施例2_194LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—フルォロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.):1.139

MS(ESI, m/z):389.1429 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.75-1.88 (1H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 2.56-2.86 (2H, m), 4.64-4.94 (1H, m), 5.28-5.95 (3H, m), 6.93-7.04 (1H, m), 7.09-7.19 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.58-7.68 (1H, m), 7.84-8.07 (2H, m), 8.60-8.73 (3H, m), 8.83 (1H, s).

[0372] 実施例2-195LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—フルォロインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.):0.987

MS(ESI, m/z):403.1586 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.66-1.81 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.52-2.85 (5H, m), 4.56-4.83 (1H, m), 5.07-5.90 (3H, m), 6.93-7.04 (1H, m), 7.10-7

.25 (2H, m), 7.32-8.25 (4H, m), 8.50-8.75 (3H, m).

[0373] 実施例2-196LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—フルオロインダン—1—イル]-4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.):1.539

MS(ESI, m/z):409.1147 (M-H)-

'H匿 (CDCl3) δ: 1.73-1.83 (1H, m), 2.08-2.27 (1H, m), 2.60-2.85 (5H, m), 4.57-4.95 (1H, m), 5.24-5.86 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.90-8.04 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.2Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.3, 4.8Hz), 8.78 (1H, s).

[0374] 実施例2-197LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(R)-6—シアノインダン—1—イル]—2—メチルニコチンアミド

RT(min.):0.834

MS(ESI, m/z):410.1634 (M-H)-

'H匿 (CDCl3) δ: 1.71-1.80 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.65-2.86 (5H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 5.26 (1H, t, J = 8.6 Hz), 5.37-5.79 (2H, m), 7.21-7.80, (5H, m), 8.00-8.25 (2H, m), 8.59-8.67 (3H, m).

[0375] 実施例2—198LP

N_[(R)—カルバモイル—(2—メチルピリジン_3—イル)メチル]—N-[(R)—6_クロロ—4_フルオロインダン_1_イル]ベンズアミド

RT(min.):2.367

MS(ESI, m/z):436.1249 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 :1.00-3.22 (7H, m), 4.65-5.78 (4H, m), 6.75-8.16 (9H, m), 8.49-8.61 (1H, m).

[0376] 実施例2-199LP

N_[(R)—カルバモイル—(2—メチルピリジン_3—イル)メチル]—N

- [（R）_6_クロロ－4_フルオロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :1.566

MS(ESI, m/z) :451．1357 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.38-1．62 (1H, m), 1.93-2. 08 (1H, m), 2.24-2. 88 (8H, m), 4.76-5. 06 (1H, m), 5.14-5. 62 (3H, m), 6.96-7. 07 (1H, m), 7.17-7.34 (2H, m), 7.48-7. 88 (2H, m), 8.02-8. 29 (1H, m), 8.51-8. 66 (2H, m).

[0377] 実施例2-200LP

N_[（R）—カルバモイル_(6_メチルピリジン－3_イル)メチル]—N-[（R）_6_クロロ－4_フルオロインダン_1_イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.317

MS(ESI, m/z) :436. 1246 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.75-1．99 (1H, m), 2.06-2. 30 (1H, m), 2.40-2. 96 (5H, m), 4.53-4. 82 (1H, m), 5.21-6. 07 (3H, m), 6.88-7. 24 (2H, m), 7.39-7.60 (5H, m), 7.64-7. 93 (2H, m), 8.39-8. 60 (1H, m).

[0378] 実施例2-201LP

N_[（R）—カルバモイル_(6_メチルピリジン－3_イル)メチル]—N-[（R）_6_クロロ－4_フルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.643

MS(ESI, m/z) :437. 1196 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.75-1．93 (1H, m), 2.05-2. 23 (1H, m), 2.48-2. 93 (5H, m), 4.53-4. 93 (1H, m), 5.28-5. 81 (3H, m), 6.91-7. 08 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=8. 1Hz), 7.35-7. 44 (1H, m), 7.68-7. 96 (3H, m), 8.44-8. 56 (1H, m), 8.66-8. 74 (1H, m), 8.76-8. 83 (1H, m).

[0379] 実施例2-202LP

N_[（R）—カルバモイル_(6_メチルピリジン－3_イル)メチル]—N-[（R）_6_クロロ－4_フルオロインダン_1_イル]_2_メチル

ニコチンアミド

RT(min.) :1.545

MS(ESI, m/z) :451.1353 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.66-1.86 (1H, m), 2.00-2.17 (1H, m), 2.44-2.89 (8H, m), 4.52-4.78 (1H, m), 5.14-5.71 (3H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.13-7.31 (2H, m), 7.43-8.08 (3H, m), 8.41-8.66 (2H, m).

[0380] 実施例2-203LP

N-[(R)—カルバモイルピリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :1.378

MS(ESI, m/z) :419.1290 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.62-1.81 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.50-2.87 (5H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.17-5.76 (3H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.17-8.23 (6H, m), 8.51-8.74 (3H, m).

[0381] 実施例2—204LP

N-[(R)—カルバモイルピリダジン_4_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2_メトキシベンズアミド

RT(min.) :2.708

MS(ESI, m/z) :453.1148 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.50-3.02 (4H, m), 3.89-4.07 (3H, m), 4.61-4.74 (1H, m), 5.32-5.82 (3H, m), 6.96-7.72 (7H, m), 9.17-9.23 (2H, m).

[0382] 実施例2-205LP

N-[(R)—カルバモイルピリダジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2_メトキシベンズアミド

RT(min.) :2.807

MS(ESI, m/z) :453.1147 (M-H)-

iH-NMR (CDCl$_3$) 8： 1.49-3. 31 (4H, m), 3.93-3. 99 (3H, m), 4.93-5. 05 (1H, m), 5.24-5. 82 (2H, m), 6.93-7. 72 (8H, m), 7.94-8. 14 (1H, m), 9.08-9.17 (1H, m).

[0383] 実施例2_206LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル]_N_[(R)-5—クロロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.349

MS(ESI, m/z) :404. 1182 (M-H)-

'H-匿 (CDCl$_3$) 8： 1.71-1.87 (1H, m), 2.06-2. 26 (1H, m), 2.58-2. 88 (2H, m), 4.60-4. 79 (1H, m), 5.27-6. 20 (3H, m), 7.17-7. 21 (1H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.40-7. 50 (3H, m), 7.52-7. 62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7.91-8. 02 (1H, m), 8.58-8. 68 (2H, m).

[0384] 実施例2_207LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-5_クロロインダン—1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :1.496

MS(ESI, m/z) :419. 1294 (M-H)-

,H-匿 (CDCl$_3$) S： 1.61-1.80 (1H, m), 2.00-2. 16 (1H, m), 2.50-2. 88 (5H, m), 4.56-4. 77 (1H, m), 5.15-5. 77 (3H, m), 7.13-7. 34 (3H, m), 7.34-8.20 (4H, m), 8.52-8. 73 (3H, m).

[0385] 実施例2_208LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル]_N_[(R)-5_クロロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5—カルボキサミド

RT(min.) :1.901

MS(ESI, m/z) :425. 0856 (M-H)-

'H-匿 (CDCl$_3$) 8： 1.66-1.81 (1H, m), 2.02-2. 23 (1H, m), 2.60-2. 89 (5H, m), 4.54-4. 86 (1H, m), 5.31-5. 75 (3H, m), 7.18-7. 23 (1H, m), 7.28-7

.33 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 7.92-8.00 (1H, m), 8.59-8.67 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[0386] 実施例2_209LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル]_N_[(R)-6_クロロインダン—1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.490

MS(ESI, m/z) :405.1134 (M-H)-

'H-匿 (CDCL$_3$) 8: 1.67-2.26 (2H, m), 2.54-2.98 (2H, m), 4.64-4.92 (1H, m), 5.28-6.05 (3H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.44 (3H, m), 7.85-8.05 (3H, m), 8.61-8.67 (2H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz), 8.81-8.86 (1H, m).

[0387] 実施例2—210LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :1.819

MS(ESI, m/z) :425.0851 (M-H)-

,H-匿 (CDCl$_3$) S: 1.71-1.84 (1H, m), 2.07-2.27 (1H, m), 2.57-2.87 (5H, m), 4.57-4.95 (1H, m), 5.31-5.81 (3H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.90-8.00 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.3Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.78 (1H, s).

[0388] 実施例2_211LP

N-[(R)—カルバモイルピリミジン—5—イルメチル]_N_[(R)-6_クロロ_4—フルオロインダン—1_イル]_2—メトキシベンズアミド

RT(min.) :2.770

MS(ESI, m/z) :453.1147 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.58-3.00 (4H, m), 3.92-4.04 (3H, m), 4.64-4.79 (1H, m), 5.04-6.00 (3H, m), 6.96-7.56 (6H, m), 8.82-8.95 (2H, m), 9.16-9.24 (1H, m).

[0389] 実施例2-212LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6—メトキシインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):2.046

MS(ESI, m/z):400.1679 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.70-1.84 (1H, m), 2.06-2.22 (1H, m), 2.52-2.80 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.67-4.82 (1H, m), 5.28-6.20 (3H, m), 6.85 (1H, dd, J=2.3, 8.3Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 7.55-7.64 (2H, m), 7.92-8.04 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=2.3Hz).

[0390] 実施例2-213LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6—メトキシインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.):1.154

MS(ESI, m/z):401.1633 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.67-1.82 (1H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.53-2.79 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.72-4.87 (1H, m), 5.28-5.83 (3H, m), 6.83-6.90 (1H, m), 7.07-7.14 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.88-8.05 (2H, m), 8.61-8.73 (3H, m), 8.84-8.89 (1H, m).

[0391] 実施例2—214LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_メトキシインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.):1.017

MS(ESI, m/z):415.1790 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：1.61-1.77 (1H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.47-2.89 (5H

, m), 3.80-3.94 (3H, m), 4.64-4.83 (1H, m), 5.15-5.85 (3H, m), 6.81-6.89 (1H, m), 7.04-7.14 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.32-8.23 (4H, m), 8.50-8.72 (3H, m).

[0392] 実施例2-215LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル]_N_[(R)—6—メトキシインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5—カルボキサミド

RT(min.):1.517

MS(ESI, m/z):421.1352 (M-H)-

'H匿 (CDCl$_3$) δ:1.64-1.79 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.55-2.81 (5H, m), 3.86 (3H, s), 4.68-4.83 (1H, m), 5.32-5.70 (3H, m), 6.84-6.89(1H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.93-8.03 (1H, m), 8.60-8.65 (2H, m),

8.77 (1H, s).

[0393] 実施例2-216LP

N-[(R)—カルバモイルビラジン—2—イルメチル]_N_[(R)—6_クロロ—4—フルオロインダン—1—イル]_2—メトキシベンズアミド

RT(min.):2.973

MS(ESI, m/z):453.1152 (M-H)-

iH-NMR (CDCl$_3$) δ:1.78-3.09 (4H, m), 3.92-4.04 (3H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 5.20-5.80 (2H, m), 6.92-7.64 (7H, m), 8.48-8.58 (2H, m), 8.90-9.13 (1H, m).

[0394] 実施例2—217LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)—4_クロロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):2.344

MS(ESI, m/z):404.1180 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.69-1.89 (1H, m), 2.08-2.27 (1H, m), 2.56-2.99 (2H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.20-6.21 (3H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 7.73-7.83 (1H, m), 7.87-8.01 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz), 8.64-8.68 (1H, m).

[0395] 実施例2-218LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :4.044

MS(ESI, m/z) :387.1521 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (1H, m), 2.45-2.80 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 5.15-6.00 (3H, m), 6.85-7.20 (2H, m), 7.30-7.80 (11H, m).

[0396] 実施例2-218HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.879

MS(ESI, m/z) :387.1516 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：2.35-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 2.95-3.15 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 5.30-5.65 (2H, m), 5.70-6.05 (1H, m), 6.25-6.45 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 7.25-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m).

[0397] 実施例2-219LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :4.008

MS(ESI, m/z) :387.1520 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.65-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.45-2.65(1 H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 5.20-5.95 (3H, m), 6.85-7.05

(1H, m), 7.25-7.65 (11H, m), 7.70-7.85 (1H, m).

[0398] 実施例2-219HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4_フルォロインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.946

MS(ESI, m/z):387.1517 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.35-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 4.47 (1H, br s), 5.25-6.10 (3H, m), 6.40-6.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.50-7.65 (2H, m).

[0399] 実施例2-220LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_5_フルォロインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):4.027

MS(ESI, m/z):387.1521 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.65-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.50-2.85(2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.20-5.95 (3H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.95-7.10 (1H, m), 7.30-7.55 (8H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.85-7.95 (1H, m).

[0400] 実施例2-220HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_5_フルォロインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.):3.932

MS(ESI, m/z):387.1517 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 2.35-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, $_m$), 4.44 (1H, br s), 5.35-5.65 (2H, m), 5.75-6.00 (1H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.25-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m).

[0401] 実施例2—221LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジ

フルォロインダン－１―イル］ベンズアミド

RT(min.) :4.171

MS(ESI, m/z) :405. 1424 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.65-1.90 (1H, m), 1.90-2.20 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-2.90 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 5.20-5.85 (3H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 7.30-7.65 (11H, m).

[0402] 実施例２-２２１ＨＰ

Ｎ-［（Ｓ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_４，６―ジフルォロインダン－１―イル］ベンズアミド

RT(min.) :4.022

MS(ESI, m/z) :405. 1426 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：2.35-2.65 (1H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 2.95-3.20 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 5.30-6.00 (3H, m), 6.05-6.25 (1H, m), 6.45-6.65 (1H, m), 7.25-7.40 (5H, m), 7.40-7.60 (5H, m).

[0403] 実施例２-２２２ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロ_４_フルォロインダン_１_イル］_２，６―ジメチルニコチンアミド

RT(min.) :2.439

MS(ESI, m/z) :450. 1406 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1H-NMR(CDCl3) δ ppm：1.34-1.85 (1H, m), 1.95-2.11 (1H, m), 2.41-3.13 (8H, m), 4.52-5.00 (1H, m), 5.17-5.61 (3H, m), 6.83-7.84 (9H, m).

[0404] 実施例２-２２３ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）-４_クロロインダン_１_イル］－２_メチルニコチンアミド

RT(min.) :1.514

MS(ESI, m/z) :419. 1298 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.61-1.81 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.53-2.95 (5H

, m), 4.60-4.83 (1H, m), 5.22-5.89 (3H, m), 7.15-7.24 (1H, m), 7.24-8.20 (6H, m), 8.52-8.75 (3H, m).

[0405] 実施例2-224LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-4_クロロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.):1.911

MS(ESI, m/z):425.0858 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.65-1.81 (1H, m), 2.07-2.25 (1H, m), 2.59-2.98 (5H, m), 4.56-4.91 (1H, m), 5.27-5.80 (3H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.91-8.00 (1H, m), 8.60-8.69 (2H, m), 8.77 (1H, s).

[0406] 実施例2-225LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-4_フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):2.070

MS(ESI, m/z):388.1485 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.74-1.92 (1H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 4.64-4.82 (1H, m), 5.21-6.20 (3H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.25-7.39 (2H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.53-7.70 (3H, m), 7.87-8.01 (1H, m), 8.58-8.70 (2H, m).

[0407] 実施例2-226LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-4_フルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.):1.207

MS(ESI, m/z):389.1432 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.70-1.87 (1H, m), 2.07-2.25 (1H, m), 2.56-2.98 (2H, m), 4.65-4.87 (1H, m), 5.28-5.93 (3H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.29-7

.45 (3H, m), 7.66-7.76 (1H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.62-8.74 (3H, m), 8.82-8.89 (1H, m).

[0408] 実施例2-227LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-4_フルオロインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.):1.052

MS(ESI, m/z):403.1592 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.63-1.82 (1H, m), 2.01-2.17 (1H, m), 2.52-2.96 (5H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.20-5.85 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.29-8.20 (5H, m), 8.52-8.76 (3H, m).

[0409] 実施例2-228LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-4_フルオロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.):1.577

MS(ESI, m/z):409.1155 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.68-1.84 (1H, m), 2.09-2.27 (1H, m), 2.60-2.74 (4H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 4.62-4.85 (1H, m), 5.32-5.79 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.27-7.42 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=7.7Hz), 7.92-8.01 (1H, m), 8.60-8.67 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[0410] 実施例2—229LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-7—フルオロインダン—1—イル]ベンズアミド

RT(min.):1.868

MS(ESI, m/z):388.1492 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 2.08-2.23 (1H, m), 2.38-2.63 (1H, m), 2.79-3.21 (2H, m), 4.50-4.82 (1H, m), 5.21-6.00 (3H, m), 6.87-6.97 (1H, m), 7.01-7.09 (1H, m), 7.24-7.37 (2H, m), 7.43-7.63 (5H, m), 7.79-7.91 (1H, m),

8.52-8.58 (1H, m), 8.60-8.67 (1H, m).

[041 1] 実施例2_230LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_2_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]_4—メチルチアゾールー5_カルボキサミド

RT(min.) :2.698

MS(ESI, m/z) :443.0770 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.90-2.45 (2H, m), 2.55-3.00 (5H, m), 4.60-5.10 (1H, m), 5.35-5.75 (2H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.20-7.85 (5H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 8.78 (1H, s).

[041 2] 実施例2—2311LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-5—メトキシインダンー1—イル]_4—メチルチアゾールー5_カルボキサミド

RT(min.) :1.394

MS(ESI, m/z) :421.1347 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) 8: 1.65-1.79 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.59-2.85 (5H, m), 3.81 (3H, s), 4.67-4.80 (1H, m), 5.21-5.84 (3H, m), 6.73-6.78 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.58-8.65 (2H, m), 8.77 (1H, s).

[041 3] 実施例2—2322LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-7—クロロインダンー1—イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.034

MS(ESI, m/z) :404.1175 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 2.28-2.40 (1H, m), 2.55-2.72 (1H, m), 2.92-3.04 (1H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 4.49-4.61 (1H, m), 5.08-5.88 (2H, m), 7.17-7.34 (4H, m), 7.43-7.68 (6H, m), 7.79-7.88 (1H, m), 8.50-8.55 (1H, m),

8.64-8. 70 (1H, m).

[0414] 実施例2—233LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_ [(R)-4—メチルインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :2.163

MS(ESI, m/z) :384. 1723 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.71-1.89 (1H, m), 2.12-2. 31 (4H, m), 2.47-2. 86 (2H, m), 4.65-4. 83 (1H, m), 5.26-6. 48 (3H, m), 7.08-7. 15 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.31-7. 38 (1H, m), 7.40-7. 50 (3H, m), 7.54-7. 68 (3H, m), 7.92-8. 00 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 8.65 (1H, d, J=2. 3Hz).

[0415] 実施例2—234LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_ [(R)-4—メチルインダン—1_ィル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.303

MS(ESI, m/z) :385. 1676 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.70-1.84 (1H, m), 2.07-2. 28 (4H, m), 2.47-2. 83 (2H, m), 4.71-4. 89 (1H, m), 5.25-6. 03 (3H, m), 7.10-7. 16 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.34-7. 42 (2H, m), 7.65-7. 74 (1H, m), 7.85-8. 05 (2H, m), 8.60-8. 74 (3H, m), 8.82-8. 89 (1H, m).

[0416] 実施例2—235LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_2_メチル_ー-[(R)_4—メチルインダン—1_ィル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.128

MS(ESI, m/z) :399. 1831 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.62-1.77 (1H, m), 2.00-2. 15 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.44-2. 97 (5H, m), 4.63-4. 87 (1H, m), 5.19-5. 94 (3H, m), 7.09-8. 23 (7H, m), 8.50-8. 75 (3H, m).

[041 7] 実施例2_236LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_ [(R)-4—メチルインダン—1—ィル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサ$ド

RT(min.) :1.654

MS(ESI, m/z) :405. 1397 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.67-1.80 (1H, m), 2.11-2.30 (4H, m), 2.51-2.83 (5H, m), 4.69-4.83 (1H, m), 5.28-5.93 (3H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.57-8.65 (2H, m), 8.76 (1H, s).

[041 8] 実施例2_237LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_ [(R)-5—メチルインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :2.198

MS(ESI, m/z) :384. 1725 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.71-1.87 (1H, m), 2.08-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.57-2.86 (2H, m), 4.64-4.80 (1H, m), 5.17-6.47 (3H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 7.92-8.00 (1H, m), 8.56-8.68 (2H, m).

[041 9] 実施例2—238LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_2_メチル_ー-[(R)-5—メチルインダンー1—ィル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.207

MS(ESI, m/z) :399. 1832 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ: 1.60-1.74 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.52-2.86 (5H, m), 4.59-4.82 (1H, m), 5.16-5.89 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.10-7.18 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.50-7.87

(2H, m), 7.95-8.20 (1H, m), 8.50-8.72 (3H, m).

[0420] 実施例2_239LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_[(R)-5—メチルインダン—1—ィル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサ$ド

RT(min.) :1.695

MS(ESI, m/z) :405.1396 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.65-1.78 (1H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.36 (3H,), 2.60-2.83 (5H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 5.27-5.91 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.12-7.17 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=7.9Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.58-8.61 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.77 (1H, s).

[0421] 実施例2_240LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_[(R)-6—メチルインダン—1—ィル]ベンズアミド

RT(min.) :2.168

MS(ESI, m/z) :384.1725 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.72-1.87 (1H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.55-2.84 (2H, m), 4.66-4.78 (1H, m), 5.28-6.30 (3H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz), 8.64 (1H, d, J=2.3Hz).

[0422] 実施例2—241LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_[(R)-6—メチルインダン—1_ィル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.328

MS(ESI, m/z) :385.1678 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.67-1.82 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.53-2.83 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 5.28-5.95 (3H, m), 7.06-7.16 (

2H, m), 7.33-7.44 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.88-8.04 (2H, m), 8.60-8.75 (3H, m), 8.84-8.91 (1H, m).

[0423] 実施例2_2422LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_2_メチル_ー-[(R)-6—メチルインダンー1—イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.141

MS(ESI, m/z) :399.1833 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.60-1.75 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.50-2.90 (5H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 5.15-5.87 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.32-8.22 (4H, m), 8.50-8.74 (3H, m).

[0424] 実施例2_2433LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6—メチルインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :1.648

MS(ESI, m/z) :405.1398 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.66-1.78 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.59-2.82 (5H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 5.27-5.86 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.58-8.64 (2H, m), 8.77 (1H, s).

[0425] 実施例2_2444LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-4_フルオロー6_メチルインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :1.471

MS(ESI, m/z) :417.1740 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 1.61-1.78 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.33-2.88 (8H, m), 4.63-4.81 (1H, m), 5.14-5.84 (3H, m), 6.81 (1H, d, J=9.9Hz), 7.

18-7. 24 (1H, m), 7.32-8. 23 (4H, m), 8.52-8. 76 (3H, m).

[0426] 実施例2_245LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_ [(R)-4—フルオロー6—メトキシインダン_1_イル]-2—メチルニコチンアミド

RT(min.) :1.445

MS(ESI, m/z) :433. 1691 (M-H)-

'H匿 (CDCl3) δ: 1.61-1.77 (1H, m), 2.00-2. 13 (1H, m), 2.43-2. 87 (5H, m), 3.78-3. 93 (3H, m), 4.63-4. 83 (1H, m), 5.14-5. 75 (3H, m), 6.56 (1H, dd, J=1.7, 10.5Hz), 7.18-7. 24 (1H, m), 7.31-8. 21 (4H, m), 8.52-8. 75 (3H, m).

[0427] 実施例2_246LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]—2,6—ジメチルニコチンアミド

RT(min.) :1.520

MS(ESI, m/z :451.1355 (M-H)-

'H匿 (CDCl3) δ: 1.64-1.81 (1H, m), 2.03-2. 15 (1H, m), 2.47-3. 17 (8H, m), 4.58-4. 98 (1H, m), 5.25 (1H, t, J=8. 7Hz), 5.32-5. 78 (2H, m), 6.85-7. 13 (2H, m), 7.33-7. 79 (3H, m), 7.94-8. 16 (1H, m), 8.60-8. 72 (2H, m).

[0428] 実施例2_247LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]—2—イソプロポキシベンズアミド

RT(min.) :2.925

MS(ESI, m/z) :480. 1508 (M-H)-

'H匿 (CDCl3) δ: 1.38-1.49 (6H, m), 1.71-1.97 (1H, m), 2.14—2. 37 (1

H, m), 2.50-2.97 (2H, m), 4.62-4.79 (2H, m), 5.26-6.18 (3H, m), 6.92-7.08 (3H, m), 7.18-7.47 (3H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.87-8.10 (1H, m), 8.54-8.67 (1H, m), 8.72-8.83 (1H, m).

[0429] 実施例2_248LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2_(2—ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド

RT(min.):2.232

MS(ESI, m/z):482.1302 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.55-1.83 (1H, m), 1.98—2.37 (1H, m), 2.44-2.88 (2H, m), 3.89-4.41 (4H, m), 4.61-4.79 (1H, m), 5.22-5.69 (3H, m), 6.94-7.13 (3H, m), 7.31-7.46 (3H, m), 7.50-8.07 (2H, m), 8.48-8.69 (1.4H, m), 9.12-9.23 (0.6H, m).

[0430] 実施例2_249LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_2,5—ジメチルニコチンアミド

RT(min.):2.675

MS(ESI, m/z):450.1399 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.35-1.83 (1H, m), 1.93-2.13 (1H, m), 2.30-3.16 (8H, m), 4.52-4.97 (1H, m), 5.21 (t, 1H, J=8.7Hz), 5.31-5.60 (2H, m), 6.84-7.03 (1H, m), 7.24-7.61 (6H, m), 7.71-7.84 (1H, m), 8.34-8.43 (1H, m).

[0431] 実施例2_250LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2,5—ジメチルニコチンアミド

RT(min.):1.746

MS(ESI, m/z):451.1354 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.65-1.81 (1H, m), 2.00-2.16 (1H, m), 2.26-2.39 (3H, m), 2.47-3.21 (5H, m), 4.58-4.97 (1H, m), 5.24 (t, 1H, J=8.7Hz), 5.32-5.78 (2H, m), 6.87-7.05 (1H, m), 7.21-7.80 (3H, m), 7.95-8.17 (1H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 8.54-8.72 (2H, m).

[0432] 実施例2_251LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6,7—ジヒドロ_5H_[1]ピリンジン_5_イル]ベンズアミド

RT(min.):0.978

MS(ESI, m/z):370.1559 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.68-1.91 (1H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.65-2.98 (2H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 5.20-5.80 (3H, m), 7.31-7.66 (11H, m), 8.20-8.55 (2H, m).

[0433] 実施例2_251HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6,7—ジヒドロ_5H_[1]ピリンジン_5_イル]ベンズアミド

RT(min.)：0.811

MS(ESI, m/z):370.1551 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：2.41-2.62 (1H, m), 2.65-3.00 (2H, m), 3.10-3.31 (1H, m), 4.37-4.53 (1H, m), 5.31-5.82 (3H, m), 6.65-6.73 (1H, m), 6.80-6.98 (1H, m), 7.24-7.64 (10H, m), 8.33 (1H, d, J=4.4Hz).

[0434] 実施例2-2522M

N-[(RS)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(SR)_5_クロロ-7—フルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]ベンズアミド

RT(min.):3.489

MS(ESI, m/z):423.0914 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：3.60-4.41 (2H, m), 5.20-5.88 (4H, m), 6.91-6.99 (1H, m), 7.15-7.68 (11H, m).

[0435] 実施例2-2533M

Ｎ－（カルバモイルフエニルメチル）－Ｎ―［（Ｒ）―３，３―ジメチルインダン－１―ィル］ベンズアミド

RT(min.) :3.623

MS(ESI, m/z) :397. 1920 (M-H)-

iH-NMR (CDCL_3) 8 : 0.94 (2H, s), 1.02 (1H, s), 1.19 (2H, s), 1.45 (1H, s), 1.64-1 .73 (0. 67H, m), 1.83-1 .92 (0. 67H, m), 2.19-2. 29 (0. 33H, m), 2.47-2. 59 (0. 33H, m), 4.52 (0. 33H, s), 4.68 (0. 67H, s), 5.25-6. 10 (3H, m), 6.68 (0. 33H, d, J=7. 5Hz), 6.81-6. 87 (0. 33H, m), 7.10-7. 66 (12 .67H, m), 7.96 (0. 67H, d, J=7. 5Hz) .

[0436] 実施例２_２５４Ｍ

Ｎ－（カルバモイルフエニルメチル）－Ｎ―（３_メチルインダン－１―ィル）ベンズアミド

RT(min.) :3.483

MS(ESI, m/z) :383. 1767 (M-H)-

'H-匿 (CDCL_3) 8： 1.00-1 .43 (3H, m), 1.67-3. 21 (3H, m), 4.50-4. 63 (0. 3H, br), 4.71 (0. 7H, br s), 5.20-6. 16 (3H, m), 6.68-8. 10 (14H, m).

[0437] 実施例２_２５５Ｍ

Ｎ－（カルバモイルフエニルメチル）_Ｎ―［（Ｒ）_４―メトキシィンダン－１―ィル］ベンズアミド

RT(min.) :3.203

MS(ESI, m/z) :399. 1708 (M-H)-

RT(min.) :3.259

MS(ESI, m/z) :399. 1715 (M-H)-

iH-NMR (CDCl_3) δ： 1.65-3. 15 (4H, m), 3.80 (1.4H, s), 3.81(1.6H, s), 4 .45-4. 75 (1H, m), 5.35-6. 90 (4H, m), 7.20-8. 15 (12H, m).

[0438] 実施例２-２５６Ｍ

Ｎ－（カルバモイルフエニルメチル）－Ｎ―（３，３―ジフルォロインダン-１―ィル）ベンズアミド

RT(min.) : 3.180

MS(ESI, m/z) :405. 1431 (M-H)-

RT(min.) :3.229

MS(ESI, m/z) :405. 1432 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ： 2.16-3. 46 (2H, m), 4.20-4. 55 (1H, m), 4.93-5. 84 (3H, m), 6.64-7. 11 (1H, m), 7.17-7. 72 (12H, m), 7.90-8. 17 (1H, m).

[0439] 実施例2-257M

N-(カルバモイルビリジン-3—イルメチル)_N—[(R)_7_フルオロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :0.759

MS(ESI, m/z) :389. 1434 (M-H)-

'H匿 (CDCL$_3$) δ： 2.08-2. 24 (0. 5H, m), 2.42-3. 40 (3. 5H, m), 4.30-4. 41 (0. 5H, m), 4.56-4. 80 (0. 5H, m), 5.24-5. 86 (2. 5H, m), 6.43-6. 53 (0. 5H, m), 6.88-7. 48 (4. 5H, m), 7.80-8. 01 (3H, m), 8.45-8. 92 (3. 5H, m).

[0440] 実施例2-258M

N-(カルバモイルビリジン-3—イルメチル)_N_[(R)_7_フルオロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

RT(min.) :1.046

MS(ESI, m/z) :409. 1141 (M-H)-

RT(min.) :1.166

MS(ESI, m/z) :409. 1146 (M-H)-

iH-NMR (CDCl3) 8： 2.08-2. 22 (0. 6H, m), 2.42-3. 40 (6. 4H, m), 4.32-4. 37 (0. 4H, m), 4.58-4. 80 (0. 6H, m), 5.32-5. 88 (2. 6H, m), 6.40-6. 48 (0. 4H, m), 6.88-7. 40 (4H, m), 7.80-7. 98 (1.4H, m), 8.46-8. 62 (1.6H, m), 8.80 (0. 4H, s), 8.82 (0. 6H, s).

[0441] 実施例2—259M

N-(カルバモイルビリジン-3—イルメチル)_N_[(R)_7_クロロインダン_1_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :0.838

MS(ESI, m/z) :405.1122 (M-H)-

RT(min.) :1.016

MS(ESI, m/z :405.1126 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.27-2.49 (4H, m), 4.18-4.26 (0.4H, m), 4.53-4.64 (0.6H, m), 5.18-5.70 (2.6H, m), 6.70-6.78 (0.4H, m), 7.08-7.51 (5H, m), 7.75-8.11 (2.4H, m), 8.43-8.93 (3.6H, m).

[0442] 実施例2-260HP

2—アミノーN_[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]ニコチンアミド

RT(min.) :2.295

MS(ESI, m/z) :437.1187 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ: 2.50-2.85 (3H, m), 2.95-3.20 (1H, m), 4.25-4.55 (1H, m), 5.20-5.65 (4H, m), 6.10-6.35 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.0, 7.3Hz), 6.81 (1H, dd, J=1.3, 8.5Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.47 (1H, dd, J=1.8, 7.2Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

[0443] 実施例3—1

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_2—ヒドロキシーN—[(R)_6—トリフルォロメチルインダンー1—イル]ベンズアミド

[0444] (R)_6—トリフルォロメチルインダン_1_イルアミン (0.06g)のメタノール (1mL)溶液にベンズアルデヒド (0.032g)を加え、その混合物を加熱還流下20分間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、アセチルサリチル酸 (0.054g)および4_フエニルシクロヘキセン—1—イルイソシアニド (0.055g)を加え、加熱還流下終夜撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (2mL)、水 (6μL)および4mol/L塩化水素1,4_ジォキサン溶液 (225μL)を加え、室温にて3時間撹拌した。

反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ—ヘキサン= ５５/ ４５- ７５/ ２５—１００/ ０）で精製し、２_ {Ｎ- [（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_ ６—トリフルォロメチルインダン－１—ィル] カルバモイル} フエニルァセートを低極性生成物として得た。この生成物をァミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :メタノール/ 酢酸エチル= ０/ １００- ３５/ ６５）に通し、標題化合物 (０．０３９ｇ）を得た。構造式を表２９に示した。

[0445] RT(min.) :3.397

MS(ESI, m/z) :453. 1431 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.67-2. 33 (2H, m), 2.61-3. 00 (2H, m), 4.29-6. 00 (4H, m), 6.89-6. 95 (1H, m), 7.01-7. 07 (1H, m), 7.22-7. 57 (9H, m), 8.13 (1H, s), 8.67-8. 86 (1H, m).

[0446] 実施例３_ ２〜３_ ３

対応する原料を用い、実施例３_ １と同様の方法で実施例３_ ２〜３_ ３を合成した。なお、実施例３_ ２〜３_ ３のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表２９に示した。

[0447] 実施例３—２

Ｎ- [（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_ ６_ シァノインダン_ １_ ィル] _ ２—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.837

MS(ESI, m/z) :410. 1510 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) 8： 1.48-1 .99 (2H, m), 2.61-3. 07 (2H, m), 4.40-6. 21 (4H, m), 6.90-6. 97 (1H, m), 7.00-7. 07 (1H, m), 7.22-7. 65 (9H, m), 8.15 (1H, s), 8.50-8. 94 (1H, br) .

[0448] 実施例３—３

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 4 , 6 —ジフルォロインダン－ 1 _ ィル] _ 2 —ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :3.165

MS(ESI, m/z) :421.1370 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.64-2.25 (2H, m), 2.47-2.90 (2H, m), 4.30-5.00 (1H, br), 5.27-6.00 (3H, m), 6.62-6.78 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.30-7.54 (8H, m), 8.54-8.84 (1H, br) .

[0449] 実施例４－１

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダン－ 1 _ ィル] _ 2 —ヒドロキシベンズアミド

[0450] （R）_ 6 _ クロロ— 4 _ フルォロインダン_ 1 _ ィルァミン塩酸塩 (98mg) のメタノール (2.2mL) 溶液にベンズアルデヒド (47mg) とトリエチルァミン (45mg) を加えた。その混合物を60℃で3時間撹拌し、室温まで冷却した。ァセチルサリチル酸 (79mg) と4 _ フエニルシクロヘキセン— 1 —ィルイソシアニド (81mg) をその混合物に加え、60℃で19時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (2.2mL) に懸濁させ、水 (9μL) および4mol／L塩化水素 1 , 4 _ ジォキサン溶液 (0.33mL) を加えた。その混合物を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリゥム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた2層の混合液を激しく撹拌した。ＩＳＯＬＵＴＥ (登録商標) Ｐｈａｓｅ Ｓｅｐａｒａｔｏｒを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ n —ヘキサン= 52/48—73/27) で精製し、2 _ {N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_ 6 _ クロロ— 4 _ フルォロインダン－ 1 —ィル] カルバモイル} フエニルァセートを低極性生成物として得た。この生成物をァミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :メタノール/ 酢酸エチル= 14/86-20/80) に通し、標題化合物 (69mg) を得た。構造式を表30に示し

た。

[0451] RT(min.) :3.364

MS(ESI, m/z) :437.1070 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.65-2.30 (2H, m), 2.50-2.95 (2H, m), 4.35-5.05 (1H, m), 5.20-6.00 (3H, m), 6.85-7.10 (3H, m), 7.30-7.55 (7H, m), 7.66 (1H, br s), 8.50-9.00 (1H, m).

[0452] 実施例4_2～4_9

対応する原料を用い、実施例4_1と同様の方法で実施例4_2～4_9を合成した。なお、実施例4_2～4_9のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表30および31に示した。

[0453] 実施例4－2

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)_5_クロロ-2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.974

MS(ESI, m/z) :421.0959 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8: 4.06 (1H, dd, J=4.7, 9.9Hz), 4.40-6.00 (4H, m), 6.65-6.80 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=0.6, 8.3Hz), 7.10-7.70 (10H, m), 8.60-9.00 (1H, m).

[0454] 実施例4－3

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)_5_フルオロ_2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.721

MS(ESI, m/z) :405.1253 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8: 4.02-5.00 (2H, m), 5.45-5.75 (3H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.90-6.99 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.33-7.65 (8H, m), 8.73 (1H, br).

[0455] 実施例４－４

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｓ）－５，７―ジフルオロー２，３―ジヒドロベンゾフラン＿３＿イル］＿２―ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.910

MS(ESI, m/z) :423.1162 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：3.70-4.40 (2H, m), 5.38-5.88 (3H, m), 6.73-6.83 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.34-7.68 (7H, m), 8.70 (1H, br) .

[0456] 実施例４－５

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロー４＿フルォロインダンー１＿イル］＿２―ヒドロキシベンズァ$ド

RT(min.) :2.155

MS(ESI, m/z) :438.1031 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.70-2.38 (2H, m), 2.53-2.94 (2H, m), 4.43-5.10 (1H, m), 5.27-6.41 (3H, m), 6.88-7.04 (3H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.86-8.07 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.69-8.86 (1H, m), 8.89-9.79 (1H, m).

[0457] 実施例４－６

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロインダンー１＿イル］＿２―ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :1.984

MS(ESI, m/z) :420.1128 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.67-1.87 (1H, m), 2.00-2.38 (1H, m), 2.54-2.86 (2H, m), 4.57-4.98 (1H, m), 5.30-6.35 (3H, m), 6.87-7.02 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.42 (4H, m), 7.70 (1H, br s), 7.96-8.06 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m), 8.66-8.72 (1H, m), 8.81-9.76 (1H, br) .

[0458] 実施例４－７

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルピリミジン_５_ィルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロ－４_フルォロインダン－１_ィル］_２―ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.463

MS(ESI, m/z) :439. 0998 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d_6) δ：1.25-2. 96 (4H, m), 4.64-5. 61 (2H, m), 6.72-7. 79 (8H, m), 8.64-8. 93 (2H, m), 9.01-9. 26 (1H, m), 10.09-10.49 (1H, m).

[0459] 実施例４－８

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビラジン_２_ィルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）－６_クロロ－４_フルォロインダン－１_ィル］_２―ヒドロキシベンズァ$ド

RT(min.) :2.691

MS(ESI, m/z) :439. 0998 (M-H)-

'H-NMR (CDCl_3) δ：1.88-2. 02 (1H, m), 2.45-2. 98 (3H, m), 4.80-4. 96 (1H, m), 5.52-5. 94 (2H, m), 6.94-7. 07 (3H, m), 7.34-7. 43 (3H, m), 7.86-8.28 (1H, m), 8.51-8. 54 (1H, m), 8.60-8. 64 (1H, m), 8.88 (1H, s), 9.22 (1H, s).

[0460] 実施例４－９

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロ_４_フルォロインダン－１_ィル］_２―ヒドロキシ－３_メチルベンズアミド

RT(min.) : 3.811

MS(ESI, m/z) :451 . 1236 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) δ：1.67-2. 22 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.49-2. 62 (1H, m), 2.63-2. 94 (1H, m), 4.46-4. 91 (1H, m), 5.28-5. 95 (3H, m), 6.82 (1H, t, J=7.6Hz), 6.91-7. 06 (1H, m), 7.18-7. 25 (2H, m), 7.34-7. 52 (5H, m), 7.61-7. 71 (1H, m), 8.60-8. 95 (1H, br) .

[046 1] 実施例5—1

2—アミノーN_ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N_ [（R）_6—トリフルォロメチルインダンー1—ィル] ベンズアミド

[0462] （R）_6—トリフルォロメチルインダン_1_ィルァミン (0．06g) のメタノール (1mL) 溶液にベンズアルデヒド (0．032g) を加え、加熱還流下20分間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、2—ニトロ安息香酸 (0．049g) および4_フエニルシクロヘキセン—1—ィルイソシアニド (0．055g) を加え、加熱還流下終夜撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (2mL)、水 (6μL) および4mol／L塩化水素1，4—ジォキサン溶液 (225μL) を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリゥム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／n—ヘキサン=55/45-75/25-100/0) で精製し、N_ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _2_ニトロ_N_ [（R）_6—トリフルォロメチルインダンー1—ィル] ベンズアミドを得た。N_ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _2_ニトローN_ [（R）_6—トリフルォロメチルインダン_1—ィル] ベンズアミド (0．030g) にエタノール (2mL) および10％パラジウム炭素 (0．03Og) を室温で加え、水素雰囲気下4時間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をァミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／n—ヘキサン=45/55-65/35) で精製し、標題化合物 (0．015g) を得た。構造式を表32に示した。

[0463] RT(min.) :3.695

MS(ESI, m/z) :452. 1591 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.63-1，86 (1H, m), 2.00-2. 25 (1H, m), 2.50-2. 88 (2H

, m), 4.29-4. 74 (3H, m), 5.15-5. 73 (3H, m), 6.67-6. 80 (2H, m), 7.12-7 .57 (9H, m), 8.17-8. 29 (1H, br) .

[0464] 実施例5—2

2—アミノーN_ [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R) - 6_シアノインダンー1—イル]ベンズアミド

対応する原料を用い、実施例5_1と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表32に示した。

[0465] RT(min.) :3.124

MS(ESI, m/z) :409. 1668 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.59-1 .82 (1H, m), 1.91-2. 22 (1H, m), 2.48-2. 90 (2H , m), 4.22-5. 80 (6H, m), 6.64-6. 88 (2H, m), 7.12-7. 62 (9H, m), 8.13-8 .34 (1H, m).

[0466] 実施例6- 1

2—アミノーN_ [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [(R)_4,6—ジフルォロインダンー1—イル]ベンズアミド

[0467] (R)_4,6—ジフルォロインダン_1_イルアミン塩酸塩 (0.13g)のメタノール (1.6mL)溶液にベンズアルデヒド (67mg)とトリエチルァミン (64mg)を加えた。その混合物を60℃で2時間撹拌し、室温まで冷却した。2—二トロ安息香酸 (0.11g)と4_フエニルシクロヘキセン—1—イルイソシアニド (0.12g)をその混合物に加え、60℃で15時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (3.2mL)に懸濁させ、水 (13μL)および4mol/L塩化水素1,4_ジォキサン溶液 (0.47mL)を加えた。その混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリゥム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた2層の混合液を激しく撹拌した。ISOLUTE (登録商標) Phase Separatorを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒

:酢酸エチル／ｎ—ヘキサン＝５５／４５_７６／２４）で精製し、Ｎ—[（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[（Ｒ）_４，６—ジフルォロインダン—１—ィル]_２_ニトロベンズアミド（0．１６ｇ）を得た。Ｎ-[（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[（Ｒ）_４，６—ジフルォロインダン_１_ィル]_２_ニトロベンズアミド（0．１６ｇ）、１０％パラジウム炭素（１６ｍｇ）およびテトラヒドロフラン（3．５ｍＬ）の混合物を水素雰囲気下室温で１８時間激しく撹拌した。セライト濾過で触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ｎ—ヘキサン＝５３／４７—７４／２６）で精製し、標題化合物（0．１１ｇ）を得た。構造式を表３３に示した。

[0468] RT(min.)：3.462

MS(ESI, m/z)：420. 1531 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.30-2. 85 (6H, m), 4.50-4. 75 (1H, m), 5.30-5. 65 (3H, m), 6.60-6. 80 (3H, m), 7.15-7. 25 (2H, m), 7.30-7. 60 (6H, m).

[0469] 実施例６_２～６_５

対応する原料を用い、実施例６_１と同様の方法で実施例６_２～６_５を合成した。なお、実施例６_２～６_５のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表３３および３４に示した。

[0470] 実施例６—２

２—アミノーＮ_[（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_[（Ｒ）-６_クロロー４_フルォロインダンー１—ィル]ベンズアミド

RT(min.)：3.664

MS(ESI, m/z)：436. 1232 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.35-1 .85 (3H, m), 1.90-2. 25 (1H, m), 2.40-2. 60 (1H, m), 2.60-2. 80 (1H, m), 4.50-4. 75 (1H, m), 5.30-5. 70 (3H, m), 6.65-6 .80 (2H, m), 6.90-7. 05 (1H, m), 7.15-7. 25 (2H, m), 7.30-7. 60 (5H, m), 7.65-7. 85 (1H, m).

[0471] 実施例６—３

２—アミノーＮ_ [（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル]_Ｎ_ [（Ｓ）_５_クロロ_２，３—ジヒドロベンゾフラン_３_イル]ベンズアミド

RT(min.) :3.239

MS(ESI, m/z) :420. 1117 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：3.99-4. 70 (5H, m), 5.28-5. 80 (3H, m), 6.66-6. 80 (3H, m), 7.07-7. 24 (3H, m), 7.36-7. 65 (5H, m), 7.72-7. 77 (1H, m).

[0472] 実施例６—４

２—アミノーＮ_ [（Ｒ）—カルバモイルビリジン_３_イルメチル]—Ｎ-[（Ｒ）_６_クロロー４_フルオロインダン_１_イル]ベンズアミド

RT(min.) :2.498

MS(ESI, m/z) :437. 1196 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8：1.50-1 .81 (1H, m), 1.99-2. 27 (1H, m), 2.48-2. 96 (2H, m), 4.00-5. 00 (3H, m), 5.28-5. 80 (3H, m), 6.67-6. 82 (2H, m), 6.93-7 .06 (1H, m), 7.12-7. 24 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=5. 0, 8.0Hz), 7.70 (1H, br s), 7.92-8. 17 (1H, br), 8.58-8. 68 (2H, m).

[0473] 実施例６—５

２—アミノーＮ_ [（Ｒ）—カルバモイルビリジン_３_イルメチル]—Ｎ-[（Ｒ）_６_クロロー４_フルオロインダン_１_イル]ニコチンアミド

RT(min.) :1.243

MS(ESI, m/z) :438. 1144 (M-H)-

!H-NMR (CDCl3) 8：1.55-1 .79 (1H, m), 1.96-2. 24 (1H, m), 2.50-2. 63 (1H, m), 2.68-2. 87 (1H, m), 4.51-4. 94 (1H, m), 5.27-5. 79 (5H, m), 6.69 (1H, dd, J=5. 0, 7.3Hz), 6.98-7. 05 (1H, m), 7.39 (1H, ddd, J=0. 5, 4.7, 8.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=1 .6, 4.7Hz), 7.67 (1H, s), 7.95-8. 10 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=1 .8, 5.0Hz), 8.60-8. 63 (1H, m), 8.66 (1H, dd, J=1 .6, 4.7Hz) .

[0474] 実施例 7

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル] _ N _ [（R）_ 6 _（2 —ヒドロキシエ トキシ)インダン－ 1 —ィル] ベンズアミド

[0475] [（R）_ 6 _（2 _ ベンジルォキシエ トキシ)インダン_ 1 _ ィル] カルバミン酸ｔｅｒｔ —プチルエステル (0．２０ｇ）のジクロロメタン (1ｍＬ）溶液に トリフルォロ酢酸 (1ｍＬ）を室温で加え、同温度で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。この残渣に飽和炭酸水素ナ トリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシゥムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した。得られた残渣と トリエチルァミン (145μＬ）およびベンズアルデヒド (0．０５６ｇ）のメタノール (1ｍＬ）混合液を６０℃にて 2 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、安息香酸 (0．０６４ｇ）および 4 _ フエニルシクロヘキセン— 1 —ィルイソシアニド (0．０９５ｇ）を加え、外温６０℃にて 5 日間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にテ トラヒドロフラン (3ｍＬ）を加え溶解させた。その混合物に水 (11斗Ｌ）および 4 ｍｏｌ／Ｌ塩化水素 1 , 4 _ ジォキサン溶液 (0．３９ｍＬ）を加え、室温にて 1．5 時間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナ トリゥム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ —ヘキサン= ５５/ ４５- ７５/ ２５）で精製し、N _ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] － N _ [6 _（2 _ ベンジルォキシエ トキシ)インダン－ 1 —ィル] ベンズアミド (0．６２ｇ）を得た。N _ [（R）—カルバモイルフエニルメチル] － N _ [6 _（2 _ ベンジルォキシエ トキシ)インダン－ 1 —ィル] ベンズアミド (0．６２ｇ）のテ トラヒドロフラン (1ｍＬ）溶液に１０％パラジゥム炭素 (0．０２ｇ）を室温で加え、水素雰囲気下 2 時間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル/ メタノール= １００/ ０- ８５/

15）で精製し、標題化合物（0．019g）を得た。構造式を表34に示した。

[0476] RT(min.）:2.832

MS(ESI, m/z) :429. 1823 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.65-1.82（1H, m), 1.97-2. 13（1H, m), 2.40-2. 74 (3H, m), 3.90-4. 00 (2H, m), 4.16-4. 32 (2H, m), 4.67（1H, br s), 5.34-5. 90 (3H, m), 6.82-6. 91（1H, m), 7.04-7. 10（1H, m), 7.32-7. 68（11H, m).

[0477] 実施例8—1

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）_6—シクロプロピル_4_フルォロインダン－1—ィル]ベンズアミド

[0478] （R）-N- [（R）_6—シクロプロピル－4_フルォロインダン－1—ィル]_tert—ブタンスルフィンアミド（0．03g）のメタノール（1mL）溶液に4mol／L塩化水素1，4_ジォキサン溶液（35μL）を室温で加え，同温にて3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣とトリエチルァミン（14μL）およびベンズアルデヒド（0．011g）のメタノール（2mL）混合液を0．5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、安息香酸（0．013g）および4－フエニルシクロヘキセン_1—ィルイソシアニド（0．019g）を加え、2日間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（2mL）を加え溶解させた。その混合物に水（3μL）および4mol／L塩化水素1，4_ジォキサン溶液（75バ1）を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリゥム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／n—ヘキサン＝55/45-75/25-100/0）で精製し、標題化合物（0．006g）を得た。構造式を表34に示した。

[0479] RT(min.）:3.848

MS(ESI, m/z) :427. 1832 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) S : 0.72-1 .07 (4H, m), 1.66-1 .79 (1H, m), 1.90-2. 12 (2H, m), 2.42-2. 87 (2H, m), 4.63 (1H, br s), 5.28-5. 86 (3H, m), 6.64-6. 74 (1H, m), 7.29-7. 63 (11H, m).

[0480] 実施例8 — 2

N- [(R) —カルバモイルフエニルメチル] _N_ [(R) _4_フルオロ—6_ビニルインダン—1—イル] ベンズアミド

対応する原料を用い、実施例8_1と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表34に示した。

[0481] RT(min.) :3.712

MS(ESI, m/z) :413.1676 (M-H)-

'H-NMR (CDCl3) 8 : 1.68-1 .84 (1H, m), 2.00-2. 14 (1H, m), 2.44-2. 88 (2H, m), 4.60-4. 73 (1H, m), 5.21-5. 96 (5H, m), 6.76 (1H, dd, J= 11.0, 17.2Hz), 6.96-7. 04 (1H, m), 7.32-7. 65 (10H, m), 7.89 (1H, br s).

[0482] 実施例9

N- [(R) —カルバモイルフエニルメチル] _N_ [(R) _6_エチル_4_フルオロインダン—1—イル] ベンズアミド

[0483] N- [(R) —カルバモイルフエニルメチル] _N_ [(R) _4_フルオロ—6_ビニルインダン_1_イル] ベンズアミド (0.04g,実施例8-2)のテトラヒドロフラン (1mL)溶液に10%パラジウム炭素 (0.01g)を室温で加え、水素雰囲気下3時間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 :酢酸エチル/n—ヘキサン=55/45-75/25-100/0)で精製し、標題化合物 (0.030g)を得た。構造式を表34に示した。

[0484] RT(min.) :3.803

MS(ESI, m/z) :415.1832 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.28 (3H, t, J= 7.6Hz), 1.69-1.91 (1H, m), 2.00-2.16 (1H, m), 2.44-2.87 (4H, m), 4.66 (1H, br s), 5.26-5.93 (3H, m), 6.80 (1H, d, J= 9.8Hz), 7.32-7.66 (11H, m).

[0485] 実施例１０

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6—ジフルォロインダン－１—ィル]テレフタルアミド酸

[0486] N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_4,6-ジフルォロインダン－１—ィル]テレフタルアミド酸ベンジルエステル (0.068g,実施例２—６２ＬＰ)のテトラヒドロフラン (2mL)溶液に１０％パラジウム炭素 (0.02g)を室温で加え、水素雰囲気下２時間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸ェチル/メタノール= １００/0-80/20)で精製し、標題化合物 (0.032g)を得た。構造式を表３４に示した。

[0487] RT(min.) :3.057

MS(ESI, m/z) :449.1322 (M-H)-

'H-NMR (DMS0-d$_6$) 8：1.11-1.28 (1H, m), 1.88-2.08 (1H, m), 2.43-2.64 (1, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.96-5.08 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.88-6.98 (1H, m), 7.21-7.62 (10H, m), 7.99-8.12 (2H, m), 13.08-13.33 (1H, br).

[0488] 実施例１１

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_ィル]_2_メトキシニコチンアミド

[0489] (R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_ィルァミン塩酸塩 (0.33g)のメタノール (7.5mL)溶液にベンズアルデヒド (0.16g)とトリエチルァミン (0.15g)を加えた。その混合物を６５℃で１時間撹拌し、室温まで冷却した。２—メトキシニコチン酸 (0.24g)と４_フエニルシクロヘキセン－１—ィルイソシァネート (0.27g)をその

混合物に加え、６５℃で２３時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン（7．5ｍＬ）に懸濁させ、水（３０μＬ）および４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素１，４＿ジオキサン溶液（1．１ｍＬ）を加えた。その混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた２層の混合液を激しく撹拌した。ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）Ｐｈａｓｅ Ｓｅｐａｒａｔｏｒを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ｎ—ヘキサン＝６４／３６＿８５／１５）で精製し、粗生成物を得た。この粗生成物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ｎ—ヘキサン＝５８／４２＿１００／０）で精製し、標題化合物（0．２０ｇ）を得た。構造式を表３４に示した。

[0490] RT(min.)：3.409

MS(ESI, m/z)：452. 1182 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.70-3. 10 (4H, m), 3.95-4. 10 (3H, m), 4.50-6. 10 (4H, m), 6.80-7. 10 (2H, m), 7.30-7. 90 (7H, m), 8.20-8. 30 (1H, m).

[0491] 実施例１２

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル）＿Ｎ＿［（Ｒ）-６—クロロ—４＿フルオロインダン＿１＿イル］－２＿メチルニコチンアミド

[0492] （Ｒ）＿６＿クロロ—４＿フルオロインダン＿１＿イルアミン塩酸塩（１０３ｍｇ）のメタノール（2．３ｍＬ）溶液に３＿ピリジンカルボキシアルデヒド（５０ｍｇ）とトリエチルアミン（４７ｍｇ）を加えた。その混合物を６５℃で２時間撹拌し、室温まで冷却した。２＿メチルニコチン酸（６７ｍｇ）と４＿フエニルシクロヘキセン－１—イルイソシアニド（８５ｍｇ）をその混合物に加え、６５℃で５時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン（2．３ｍＬ）に懸濁させ、水（９μＬ）および４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素１，４＿ジオキサン溶液（0．４６ｍＬ）を加えた。その混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた2層の混合液を激しく撹拌した。ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）Ｐｈａｓｅ Ｓｅｐａｒａｔｏｒを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール/酢酸エチル＝0/100-9/91）で精製し、ジアステレオマー混合物を得た。その混合物を逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｉｎｅｒｔｓｉｌ ＯＤＳ-３，溶出溶媒：アセトニトリル/水＝10/90-90/10）で精製し、標題化合物（32ｍｇ）を得た。構造式を表34に示した。

[0493] RT(ｍｉｎ.)：1.694

MS(ESI, m/z)：437. 1191 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.65-1.85 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.45-2.90 (5H, m), 4.55-5.00 (1H, m), 5.23 (1H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 5.30-5.80 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=0.8, 8.6Hz), 7.15-7.30 (1H, m), 7.35-7.90 (3H, m), 7.90-8.25 (1H, m), 8.50-8.80 (3H, m).

[ａ]$^{25}_{D}$：+54.4°（ｃ＝0.40、MeOH）

[0494] 実施例１３

２―アミノ―Ｎ_［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）-６_クロロ―４_フルオロインダン―１―イル］ニコチンアミド

[0495] （Ｒ）_６_クロロ_４_フルオロインダン_１_イルアミン塩酸塩（0.1ｇ）のメタノール（3ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（0.046ｇ）およびベンズアルデヒド（0.048ｇ）を加え、65℃にて0.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、２―ニトロニコチン酸（0.083ｇ）および４_フエニルシクロヘキセン―１―イルイソシアニド（0.083ｇ）を加え、65℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（4ｍＬ）、水（40μＬ）および４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素１，４_ジオキサン溶液（340μＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :メタノール／酢酸エチル／n—ヘキサン= 0/ 60/ 40- 0/ 100/ 0- 20/ 80/ 0) で精製し、2—ニトロ—N— [(R) —カルバモイルフエニルメチル] _N_ [(R) _6_クロロ—4_フルォロインダン—1—イル] ニコチンアミド (0.090g) を得た。ラネー触媒の懸濁液を以下のように調製した。Raney (登録商標) 2800 nickel, slurry in water, active catalyst (Sigma-Aldrich) の懸濁液 (200μL) とエタノールの混合物を撹拌し、溶媒をデカンテーションで除去した。触媒をエタノールで3回洗浄し、エタノール (1mL) を加え、懸濁液とした。このラネー触媒懸濁液を、アルゴン雰囲気下、2—ニトロ_N_ [(R) —カルバモイルフエニルメチル] -N- [(R) _6_クロロ—4_フルォロインダン—1—イル] ニコチンアミド (0.090g) のエタノール (1mL) 溶液に室温で加え、水素雰囲気下5時間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／n—ヘキサン= 90/ 10—100/ 0) で精製し、標題化合物 (0.071g) を得た。構造式を表34に示した。

[0496] RT(min.) :2.330

MS(ESI, m/z) :437. 1182 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.60-1 .85 (1H, m), 1.90-2. 20 (1H, m), 2.45-2. 85 (2H, m), 4.50-4. 85 (1H, m), 5.20-5. 65 (5H, m), 6.69 (1H, dd, J=5. 1, 7.3Hz), 6.90-7. 05 (1H, m), 7.35-7. 55 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.13 (1H, dd, J=1 .7, 5. 1Hz) .

[a] $^{26}_{D}$:+44. 9° (c = 1.08、MeOH)

[0497] 実施例14

N- [(R) —カルバモイルフエニルメチル] _N_ [(R) _6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル] -2_メチルニコチンアミド

N- [（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

（R）_6_クロロ—4_フルォロインダン—1—イルアミン塩酸塩（44mg）およびベンズアルデヒド（212mg）のメタノール（8mL）混合物にトリエチルアミン（202mg）を加え、その混合物を60℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2_メチルニコチン酸（274mg）および4_フエニルシクロヘキセン—1—イルイソシアニド（366mg）を加え、60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した。その残渣に1,4_ジォキサン（3.5mL）、水（0.5mL）、4mol/L塩化水素1,4_ジォキサン溶液（0.5mL）を室温で加え、3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/n—ヘキサン=5/1）で精製し、各ジァステレオマーの粗生成物を得た。これら粗生成物をァミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/n—ヘキサン=3/1）で精製し、N_[（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド（実施例14LP，279mg）を低極性生成物として、N_[（S）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド（実施例14HP，166mg）を高極性生成物として得た。構造式を表34および35に示した。

[0498] 実施例14LP

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_[（R）_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.)：2.728

MS(ESI, m/z)：436.1233(M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.65-1.85 (1H, m), 1.96-2.11 (1H, m), 2.41-2.55 (1H, m), 2.61-3.14 (4H, m), 4.55-5.00 (1H, m), 5.17-5.24 (1H, m), 5.30-5.57 (2H, m), 6.84-7.04 (1H, m), 7.15-7.84 (8H, m), 8.53-8.61 (1H, m).

[a] $^{20}_{D}$:+24.9° (c = 0.58、MeOH)

[0499] 実施例14HP

N-[(S)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.569

MS(ESI, m/z) :436.1240(M-H)-

'H-NMR (CDCl3) δ：2.31-3.17 (7H, m), 4.36 (1H, br s), 5.07-5.61 (3H, m), 6.12-6.28 (1H, m), 6.76-6.87 (1H, m), 7.17-7.73 (7H, m), 8.56-8.61 (1H, m).

[a] $^{25}_{D}$:+85.3° (c = 1.18、MeOH)

[0500] 実施例15LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド

[0501] (R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イルァミン塩酸塩 (0.45g)のメタノール (10mL)溶液にベンズアルデヒド (0.22g)とトリエチルァミン (0.21g)を加えた。その混合物を65℃で2.5時間撹拌し、室温まで冷却した。4—メチルチアゾール_5_カルボン酸 (0.31g)と4_フエニルシクロヘキセン—1—イルイソシァネート (0.37g)をその混合物に加え、65℃で20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (5mL)に懸濁させ、水 (40μL)および4mol/L塩化水素1,4_ジォキサン溶液 (1.5mL)を加えた。その混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリゥム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた2層の混合液を激しく撹拌した。ISOLUTE (登録商標) Phase Separato

ｒを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル／ｎ—ヘキサン= 7 1/ 2 9 - 9 2 ／8 ）で精製し、標題化合物 (0 . 3 5 g ）を得た。構造式を表３５に示した。

[0502] RT(min.) :3.241

MS(ESI, m/z) :442. 0800 (M-H)-

'H-NMR (CDCl$_3$) δ： 1.65-2. 30 (2H, m), 2.45-3. 05 (5H, m), 4.40-6. 00 (4H, m), 6.85-7. 10 (1H, m), 7.30-7. 60 (5H, m), 7.72 (1H, br s), 8.77 (1H, s).

[a] $^{26}_{D}$:+33. 6° (c = 1.07、MeOH)

[0503] 実施例１５ＨＰ

Ｎ- [（Ｓ）—カルバモイルフエニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_ 6 _ クロロ _ 4 _ フルォロインダン—１—イル] _ 4 —メチルチアゾール—5 _ カルボキサミド

[0504] 実施例１５ＬＰと同様の方法で高極性ジアステレオマーの標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表３５に示した。

[0505] RT(min.) :3.046

MS(ESI, m/z) :442. 0802 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) 8： 2.24-2. 85 (6H, m), 3.05-3. 20 (1H, m), 4.20-4. 70 (1H, m), 5.20-5. 75 (3H, m), 6.00-6. 45 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=1.0, 8.6Hz), 7.20-7. 45 (5H, m), 8.79 (1H, s).

[a] $^{25}_{D}$:+72. 3° (c = 1.04、MeOH)

[0506] 実施例１６

７—アセチルーＮ_ [（Ｒ）—カルバモイルフエニルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）—６—クロロー4 —フルォロインダンー１—イル] —５，６，７，８—テトラヒドロイミダゾ[１，

２_ａ]ピラジン_３_カルボキサミド

[0507] ５，６，７，８―テトラヒドロイミダゾ[１，２＿ａ]ピラジン＿３＿カルボン酸エチルエステル（0．２２５ｇ）のテトラヒドロフラン（3ｍＬ）溶液に無水酢酸（１３０μＬ）を加え，室温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ｎ―ヘキサン＝６０／４０＿８５／１５）で精製し、７―アセチル―５，６，７，８―テトラヒドロイミダゾ[１，２―ａ]ピラジン＿３＿カルボン酸エチルエステル（0．１２ｇ）を得た。７―アセチル＿５，６，７，８―テトラヒドロイミダゾ[１，２＿ａ]ピラジン－３―カルボン酸エチルエステル（0．１２ｇ）のエタノール（3ｍＬ）溶液に２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（３３０μＬ）加え、加熱還流下３０分間撹拌した。反応混合物を放冷した後、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（３３０μＬ）加え、減圧下濃縮し、７―アセチル＿５，６，７，８―テトラヒドロイミダゾ[１，２＿ａ]ピラジン＿３＿カルボン酸（0．１０６ｇ）を得た。（Ｒ）＿６＿クロロ＿４＿フルオロインダン―１―イルアミン塩酸塩（0．１１２ｇ）およびトリエチルアミン（0．０５１ｇ）のメタノール（2ｍい混合液にベンズアルデヒド（0．０５４ｇ）を加え、６５℃にて３０分間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、７―アセチル―５，６，７，８―テトラヒドロイミダゾ[１，２＿ａ]ピラジン＿３＿カルボン酸（0．１０６ｇ）および４＿フエニルシクロヘキセン－１―イルイソシアニド（0．０９３ｇ）を加え、６５℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（4ｍＬ）、水（１００μＬ）および４ｍＯｌ／Ｌ塩化水素１，４＿ジオキサン溶液（５００μＬ）を加え、室温にて３０分間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝４／９６）で精製し、標題化合物（0．０３３ｇ）を低極性ジアステレオマーとして得た。構造式を表３５に示した

。

[0508] RT(min.) :2.458

MS(ESI, m/z) :508. 1561 (M-H)-

!H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.75-2. 28 (5H, m), 2.55-2. 97 (2H, m), 3.70-5. 08 (7H, m), 5.23-6. 26 (3H, m), 6.89-7. 10 (1H, m), 7.33-7. 49 (6H, m), 7.57-7.81 (1H, m).

[0509] 実施例17

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ—4—フルォロインダン—1—イル]—5,6,7,8—テトラヒドロイミダゾ[1,2_a]ピラジン_3_カルボキサミド

[0510] イミダゾ[1,2_a]ピラジン_3_カルボン酸エチルエステル (0.21g)および4mol/L塩化水素酢酸エチル溶液 (360μL)のエタノール (3mL)懸濁液に10%パラジウム炭素 (0.080g)を室温で加え、水素雰囲気下終夜撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣にテトラヒドロフラン (3mL)、トリエチルアミン (460斗L)および塩化ベンジルオキシカルボニル (250μL)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 :酢酸エチル/n_ヘキサン=60/40—85/15)で精製し、5,6—ジヒドロ—8H—イミダゾ[1,2_a]ピラジン—3,7—ジカルボン酸7_ベンジル—3_エチルエステル (0.16g)を得た。5,6—ジヒドロ_8H—イミダゾ[1,2_a]ピラジン—3,7—ジカルボン酸7_ベンジル_3—エチルエステル (0.16g)のエタノール (3mL)溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (315μL)を加え、加熱還流下30分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、2mol/L塩酸 (315μL)を加え、減圧下濃縮し、5,6—ジヒドロ_8H—イミダゾ[1,2_a]ピラジン

＿３，７―ジカルボン酸７＿ベンジルエステル（0．１４６ｇ）を得た。（Ｒ）＿６＿クロロ―４＿フルォロインダン―１―ィルアミン塩酸塩（0．１０８ｇ）およびトリエチルァミン（0．０４９ｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液にベンズアルデヒド（0．０５２ｇ）を加え、６５℃にて３０分間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、５，６―ジヒドロ―８Ｈ＿イミダゾ[１，２＿ａ]ピラジン―３，７―ジカルボン酸７＿ベンジルエステル（0．１４６ｇ）および４＿フエ二ルシクロヘキセン－１―ィルイソシァニド（0．０８９ｇ）を加え、６５℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（４ｍＬ）、水（１００μＬ）および４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素１，４＿ジォキサン溶液（５００μＬ）を加え、室温にて３０分間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をァミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール/酢酸エチル＝４/９６）で精製し、３＿{Ｎ-[（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿[（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿ィル]カルバモイル}-５，６―ジヒドロ―８Ｈ―イミダゾ[１，２＿ａ]ピラジン＿７＿カルボン酸ベンジルエステル（0．０３８ｇ）を低極性ジァステレオマーとして得た。３＿{Ｎ-[（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル]＿Ｎ＿[（Ｒ）＿６＿クロロ＿４―フルォロインダン＿１＿ィル]カルバモイル}-５，６―ジヒドロ－８Ｈ―イミダゾ[１，２＿ａ]ピラジン＿７＿カルボン酸ベンジルエステル（0．０３８ｇ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）懸濁液に１０％パラジウム炭素（0．０２０ｇ）を室温で加え、水素雰囲気下1日間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をァミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール/酢酸エチル＝０/１００-２０／８０）で精製し、標題化合物（0．２３ｇ）を得た。構造式を表３５に示した。

[0511] 4T (min.): 2.9170

-(H-l/¾) 1.9917 m/ζ): SI. ∃ (¾/SI

1 H-N¾/di (ω1.α) s: 1.76-ス 36 (ZH, φ, ζ, 60-3.00 (ZH, m), 3」 6-3·33 (ZH

, m), 3.66-6.00 (6H, φ, 6. 20-6.34 (3H, φ, 6· 86ヶ·09 (1H, φ, 「 ぜ「

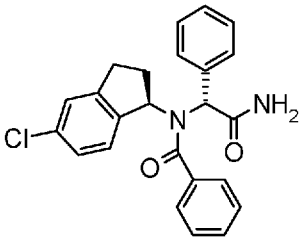
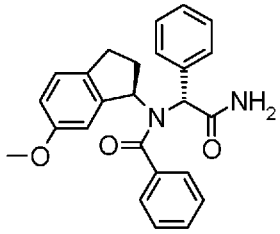
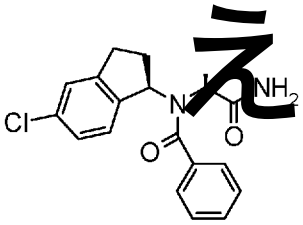
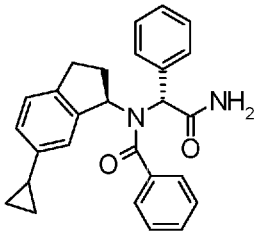
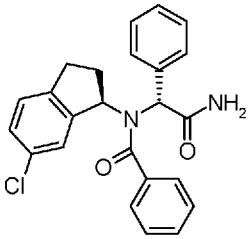
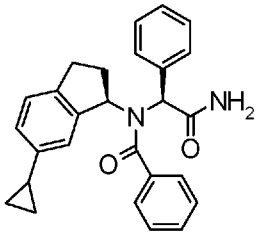
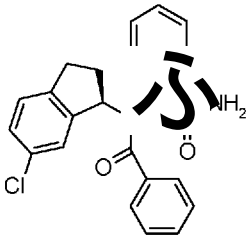
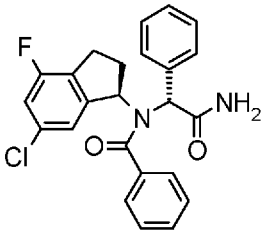
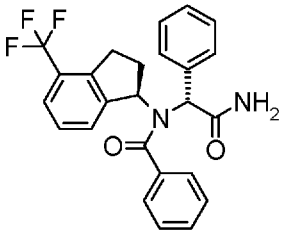
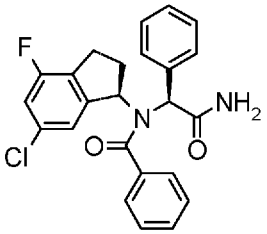
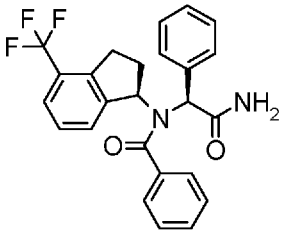
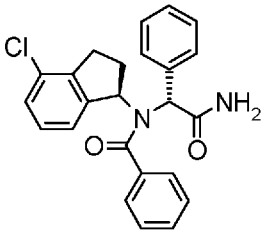
.48 (6H, φ, 7. 66-7.81 (1H,m).

[0612] [表3]

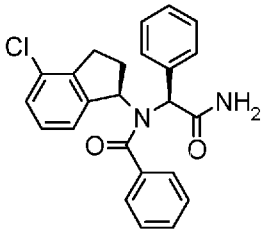
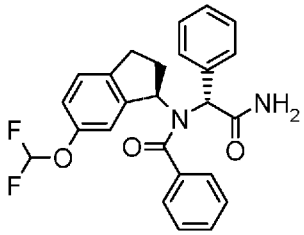
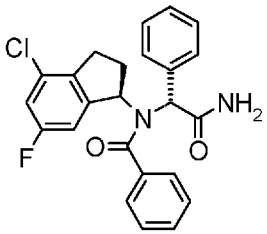
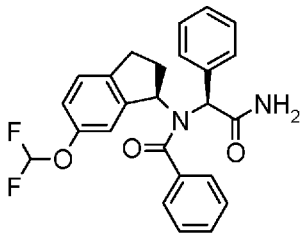
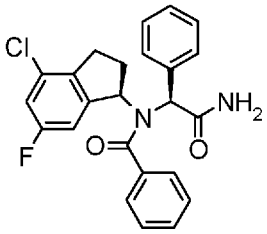
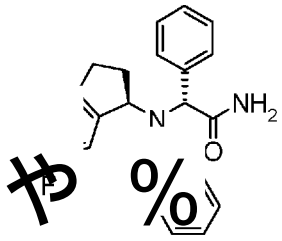
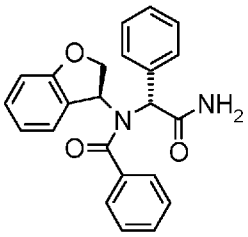
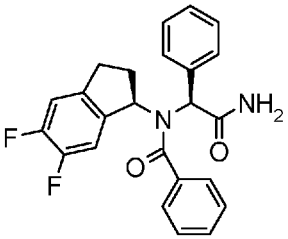
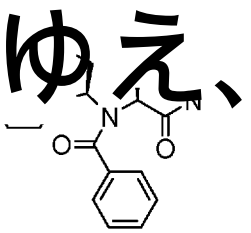
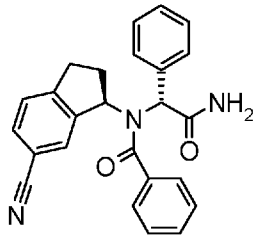
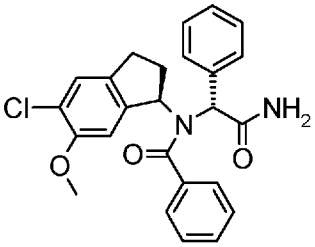
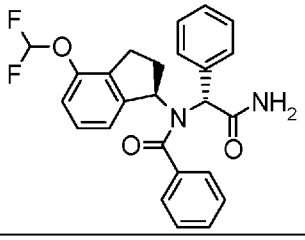
Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
1-1		1-4	
1-2		1-5	
1-3		1-6	

[0613]

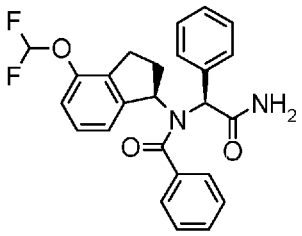
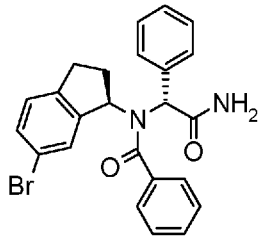
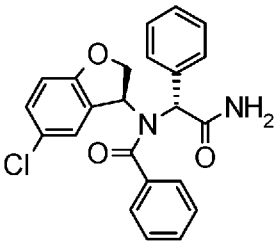
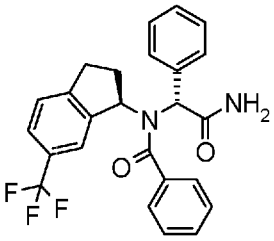
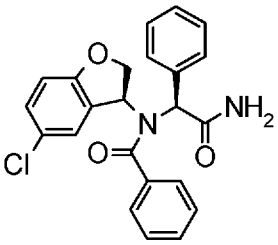
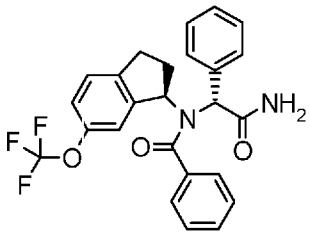
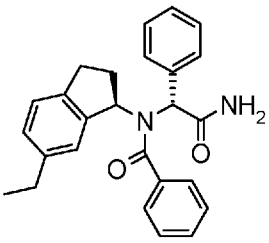
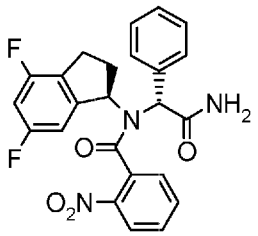
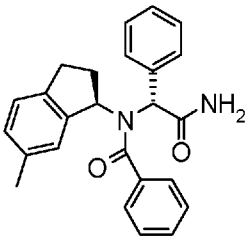
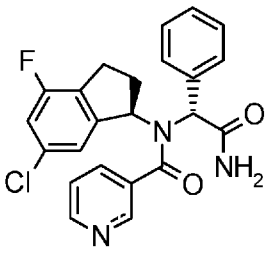
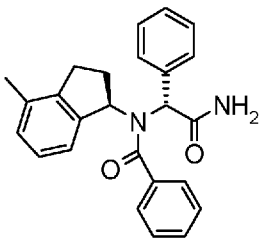
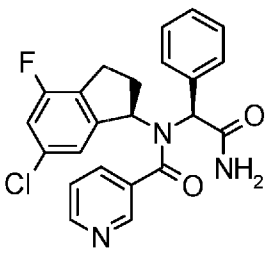
[表4]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-1LP		2-4LP	
2-1HP		2-5LP	
2-2LP		2-5HP	
2-2HP		2-6LP	
2-3LP		2-6HP	
2-3HP		2-7LP	

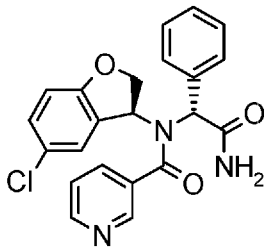
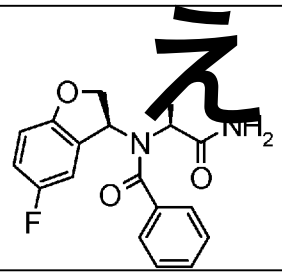
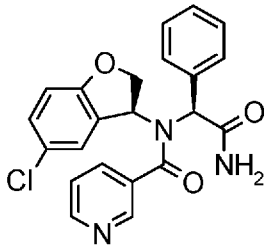
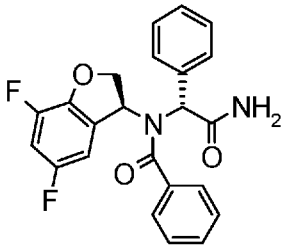
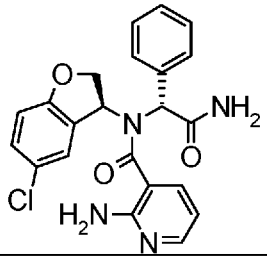
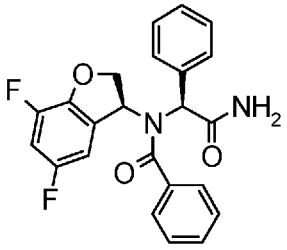
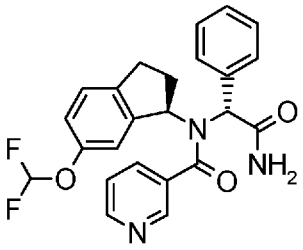
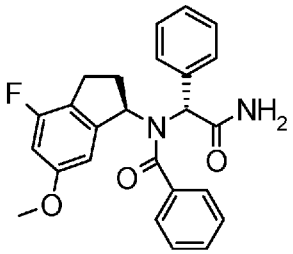
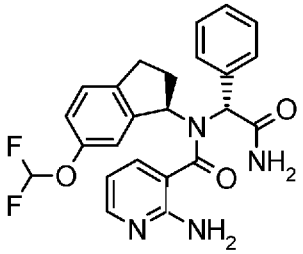
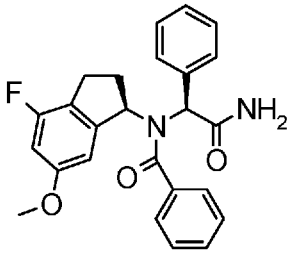
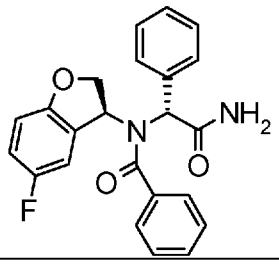
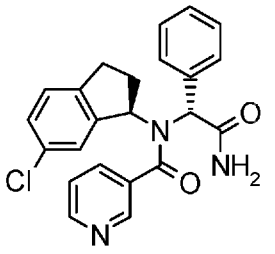
[0514] [表5]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-7HP		2-11LP	
2-8LP		2-11HP	
2-8HP		2-12LP	
2-9LP		2-12HP	
2-9HP		2-13LP	
2-10LP		2-14LP	

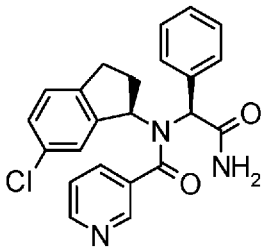
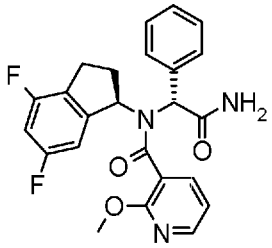
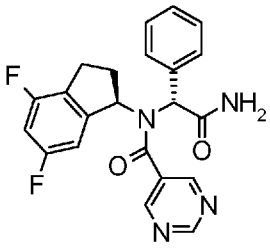
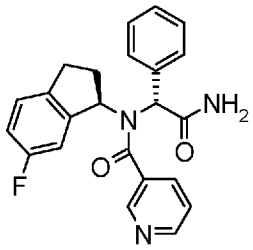
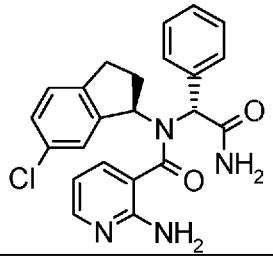
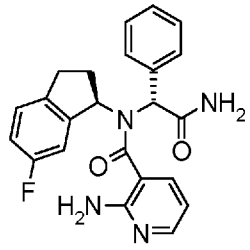
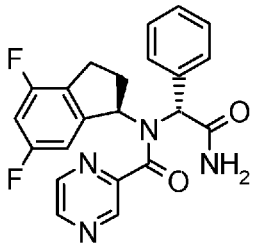
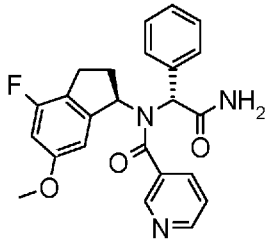
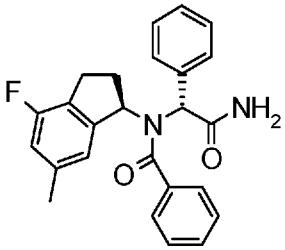
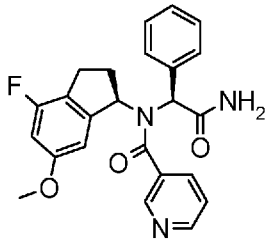
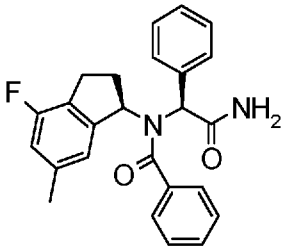
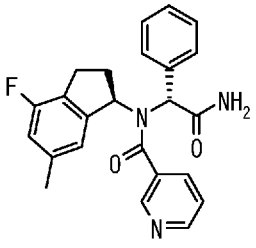
[0515] [表6]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-14HP		2-19LP	
2-15LP		2-20LP	
2-15HP		2-21LP	
2-16LP		2-22LP	
2-17LP		2-23LP	
2-18LP		2-23HP	

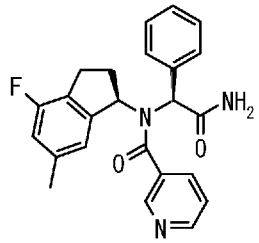
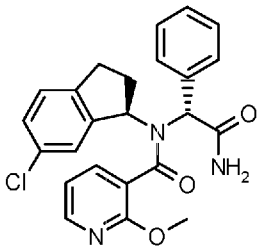
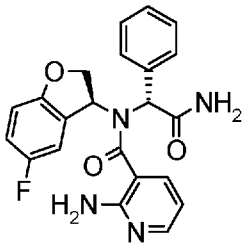
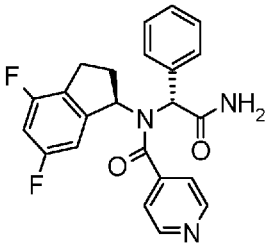
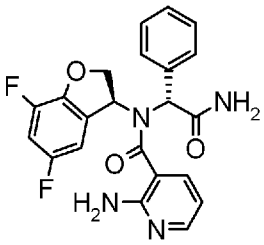
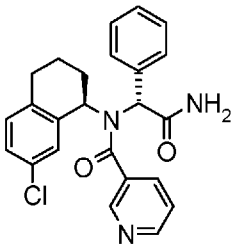
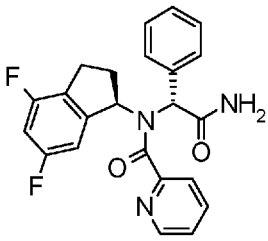
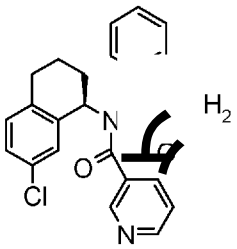
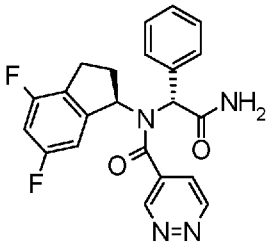
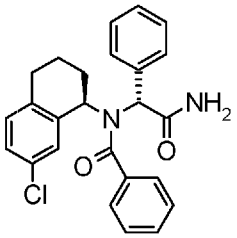
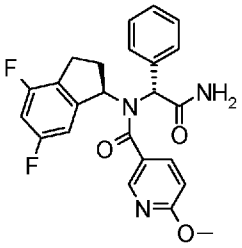
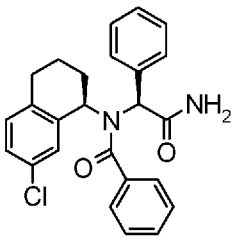
[0516] [表7]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-24LP		2-28HP	
2-24HP		2-29LP	
2-25LP		2-29HP	
2-26LP		2-30LP	
2-27LP		2-30HP	
2-28LP		2-31LP	

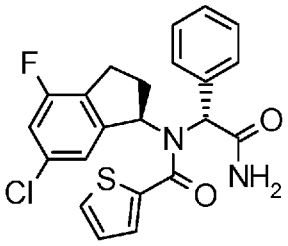
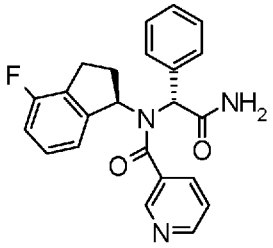
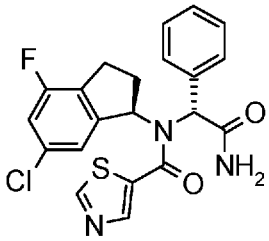
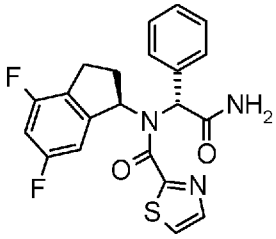
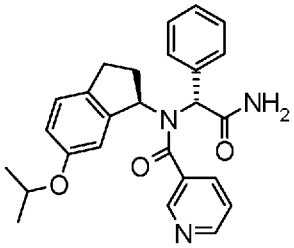
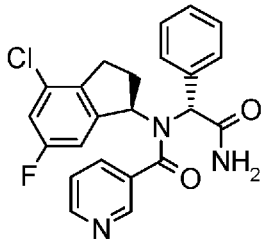
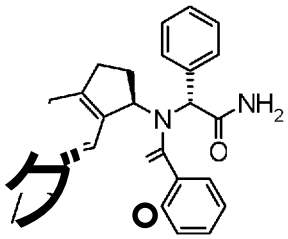
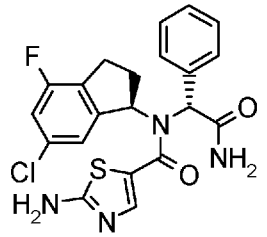
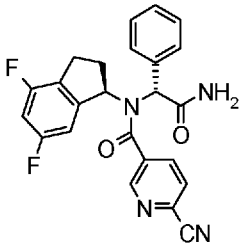
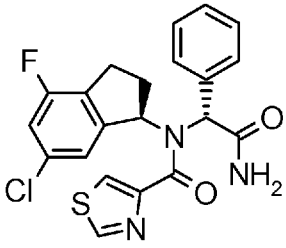
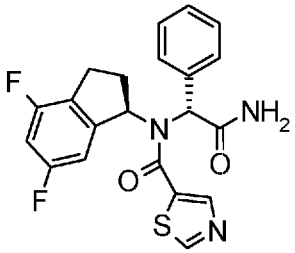
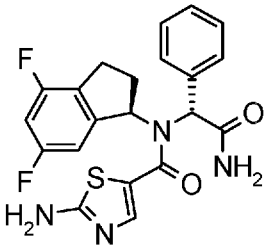
[0517] [表8]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-31HP		2-36LP	
2-32LP		2-37LP	
2-33LP		2-38LP	
2-34LP		2-39LP	
2-35LP		2-39HP	
2-35HP		2-40LP	

[0618] [表9]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-40HP		2-46LP	
2-41LP		2-47LP	
2-42LP		2-48LP	
2-43LP		2-48HP	
2-44LP		2-49LP	
2-45LP		2-49HP	

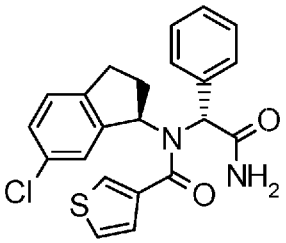
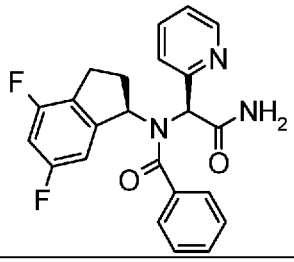
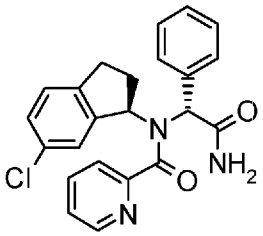
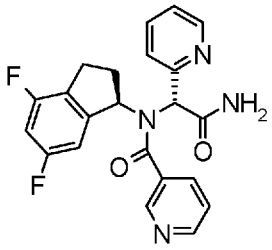
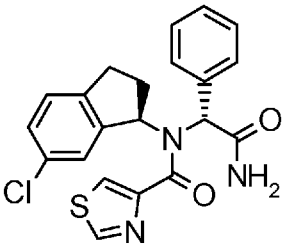
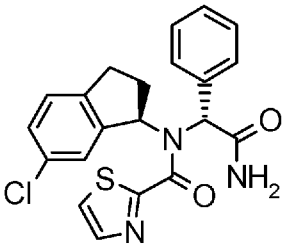
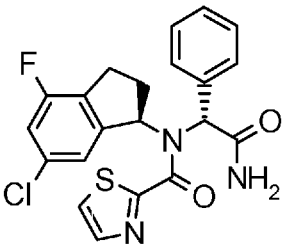
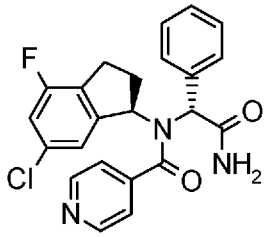
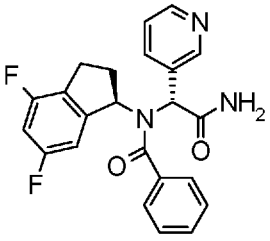
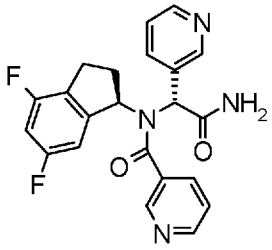
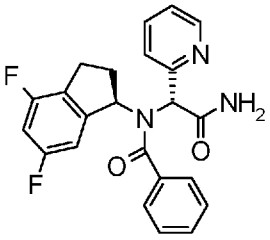
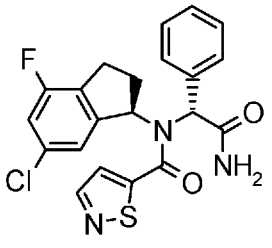
[0519] [表10]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-50LP		2-56LP	
2-51LP		2-57LP	
2-52LP		2-58LP	
2-53LP		2-59LP	
2-54LP		2-60LP	
2-55LP		2-61LP	

[0290] [表11]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-62LP		2-66HP	
2-63LP		2-67LP	
2-64LP		2-68LP	
2-64HP		2-69LP	
2-65LP		2-70LP	
2-66LP		2-71LP	

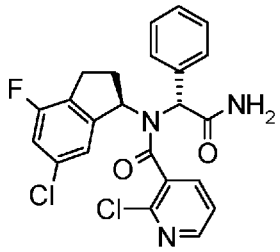
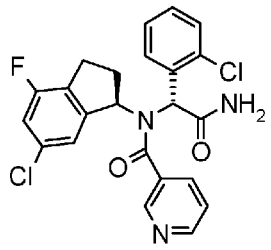
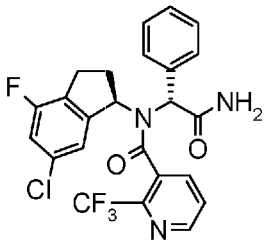
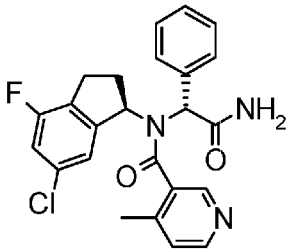
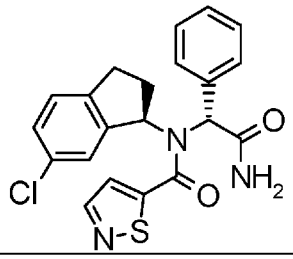
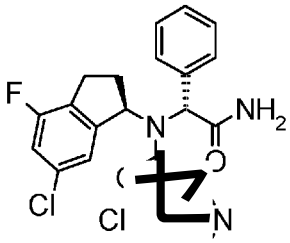
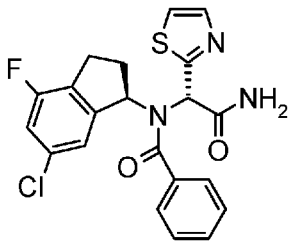
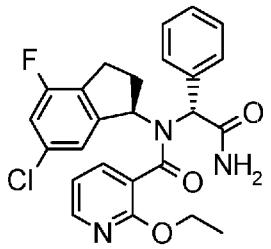
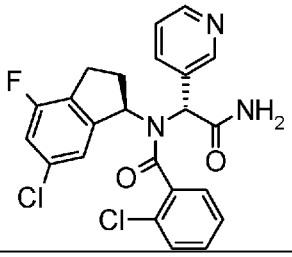
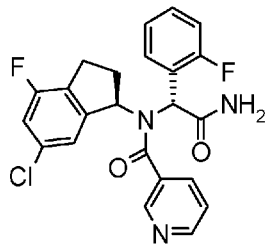
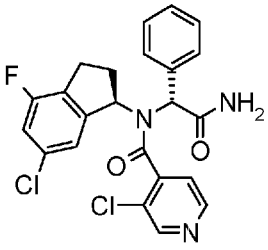
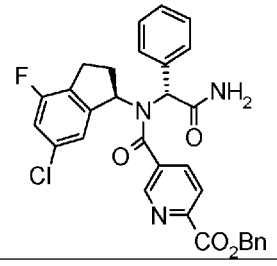
[0521] [表12]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-72LP		2-77HP	
2-73LP		2-78LP	
2-74LP		2-79LP	
2-75LP		2-80LP	
2-76LP		2-81LP	
2-77LP		2-82LP	

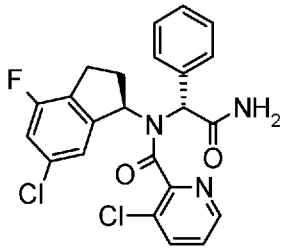
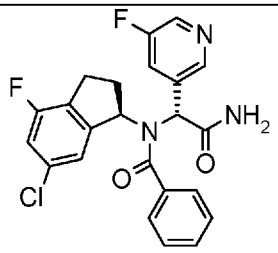
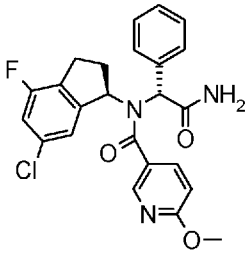
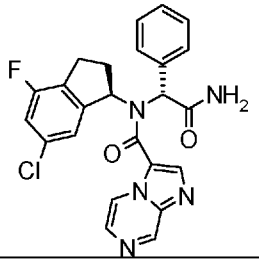
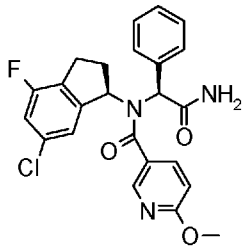
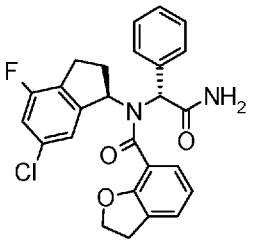
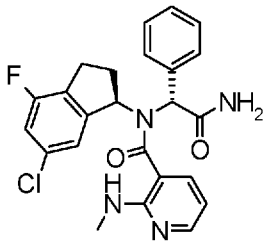
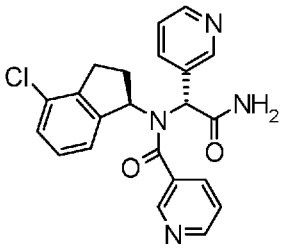
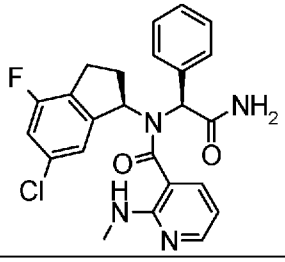
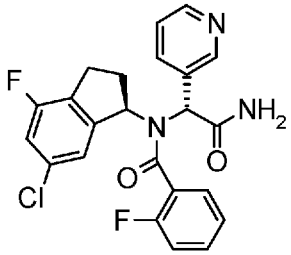
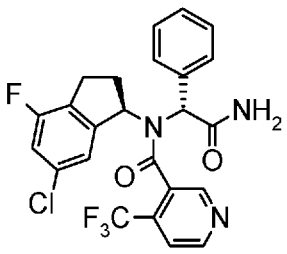
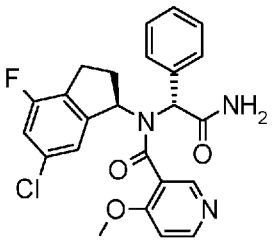
[2290] [表13]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-83LP		2-89LP	
2-84LP		2-90LP	
2-85LP		2-91LP	
2-86LP		2-91HP	
2-87LP		2-92LP	
2-88LP		2-92HP	

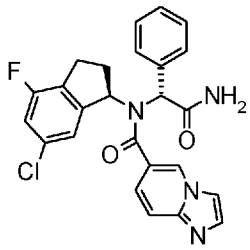
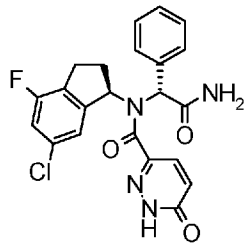
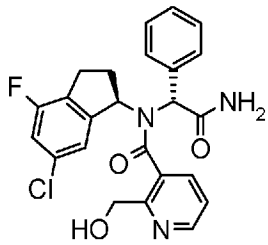
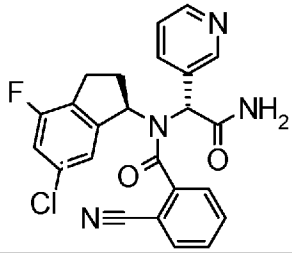
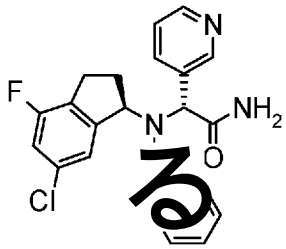
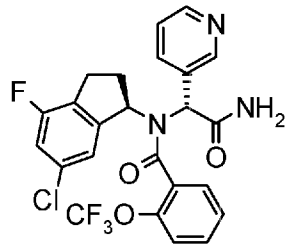
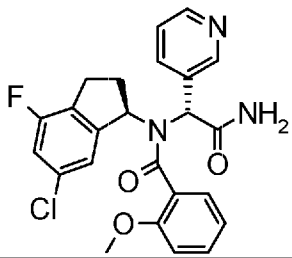
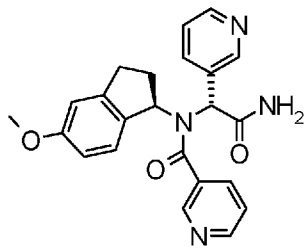
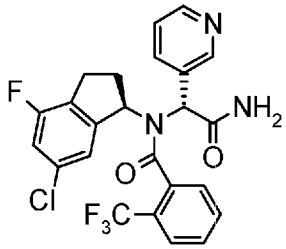
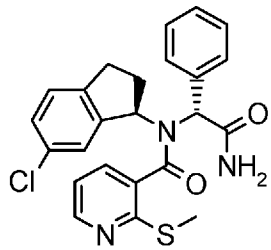
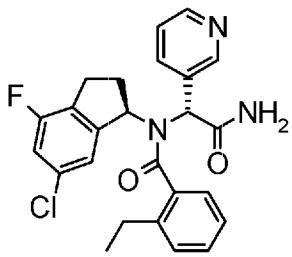
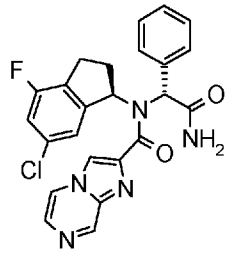
[0523] [表14]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-93LP		2-99LP	
2-94LP		2-100LP	
2-95LP		2-101LP	
2-96LP		2-102LP	
2-97LP		2-103LP	
2-98LP		2-104LP	

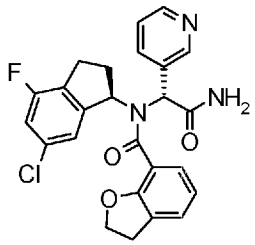
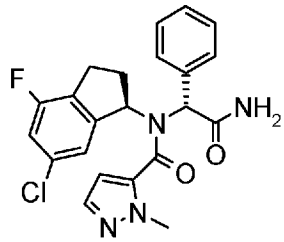
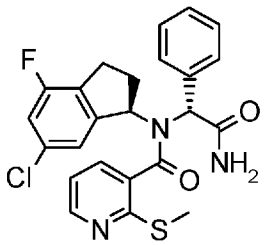
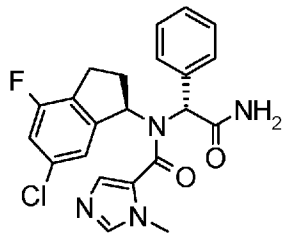
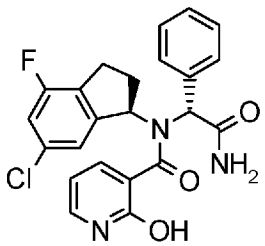
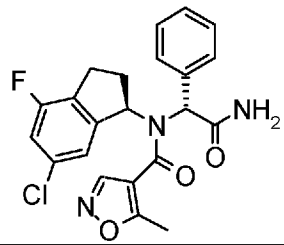
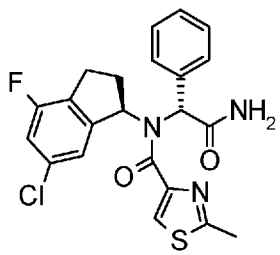
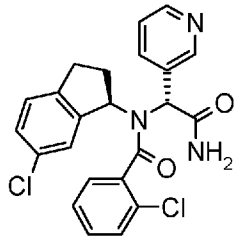
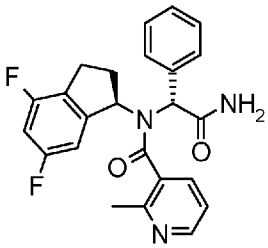
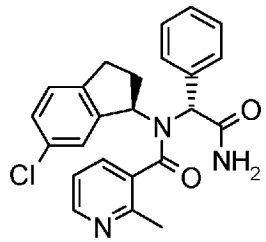
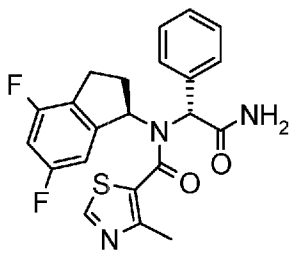
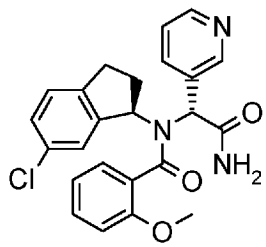
[0524] [表15]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-105LP		2-109LP	
2-106LP		2-110LP	
2-106HP		2-111LP	
2-107LP		2-112LP	
2-107HP		2-113LP	
2-108LP		2-114LP	

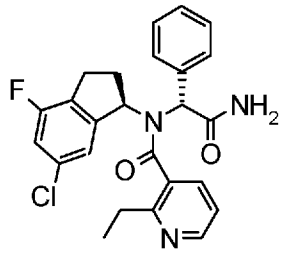
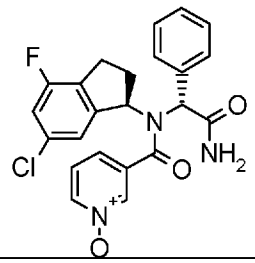
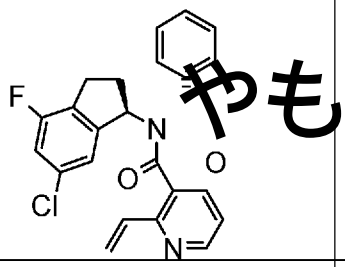
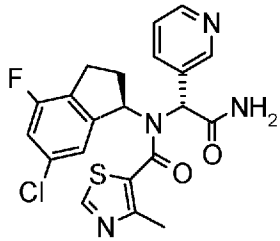
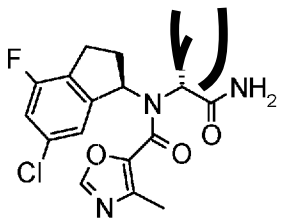
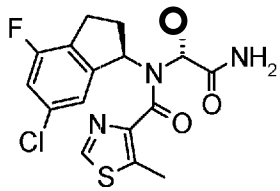
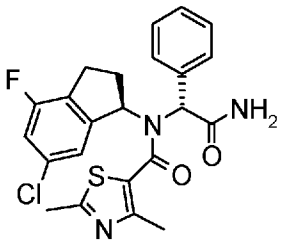
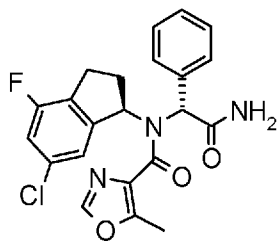
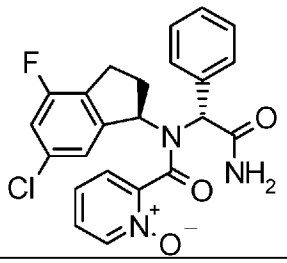
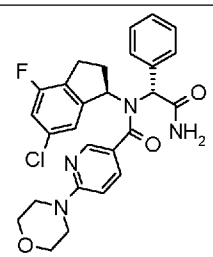
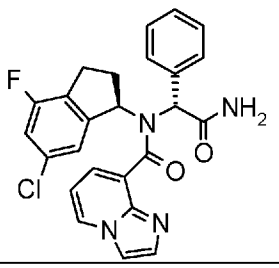
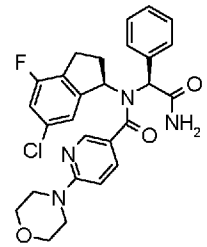
[0525] [表16]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-115LP		2-121LP	
2-116LP		2-122LP	
2-117LP		2-123LP	
2-118LP		2-124LP	
2-119LP		2-125LP	
2-120LP		2-126LP	

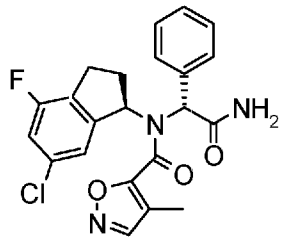
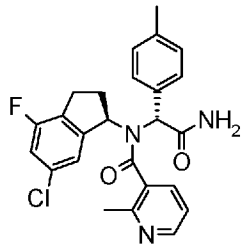
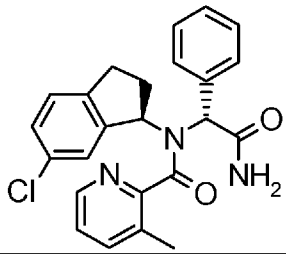
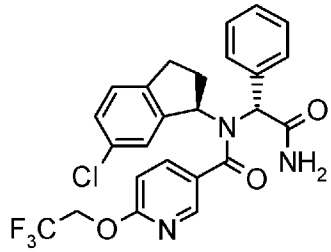
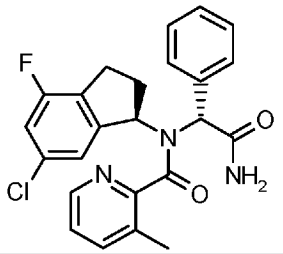
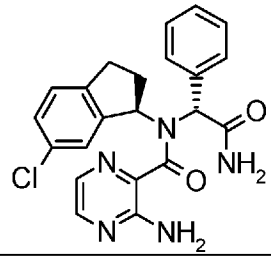
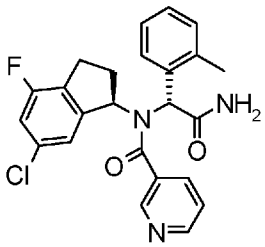
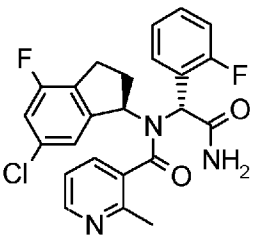
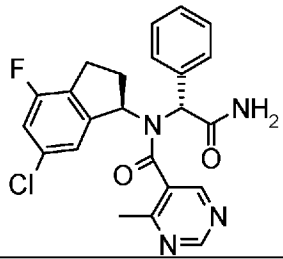
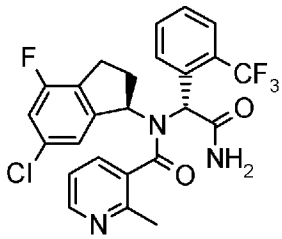
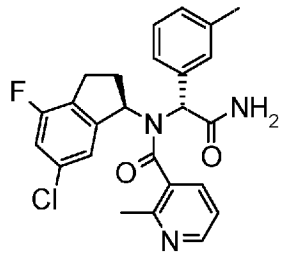
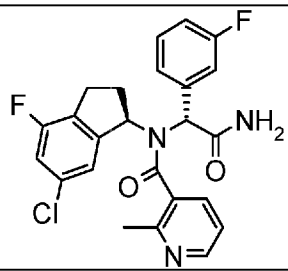
[0526] [表17]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-127LP		2-133LP	
2-128LP		2-134LP	
2-129LP		2-135LP	
2-130LP		2-136LP	
2-131LP		2-137LP	
2-132LP		2-138LP	

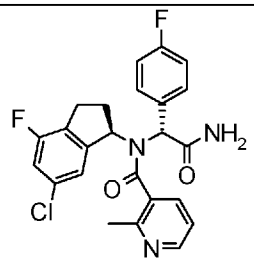
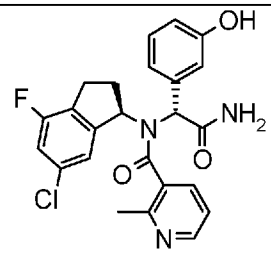
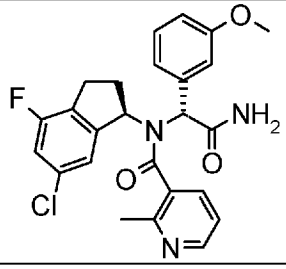
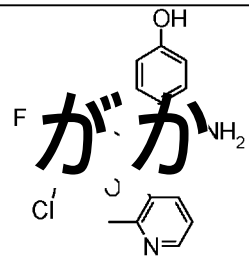
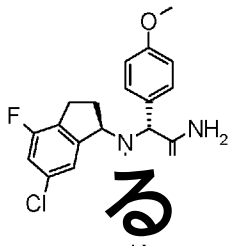
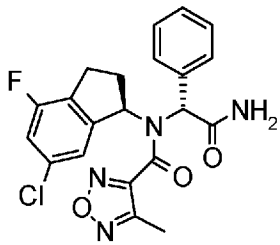
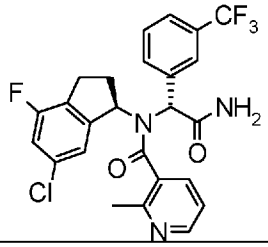
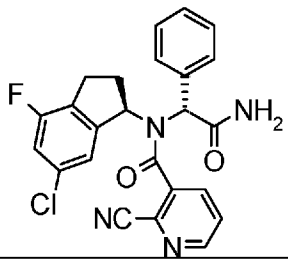
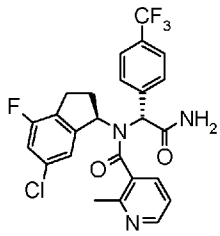
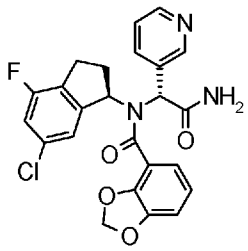
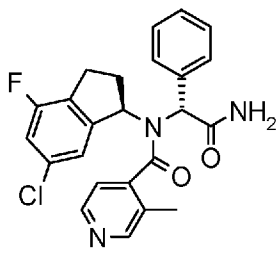
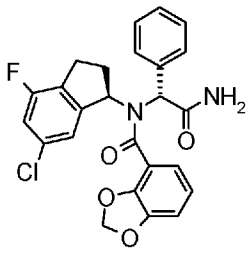
[0527] [表18]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-139LP		2-145LP	
2-140LP		2-146LP	
2-141LP		2-147LP	
2-142LP		2-148LP	
2-143LP		2-149LP	
2-144LP		2-149HP	

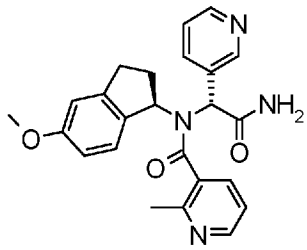
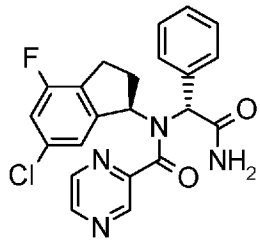
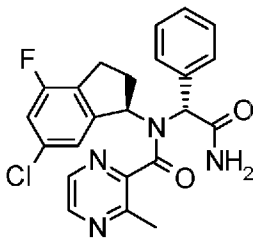
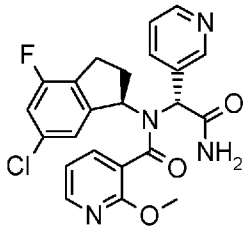
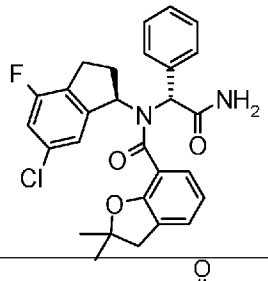
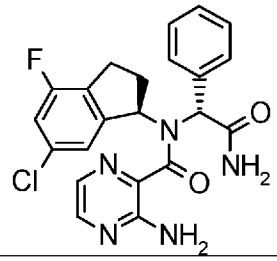
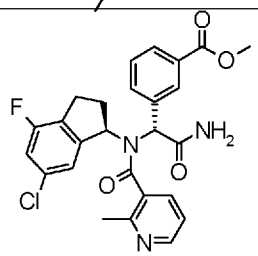
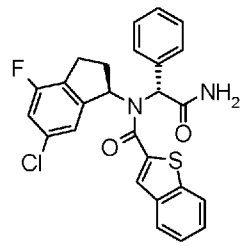
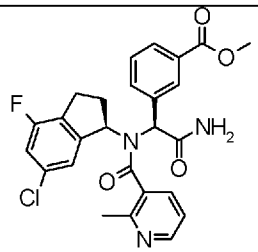
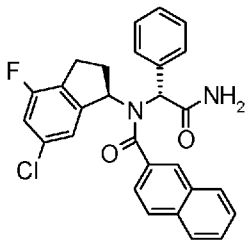
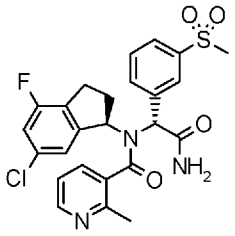
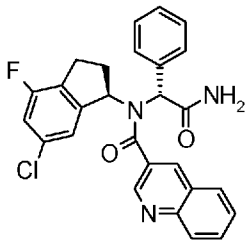
[0528] [表19]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-150LP		2-156LP	
2-151LP		2-157LP	
2-152LP		2-158LP	
2-153LP		2-159LP	
2-154LP		2-160LP	
2-155LP		2-161LP	

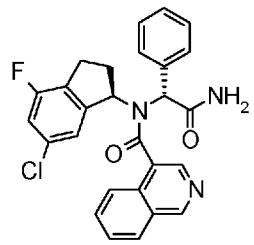
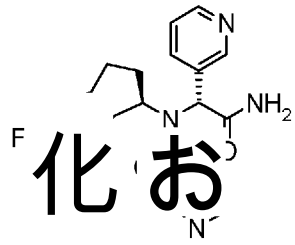
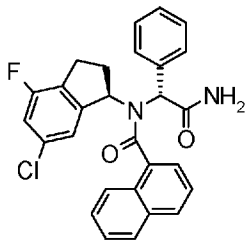
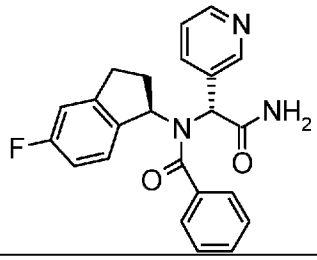
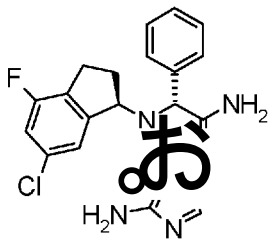
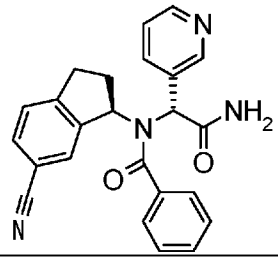
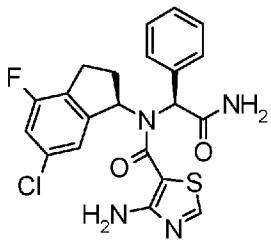
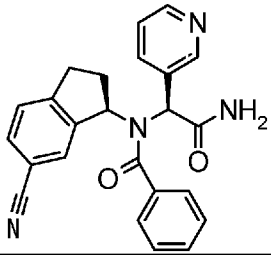
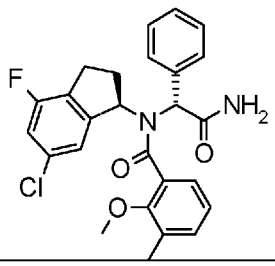
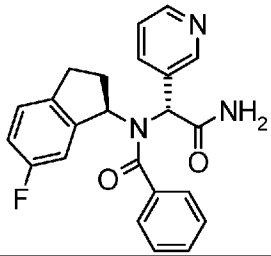
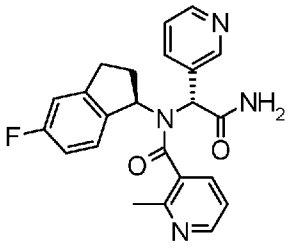
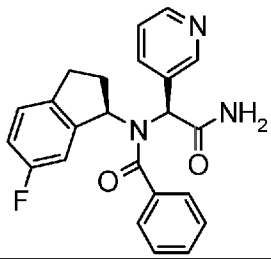
[0529] [表20]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-162LP		2-168LP	
2-163LP		2-169LP	
2-164LP		2-170LP	
2-165LP		2-171LP	
2-166LP		2-172LP	
2-167LP		2-173LP	

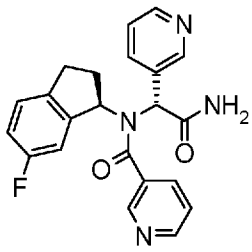
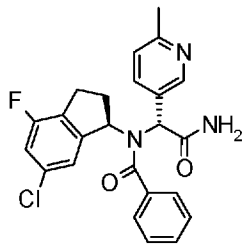
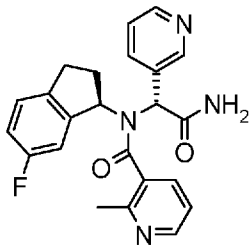
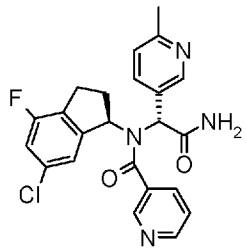
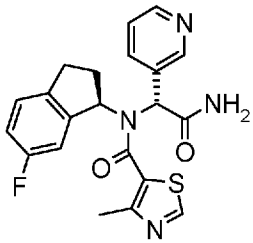
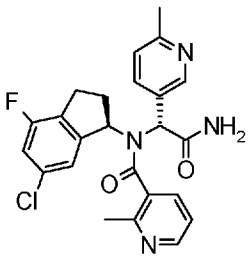
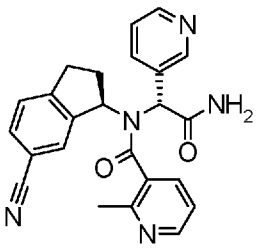
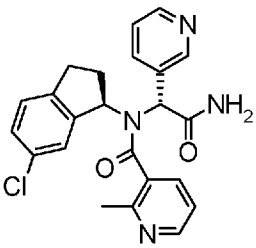
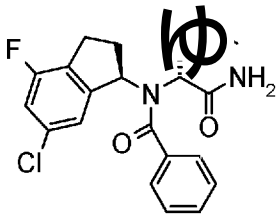
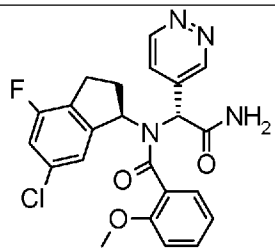
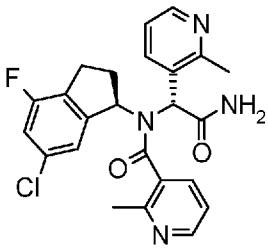
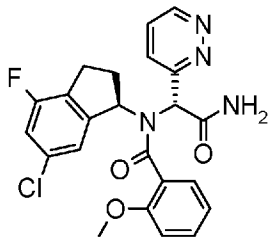
[0530] [表21]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-174LP		2-179LP	
2-175LP		2-180LP	
2-176LP		2-181LP	
2-177LP		2-182LP	
2-177HP		2-183LP	
2-178LP		2-184LP	

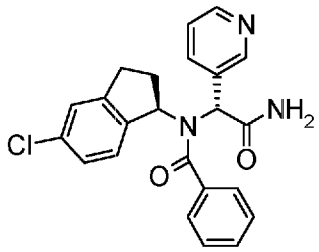
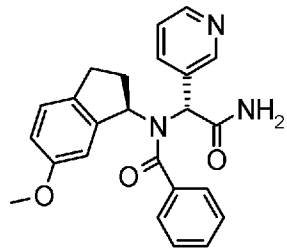
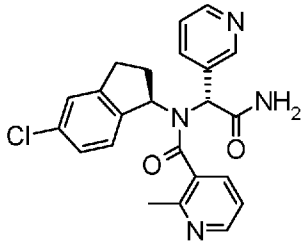
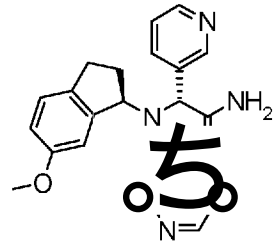
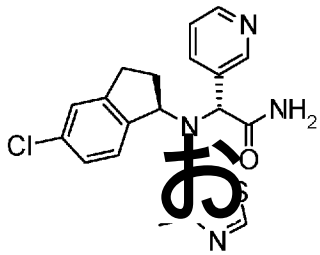
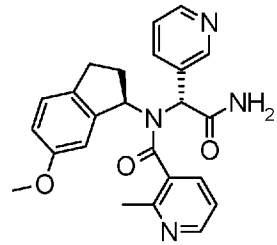
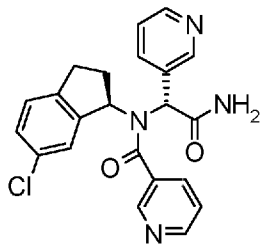
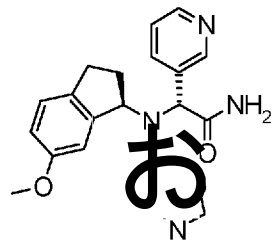
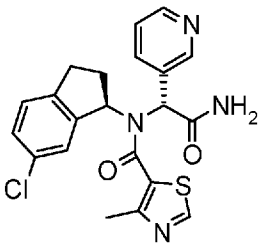
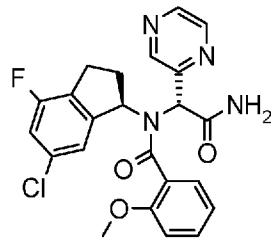
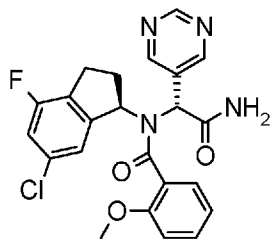
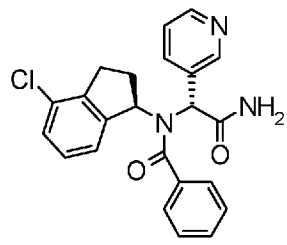
[0531] [表22]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-185LP		2-190LP	
2-186LP		2-191LP	
2-187LP		2-192LP	
2-187HP		2-192HP	
2-188LP		2-193LP	
2-189LP		2-193HP	

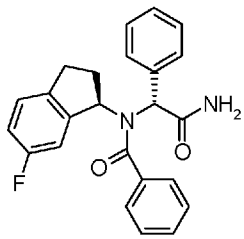
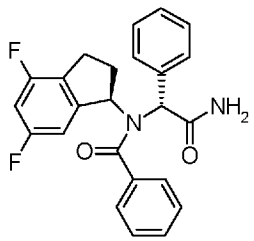
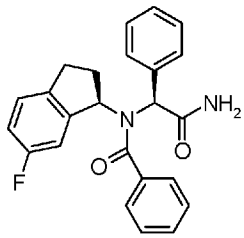
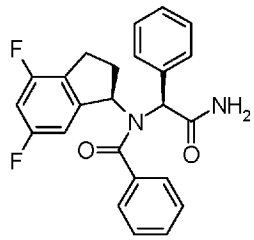
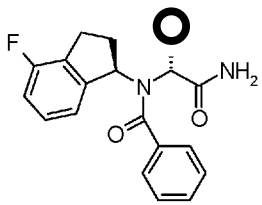
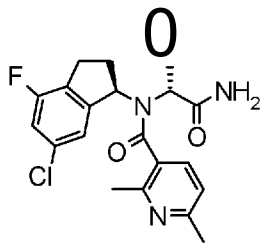
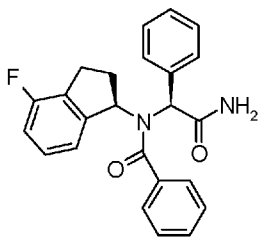
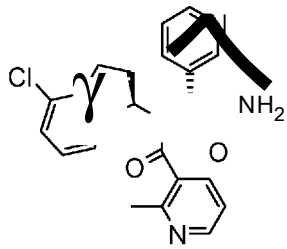
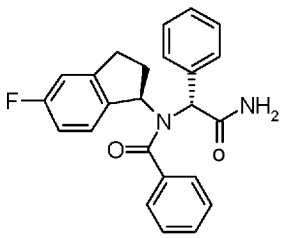
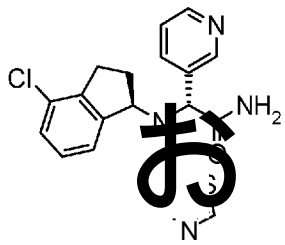
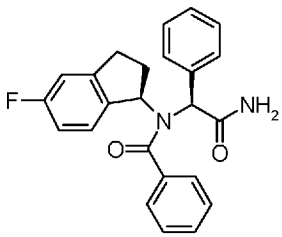
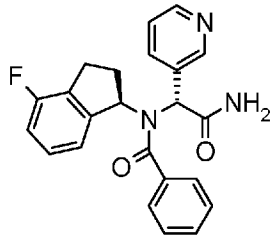
[0532] [表23]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-194LP		2-200LP	
2-195LP		2-201LP	
2-196LP		2-202LP	
2-197LP		2-203LP	
2-198LP		2-204LP	
2-199LP		2-205LP	

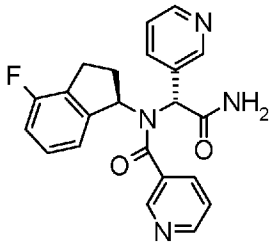
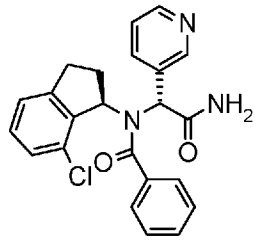
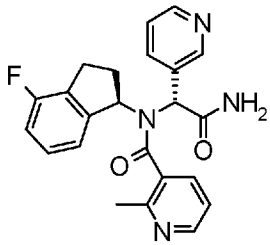
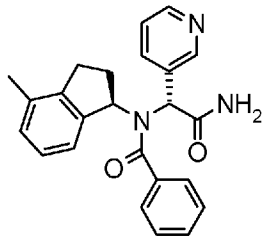
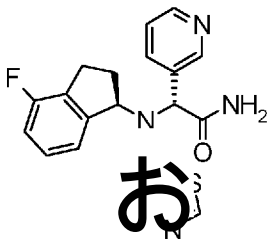
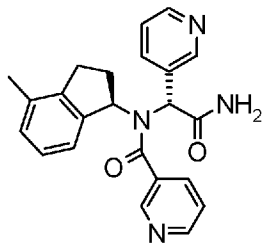
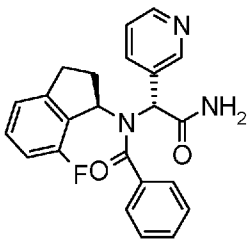
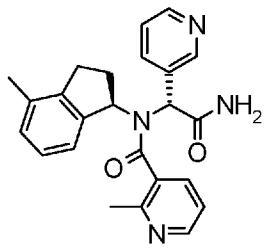
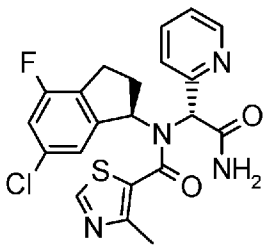
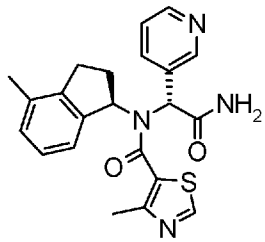
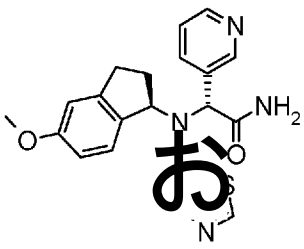
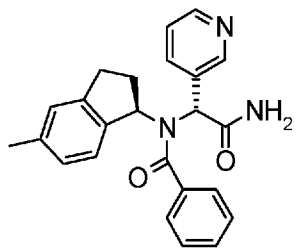
[0533] [表24]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-206LP		2-212LP	
2-207LP		2-213LP	
2-208LP		2-214LP	
2-209LP		2-215LP	
2-210LP		2-216LP	
2-211LP		2-217LP	

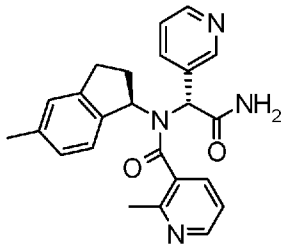
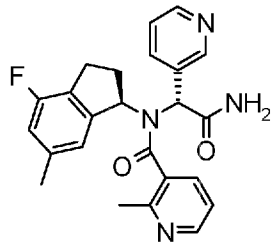
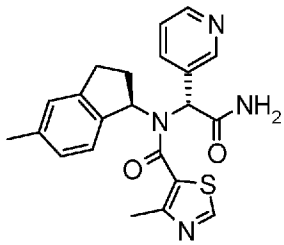
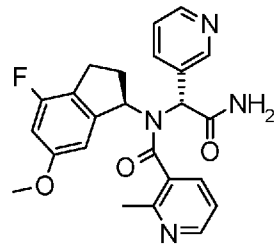
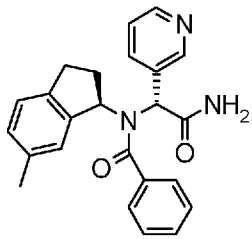
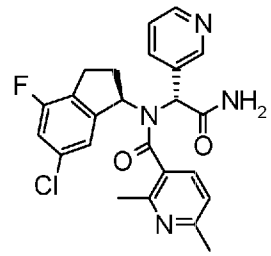
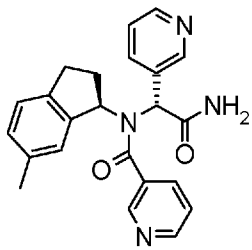
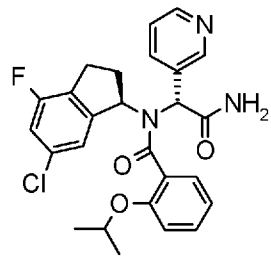
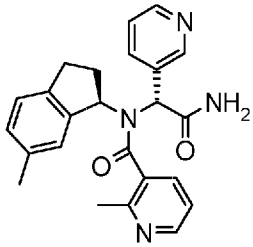
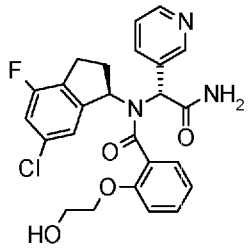
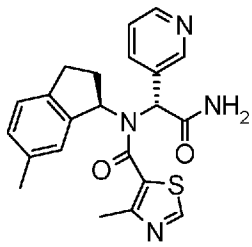
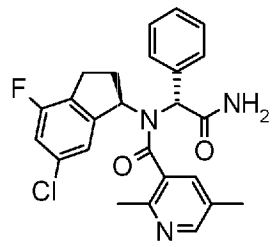
[0534] [表25]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-218LP		2-22 1LP	
2-218HP		2-22 1HP	
2-219LP		2-222LP	
2-219HP		2-223LP	
2-220LP		2-224LP	
2-220HP		2-225LP	

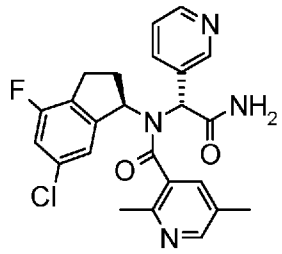
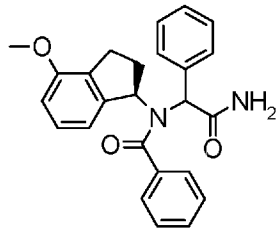
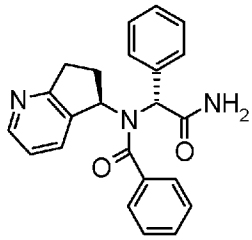
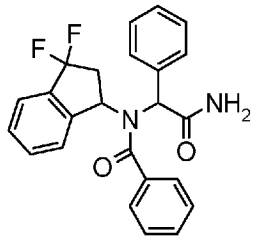
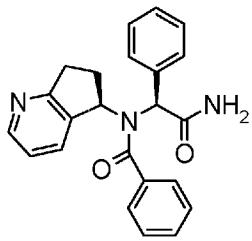
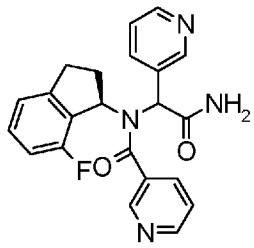
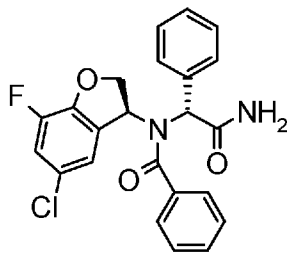
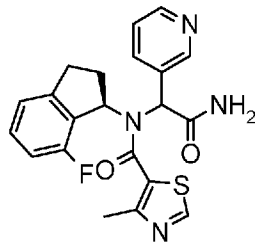
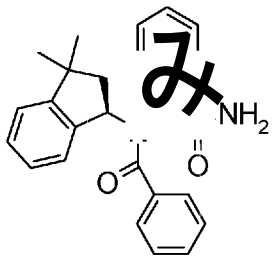
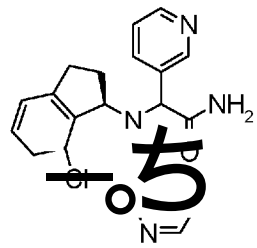
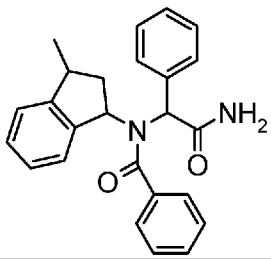
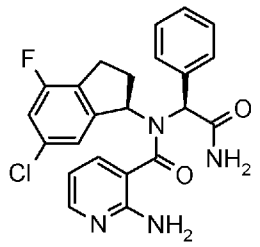
[0535] [表26]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-226LP		2-232LP	
2-227LP		2-233LP	
2-228LP		2-234LP	
2-229LP		2-235LP	
2-230LP		2-236LP	
2-231LP		2-237LP	

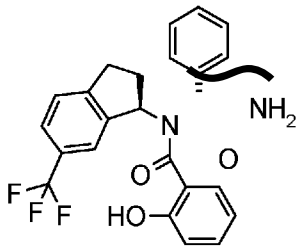
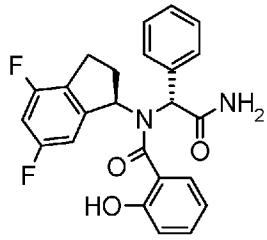
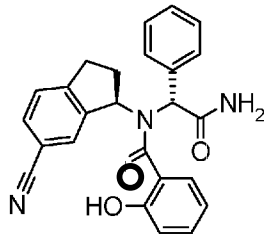
[0536] [表27]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-238LP		2-244LP	
2-239LP		2-245LP	
2-240LP		2-246LP	
2-241LP		2-247LP	
2-242LP		2-248LP	
2-243LP		2-249LP	

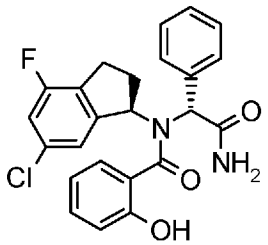
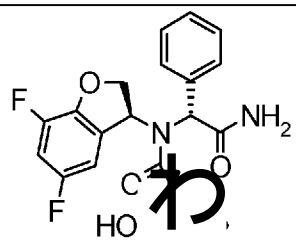
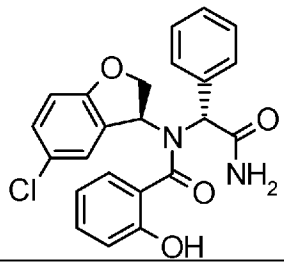
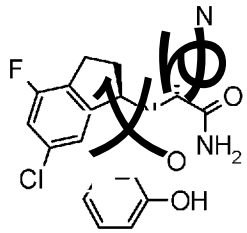
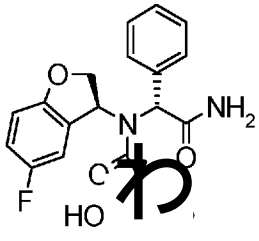
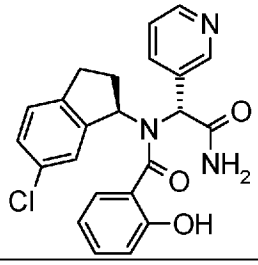
[0537] [表28]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-250LP		2-255M	
2-251LP		2-256M	
2-251HP		2-257M	
2-252M		2-258M	
2-253M		2-259M	
2-254M		2-260HP	

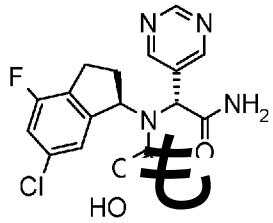
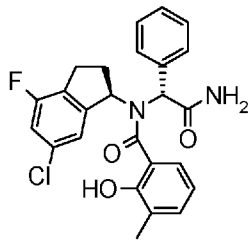
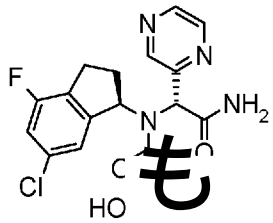
[0538] [表29]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
3-1		3-3	
3-2			

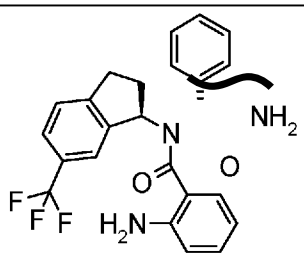
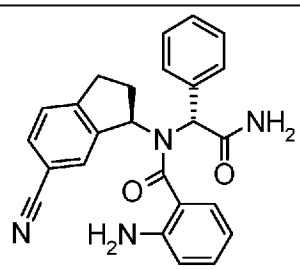
[0539] [表30]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
4-1		4-4	
4-2		4-5	
4-3		4-6	

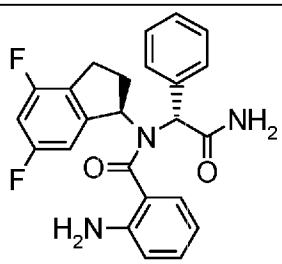
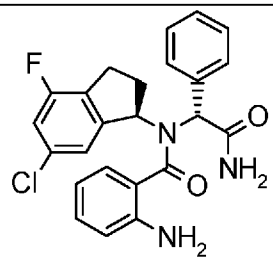
[0540] [表31]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
4-7		4-9	
4-8			

[0541] [表32]

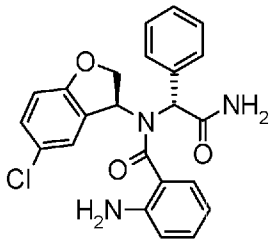
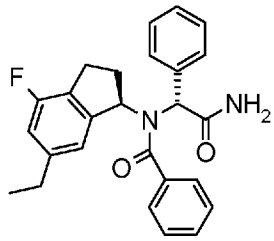
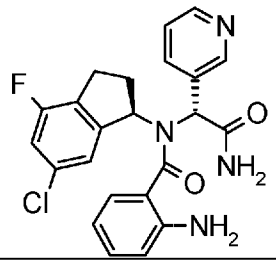
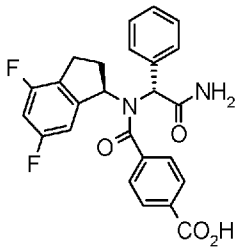
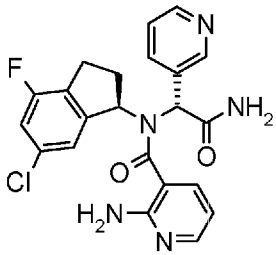
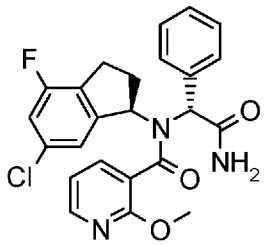
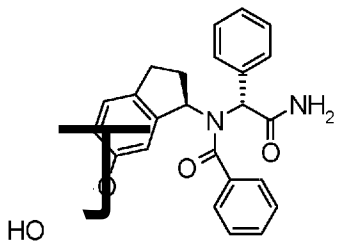
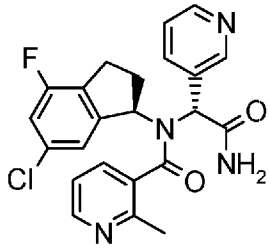
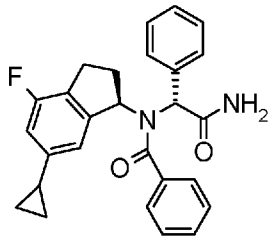
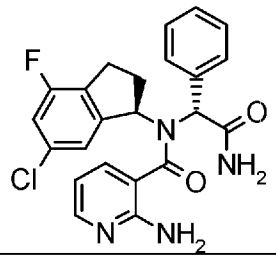
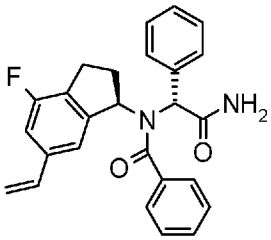
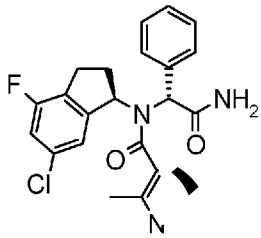
Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
5-1		5-2	

[0542] [表33]

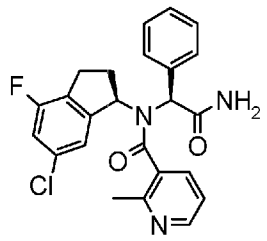
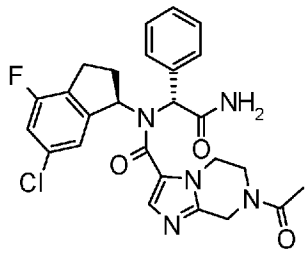
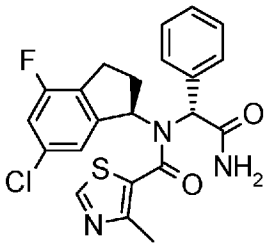
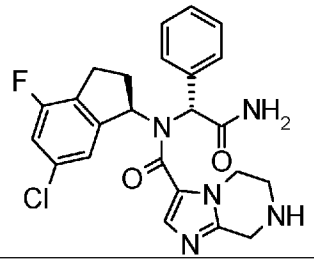
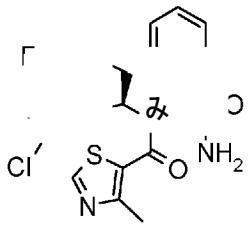
Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
6-1		6-2	

[0543]

[表84]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
6-3		9	
6-4		10	
6-5		11	
7		12	
8-1		13	
8-2		14LP	

[0544] [表35]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
14HP		16	
15LP		17	
15HP			

[0545] 参考例6-1

2—アセチルオキシ—3_トリフルオロメトキシ安息香酸

[0546] 3—トリフルオロメトキシサリチル酸 (0．5g) と無水酢酸 (2mL) の混合物に硫酸 (2滴) を室温で加え、その混合物を80℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、氷を加えた。不溶物を濾取し、減圧乾燥させて標題化合物 (0．519g) を得た。構造式を表36に示した。

[0547] ^{1}H-NMR CCDCl_3) δ ppm：2.38 (3H, s), 7.36-7.42 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz).

[0548] 参考例6—2

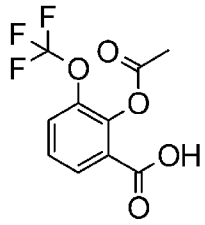
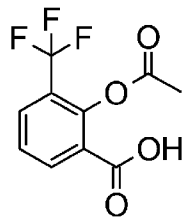
2—アセチルオキシ—3_トリフルオロメチル安息香酸

対応する原料を用い、参考例6_1と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表36に示し

た。

[0549] !H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 2.38 (3H, s), 7.44-7. 50 (1H, m), 7.90-7. 94 (1H, m), 8.29-8. 34 (1H, m).

[0550] [表36]

Ref.Ex.	Strc.	Ref.Ex	Strc.
6-1		6-2	

[0551] 実施例18_1〜18_16

対応する原料を用い、実施例2_1と同様の方法で実施例18_1〜18-16を合成した。なお、実施例18_1〜18—16のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表37および38に示した。

[0552] 実施例18-1LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]-2—ジフルォロメトキシベンズアミド

RT(min.) :2.793

MS(ESI, m/z) :488. 0998 (M-H)-

, H-NMR(DMS0-d_6) δ ppm: 1.22-1 .37 (1H, m), 1.92-2. 17 (1H, m), 2.50-2. 70 (1H, m), 2.78-2. 95 (1H, m), 4.78-5. 45 (3H, m), 7.00-7. 82 (10H, m), 8. 43-8. 67 (2H, m).

[0553] 実施例18-2LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]_6—ヒドロキシー2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.671

MS(ESI, m/z) :452. 1191 (M-H)-

, H-NMR(DMS0-d_6) δ ppm: 1. 05-1 . 35 (1H, m), 1. 80-2. 93 (6H, m), 4. 88-5. 19 (1H, m), 5. 47-5. 70 (1H, m), 6. 23-6. 31 (1H, m), 7. 07-7. 90 (10H, m), 11 . 70-1 2. 04 (1H, m).

[0554] 実施例18-3LP

N- [(R)—カルバモイル— (3—シァノフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_ィル]_2—メトキシベンズアミド

RT(min.) :3. 565

MS(ESI, m/z) :476. 1190 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1. 71- 1. 87 (1H, m), 2. 26-2. 40 (1H, m), 2. 52-2. 68 (1H, m), 2. 79-2. 93 (1H, m), 3. 92 (1H, s), 4. 04 (2H, m), 4. 67-4. 81 (1H, m), 5. 33-6. 81 (3H, m), 6. 94-7. 15 (3H, m), 7. 37-7. 57 (4H, m), 7. 60-7. 78 (2H, m), 8. 03 (1H, br s).

[0555] 実施例18-4LP

N- [(R)—カルバモイル— (3—シァノフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_ィル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2. 655

MS(ESI, m/z) :461. 1196 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1. 56-1 . 78 (1H, m), 2. 06-2. 18 (1H, m), 2. 47-2. 89 (5H, m), 4. 59-4. 82 (1H, m), 5. 19-5. 80 (3H, m), 6. 98-7. 08 (1H, m), 7. 19-7. 29 (1H, m), 7. 50-7. 98 (6H, m), 8. 53-8. 68 (1H, br) .

[0556] 実施例18-5LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_[(R)-6_クロロ—4_フルォロインダン—1—ィル]_3_シァノベンズアミド

RT(min.) :2. 539

MS(ESI, m/z) :447. 1042 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.70-1 .90 (1H, m), 2.00-2. 22 (1H, m), 2.50-2. 94 (2H, m), 4.62-4. 93 (1H, m), 5.25-5. 77 (3H, m), 6.96-7. 09 (1H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.54-7. 65 (1H, m), 7.70-8. 06 (5H, m), 8.58-8. 75 (2H, m).

[0557] 実施例18-6LP

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)_6_クロロ_4_フルォロインダン_1_イル]-3_シァノベンズアミド

RT(min.) :3.598

MS(ESI, m/z) :446. 1086 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.67-2. 13 (2H, m), 2.45-2. 88 (2H, m), 4.53-5. 80 (4H, m), 6.88-7. 08 (1H, m), 7.35-7. 65 (6H, m), 7.67-7. 89 (4H, m).

[0558] 実施例18-7LP

N-[(R)—カルバモイルビラジン_2_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]_3_シァノベンズアミド

RT(min.) :2.931

MS(ESI, m/z) :448. 0990 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 2.00-2. 15 (1H, m), 2.32-2. 53 (1H, m), 2.61-2. 74 (1H, m), 2.84-3. 04 (1H, m), 4.73-4. 93 (1H, m), 5.36-5. 77 (3H, m), 6.97-7. 07 (1H, m), 7.50-7. 68 (2H, m), 7.75-7. 82 (1H, m), 7.83-7. 95 (2H, m), 8.52-8. 63 (2H, m), 8.81 (1h, br s).

[0559] 実施例18-8LP

N-[(R)—カルバモイルー (3—ヒドロキシメチルフエニル)メチル]-N-[(R)—6—クロロー4—フルォロインダンー1—イル]—2—メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.195

MS(ESI, m/z) :512.1410 (M+HCO_2)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.38-2. 18 (3H, m), 2.38-3. 13 (5H, m), 4.55-5. 00 (3H, m), 5.15-5. 24 (1H, m), 5.37-5. 72 (2H, m), 6.83-7. 03 (1H, m), 7.16-

7.83 (7H, m), 8.52-8. 60 (1H, m).

[0560] 実施例18-9LP

N- [(R)—カルバモイルー (3_カルバモイルフエニル)メチル]—N- [(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :1.969

MS(ESI, m/z) :525. 1359 (M+HC0$_2$)-

^{1}H-NMR CCDC l$_3$) δ ppm: 1.36- 1.78 (1H, m), 2.00-2. 12 (1H, m), 2.43-3. 13 (5H, m), 4.62-4. 98 (1H, m), 5.17-5. 28 (1H, m), 5.32-6. 50 (4H, m), 6.84-7.05 (1H, m), 7.17-7 .32 (1H, m), 7.41-7.89 (5H, m), 7.94-8. 11 (1H, m), 8.52-8. 64 (1H, m).

[056 1] 実施例18_10LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]_4—シァノチォフェンー2_カルボキサミド

RT(min.) :2.485

MS(ESI, m/z) :453. 0600 (M-H)-

^{1}H-NMR CCDC l$_3$) δ ppm: 1.80- 1.93 (1H, m), 2.08-2. 36 (1H, m), 2.64-2. 79 (1H, m), 2.89-3. 00 (1H, m), 4.57-4. 98 (1H, m), 5.41-5. 99 (3H, m), 7.00-7.12 (1H, m), 7.34-7 .43 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85-7 .95 (1H, m), 8.08-8. 13 (1H, m), 8.61-8. 70 (2H, m).

[0562] 実施例18_11LP

{3- [(R)—カルバモイルー {N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_N_(2—メチルピリジンー3_カルボニル)アミノ} メチル]ベンジル} カルバミン酸tert—プチルエステル

RT(min.) :3.089

MS(ESI, m/z) :611.2092 (M+HC0$_2$)-

^{1}H-NMR CCDC l$_3$) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.63- 1.82 (1H, m), 1.95-2. 11 (1H, m)

, 2.41-3. 13 (5H, m), 4.25-4. 42 (2H, m), 4.55-5. 05 (2H, m), 5.15-5. 23 (1H, m), 5.38-5. 65 (2H, m), 6.85-7. 03 (1H, m), 7.15-7. 53 (5H, m), 7.59-7. 83 (2H, m), 8.53-8. 61 (1H, m).

[0563] 実施例18_12LP

N- [(R)—カルバモイル— (3—ニトロフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.836

MS(ESI, m/z) :481.1092 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.63-1.79 (1H, m), 2.09-2. 22 (1H, m), 2.49-2. 89 (5H, m), 4.72-4. 89 (1H, m), 5.22-5. 32 (1H, m), 5.38-6. 00 (2H, m), 6.87-7.07 (1H, m), 7.56-7. 97 (4H, m), 8.20-8. 67 (3H, m).

[0564] 実施例18_13LP

N- [(R)—カルバモイル— (3—ジメチルァミノフエニル)メチル]—N- [(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2—メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.572

MS(ESI, m/z) :479. 1655 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.73-2. 20 (2H, m), 2.41-2. 55 (1H, m), 2.60-2. 86 (4H, m), 2.92-3. 02 (6H, m), 4.45-5. 70 (4H, m), 6.44-7. 05 (4H, m), 7.15-7.32 (2H, m), 7.48-7. 84 (2H, m), 8.52-8. 60 (1H, m).

[0565] 実施例18_14LP

N- [(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(S)-5, 7—ジフルオロー2, 3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.) :2.298

MS(ESI, m/z) :422. 1331 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 2.35-2. 83 (3H, m), 3.81-4. 95 (3H, m), 5.22-5. 81 (3

H, m), 6.64-6.88 (1H, m), 7.09-7.73 (8H, m), 8.44-8.65 (1H, m).

[0566] 実施例18-15M

N-(カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(S)-5,7-ジフルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]_2_メチルニコチンアミド

RT(min.):0.838

MS(ESI, m/z):423.1277 (M-H)-

RT(min.):0.937

MS(ESI, m/z):423.1278 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 2.36-2.90 (3H, m), 4.08-4.88 (2H, m), 5.20-6.22 (4H, m), 6.68-6.91 (1H, m), 7.08-8.95 (8H, m).

[0567] 実施例18_16LP

N-[(R)—カルバモイルフエニル_3_イルメチル]_N_[(S)-5_クロロー7—フルォロー2,3_ジヒドロベンゾフランー3_イル]-2_メチルニコチンアミド

RT(min.):2.576

MS(ESI, m/z):438.1034 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 2.38-2.83 (3H, m), 3.84-4.31 (2H, m), 5.20-5.63 (4H, m), 6.90-7.72 (9H, m), 8.43-8.63 (1H, m).

[0568] 実施例19-1LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシベンズァ$ド

(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン—1—イルアミン塩酸塩 (6.66g)のメタノール (100mL)溶液にトリエチルアミン (4.80mL)および3_ホルミルピリジン (3.24g)を加え、60℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、アセチルサリチル酸 (5.41g)および4_フエニルシクロヘキセンー1—イルイソシアニド (5.

５０ｇ）をこの混合物に加え、６０℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に１，４＿ジォキサン（１５０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）および４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素１，４—ジォキサン溶液（３０ｍＬ）を加え、室温にて３時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール＝５/１）で精製し、ジァステレォマー混合物を得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン/ジエチルエーテル/メタノール＝１０/１０/１）で精製し、標題化合物（４．２０ｇ）を低極性生成物として得た。構造式を表３９に示した。

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.70-2.38 (2H, m), 2.53-2.94 (2H, m), 4.45-5.10 (1H, m), 5.27-6.41 (3H, m), 6.88-7.04 (3H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.88-8.05 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.71-8.77 (1H, m), 9.10-9.75 (1H, m).

[0569] 実施例１９＿２〜１９＿４１

対応する原料を用い、実施例１９＿１と同様の方法で実施例１９＿２〜１９-４１を合成した。なお、実施例１９＿２〜１９—４１のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表３９〜４２に示した。

[0570] 実施例１９-２ＬＰ

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイル—（３—シァノフエニル）メチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ—４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿２—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :3.220

MS(ESI, m/z) :462.1035 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.67-1.83 (1H, m), 1.98-2.33 (1H, m), 2.55-2.92 (2H, m), 4.54-5.07 (1H, m), 5.31-6.00 (3H, m), 6.92-7.07 (3H, m), 7.31-

7.40 (2H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 7.65-7.76 (2H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 8.23-8.60 (1H, br) .

[0571] 実施例19-3LP

N-[(R)—カルバモイル—(3_カルバモイルフエニル)メチル]—N-[(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン—1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.588

MS(ESI, m/z) :480.1143 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.09-1.21 (1H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 2.46-2.59 (1H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 5.45 (1H, br s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.06-7.30 (4H, m), 7.37-7.69 (5H, m), 7.82-7.93 (2H, m), 8.05 (1H, br s), 10.09 (1H, br s).

[0572] 実施例19-4LP

N-[(R)—カルバモイル—(3—ヒドロキシメチルフエニル)メチル]-N-[(R)—6_クロロ—4_フルォロインダン—1—イル]—2_ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.774

MS(ESI, m/z) :467.1188 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.10-1.27 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.76-3.02 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 5.00-5.11 (1H, m), 5.26 (1H, t, J=5.6Hz), 5.41 (1H, br s), 6.82-6.95 (2H, m), 6.98-7.63 (10H, m), 10.04 (1H, br s).

[0573] 実施例19-5LP

N-[(R)—カルバモイル—(3—ニトロフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルォロインダン_1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :3.369

MS(ESI, m/z) :482.0940 (M-H)-

, H-NMR(DMS0-d_6) δ ppm: 1.14-1.33 (1H, m), 1.96-2.12 (1H, m), 2.46-2.62 (1H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 4.97-5.58 (2H, m), 6.81-7.00 (2H, m), 7.06-8.45 (10H, m), 10.18-10.28 (1H, m).

[0574] 実施例19-6LP

N-[(R)—カルバモイル—(3—ジメチルアミノフエニル)メチル]—N-[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.):2.811

MS(ESI, m/z) :480.1507 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.21-1.35 (1H, m), 2.03-2.17 (1H, m), 2.47-2.61 (1H, m), 2.78-2.96 (7H, m), 5.02-5.13 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 6.57-6.76 (3H, m), 6.83-6.95 (2H, m), 7.02-7.28 (5H, m), 7.42 (1H, br s), 7.58 (1H, br s), 10.02 (1H, br s).

[0575] 実施例19-7LP

N-[(R)—カルバモイル—(3—ヒドロキシフエニル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.):2.916

MS(ESI, m/z) :453.1037 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.21-1.34 (1H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.46-2.61 (1H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 5.32 (1H, br s), 6.70-6.80 (3H, m), 6.84-6.94 (2H, m), 7.05-7.30 (5H, m), 7.46 (1H, br s), 7.56 (1H, br s), 9.56 (1H, br s), 10.03 (1H, br s).

[0576] 実施例19-8LP

{3-[(R)—カルバモイル—{N_[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン_1_イル]_N_(2—ヒドロキシベンゾィル)アミノ}メチル]ベンジル}カルバミン酸tert—ブチルエステル

RT(min.):3.584

MS(ESI, m/z) :566. 1879 (M-H)-

!H-NMRCCDC l$_3$) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.71-1.89 (1H, m), 1.97-2. 27 (1H, m), 2.49-2. 93 (2H, m), 4.32 (2H, d, J=5. 9Hz), 4.45-5. 95 (5H, m), 6.89-7.08 (3H, m), 7.25-7. 47 (6H, m), 7.64 (1H, s), 8.45-8. 89 (1H, m).

[0577] 実施例19-9HP

N-[(S)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシベンズァ$ド

RT(min.) :2.021

MS(ESI, m/z) :438. 1034 (M-H)-

!H-NMRCCDC l$_3$) δ ppm: 2.47-2. 68 (2H, m), 2.73-2. 85 (1H, m), 3.08-3. 19 (1H, m), 4.52 (1H, br s), 5.50-5. 59 (1H, m), 5.84 (1H, br s), 6.04 (1H, br s), 6.46 (1H, br s), 6.83-7. 02 (3H, m), 7.28-7. 36 (3H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.37-8. 41 (1H, m), 8.54-8. 58 (1H, m), 9.10 (1H, br).

[0578] 実施例19-10M

N-(カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_[(S)-5,7-ジフルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :1.537

MS(ESI, m/z) :424. 1128 (M-H)-

RT(min.) :1.614

MS(ESI, m/z) :424. 1119 (M-H)-

!H-NMRCCDC l$_3$) δ ppm: 4.30-5. 15 (3H, m), 5.55-6. 57 (3H, m), 6.66-6. 88 (1H, m), 6.91-7. 01 (2H, m), 7.04-7. 44 (4H, m), 7.81-8. 02 (1H, m), 8.25-8.86 (2H, m).

[0579] 実施例19-11LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]—2_ヒドロキシー5—メ

チルベンズアミド

RT(min.) :2.416

MS(ESI, m/z) :452. 1193 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.75-1 .92 (1H, m), 2.17-2. 40 (4H, m), 2.56-2. 67 (1 H, m), 2.73-2. 93 (1H, m), 4.60-4. 97 (1H, m), 5.46-5. 95 (2H, m), 6.20-6.55 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=8. 1Hz), 6.94-7. 03 (1H, m), 7.05-7. 13 (2H , m), 7.35-7. 41 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, br s), 8.58-8. 63 (1H , m), 8.73 (1H, s), 9.20 (1H, br) .

[0580] 実施例19_12LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル] —2_ヒドロキシー4 —メチルベンズアミド

RT(min.) :2.416

MS(ESI, m/z) :452. 1195 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.75-1 .92 (1H, m), 2.00-2. 41 (4H, m), 2.55-2. 68 (1 H, m), 2.78-2. 94 (1H, m), 4.60-5. 02 (1H, m), 5.46-6. 31 (3H, m), 6.71-6.76 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.96-7. 03 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7. 9Hz), 7.35-7. 40 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.94 (1H, br s), 8.59-8. 64 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.22 (1H, br) .

[0581] 実施例19_13LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル] —2_ヒドロキシー3 —メトキシベンズアミド

RT(min.) :2.295

MS(ESI, m/z) :468. 1145 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.77-1 .94 (1H, m), 2.22-2. 42 (1H, m), 2.54-2. 66 (1 H, m), 2.77-2. 95 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.66-4. 83 (1H, m), 5.42-6. 82 (3H, m), 6.90-7. 03 (4H, m), 7.30-7. 37 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.98 (1H

, br s), 8.56-8.61 (1H, m), 8.67 (1H, s).

[0582] 実施例19_14LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシ_3—イソプロピルベンズアミド

RT(min.) :3.092

MS(ESI, m/z) :480.1507 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.25 (6H, t, J=6.9Hz), 1.69-2.38 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 3.38 (1H, septet, J=6.9Hz), 4.59-4.92 (1H, m), 5.47-5.90 (3H, m), 6.80-6.92 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.4, 7.7Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, br s), 8.60-8.83 (3H, m).

[0583] 実施例19_15LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6—クロロー4—フルォロインダンー1—イル]—2—フルォロー6—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.311

MS(ESI, m/z) :456.0944 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.50-2.00 (1H, m), 2.24-2.94 (3H, m), 4.60-4.88 (1H, m), 5.45-5.94 (3H, m), 6.58-6.84 (2H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.12-7.56 (3H, m), 7.77-8.17 (1H, m), 8.51-9.07 (2H, m).

[0584] 実施例19_16LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6—クロロー4—フルォロインダンー1—イル]—4—フルォロー2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.361

MS(ESI, m/z) :456.0941 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.70-1.90 (1H, m), 1.98-2.39 (1H, m), 2.56-2.69 (1

H, m), 2.78-2.93 (1H, m), 4.64-5.05 (1H, m), 5.43-6.33 (3H, m), 6.60-6.71 (2H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=6.4, 8.4Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.92-7.99 (1H, m), 8.63 (1H, dd, J=1.4, 4.9Hz), 8.72-8.76 (1H, m).

[0585] 実施例19_17LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_4_クロロ-N-[(R)_6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.):2.589

MS(ESI, m/z):472.0653 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.70-1.90 (1H, m), 2.12-2.39 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.78-2.93 (1H, m), 4.64-5.00 (1H, m), 5.38-6.41 (3H, m), 6.87-7.06 (3H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 7.48 (1H, s), 7.91-8.00 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz), 8.76 (1H, s).

[0586] 実施例19_18LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシー4_ニトロベンズアミド

RT(min.):2.510

MS(ESI, m/z):483.0887 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.70-1.90 (1H, m), 2.25-2.42 (1H, m), 2.56-2.68 (1H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 4.73-4.86 (1H, m), 5.33-5.47 (1H, m), 5.79-6.21 (2H, m), 6.97-7.06 (1H, m), 7.43-7.54 (3H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 7.97-8.06 (1H, m), 8.66-8.70 (1H, m), 8.86 (1H, br s).

[0587] 実施例19_19LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6—クロロー4—フルォロインダンー1—イル]—2—ヒドロキシー4—メトキシベンズアミド

RT(min.) :2.297

MS(ESI, m/z) :468.1145 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.78-1.92 (1H, m), 1.97-2.33 (1H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.67-5.07 (1H, m), 5.50-6.18 (3H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 6.53 (1H, d, J=2.5Hz), 6.99-7.04 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=8.7Hz), 7.37 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.60 (1H, s), 7.85-7.96 (1H, m), 8.60-8.67 (2H, m), 9.69 (1H, br s).

[0588] 実施例19_20LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_3_クロロ-N-[(R)_6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.523

MS(ESI, m/z) :472.0646 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.50-2.40 (2H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.76-2.90 (1H, m), 4.65-4.90 (1H, m), 5.30-5.52 (1H, m), 5.76-6.23 (2H, m), 6.90-7.03 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 7.56 (1H, s), 7.91-8.01 (1H, m), 8.56-8.61 (1H, m), 8.66-8.69 (1H, m).

[0589] 実施例19_21LP

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシー4_トリフルォロメチルベンズアミド

RT(min.) :2.813

MS(ESI, m/z) :506.0924 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.65-1.90 (1H, m), 2.22-2.42 (1H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.73-2.89 (1H, m), 4.71-4.88 (1H, m), 5.37-5.51 (1H, m), 5.94-6.52 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.91-8.02 (1H, m), 8.58-8.62 (1H, m), 8.82 (1H, br s)

.

[0590] 実施例１９－２２ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）－６―クロロ―４―フルォロインダン―１―イル］―５―フルォロ―２―ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.341

MS(ESI, m/z) :456.0941 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.65-1.91 (1H, m), 2.15-2.45 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.74-2.91 (1H, m), 4.65-4.86 (1H, m), 5.40-5.61 (1H, m), 5.83-6.46 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J=4.3, 8.9Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 7.48 (1H, s), 7.90-8.01 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 8.75 (1H, br s).

[0591] 実施例１９－２３ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）－６_クロロ―４_フルォロインダン―１_イル］_２―ヒドロキシ―３_トリフルォロメトキシベンズアミド

RT(min.) :2.789

MS(ESI, m/z) :522.0866 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.65-1.93 (1H, m), 2.15-2.39 (1H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.74-2.91 (1H, m), 4.66-4.90 (1H, m), 5.35-5.53 (1H, m), 5.70-6.21 (2H, m), 6.92-7.04 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=4.9, 8.1Hz), 7.52 (1H, s), 7.93-8.04 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.69-8.73 (1H, m).

[0592] 実施例１９－２４ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）－６_クロロ―４_フルォロインダン―１_イル］_３―ヒドロキシイソニコチンアミド

RT(min.) :1.394

MS(ESI, m/z) :439. 0989 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1. 21-2. 13 (2H, m), 2. 47-3. 01 (2H, m), 5. 01-5. 45 (2H, m), 7. 08-7. 61 (6H, m), 7. 68-7. 92 (1H, m), 8. 11-8. 33 (2H, m), 8. 47-8. 67 (2H, m), 10. 2-11. 1 (1H, m).

[0593] 実施例19-25LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル] —3—フルォロー2_ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2. 252

MS(ESI, m/z) :456. 0941 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1. 86-3. 06 (4H, m), 4. 06-5. 36 (2H, m), 5. 50 (1H, br s), 6. 56 (1H, br s), 6. 75-7. 44 (6H, m), 7. 80-8. 08 (1H, m), 8. 58-8. 66 (1H, m), 8. 69-8. 76 (1H, m).

[0594] 実施例19-26LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル] —2_ヒドロキシー5—メトキシベンズアミド

RT(min.) :2. 240

MS(ESI, m/z) :468. 1144 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1. 72-1. 88 (1H, m), 2. 00-2. 39 (1H, m), 2. 55-2. 67 (1H, m), 2. 74-2. 92 (1H, m), 3. 74 (3H, s), 4. 60-4. 95 (1H, m), 5. 40-6. 32 (3H, m), 6. 82-6. 89 (3H, m), 6. 96-7. 02 (1H, m), 7. 35-7. 41 (1H, m), 7. 54 (1H, s), 7. 92-8. 01 (1H, m), 8. 50-8. 98 (3H, m).

[0595] 実施例19-27LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル] _5_クロロ—N- [(R)_6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル] _2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2. 525

MS(ESI, m/z) :472. 0644 (M-H)-

!H-NMRCCDC l$_3$) δ ppm: 1. 70-1 . 90 (1H, m), 2. 15-2. 45 (1H, m), 2. 57-2. 70 (1H, m), 2. 75-2. 91 (1H, m), 4. 60-4. 97 (1H, m), 5. 39-5. 60 (1H, m), 5. 70-6. 38 (2H, m), 6. 87 (1H, d, J=8. 6Hz), 6. 97-7. 04 (1H, m), 7. 21-7. 28 (2H, m), 7. 41 (1H, dd, J=4. 9, 8. 0Hz), 7. 46 (1H, br s), 7. 93-8. 05 (1H, m), 8. 60-8. 66 (1H, m), 8. 72-8. 76 (1H, m).

[0596] 実施例19-28LP

5—アセチルーN_ [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]—N- [(R)_6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2. 083

MS(ESI, m/z) :480. 1145 (M-H)-

!H-NMRCCDC l$_3$) δ ppm: 1. 75-1 . 92 (1H, m), 2. 15-2. 45 (1H, m), 2. 52 (3H, s), 2. 56-2. 70 (1H, m), 2. 75-2. 91 (1H, m), 4. 65-4. 99 (1H, m), 5. 39-5. 58 (1H, m), 5. 70-6. 30 (2H, m), 6. 96-7. 03 (2H, m), 7. 44 (1H, dd, J=4. 9, 8. 0Hz), 7. 50 (1H, br s), 7. 86-8. 08 (3H, m), 8. 65 (1H, d, J=4. 5Hz), 8. 75 (1H, br s).

[0597] 実施例19-29LP

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_ [(R)-6_クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_4—エトキシ_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2. 485

MS(ESI, m/z) :482. 1299 (M-H)-

!H-NMRCCDC l$_3$) δ ppm: 1. 41 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 79-2. 36 (2H, m), 2. 59-2. 72 (1H, m), 2. 84-2. 97 (1H, m), 4. 03 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 65-5. 14 (1H, m), 5. 50-6. 20 (3H, m), 6. 45 (1H, dd, J=2. 4, 8. 7Hz), 6. 51 (1H, d, J=2. 4Hz), 6. 98-7. 04 (1H, m), 7. 30 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 36 (1H, dd, J=4. 8, 8. 0Hz), 7. 59 (1H, s), 7. 85-7. 94 (1H, m), 8. 60-8. 67 (2H, m), 9. 67 (1H,

br) .

[0598] 実施例１９－３０ＬＰ

５―アセチルアミノ－Ｎ_ [（Ｒ）―カルバモイルピリジン－３―イルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_６_クロロ－４_フルオロインダン_１_イル] _２－ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :1.746

MS(ESI, m/z) :495. 1254 (M-H)-

!H-NMRCCDgOD) δ ppm: 1.33-2. 36 (5H, m), 2.55-3. 06 (2H, m), 4.85-5. 78 (2H, m), 6.83-7. 61 (5H, m), 7.64 (1H, s), 7.91-8. 09 (1H, m), 8.48-8. 71 (2H, m) .

[0599] 実施例１９－３１ＬＰ

Ｎ－ [（Ｒ）―カルバモイル (5_フルオロピリジン－３_イル）メチル] －Ｎ－ [（Ｒ）―６_クロロ－４_フルオロインダン－１―イル] ―２_ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.881

MS(ESI, m/z) :456. 0943 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.70-1 .89 (1H, m), 2.14-2. 38 (1H, m), 2.58-2. 70 (1H, m), 2.79-2. 92 (1H, m), 4.67-4. 95 (1H, m), 5.49-6. 34 (3H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 6.99-7. 04 (1H, m), 7.28-7. 35 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.76-7.86 (1H, m), 8.46-8. 51 (2H, m), 8.90 (1H, br) .

[0600] 実施例１９－３２ＬＰ

Ｎ－ [（Ｒ）―カルバモイル (5―メトキシピリジン_３_イル）メチル] －Ｎ－ [（Ｒ）―６_クロロ－４_フルオロインダン－１―イル] ―２_ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.520

MS(ESI, m/z) :468. 1147 (M-H)-

!H-NMRCCDC l_3) δ ppm: 1.73-1 .91 (1H, m), 2.01-2. 36 (1H, m), 2.55-2. 68 (1H, m), 2.77-2. 93 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.64-4. 94 (1H, m), 5.47-6. 10

(3H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.53-7.63 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=1.8Hz), 8.32 (1H, d, J=2.8Hz), 8.94 (1H, br).

[0601] 実施例19-33LP

N-[(R)—カルバモイル(5_メチルピリジン—3_イル)メチル]—N-[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.):2.185

MS(ESI, m/z):452.1190 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.77-1.93 (1H, m), 2.12-2.46 (4H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.76-2.93 (1H, m), 4.60-4.98 (1H, m), 5.40-6.43 (3H, m), 6.88-7.04 (3H, m), 7.24-7.37 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 9.57 (1H, br).

[0602] 実施例19-34LP

N-[(R)—カルバモイル(5—トリフルオロメチルピリジン—3—イル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン—1—イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.):3.266

MS(ESI, m/z):506.0909 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.71-1.87 (1H, m), 2.10-2.43 (1H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 4.79-5.00 (1H, m), 5.51-6.58 (3H, m), 6.89-6.98 (2H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.75-8.98 (3H, m).

[0603] 実施例19-35LP

N-[(R)—カルバモイル(6—トリフルオロメチルピリジン—3—イル)メチル]_N_[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン—1—イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.):3.395

MS(ESI, m/z) :506. 091 1 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.21-1.79 (1H, m), 2.00-2. 17 (1H, m), 2.45-2. 92 (2H, m), 4.89-5. 62 (2H, m), 6.69-8. 22 (10H, m), 8.65-8. 87 (1H, m), 10 .14-10.43 (1H, m).

[0604] 実施例19-36LP

N-[(R)—カルバモイル (5_クロロピリジン—3_イル)メチル]—N-[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :3.077

MS(ESI, m/z) :472. 0647 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.72-1.89 (1H, m), 2.16-2. 38 (1H, m), 2.58-2. 70 (1H, m), 2.81-2. 94 (1H, m), 4.65-4. 96 (1H, m), 5.47-6. 45 (3H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 6.98-7. 03 (1H, m), 7.28-7. 35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.00 (1H, br s), 8.55-8. 59 (2H, m), 9.00 (1H, br).

[0605] 実施例19-37LP

N-[(R)—カルバモイルピリジン_3_イルメチル]_N_[(S)-5_クロロ—7—フルオロ—2,3_ジヒドロベンゾフラン—3_イル]—2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :1.942

MS(ESI, m/z) :440. 0827 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 4.32-5. 01 (3H, m), 5.56-6. 60 (3H, m), 6.92-7. 00 (2H, m), 7.04-7. 11 (1H, m), 7.26-7. 37 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=4. 8, 8.0 Hz), 7.89-8. 02 (1H, m), 8.61-8. 65 (1H, m), 8.84 (1H, br s), 10.25 (1H, br).

[0606] 実施例19-38LP

N-[(R)—カルバモイル (5—ヒドロキシピリジン—3_イル)メチル]-N-[(R)—6—クロロ—4—フルオロインダン—1—イル]—2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.133

MS(ESI, m/z) :454.0983 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.21-1.39 (1H, m), 2.02-2.17 (1H, m), 2.42-2.93 (2H, m), 4.97-5.44 (2H, m), 6.83-6.96 (2H, m), 7.05-7.70 (7H, m), 7.96-8.15 (2H, m), 10.12 (1H, br).

[0607] 実施例19-39LP

N-[(R)—カルバモイル(5_シアノピリジン—3_イル)メチル]—N-[(R)_6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.915

MS(ESI, m/z) :463.0988 (M-H)-

!H-NMRCDCl$_3$) δ ppm: 1.70-1.86 (1H, m), 2.21-2.45 (1H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 4.71-4.90 (1H, m), 5.47-5.64 (1H, m), 5.71-6.70 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2Hz), 6.94-7.06 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 8.28 (1H, br s), 8.52-8.96 (3H, m).

[0608] 実施例19-40LP

N-[(S)—カルバモイルピリジン_3_イルメチル]_N_[(S)-6_クロロ—4_フルオロインダン—1_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.176

MS(ESI, m/z) :438.1033 (M-H)-

!H-NMRCDCl$_3$) δ: 1.70-2.40 (2H, m), 2.54-2.94 (2H, m), 4.48-5.03 (1H, m), 5.40-6.53 (3H, m), 6.88-7.04 (3H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.88-8.05 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.69-8.78 (1H, m), 9.38 (1H, br).

[0609] 実施例19-41LP

N-[(R)—カルバモイルピリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロ—4_フルオロインダン—1—イル]—2_ヒドロキシ—3—メ

チルベンズアミド

RT(min.) :2.536

MS(ESI, m/z) :452. 1197 (M-H)-

!H-NMRCCDCl$_3$) δ ppm: 1.69-1 .87 (1H, m), 1.98-2. 36 (4H, m), 2.54-2. 66 (1H, m), 2.73-2. 93 (1H, m), 4.58-4. 97 (1H, m), 5.46-5. 98 (3H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 6.97-7. 04 (1H, m), 7.15-7. 24 (2H, m), 7.34-7. 40 (1H, m), 7.61 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.59-8. 75 (3H, m).

[0610] 実施例20_1

N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)-6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2,4—ジヒドロキシベンズアミド

4-{N- [(R)—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]カルバモイル}-3-ヒドロキシフエニルァセート

[0611] (R)_6_クロロ_4_フルォロインダン—1—イルアミン塩酸塩 (0.11g)のメタノール (4mL)溶液にトリエチルァミン (68μL)および3_ホルミルピリジン (0.054g)を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、2,4_ジァセトキシ安息香酸 (0.097g)および4_フエニルシクロヘキセンー1—イルイソシァニド (0.092g)を加え、60℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に1,4_ジォキサン (5mL)、水 (0.5mL)および4mol/L塩化水素1,4_ジォキサン溶液 (0.5mL)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合物を逆相分取液体クロマトグラフィー (CapcelIPakC18 UG80, 溶出溶媒 :アセトニトリル/水=1/9-7/3)で精製し、N—[(R)—カルバモイルビリジン—3—イルメチル]_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダンー1—イル]-2,4—ジヒドロキシベンズアミド (実施例20_1_1LP, 3mg

）および４＿｛Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］－Ｎ－［（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿イル］カルバモイル｝＿３―ヒドロキシフエニルァセート（実施例２０－１－２ＬＰ，１７ｍｇ）を得た。構造式を表４３に示した。

[0612] 実施例２０＿１－１ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿２，４―ジヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :1.798

MS(ESI, m/z) :454.0987 (M-H)-

^{1}H-NMRCCDgOD) δ ppm: 1.10-2.10 (2H, m), 2.54-2.69 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 5.12-5.90 (2H, m), 6.37-6.42 (2H, m), 6.89-7.00 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.89-7.97 (1H, m), 8.50-8.56 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

[0613] 実施例２０＿１－２ＬＰ

４－｛Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿イル］カルバモイル｝－３－ヒドロキシフエニルァセート

RT(min.) :2.215

MS(ESI, m/z) :496.1094 (M-H)-

^{1}H-NMR($CD_3$0D) δ ppm: 1.30-2.36 (5H, m), 2.55-3.08 (2H, m), 5.14-5.80 (2H, m), 6.67-6.77 (2H, m), 6.85-7.11 (1H, m), 7.21-7.56 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.87-8.08 (1H, m), 8.48-8.72 (2H, m).

[0614] 実施例２０―２ＬＰ

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿イル］＿２，３―ジヒドロキシベンズアミド

対応する原料を用い、実施例２０＿１と同様の方法で標題化合物を合成した

。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表４３に示した。

[061 5] RT(min.) :1.885

MS(ESI, m/z) :454. 0985 (M-H)-

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ ppm: 1.22-3. 08 (4H, m), 5.06-5. 80 (2H, m), 6.59-7. 14 (4H, m), 7.40-7. 55 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.90-8. 13 (1H, m), 8.45-8. 72 (2H, m).

[061 6] 実施例２１- 1

Ｎ- [（Ｒ）- （３―アミノフエニル）カルバモイルメチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_ ６_クロロ―４_フルォロインダン_ １_イル] _ ２_メチルニコチンアミド

[061 7] ラネー触媒の懸濁液を以下のように調製した。Ｒａｎｅｙ（登録商標）２８００ ｎｉｃｋｅｌ，ｓｌｕｒｒｙ ｉｎ ｗａｔｅｒ，ａｃｔｉｖｅ ｃａｔａｌｙｓｔ（Ｓｉｇｍａ- Ａｌｄｒｉｃｈ）の懸濁液（２００μＬ）とエタノールの混合物を撹拌し、溶媒をデカンテーシヨンで除去した。触媒をエタノールで３回洗浄し、エタノール（１ｍＬ）を加え、懸濁液とした。このラネー触媒懸濁液を、Ｎ_ [（Ｒ）―カルバモイル― (３―ニトロフエニル）メチル] _ Ｎ_ [（Ｒ）_ ６_クロロ―４_フルォロインダン_ １_ィル] ―２―メチルニコチンアミド (実施例１８―１２ＬＰ，５５ｍｇ）のエタノール（５ｍＬ）溶液に室温で加え、この混合物を水素雰囲気下２時間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮して標題化合物（３６ｍｇ）を得た。構造式を表４３に示した。

[061 8] RT(min.) :1.959

MS(ESI, m/z) :451 . 1350 (M-H)-

, H-NMR(DMS0-d_6) δ ppm: 1.40-1 .58 (1H, m), 2.03-2. 16 (1H, m), 2.29-2. 95 (5H, m), 4.93-5. 34 (4H, m), 6.34-6. 60 (3H, m), 7.00-7. 85 (7H, m), 8.48-8. 56 (1H, m).

[061 9] 実施例２１_２～２１_３

対応する原料を用い、実施例２１- １と同様の方法で実施例２１＿２～２１―３を合成した。なお、実施例２１＿２～２１＿３のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表４３に示した。

[0620] 実施例２１- ２

Ｎ- [（Ｒ）- （３―アミノフエニル）カルバモイルメチル]＿Ｎ＿[（Ｒ）＿６＿クロロ―４＿フルォロインダン＿１＿イル]＿２―ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :2.395

MS(ESI, m/z) :452. 1190 (M-H)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.27-1 .41 (1H, m), 2.07-2. 21 (1H, m), 2.46-2. 61 (1H, m), 2.79-2. 91 (1H, m), 5.03-5. 13 (1H, m), 5.18 (2H, br s), 5.25 (1H, br s), 6.45-6. 57 (3H, m), 6.81-6. 93 (2H, m), 6.99-7. 29 (5H, m), 7.41 (1H, br s), 7.58 (1H, br s), 10.00 (1H, br s).

[0621] 実施例２１- ３

４―アミノ―Ｎ＿[（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿イルメチル]―Ｎ- [（Ｒ）＿６＿クロロ―４＿フルォロインダン―１＿イル]＿２―ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) :1.611

MS(ESI, m/z) :453. 1149 (M-H)-

^{1}H-NMR($CD_3$0D) δ ppm: 1.45-2. 09 (2H, m), 2.54-2. 67 (1H, m), 2.83-2. 97 (1H, m), 5.22-5. 84 (2H, m), 6.23 (1H, d, J=2. 0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2. 0, 8.3Hz), 6.91-6. 97 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=8. 3Hz), 7.48 (1H, dd, J=5. 0, 7.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.88-7. 94 (1H, m), 8.50-8. 54 (1H, m), 8.56-8 .60 (1H, m).

[0622] 実施例２２

Ｎ- [（Ｒ）- （３―アセチルァミノフエニル）カルバモイルメチル]―Ｎ- [（Ｒ）＿６＿クロロ―４＿フルォロインダン＿１＿イル]＿２＿メチルニコチンアミド

[0623] N- [（R）-（3—アミノフエニル）カルバモイルメチル]_N_[（R）_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド（実施例２１—１，８０ｍｇ）とＮ，Ｎ—ジイソプロピルエチルアミン（0．０３ｍＬ）およびジクロロメタン（3ｍＬ）の混合物に、室温でアセチルクロリド（１４ｍｇ）を室温で加え、この混合物を2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ｎ—ヘキサン＝５／１—酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製し、標題化合物（７５ｍｇ）を得た。構造式を表４３に示した。

[0624] RT(min.):2.267

MS(ESI, m/z) :539. 1513 (M+HC0$_2$)-

!H-NMRCDMSO-dg) δ ppm: 1.29-1 .53 (1H, m), 1.99-2. 15 (4H, m), 2.34-2. 70 (4H, m), 2.84-2. 97 (1H, m), 4.90-5. 38 (2H, m), 6.88-7. 94 (10H, m), 8. 51-8. 59 (1H, m), 10.07 (1H, s).

[0625] 実施例２３

Ｎ-［（Ｒ）—カルバモイルー（3_メタンスルホニルアミノフエニル）メチル]_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダン_１_イル]－２_メチルニコチンアミド

[0626] Ｎ-［（Ｒ）-（３—アミノフエニル）カルバモイルメチル]_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダン_１_イル]_２_メチルニコチンアミド（実施例２１—１，８０ｍｇ）とＮ，Ｎ—ジイソプロピルエチルアミン（０．０３ｍＬ）およびジクロロメタン（３ｍＬ）の混合物に、室温でメタンスルホニルクロリド（１８ｍｇ）を室温で加え、この混合物を２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、粗生成物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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ｎ—ヘキサン＝５／１—酢酸エチル／メタノール＝１０／

1）で精製し、標題化合物（34mg）を得た。構造式を表43に示した。

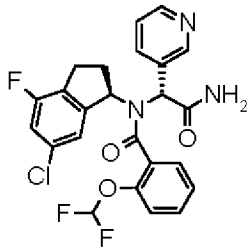
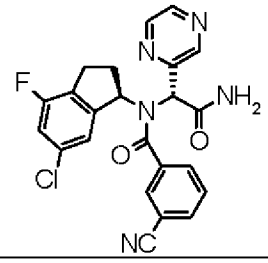
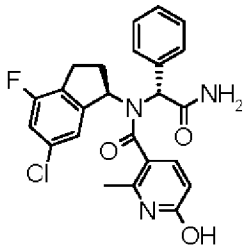
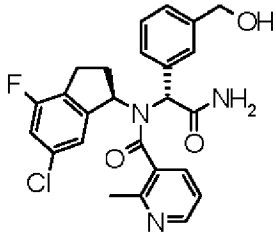
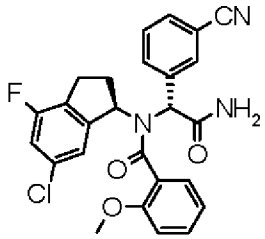
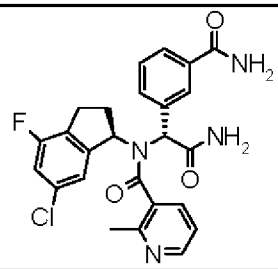
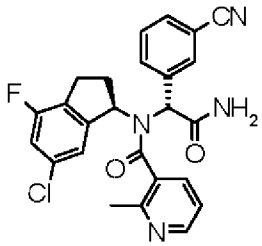
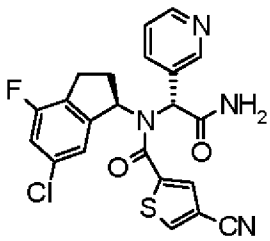
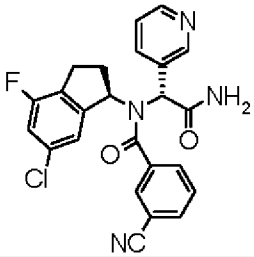
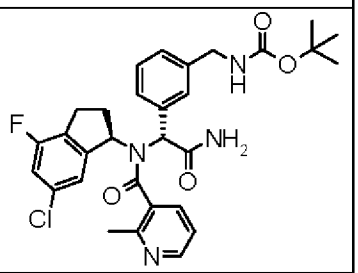
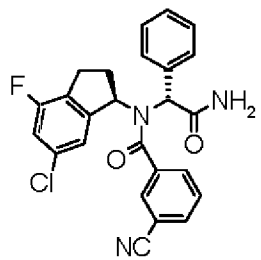
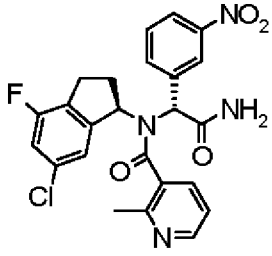
[0627] RT(min.）：2.397

MS(ESI, m/z)：529.1127 (M-H)-

, H-NMR(DMS0-d_6) δ ppm：1.28-1.53（1H, m), 1.98-2.15（1H, m), 2.35-2.70 (4H, m), 2.84-3.05 (4H, m), 4.93-5.37 (2H, m), 6.97-7.87（10H, m), 8.51-8.60（1H, m), 9.93（1H, br s).

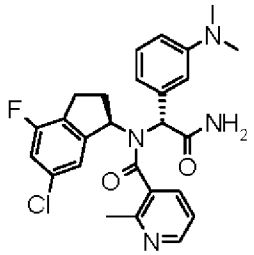
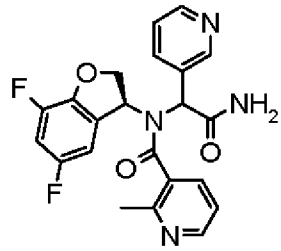
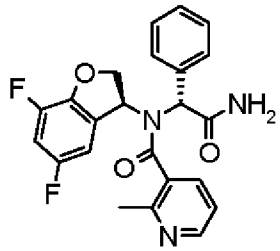
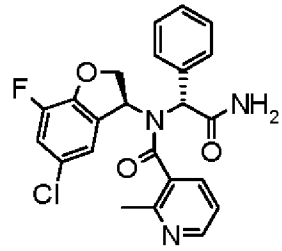
[0628]

[表37]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
18-1LP		18-7LP	
18-2LP		18-8LP	
18-3LP		18-9LP	
18-4LP		18-10LP	
18-5LP		18-11LP	
18-6LP		18-12LP	

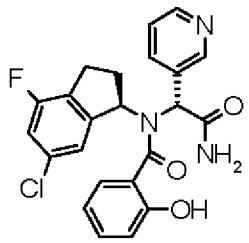
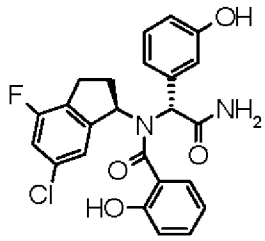
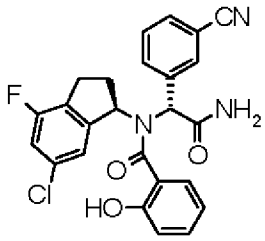
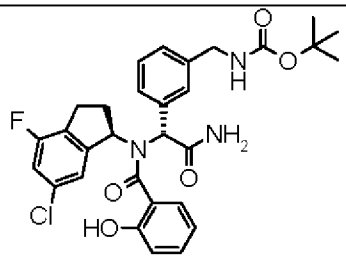
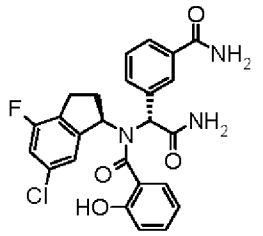
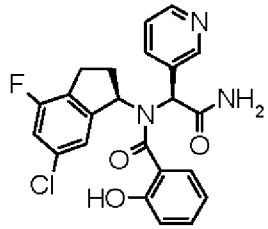
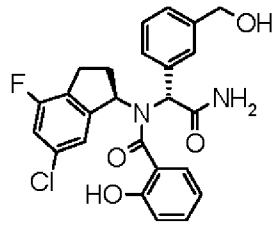
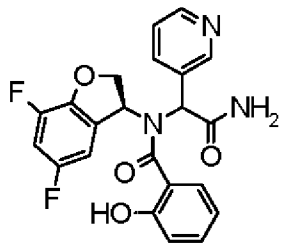
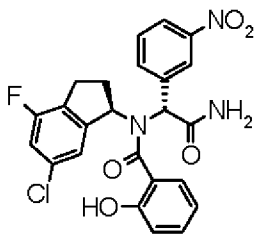
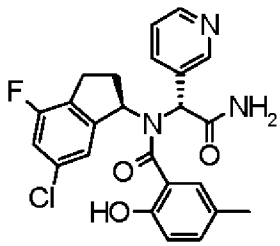
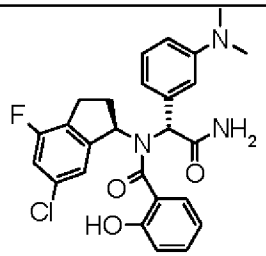
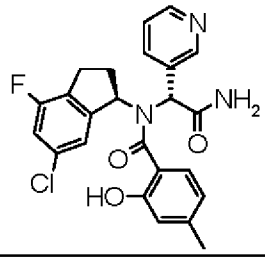
[0629]

[表38]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
18-13LP		18-15M	
18-14LP		18-16LP	

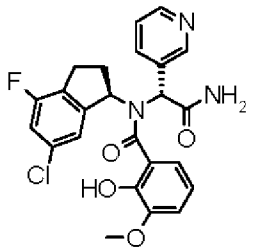
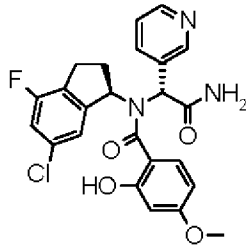
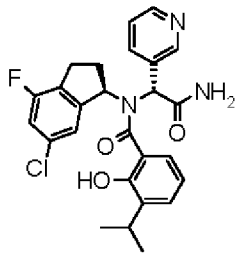
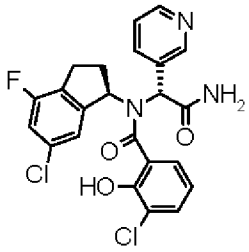
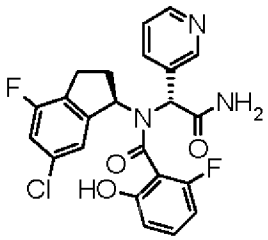
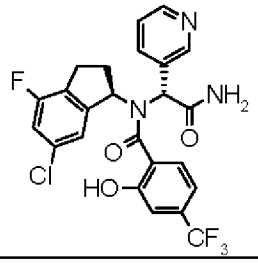
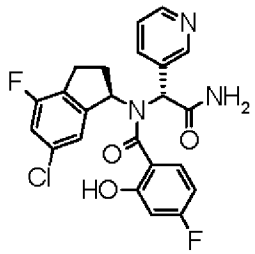
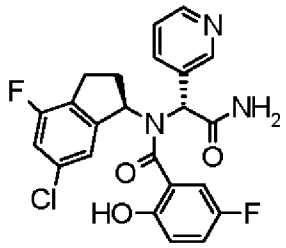
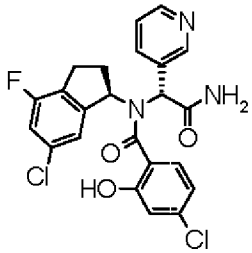
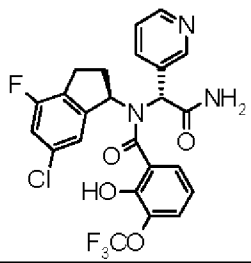
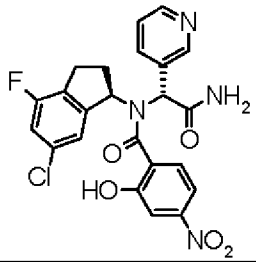
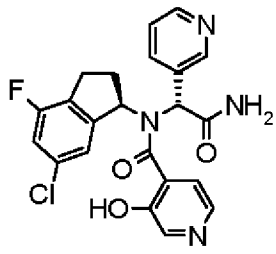
[0630]

[表39]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-1LP		19-7LP	
19-2LP		19-8LP	
19-3LP		19-9HP	
19-4LP		19-10M	
19-5LP		19-11LP	
19-6LP		19-12LP	

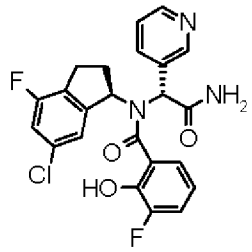
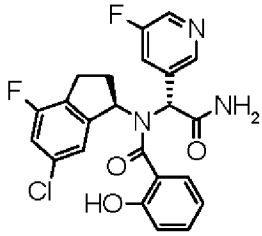
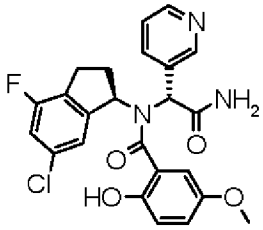
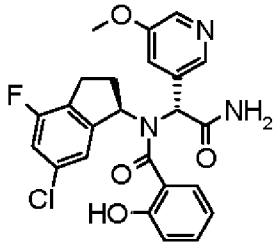
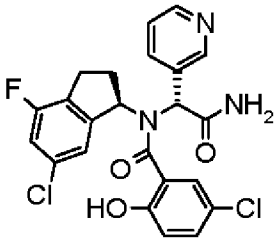
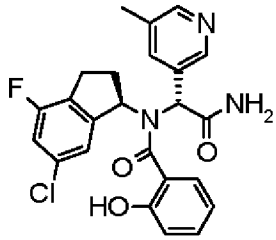
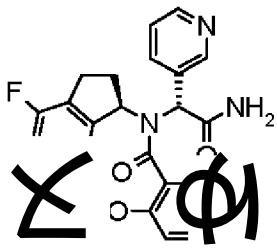
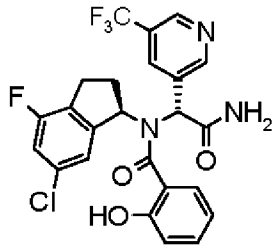
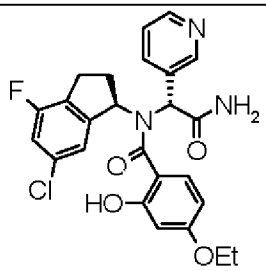
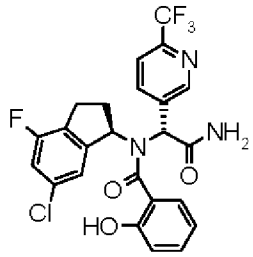
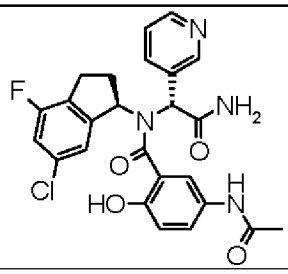
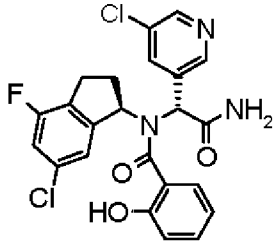
[0637]

[表017]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-13LP		19-19LP	
19-14LP		19-20LP	
19-15LP		19-21LP	
19-16LP		19-22LP	
19-17LP		19-23LP	
19-18LP		19-24LP	

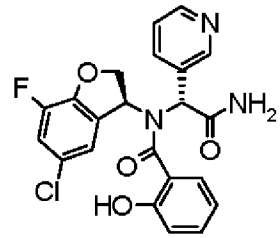
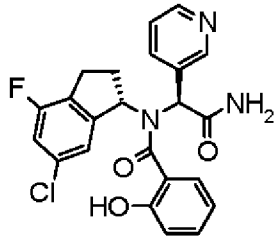
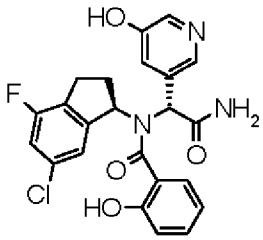
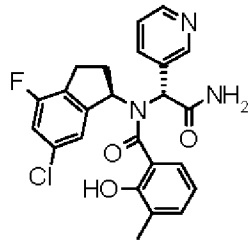
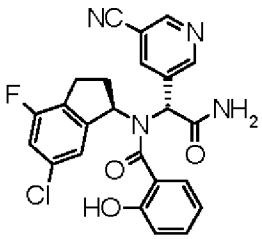
[0632]

[表31]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-25LP		19-31LP	
19-26LP		19-32LP	
19-27LP		19-33LP	
19-28LP		19-34LP	
19-29LP		19-35LP	
19-30LP		19-36LP	

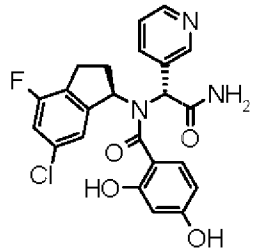
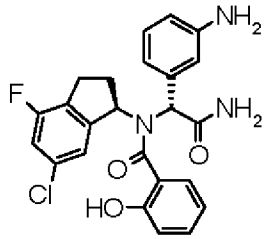
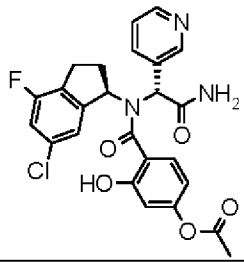
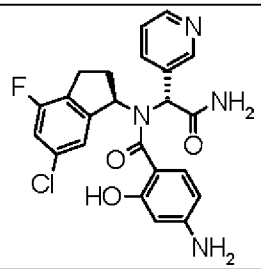
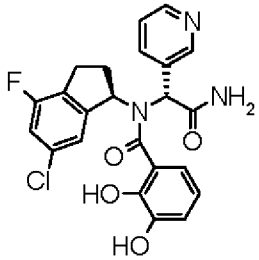
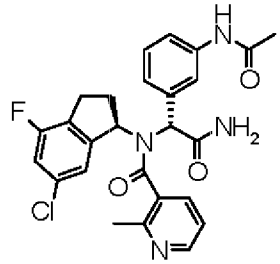
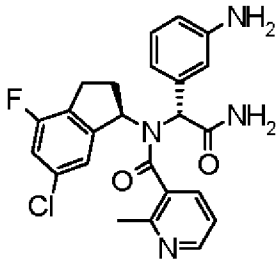
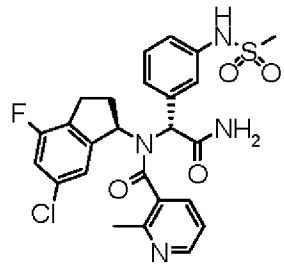
[0633]

[表42]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-37LP		19-40LP	
19-38LP		19-41LP	
19-39LP			

[06S71]

[表43]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
20-1-1 LP		21-2	
20-1-2 LP		21-3	
20-2 LP		22	
21-1		23	

試験例 1

Ｉｃｉｌｉｎ誘発ｗｅｔ-ｄｏｇ　ｓｈａｋｅ抑制作用確認試験

[0635] 試験化合物をジメチルァセトアミド(和光純薬)に溶解し、ジメチルァセトアミドの含量が５％となるよう０．５％メチルセルロース溶液(和光純薬)を添加して溶解液あるいは懸濁液を調製後、雌性ＳＤラットに３または１０ｍｇ／ｋｇ／５ｍＬとなるように経口投与した。１時間後にポリエチレングリコール４００(和光純薬)に溶解したＩｃｉｌｉｎ(１ｍｇ／ｋｇ)を腹腔内投与して、ｗｅｔ―ｄｏｇ　ｓｈａｋｅを惹起した。Ｉｃｉｌｉｎ投

与５分後から、５分間のｗｅｔ―ｄｏｇ　ｓｈａｋｅをカウントした。比較試験として、媒体（ジメチルアセトアミド（和光純薬）：０．５％メチルセルロース溶液（和光純薬）＝５：９５の混合液）を同様に投与し、このときのｗｅｔ―ｄｏｇ　ｓｈａｋｅの回数を同様にカウントした。試験化合物のｗｅｔ―ｄｏｇ　ｓｈａｋｅ抑制率として、次式より算出した：[１－（試験化合物投与のｗｅｔ-ｄｏｇ　ｓｈａｋｅのカウント/媒体投与のｗｅｔ-ｄｏｇ　ｓｈａｋｅのカウント）]Ｘ１００。結果を表４４および４５に示した

[0636]

[表44]

Ex. No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake	Ex. No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake
1-1	10	95	2-97LP	3	35
1-6	10	64	2-100LP	3	47
2-2LP	10	100	2-107LP	3	68
2-4LP	10	79	2-111LP	3	91
2-5LP	10	89	2-118LP	3	62
2-11LP	10	85	2-125LP	3	37
2-26LP	10	83	2-128LP	3	65
2-27LP	10	95	2-131LP	3	100
2-31LP	10	87	2-132LP	3	49
2-33LP	10	98	2-133LP	3	55
2-39LP	10	98	2-137LP	3	53
2-40LP	10	95	2-147LP	3	91
2-56LP	10	50	2-150LP	3	49
2-66LP	10	100	2-152LP	3	44
2-71LP	10	83	2-154LP	3	36
2-76LP	10	95	2-161LP	3	42
2-86LP	10	73	2-167LP	3	64
2-221LP	10	100	2-168LP	3	36
3-2	10	73	2-172LP	3	43
4-2	10	86	2-173LP	3	99
6-1	10	89	2-175LP	3	40
12	10	93	2-179LP	3	32
1-3	3	69	2-180LP	3	32
2-6LP	3	69	2-252M	3	31
2-23LP	3	56	4-5	3	76
2-36LP	3	74	4-8	3	37
2-46LP	3	79	4-9	3	36
2-87LP	3	36	11	3	100
2-88LP	3	46	13	3	93
2-89LP	3	100	14LP	3	100
2-93LP	3	100	15LP	3	100

[0637]

[表45]

Ex.No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake	Ex.No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake
18-13LP	10	86	19-25LP	10	86
19-6LP	10	99	19-41LP	10	92
19-12LP	10	82	21-1	10	99
19-15LP	10	72	21-2	10	94
19-16LP	10	63	19-31LP	3	71
19-17LP	10	66			

[0638] 試験例2

酢酸誘発排尿筋過活動膀胱の排尿間隔に対する延長作用確認試験

[0639] ウレタン (シグマ) を25%w/v となるように純水に溶解し、雌性SDラットに1.25g/kg となるよう皮下投与し麻酔した。このラットの膀胱及び大腿静脈にカテーテルを挿入し、膀胱カテーテルをシリンジポンプと圧トランスデューサーに接続した。圧トランスデューサーを用いて膀胱内圧をモニターすると同時に、0.25%酢酸/ 生理食塩水溶液を3.6ml/時で膀胱へ持続注入し、排尿筋過活動を惹起した。静脈カテーテルから試験化合物をジメチルアセトアミドと生理食塩水の混合液 (20:80) に溶解した溶液を投与し、投与直前の排尿3回の間隔の平均値を100%としたときの、投与直後3回の間隔の平均値を、排尿間隔延長率 (Elongation of micturition interval(%)) として算出した。投与量及び結果を表46および47に示した。

[0640]

[表 46]

Ex. No.	Dose / Volume	Elongation of micturition interval(%)
1-1	1 mg/kg/ml	209
1-3	1 mg/kg/ml	200
2-2LP	1 mg/kg/2 ml	221
2-4LP	1 mg/kg/2 ml	156
2-5LP	1 mg/kg/2 ml	177
2-6LP	0.3 mg/kg/ml	184
2-23LP	1 mg/kg/ml	205
2-31LP	1 mg/kg/ml	176
2-46LP	1 mg/kg/ml	186
2-66LP	1 mg/kg/ml	175
2-86LP	1 mg/kg/2 ml	145
2-89LP	1 mg/kg/2 ml	196
2-111LP	0.3 mg/kg/2 ml	135
2-131LP	1 mg/kg/ml	162
2-147LP	1 mg/kg/2 ml	146
2-221LP	1 mg/kg/2 ml	154
6-1	1 mg/kg/2 ml	194
11	1 mg/kg/ml	162
12	1 mg/kg/ml	142
13	1 mg/kg/ml	184
14LP	1 mg/kg/ml	181
15LP	1 mg/kg/ml	188

[0641] [表47]

Ex.No.	Dose / Volume	Elongation of micturition interval(%)
19-1LP	1 mg/kg/ml	178

[0642] 表44および45に示したように、本発明の化合物は強力なTRPM8阻害作用を示した。更に、表46および47に示したように、本発明の化合物は排尿間隔に対する延長作用を有し、排尿筋過活動の抑制に有効であることが判明した。

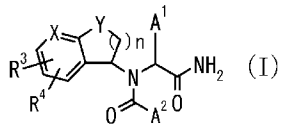
産業上の利用可能性

[0643] 本発明の化合物は、強力なTRPM8阻害作用を有するので、TRPM8の活性化に起因する疾患もしくは症状の治療または予防薬、中でも、下部尿路症状（LUTS）、特に、過活動膀胱（OAB）の治療または予防薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（門で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩

[化1]



（I）

式中、A ,は、以下のａ）～ｃ）：

ａ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C ,—6アルキル、C ,—6アルコキシ、ハロC ,—6アルキル、ハロC ,—6アルコキシ、○ ,—6アルコキシカルボニル、シァノ、ヒドロキシC1—6アルキル、カルバモイル、ニトロ、ァミノ、○ ,—6アルコキシカルボニルァミノC い6アルキル、モノ（ジ）○い6アルキルァミノ、（C ,-6アルキル）カルボニルァミノ、C1-eアルキルスルホニルァミノおよび○ ,—6アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、c6—10アリール、

ｂ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C ,—6アルキル、○い6アルコキシ、ハロC ,—6アルキル、シァノおよびハロ○ ,—6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

ｃ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C ,—6アルキル、○い6アルコキシ、ハロC ,—6アルキル、シァノおよびハロ○ ,—6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される6員ヘテロ環

からなる群から選択される基であり；

A2は、以下のｄ）～ｆ）：

ｄ）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C ,—6アルキル、○い6アルコキシ、ヒドロキシC ,—6アルコキシ、ハロ

Ｃいアルキル、ハロ○いアルコキシ、シァノ、ァミノ、ニトロ、カルボキシ、 (Ｃいアルキル）カルボニルァミノ、 (○いアルキル）カルボニルォキシ、 (Ｃ１＿ｅアルキル）カルボニルおよび (Ｃ７＿,。ァラルキルォキシ）カルボニルから独立して選択される１〜２個の基で置換されるｃ６－１０アリール、

ｅ）非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｃ，—アルキル、Ｃ，—アルコキシ、ハロＣ，—アルキル、ハロＣ，—アルコキシ、シァノ、モノ (ジ）Ｃいアルキルァミノ、○いアルキルスルファニル、ァミノ、 (Ｃ７－１。ァラルキルォキシ）カルボニル、ヒドロキシＣいアルキル、ヒドロキシＣいアルコキシ、ｃ２—アルケニル、モルフォリノおよび (○ ,＿アルキル）カルボニルから独立して選択される１〜２個の基で置換されるヘテロ環、および

ｆ）Ｃ３－６シクロアルキル

からなる群から選択される基であり ;

Ｘは、ＣＨまたはＮであり ;

Ｙは、＿ＣＲ[1]Ｒ[2]—または酸素原子であり ;

Ｒ[1]ぉょびＲ[2]は、独立して、水素原子、ハロゲン原子またはＣ１－６アルキルであり ;

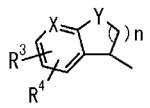
Ｒ[3]およびＲ[4]は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、○ ,＿アルキル、○いアルコキシ、ハロＣ，—アルキル、ハロ○いアルコキシ、ヒドロキシＣ ,＿アルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６シクロアルコキシ、Ｃ２－６アルケニルまたはシァノであり (但し、ＸがＣＨであり、かつＲ[1]およびＲ[2]が共に水素原子であるときは、Ｒ[3]およびＲ[4]は、同時に水素原子ではない）;および

ｎは、１または２である。〕。

[請求項2] Ｘが、ＣＨであり、ｎが、１である、請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項3] —般式

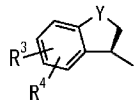
[化2]



（ＩＩ）

で表される基が、下記一般式

[化3]



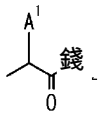
（ＩＩＩ）

式中、Ｒ[3]およびＲ[4]は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ，$_{1-6}$アルキル、Ｃ，$_{1-6}$アルコキシ、ハロＣ，$_{1-6}$アルキル、ハロＣ，$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルコキシ、ｃ$_{2-6}$アルケニルまたはシアノである（但し、Ｒ[3]およびＲ[4]は、同時に水素原子ではない）。〕で表される請求項２記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項4] Ｙが、＿ＣＲｉＲ2＿である、請求項３記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] 一般式

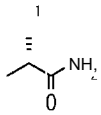
[化4]



（ＩＶ）

で表される基が、下記一般式

[化5]



（Ｖ）

式中、Ａｉは、以下のａ１）、ｂ）およびｃ）：

ａ１）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、○$_{1-6}$アルコキシ、ハロ○$_{1-6}$アルキル、ハロ○$_{1-6}$アルコキシ、○，$_{1-6}$アルコキシカルボニル、シアノ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$

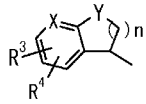
アルキル、カルバモイル、ニトロ、アミノ、○,_6アルコキシカルボニルアミノC い6アルキル、モノ (ジ) ○い6アルキルアミノ、 (C,_6アルキル) カルボニルアミノ、C1-eアルキルスルホニルアミノおよび○,_6アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるフエニル、

b) 非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、C,—6アルキル、○い6アルコキシ、ハロ○,—6アルキル、シアノおよびハロ○,_6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

c) 非置換または以下からなる群 :ハロゲン原子、ヒドロキシ、C,—6アルキル、○い6アルコキシ、ハロ○,—6アルキル、シアノおよびハロ○,_6アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される6員ヘテロ環からなる群から選択される基である。〕で表される請求項4記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

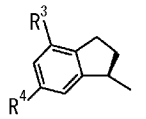
[請求項6] 一般式

[化6]


(II)

で表される基が、下記一般式

[化7]


(VI)

式中、R3およびR4は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C,—6アルキル、C,—6アルコキシ、ハロC,—6アルキル、ハロC,—6アルコキシ、ヒドロキシC い6アルコキシ、C3-6シクロアルキル、C2_6アルケニルまたはシアノである (但し、R3およびR4は、同時に水素原子ではない)。〕で表される請求項5記載の化合物またはその

薬理学的に許容される塩。

[請求項7] 六$_2$が、以下のづ1）および6）：

d 1）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C い$_6$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ヒドロキシC ,$_{-6}$アルコキシ、ハロC い$_6$アルキル、ハロ○い$_6$アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、(C い$_6$アルキル）カルボニルアミノ、(○い$_6$アルキル）カルボニルォキシ、（C$_{1-6}$アルキル）カルボニルおよび(C$_{7-1}$。アラルキルォキシ）カルボニルから独立して選択される1〜2個の基で置換されるフエニル、および

e）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C ,$_{-6}$アルキル、C ,$_{-6}$アルコキシ、ハロC ,$_{-6}$アルキル、ハロC ,$_{-6}$アルコキシ、シアノ、モノ(ジ）C い$_6$アルキルアミノ、○い$_6$アルキルスルファニル、アミノ、(C $_{7-1}$。アラルキルォキシ）カルボニル、ヒドロキシC い$_6$アルキル、ヒドロキシC い$_6$アルコキシ、c $_{2-6}$アルケニル、モルフォリノおよび(○ ,$_{-6}$アルキル）カルボニルから独立して選択される1〜2個の基で置換されるヘテロ環からなる群から選択される基である請求項6記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項8] A iが、以下のa 2）、b 1）およびc 1）：

a 2）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、ヒドロキシC い$_6$アルキル、シアノ、アミノ、モノ(ジ）○い$_6$アルキルアミノ、および○ ,$_{-6}$アルコキシから独立して選択される1〜2個の基で置換されるフエニル、

b 1）チアゾリル、および

c 1）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、C$_{1-6}$アルキル、○ ,$_{-6}$アルコキシおよびシアノから独立して選択される1〜2個の基で置換されるピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルからなる群から選択される基であり；

A_2が、以下のｄ２）およびｅ１）：

ｄ２）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｃい$_6$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルコキシ、ハロＣい$_6$アルキル、ハロ○い$_6$アルコキシ、シァノ、（Ｃい$_6$アルキル）カルボニルォキシおよびァミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフエニル、および

ｅ１）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、○$_{1-6}$アルキル、Ｃい$_6$アルコキシ、シァノ、モノ（ジ）○い$_6$アルキルァミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファニル、ァミノ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{2-6}$アルケニルから独立して選択される１～２個の基で置換されるヘテロ環

からなる群から選択される基であり；および

R^3およびR^4が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、○$_{1-6}$アルキル、Ｃい$_6$アルコキシ、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、ハロＣい$_6$アルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルまたはシァノである（但し、R^3およびR^4は、同時に水素原子ではない）請求項７記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項9] A_2が、ｄ２）およびｅ２）：

ｄ２）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｃい$_6$アルキル、○い$_6$アルコキシ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルコキシ、ハロＣい$_6$アルキル、ハロ○い$_6$アルコキシ、シァノ、（Ｃい$_6$アルキル）カルボニルォキシおよびァミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるフエニル、および

ｅ２）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、○い$_6$アルキル、○い$_6$アルコキシ、シァノ、モノ（ジ）○い$_6$アルキルァミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルファニル、ァミノ、ヒドロキシ○い$_6$アルキルおよびＣ$_{2-6}$アルケニルから独立して選択される１～２個の基で置換される、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チェニル、チア

ゾリル、イソチアゾリル、２，３―ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソォキサゾリル、ォキサゾリル、フラザニルまたはベンゾ[１，３]ジォキソリル

からなる群から選択される基である請求項８記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項10] Ａｉが、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、アミノ、モノ（ジ）○，－６アルキルアミノまたはヒドロキシで環が置換されるフエニル、ピリジルまたはビラジニルであり；

Ａ２が、以下のｄ３）およびｅ３）：

ｄ３）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｃ，－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびァミノから独立して選択される１～２個の基で環が置換されるフエニル、および

ｅ３）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、○ぃ６アルキル、Ｃいｉ６アルコキシ、モノ（ジ）○ぃ６アルキルァミノ、Ｃ１－６アルキルスルファニルおよびァミノから独立して選択される１～２個の基で置換されるピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、２，３―ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イソォキサゾリルまたはベンゾ[１，３]ジォキソリル

からなる群から選択される基であり、および

Ｒ３およびＲ４が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、○，－６アルキル、○ぃ６アルコキシ、ハロ○ぃ６アルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキルまたはシァノである（但し、Ｒ３およびＲ４は、同時に水素原子ではない）請求項９記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項11] Ａｉが、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子またはヒドロキシで環が置換されるフエニル、ピリジルまたはビラジニルであり；

Ａ２が、以下のｄ４）およびｅ３）：

ｄ４）非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、Ｃ

,_6アルコキシおよびァミノから独立して選択される1〜2個の基で環が置換されるフエニル、および

e3）それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、○い6アルキル、Cい6アルコキシ、モノ(ジ)○い6アルキルァミノ、C,_6アルキルスルファニルおよびァミノから独立して選択される1〜2個の基で置換されるピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、2,3—ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イソォキサゾリルまたはベンゾ[1,3]ジォキソリルからなる群から選択される基であり、および

R^3およびR^4が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、○,_6アルキル、○い6アルコキシ、ハロ○い6アルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルまたはシァノである(但し、R^3およびR^4は、同時に水素原子ではない)請求項10記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項12] 以下からなる群：

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-4,6—ジフルォロインダン—1—イル]ニコチンアミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-メトキシインダン—1—イル]ニコチンアミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-クロロインダン—1—イル]ベンズアミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-メトキシインダン—1—イル]ベンズアミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-シクロプロピルインダン—1—イル]ベンズアミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-ジフルォロメトキシインダン—1—イル]ベンズアミド;

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-

ジフルォロメトキシィンダンー１―ィル］ニコチンアミド；

２―アミノーＮ＿［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６―ジフルォロメトキシインダン＿１＿ィル］ニコチンアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］―Ｎ―［（Ｒ）－６－クロロインダンー１―ィル］ニコチンアミド；

２―アミノーＮ＿［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロインダン＿１＿ィル］ニコチンアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）－４－フルオロー６―メトキシインダンー１―ィル］ニコチンアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］―Ｎ―［（Ｒ）－４－フルオロー６―メチルインダンー１―ィル］ニコチンアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ―［（Ｒ）－４－フルォロインダン＿１＿ィル］ニコチンアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル）＿Ｎ＿［（Ｒ）―６＿クロロ＿４―フルォロインダンー１―ィル］ベンズアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ―［（Ｒ）－６－クロロインダン―１―ィル］チアゾール＿５＿カルポキサミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル）＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン＿１＿ィル］ベンズアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］―Ｎ―［（Ｒ）－６－クロロ－４―フルォロインダンー１―ィル］＿５―フルォロニコチンアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン－１―ィル］ベンズアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］―Ｎ―［（Ｒ）－６－シァノィンダンー１―ィル］―２―ヒドロキシベンズアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（S）- 5-クロロ_2，3—ジヒドロベンゾフラン_3_イル]_2—ヒドロキシベンズアミド；

2—アミノーN_ [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）_4，6—ジフルォロインダン_1_イル] ベンズアミド；

N- [（R）—カルバモイルビリジン_3_イルメチル)_N_ [（R）_6_クロロー4_フルォロインダン_1_イル]_2_メチルニコチンアミド；

2—アミノーN_ [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）_4，6—ジフルォロインダン_1_イル] ニコチンアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1—イル] ベンズアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1_イル] ニコチンアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）_4，6—ジフルォロインダンー1_イル]_2_メトキシニコチンアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロインダン_1_イル]_2—メトキシニコチンアミド；

N- [（R）—カルバモイルビリジン_3_イルメチル]_N_ [（R）- 6_クロロインダンー1—イル] ベンズアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロインダン—1—イル]_4—メチルチアゾール—5_カルボキサミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1_イル]_2_メトキシベンズア$ ド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_2_クロローN— [

（Ｒ）＿６―クロロ―４＿フルォロインダン―１―ィル］ニコチンァ$ド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン―３＿ィルメチル）＿２＿クロロ―Ｎ―［（Ｒ）―６―クロロ―４―フルォロインダン―１―ィル］ベンズアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］―Ｎ＿［（Ｒ）-６-クロロ＿４－フルォロインダン―１―ィル］＿４＿メチルニコチンァ$ド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）-６-クロロ＿４－フルォロインダン―１―ィル］＿２＿（メチルァミノ）ニコチンアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）-６-クロロ＿４－フルォロインダン＿１＿ィル］＿２，３―ジヒドロベンゾフラン＿７＿カルポキサミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン―３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）―６―クロロ―４―フルォロインダン―１―ィル］―２―メトキシベンズアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）-６-クロロインダン＿１＿ィル］＿２＿（メチルスルファニル）ニコチンアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）-６-クロロ＿４－フルォロインダン―１―ィル］＿２＿（メチルスルファニル）ニコチンアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルオロインダン―１＿ィル］―２＿メチルニコチンアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿４，６―ジフルォロインダン―１―ィル］―４―メチルチアゾール―５-カルボキサミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]_2_メチル_2 H_ピラゾールー3_カルボキサミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロインダン_1_ィル]_2_メチルニコチンアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1_ィル]－5—メチルチアゾール_4_カルボキサミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]_4—メチルイソキサゾ—ルー5_カルボキサミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]_3_メチルピリジンー2_カルボキサミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]_4_メチルピリミジン- 5_カルボキサミド；

N- [（R）—カルバモイル_（3_フルオロフェニル）メチル]_N_ [（R）—6—クロロー4—フルォロインダンー1—ィル]—2—メチルニコチンアミド；

N- [（R）—カルバモイルフエニルメチル]_N_ [（R）- 6-クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]_3_メチルイソニコチンアミド；

N_[（R）—カルバモイルー（3—ヒドロキシフエニル）メチル]—N- [（R）—6_クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]—2—メチルニコチンアミド；

N- [（R）—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル）_N_ [（R）- 6_クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]ベンゾ[1，

3]ジォキソール_4_カルボキサミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-クロロー4_フルォロインダン_1_ィル]ベンゾ[1,3]ジォキソ—ル_4_カルボキサミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]_3—メチルビラジンー2_カルボキサミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-クロロー4_フルォロインダンー1—ィル]ピラジン_2_カルボキサミド；

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル)_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_ィル]_2—メトキシニコチンアミド；

N-[(RS)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(SR)-5-クロロー7_フルオロー2,3—ジヒドロベンゾフラン_3_ィル]ベンズアミド；

N-[(R)—カルバモイルビリジン_3_ィルメチル]_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_ィル]_2—ヒドロキシベンズアミド；

N-[(R)—カルバモイルビラジン_2_ィルメチル]_N_[(R)_6_クロロー4_フルォロインダン_1_ィル]_2—ヒドロキシベンズアミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-クロロー4_フルォロインダンー1_ィル]_2—ヒドロキシー3_メチルベンズアミド；

N-[(R)—カルバモイルフエニルメチル]_N_[(R)-6-クロロー4_フルォロインダン_1_ィル]_2_メトキシニコチンアミド；

２―アミノーＮ_［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダンー１―イル］ニコチンアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）-６-クロロー４_フルォロインダンー１_イル］-２_メチルニコチンアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルフエニルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）-６-クロロー４_フルォロインダンー１―イル］_４―メチルチアゾール-５_カルボキサミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルー（３―ジメチルアミノフエニル）メチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダンー１―イル］-２_メチルニコチンアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルー（３―ジメチルアミノフエニル）メチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダンー１―イル］_２―ヒドロキシベンズアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダン_１_イル］_２―ヒドロキシ_４_メチルベンズアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダン_１_イル］_２_フルォロ_６―ヒドロキシベンズアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（Ｒ）_６_クロロー４_フルォロインダン_１_イル］_４_フルォロ_２―ヒドロキシベンズアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_４_クロローＮ―［（Ｒ）―６―クロロー４―フルォロインダンー１―イル］_２―ヒドロキシベンズアミド；

Ｎ-［（Ｒ）―カルバモイルビリジン_３_イルメチル］_Ｎ_［（

R）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿３＿フルォロ＿２―ヒドロキシベンズアミド；

Ｎ－［（Ｒ）－（３―ァミノフエニル）カルバモイルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）―６―クロロ－４―フルォロインダン－１―ィル］―２―メチルニコチンアミド；

Ｎ－［（Ｒ）－（３―ァミノフエニル）カルバモイルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）―６―クロロ－４―フルォロインダン－１―ィル］―２―ヒドロキシベンズアミド；

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイル（５―フルォロピリジン－３＿ィル）メチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン－１―ィル］＿２―ヒドロキシベンズアミド；および

Ｎ－［（Ｒ）―カルバモイルビリジン＿３＿ィルメチル］＿Ｎ＿［（Ｒ）＿６＿クロロ－４＿フルォロインダン＿１＿ィル］＿２―ヒドロキシ－３―メチルベンズアミドから選択される請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項13] 請求項１～１２の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項14] 求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の、請求項１３記載の医薬組成物。

[請求項15] 請求項１～１２の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防方法。

[請求項16] 求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の医薬組成物を製造するための、請求項１～１２の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/062218

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 1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

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	WO 2012/124825 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP.), 20 September 2012 (20.09.2012), pages 160 to 161, claim 1 (Family: none)	1-14, 16
A	WO 2012/101244 A1 (DOMPE' S.P.A), 02 August 2012 (02.08.2012), page 61, claim 1 & EP 2481727 A1	1-14, 16
A	WO 2012/078994 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 14 June 2012 (14.06.2012), pages 126 to 127, claim 1 & US 2012/0149699 A1 & EP 2649072 A1	1-14, 16

☒ 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 ait
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 July, 2014 (09.07.14)	22 July, 2014 (22.07.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/062218

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 2001-507679 A (Cortech, Inc.), 12 June 2001 (12.06.2001), pages 2 to 4, claim 1 & US 5861380 A & EP 954526 A1 & WO 1998/024806 A2	1-14, 16
A	JP 4-297446 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 October 1992 (21.10.1992), page 2, claim 1 & US 5296591 A & EP 494071 A2	1-14, 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT / JP2 014/062218

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [X] Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The claim pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv) -

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/062218

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07C237/22(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i,
A61K31/36(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/425(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,
A61K31/435(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i,
A61K31/4406(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i,
A61K31/4436(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i,
A61K31/47(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,
A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/50(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i,
A61P13/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, C07C237/36(2006.01)i,
C07D213/56(2006.01)i, C07D213/81(2006.01)i, C07D213/82(2006.01)i,
C07D213/84(2006.01)i, C07D215/54(2006.01)i, C07D217/26(2006.01)i,
C07D221/04(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i, C07D233/90(2006.01)i,
C07D237/08(2006.01)i, C07D237/24(2006.01)i, C07D239/26(2006.01)i,
C07D239/28(2006.01)i, C07D241/12(2006.01)i, C07D241/24(2006.01)i,
C07D261/18(2006.01)i, C07D263/34(2006.01)i, C07D271/08(2006.01)i,
C07D275/02(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/30(2006.01)i,
C07D277/56(2006.01)i, C07D307/78(2006.01)i, C07D307/82(2006.01)i,
C07D317/62(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i, C07D333/70(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C237/22, A61K31/166, A61K31/343, A61K31/36, A61K31/381,
A61K31/415, A61K31/4164, A61K31/42, A61K31/421, A61K31/4245,
A61K31/425, A61K31/426, A61K31/435, A61K31/437, A61K31/4402,
A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/443, A61K31/4436, A61K31/4439,
A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/4965, A61K31/4985,
A61K31/50, A61K31/505, A61K31/5377, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10,
A61P25/00, A61P25/04, A61P25/22, A61P25/24, C07C237/36, C07D213/56,
C07D213/81, C07D213/82, C07D213/84, C07D215/54, C07D217/26,
C07D221/04, C07D231/14, C07D233/90, C07D237/08, C07D237/24,
C07D239/26, C07D239/28, C07D241/12, C07D241/24, C07D261/18,
C07D263/34, C07D271/08, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/30,
C07D277/56, C07D307/78, C07D307/82, C07D317/62, C07D333/38,
C07D333/70, C07D405/12, C07D409/12, C07D417/12, C07D471/04,
C07D487/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2014／062218

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

IntCl. 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))

IntCl. 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－
日本国公開実用新案公報 1971－2011
日本国実用新案登録公報 1996－2011
日本国登録実用新案公報 1994－2011

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2012/124825 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) 2012.09.20, 第160—161頁のクレーム1 (ファミリーなし)	1-14, 16
A	WO 2012/101244 A1 (DOMPE' S.P.A) 2012.08.02, 第61頁のクレーム1 & EP 2481727 A1	1-14, 16
A	WO 2012/078994 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2012.06.14, 第126-127頁のクレーム1 & US 2012/0149699 A1 & EP 2649072 A1	1-14, 16

☑ 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つ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	国際調査報告の発送日
09.07.2014	22.07.2014

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	
日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100—8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	前田 憲彦	4H 8318
	電話番号 03—3581—1101 内線 3443	

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０６２２１８

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 200 1-507679 A (コーテックインコーポレーテツド) 200 1. 06. 12, 第 2 — 4 頁の請求項 1 & US 586 1380 A & EP 954526 A1 & Wo 1998/024806 A2	1—14' 16
A	JP 4-297446 A (藤沢薬品工業株式会社) 1992. 10. 21, 第 2 頁の請求項 1 & US 529659 1 A & EP 49407 1 A2	1—14 ,16

様式ＰＣＴ／ＩＳＡＺ２１０（第２ページの続き）（２００９年７月）

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2014／062218

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかつた。

1. ☑ 請求項 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT 17条 (2) (a) (i) 及びPCT規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあつた次の請求項のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されてV､る発明に係る次の請求項につ レ､て作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

□ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

,　　,

,
i,
i,

i, A61P13
)(　　i,

i,
i,
,　　i,
i,
i,
i,
i,
i,
i,
i,

調査を行った最小限資料

C07C237/22, A61K31/166, A61K31/343, A61K31/36, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/164, A61K31/42, A61K31/421, A61K31/4245, A61K31/425, A61K31/426, A61K31/435, A61K31/437, A61K31/4402, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/443, A61K31/4436, A61K31/4439, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/4965, A61K31/4985, A61K31/50, A61K31/505, A61K31/5377, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/22, A61P25/24, C07C237/36, C07D213/56, C07D213/81, C07D213/82, C07D213/84, C07D215/54, C07D217/26, C07D221/04, C07D231/14, C07D233/90, C07D237/08, C07D237/24, C07D239/26, C07D239/28, C07D241/12, C07D241/24, C07D261/18, C07D263/34, C07D271/08, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/30, C07D277/56, C07D307/78, C07D307/82, C07D317/62, C07D333/38, C07D333/70, C07D405/12, C07D409/12, C07D417/12, C07D471/04, C07D487/04