(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6500201号
(P6500201)

(45)発行日　平成31年4月17日(2019.4.17)　(24)登録日　平成31年3月29日(2019.3.29)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 451/02	(2006.01)	C07D	451/02	CSP
A61K 31/46	(2006.01)	A61K	31/46	
A61P 3/04	(2006.01)	A61P	3/04	
A61P 9/12	(2006.01)	A61P	9/12	
A61P 9/00	(2006.01)	A61P	9/00	

請求項の数 12　(全 102 頁)　最終頁に続く

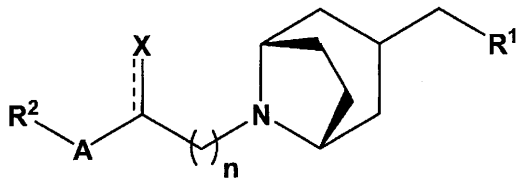
(21)出願番号　特願2016-523564 (P2016-523564)
(86)(22)出願日　平成27年5月28日 (2015.5.28)
(86)国際出願番号　PCT/JP2015/065471
(87)国際公開番号　WO2015/182724
(87)国際公開日　平成27年12月3日 (2015.12.3)
審査請求日　平成29年12月25日 (2017.12.25)
(31)優先権主張番号　特願2014-109847 (P2014-109847)
(32)優先日　平成26年5月28日 (2014.5.28)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000109831
トーアエイヨー株式会社
東京都中央区八丁堀３丁目１０番６号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(72)発明者　正木　秀和
埼玉県さいたま市大宮区天沼町２丁目２９３－３　トーアエイヨー株式会社　東京研究所内
(72)発明者　岩崎　陽一
埼玉県さいたま市大宮区天沼町２丁目２９３－３　トーアエイヨー株式会社　東京研究所内

最終頁に続く

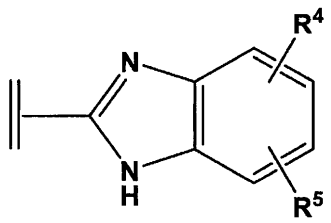
(54)【発明の名称】置換トロパン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記の一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

［式中、R^1は、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｖ－R^3、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｖ－R^3又は下式：
【化２】



を示し、

Ｖは、単結合、メチレン又は－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｏ－を示し、
Ｒ^{3}は、置換基を有していてもよいＣ$_{3-6}$アルキル基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、
Ｒ^{4}及びＲ^{5}は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基を示すか、又はＲ^{4}とＲ^{5}は一緒になって置換基を有していてもよい非芳香族複素環を形成してもよく、
Ｒ^{2}は、アシル基、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、
Ｘは、水素原子、酸素原子、ヒドロキシル基、メチル基又はメチレン基を示し、
Ａは、－ＮＲ^6－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－又は－Ｓ－ＣＨ$_2$－を示し、
Ｒ^{6}は、水素原子又は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基を示すか、又はＲ^{6}とＲ^{2}が一緒になって置換基を有していてもよい非芳香族複素環を形成してもよく、
ｎはメチレン鎖の数を示し、０、１又は２の整数であり、点線部は単結合又は二重結合を示し、
但し、Ａが、－Ｏ－ＣＨ$_2$－又は－Ｓ－ＣＨ$_2$－の場合、Ｒ^{2}は置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい複素環式基である。］で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項２】
Ｖが、単結合又はメチレンである請求項１記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項３】
Ｖが、単結合である請求項１又は２記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項４】
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{3-6}$アルキル基、アダマンチル基、ノルアダマンチル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基（ここで、アリール基又はヘテロアリール基上の置換基は、直鎖状又は分岐鎖状のＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-6}$環状アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びＣ$_{1-6}$アルコキシ基から選ばれる１～３個である）である請求項１～３のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項５】
Ｒ^{3}が、アダマンチル基、フェニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基又はチアゾリル基（ここで、フェニル基又は前記ヘテロアリール基上の置換基は、直鎖状又は分岐鎖状のＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-6}$環状アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びＣ$_{1-6}$アルコキシ基から選ばれる１～３個である）である請求項１～４のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項６】
Ｒ^{3}が、アダマンチル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたフェニル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたベンゾフラニル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたインドリル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたピラゾリル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたオキサゾリル基又は無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたチアゾリル基である請求項１～５のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項７】
Ｒ^{2}が、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びＣ$_{1-6}$アルコキシ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい直鎖状又は分岐鎖状Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びＣ$_{1-6}$アルコキシ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい環状Ｃ$_{3-6}$アルキル基である請求項１～６のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
【請求項８】
Ｘが酸素原子である請求項１～７のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
【請求項９】
Ａが、－ＮＲ^{6}－であり、Ｒ^{6}が水素原子又はメチル基である請求項１～８のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
【請求項１０】
ｎが１である請求項１～９のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
【請求項１１】
請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬。
【請求項１２】
請求項１～１０のいずれか１項記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、Ｔ型カルシウムチャネル拮抗作用を有する、置換トロパン誘導体及びこれを含有する医薬に関する。
【背景技術】
【０００２】
細胞内カルシウムは、神経興奮、筋収縮、ホルモン分泌、受精、免疫応答、細胞運動、細胞死など多岐にわたる生理的応答を引き起こす重要な因子であり、膜電位依存性カルシウムチャネル、受容体作用型カルシウムチャネル等のイオンチャネルやポンプによって濃度調節が行われている。膜電位依存性カルシウムチャネルは、細胞内外の電位差の変化に応じて開閉するカルシウムチャネルであり、筋肉や神経細胞の細胞膜上に存在する。膜電位依存性カルシウムチャネルは、現在、電気生理学特性と薬理学特性からＬ型、Ｔ型、Ｎ型、Ｐ／Ｑ型、及びＲ型カルシウムチャネルに分類される。Ｔ型カルシウムチャネルは、膜電位活性化閾値によって中電位及び高電位活性化型カルシウムチャネルに分類されるＬ型、Ｎ型、Ｐ／Ｑ型及びＲ型カルシウムチャネルとは異なり、静止膜電位に近い電位で活性化されるため、細胞内カルシウム流入のトリガーとして働き、ペースメーカー活性や低閾値カルシウムスパイクの産生、バースト発火に関与していると考えられている。
【０００３】
Ｔ型カルシウムチャネルは、Ｃａｖ３．１（α１Ｇ）、Ｃａｖ３．２（α１Ｈ）、Ｃａｖ３．３（α１Ｉ）の３つのサブタイプを含み、脳、神経組織、心臓、腎臓、肝臓、膵臓、平滑筋、精巣等でチャネル発現が報告されている。Ｔ型カルシウムチャネルは、心臓のペースメーカー機能、腎血管トーヌス、ホルモン分泌、神経発火、痛覚伝達などの生理機能を担っており、Ｔ型カルシウムチャネルの活性化は、高血圧、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、心肥大、心不全、腎機能障害、疼痛、てんかん、睡眠障害、肥満、癌等、様々な病態の発症・進展に関与することが示唆されている。従って、Ｔ型カルシウムチャネル拮抗薬は、これらの疾患の治療又は予防に有効であると考えられる（非特許文献１～１６）。
【０００４】

Ｔ型カルシウムチャネル拮抗薬としては、例えば、エホニジピン、ミベフラジルなどの他、特許文献１に３，４－ジヒドロキナゾリン誘導体が、特許文献２にキナゾリン誘導体が、特許文献３にピリジルアミド誘導体が、特許文献４にインドール誘導体が、特許文献５及び６にチアゾール誘導体が、特許文献７にイソキサゾール誘導体が、特許文献８にイミダゾピリジン誘導体が知られている。

また、含窒素非芳香環を共通母核とするＴ型カルシウムチャネル拮抗薬として特許文献９にＮ－ピペリジニルアセトアミド誘導体が、特許文献１０及び１１に３－フルオロピペリジン誘導体が、特許文献１２にイミダゾイルメチルピペリジン誘導体が、特許文献１３にピペラジン誘導体が、特許文献１４にオキソピペラジン誘導体がＴ型カルシウムチャネル拮抗薬として開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】特開２００５－２３９７０８号公報
【特許文献２】特表２００８－５３３０２０号公報
【特許文献３】特表２００９－５３４３２０号公報
【特許文献４】国際公開２００８／１３３８６７号パンフレット
【特許文献５】特表２００９－５２１４６１号公報
【特許文献６】特表２００９－５２１４７１号公報
【特許文献７】国際公開２００７／１１８３２３号パンフレット
【特許文献８】国際公開２０１２／１０５５９４号パンフレット
【特許文献９】国際公開２００９／１４６５３９号パンフレット
【特許文献１０】特表２００８－５４６８００号公報
【特許文献１１】特表２００９－５００３４０号公報
【特許文献１２】特表２０１３－１４８６４０号公報
【特許文献１３】特表２００９－１３２４５４号公報
【特許文献１４】特表２０１１－０２６２４０号公報

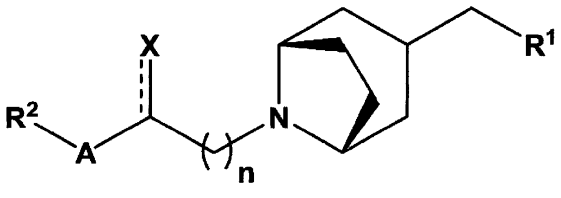
【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】フィジオロジカル・レビューズ（Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ），２００３年，８３巻，１号，ｐ．１１７－１６１
【非特許文献２】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．１１５－１２０
【非特許文献３】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．１２１－１３４
【非特許文献４】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．１６５－１７４
【非特許文献５】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．１７５－１９０
【非特許文献６】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．１９１－１９６
【非特許文献７】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．１９７－２０３
【非特許文献８】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．２０５－２２０
【非特許文献９】セル・カルシウム（Ｃｅｌｌ Ｃａｌｃｉｕｍ），２００６年，４０巻，２号，ｐ．２４１－２５２
【非特許文献１０】サーキュレーション（Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ），１９９９年，１００巻，２１号，ｐ．２１９１－２１９７
【非特許文献１１】ハイパーテンション（Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ）１９９９年，３４

巻，ｐ．６７３－６７８
【非特許文献１２】カルディオバスキュラー・リサーチ（Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ）２００１年，４９巻，ｐ．７６２－７７０
【非特許文献１３】カルディオバスキュラー・リサーチ（Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ）２００５年，６７巻，ｐ．２１６－２２４
【非特許文献１４】ドラッグス（Ｄｒｕｇｓ）２００９年，６９巻，１号、ｐ．２１－３０
【非特許文献１５】キャンサー・レターズ（Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔｅｒｓ）２００８年，２６７巻，１号、ｐ．１１６－１２４
【非特許文献１６】ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ）２００５年，ｐ．７９－８５

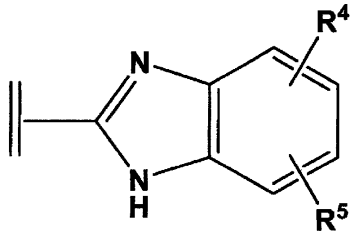
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
本発明の課題は、Ｔ型カルシウムチャネルに対して拮抗作用を有し、生体内での安定性も高く、遺伝毒性などのリスクが低く、高血圧や不整脈、疼痛、癌等のＴ型カルシウムチャネルが関与する種々の疾患の予防又は治療薬として有用な化合物を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明者は、Ｔ型カルシウムチャネル拮抗作用を有する化合物について種々の検討を行ったところ、ピペリジン構造を有するＴ型カルシウムチャネル拮抗剤の一部の化合物が変異原性など遺伝毒性リスクを示し、安全性に懸念があることが明らかになった。そこで、本発明者らは、さらにＴ型カルシウムチャネル拮抗作用と安全性に優れた化合物を求めて種々の化合物を合成し、検討したところ、置換トロパン誘導体が優れたＴ型カルシウムチャネル拮抗作用を有し、かつ遺伝毒性リスクが低く安全性が高いことを見出し、本発明を完成した。
【０００９】
すなわち、本発明は、次の〔１〕～〔６〕を提供するものである。
〔１〕下記の一般式（Ｉ）
【００１０】
【化１】



（Ｉ）

【００１１】
［式中、R^1は、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｖ－R^3、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｖ－R^3又は下式：
【００１２】

【化２】



【００１３】

を示し、
Ｖは、単結合、メチレン又は－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｏ－を示し、
Ｒ^{3}は、置換基を有していてもよいＣ$_{3-6}$アルキル基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、
Ｒ^{4}及びＲ^{5}は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基を示すか、又はＲ^{4}とＲ^{5}は一緒になって置換基を有していてもよい非芳香族複素環を形成してもよく、
Ｒ^{2}は、アシル基、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、
Ｘは、水素原子、酸素原子、ヒドロキシル基、メチル基又はメチレン基を示し、
Ａは、－ＮＲ^6－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－又は－Ｓ－ＣＨ$_2$－を示し、
Ｒ^{6}は、水素原子、置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基を示すか、又はＲ^{6}とＲ^{2}が一緒になって置換基を有していてもよい非芳香族複素環を形成してもよく、
ｎはメチレン鎖の数を示し、０、１又は２の整数であり、点線部は単結合又は二重結合を示し、
但し、Ａが、－Ｏ－ＣＨ$_2$－又は－Ｓ－ＣＨ$_2$－の場合、Ｒ^{2}は置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい複素環式基である。］で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
〔２〕上記〔１〕記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬。
〔３〕上記〔１〕記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
〔４〕Ｔ型カルシウムチャネルが作用する疾患の予防治療薬製造のための、上記〔１〕記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。
〔５〕Ｔ型カルシウムチャネルが作用する疾患を予防又は治療するための、上記〔１〕記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
〔６〕上記〔１〕記載の一般式（Ｉ）で表される化合物、その薬学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする、Ｔ型カルシウムチャネルが作用する疾患の予防又は治療方法。

【発明の効果】

【００１４】

本発明化合物は、優れたＴ型カルシウムチャネル拮抗作用を有し、生体内でも安定で、遺伝毒性リスクなどの安全性も高く、Ｔ型カルシウムチャネルが関与する種々の疾患予防治療薬として有用である。Ｔ型カルシウムチャネル拮抗作用により予防又は治療できる疾患としては、高血圧、心房細動、不整脈、心肥大、心不全、腎機能障害、疼痛、てんかん、睡眠障害、肥満、癌などが挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。「ハロゲン原子」として好ましくは、フッ素原子、塩素原子である。

【００１６】

本明細書中、「C_{a1-a2}」とは当該置換基中に含まれる炭素数がａ１～ａ２個であることを示す。

【００１７】

本明細書中、「C_{a1-a2}アルキル基」とは、それぞれ炭素数がａ１～ａ２個の直鎖状、分枝鎖状若しくは環状のアルキル基を示す。具体的には、直鎖状又は分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基、C_{3-6}の環状アルキル基が挙げられ、より具体的には、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、１－エチルプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、２，２－ジメチルプロピル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。一般式（Ｉ）において、R^4、R^5、R^6で示される置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基の「C_{1-6}アルキル基」として好ましくは、直鎖状又は分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基であり、さらに好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。R^2で示される置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基の「C_{1-6}アルキル基」として好ましくは、直鎖状又は分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基、C_{3-6}の環状アルキル基であり、より好ましくはイソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロプロピルメチル基であり、さらに好ましくはｔｅｒｔ－ブチル基である。R^3で示される置換基を有していてもよいC_{3-6}アルキル基の「C_{3-6}アルキル基」として好ましくは直鎖状又は分岐鎖状のC_{3-6}アルキル基、C_{3-6}の環状アルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、２，２－ジメチルプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、さらに好ましくは２，２－ジメチルプロピル基、シクロヘキシル基である、

【００１８】

本明細書中、「C_{2-6}アルケニル基」とは、炭素数が２～６個の直鎖状アルケニル基又は炭素数が３～６個の分枝鎖状若しくは環状のアルケニル基を示す。C_{2-6}アルケニル基の例としては、ビニル基、１－プロペニル基、２－プロペニル基、イソプロペニル基、２－メチル－１－プロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１－ペンテニル基、２－ペンテニル基、１－ヘキセニル基、２－ヘキセニル基、１－シクロヘキセニル基、２－シクロヘキセニル基、３－シクロヘキセニル基等が挙げられる。

【００１９】

本明細書中、「C_{1-6}アルコキシ基」は、上記「C_{1-6}アルキル基」が酸素原子を介して結合した基を示し、直鎖状又は分岐鎖状のC_{1-6}アルコキシ基、C_{3-6}の環状アルコキシ基が含まれる。C_{1-6}アルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ｎ－ペントキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。一般式（Ｉ）において、R^4、R^5で示される置換基を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基の「C_{1-6}アルコキシ基」として好ましくは、直鎖状又は分岐鎖状のC_{1-6}アルコキシ基又はC_{3-6}の環状アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基であり、さらに好ましくはメトキシ基である。

【００２０】

本明細書中、「アリール基」とは、炭素数６～１０個の単環式又は多環式の芳香族炭化水素基を示す。アリール基の例としては、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基が挙げられる。一般式（Ｉ）において、R^2、R^3で示される置換基を有していてもよいアリール基の「アリール基」として好ましくはフェニル基である。

【００２１】

本明細書中、「架橋多環式炭化水素基」とは、炭素数７～１０個からなる架橋多環式炭

化水素基を示す。架橋多環式炭化水素基の例としては、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル基、ビシクロ［３．２．１］オクタニル基、ビシクロ［３．３．１］ノナニル基、ノルアダマンチル基、アダマンチル基等の架橋多環式飽和炭化水素基が挙げられる。一般式（Ｉ）において、R^3で示される架橋多環式炭化水素基の「架橋多環式炭化水素基」として好ましくは、ノルアダマンチル基、アダマンチル基である。

【００２２】

本明細書中、「縮合多環式炭化水素基」とは、炭素数８～１４個からなる縮合多環式炭化水素基を示す。縮合多環式炭化水素基の例としては、インダニル基、テトラヒドロナフタレニル基、オクタヒドロインダニル基、デカヒドロナフタレニル基等が挙げられる。一般式（Ｉ）において、R^3で示される縮合多環式炭化水素基の「縮合多環式炭化水素基」として好ましくは、インダニル基である。

【００２３】

本明細書中、「複素環式基」とは、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子等を１～３個含有する３～１０員環の単環式又は多環式の複素環式基を示し、結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。複素環式基には、以下の芳香族複素環式基（ヘテロアリール基）及び非芳香族複素環式基が含まれる。

【００２４】

本明細書中、「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子等を１～３個含有する３～１０員環の単環式又は多環式の芳香環複素環基を示し、結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。また、縮合環である場合、一方の環の一部が水素化されていてもよい。

【００２５】

本明細書中、「非芳香族複素環」とは、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子等を少なくとも１個含んでなる単環式、二環式又は三環式でかつ３～１０員環の非芳香族性の複素環を示す。非芳香族複素環の例としては、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ヘキサメチレンイミン環、ヘプタメチレンイミン環、ホモピペラジン環、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン環、モルホリン環、チオモルホリン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロチオフェン環、テトラヒドロチオピラン環、オキセタン環、ジオキソラン環、ジオキサン環、オキサアダマンタン環等が挙げられる。

一般式（Ｉ）において、R^2、R^3で示される置換基を有していてもよい複素環式基のうち、置換基を有していてもよいヘテロアリール基の「ヘテロアリール基」として好ましくは、ピリジル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、インダゾリル基、キノリル基、インドリル基、ベンゾフラニル基であり、より好ましくは、ピラゾリル基、チエニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基である。

一般式（Ｉ）において、R^2、R^3で示される置換基を有していてもよい複素環式基のうち、置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基の「非芳香族複素環」として好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環、オキセタン環、オキサアダマンタン環であり、より好ましくは、ピペリジン環、オキサアダマンタン環である。

R^4とR^5が一緒になって置換基を有していてもよい非芳香族複素環を形成している場合、当該「非芳香族複素環」として好ましくは、ジオキソラン環、ジオキサン環、テトラヒドロフラン環であり、より好ましくはジオキサン環である。R^6とR^2が一緒になって置換基を有していてもよい非芳香族複素環を形成している場合、当該「非芳香族複素環」として好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環であり、より好ましくはモル

ホリン環である。

【００２６】

本明細書中、「置換基を有していてもよい」とは、「無置換」であるか又は置換可能な位置に同一又は異なる置換基を１～５個、好ましくは１～３個有していることを示す。本明細書中、C_{1-6}アルキル基、アリール基、複素環式基、ヘテロアリール基、非芳香族複素環、又はC_{1-6}アルコキシ基が置換基を有していてもよい場合、当該置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{1-6}アルコキシ基、アシル基、カルボキシル基、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、C_{1-6}アルキルスルファニル基、C_{1-6}アルキルスルフェニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}ジアルキルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、非芳香族複素環式基が挙げられ、これらはさらに置換基を有していてもよい。C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{1-6}アルコキシ基がアリール基に置換している場合、当該置換基が芳香環上の位置の異なる２ヵ所に置換することにより、縮合環を形成してもよい。

【００２７】

置換基を有するC_{1-6}アルキル又はC_{1-6}アルコキシ基としては、１～５個、好ましくは１～３個のC_{1-6}アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基又はC_{1-6}アルコキシ基の置換基を有するC_{1-6}アルキル又はC_{1-6}アルコキシ基が好ましい。

【００２８】

置換基を有するアリール、複素環式基、ヘテロアリール、又は非芳香族複素環としては、１～５個、好ましくは１～３個のC_{1-6}アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基又はC_{1-6}アルコキシ基の置換基を有するアリール、複素環式基、ヘテロアリール又は非芳香族複素環が好ましい。

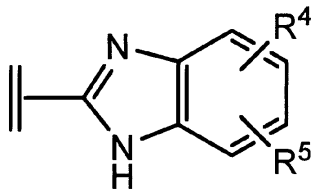
【００２９】

本発明の一般式（Ｉ）において、より好ましい場合として、下記＜１＞から＜５＞、及び＜１＞～＜５＞の任意の組み合わせが挙げられる。

＜１＞R^1としては、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｖ－R^3、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｖ－R^3又は下式：

【００３０】

【化３】



【００３１】

が好ましく、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｖ－R^3又は－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｖ－R^3がより好ましい。

Ｖとしては、単結合又はメチレンが好ましく、単結合がより好ましい。R^3としては、C_{3-6}アルキル基、アダマンチル基、ノルアダマンチル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基（ここで、アリール基又はヘテロアリール基上の置換基としては、直鎖状又は分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基、C_{3-6}環状アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１～３個が好ましい）又はオキサアダマンチル基が好ましく、アダマンチル基、フェニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、チアゾリル基（ここで、フェニル基又は前記ヘテロアリール基上の置換基としては、直鎖状又は分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基、C_{3-6}環状アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１～３個が好ましい）又はオキサアダマンチ

ル基がより好ましく、アダマンチル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたフェニル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたベンゾフラニル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたインドリル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたピラゾリル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたオキサゾリル基、無置換、若しくは１～２個のハロゲン原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、メチル基で置換されたチエニル基、メトキシ基又はシアノ基で置換されたチアゾリル基、オキサアダマンチル基がさらに好ましい。

【００３２】

＜２＞R^2としては、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基が好ましく、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい直鎖状又は分岐鎖状C_{1-6}アルキル基又はハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基及びC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい環状C_{3-6}アルキル基がより好ましく、ｔｅｒｔ－ブチル基、１－メチルシクロプロピル基、１－トリフルオロメチルシクロプロピル基、２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル基がさらに好ましい。

＜３＞Ｘとしては、酸素原子が好ましい。

＜４＞Ａとしては、式：－ＮＲ^6－が好ましく、R^6としては、水素原子若しくはメチル基が好ましい。

＜５＞ｎとしては、１が好ましい。

【００３３】

本発明の一般式（Ｉ）の化合物として、上記＜２＞～＜５＞の組み合わせがより好ましく、＜１＞～＜５＞の組み合わせが特に好ましい。

【００３４】

本発明の一般式（Ｉ）の化合物のうち好ましいものとして、具体的には以下の化合物（これらの化合物の薬学的に許容される塩およびこれら化合物又は前記塩の溶媒和物を含む）が挙げられる。

２－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－Ｎ－（３－クロロフェニル）アセトアミド；

２－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－Ｎ－（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）アセトアミド；

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；

３－シアノ－５－フルオロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド；

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－イソプロピル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；

【００３５】

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；

１－アセチル－Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－メトキシ－１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－エチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１，２－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチル－５－イソプロピル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；

【００３６】

Ｎ－｛（エキソ）－８－［（１－メチルシクロプロピル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチル－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
１－メチル－Ｎ－（（エキソ）－８－｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］カルバモイル｝メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチル－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチル－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１，４－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１，６－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１，７－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；

【００３７】

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［

３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロ－５－メトキシベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロ－５－フルオロベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－フルオロ－５－メチルベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－フルオロ－５－メトキシベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－クロロピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－シクロプロピルピリジン－３－カルボキサミド；
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；

【００３８】

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－メトキシ－５－メチルベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－４－クロロベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－４－フルオロベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－シアノ－５－フルオロベンズアミド；

【００３９】

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２－イソプロピル－４－メチルチアゾール－５－カルボキサミド；
２－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－４－メチルオキサゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２－エチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２－メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－メトキシ－２－メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２，４－ジフルオロベンズアミド；
【００４０】
Ｎ－｛（エキソ）－８－［（１－メチルシクロプロピル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（（エキソ）－８－｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］カルバモイル｝メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［２－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
２－メチル－Ｎ－（（エキソ）－８－｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］カルバモイル｝メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾフラン－３－カルボキサミド；
【００４１】
５－メトキシ－３－メチル－Ｎ－（（エキソ）－８－｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］カルバモイル｝メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチルベンズアミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチル－２－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１，５－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－イソプロピル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
【００４２】
３－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチル－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
３－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－［（エキソ）－８－（２－｛［１－（トリフルオロメチ

ル）シクロプロピル］カルバモイル｝エチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルベンズアミド；
３－クロロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド；
３－フルオロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド；
３－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（３－メチルオキセタン－３－イル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－フルオロベンズアミド；
３－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－（（エキソ）－８－｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］カルバモイル｝メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチルベンズアミド；
３－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（１－メチルシクロプロピル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド；
３－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド；
Ｎ－｛（エキソ）－８－［ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチル－３－クロロ－５－フルオロベンズアミド；
【００４３】
Ｎ－（（エキソ）－８－｛［１－（メトキシメチル）シクロプロピル］カルバモイル｝メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチル－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
【００４４】
Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－イソプロピル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロ－５－フルオロベンズアミド；
Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３，５－ジクロロベンズアミド；
Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロベンズアミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２，４－ジメチルチアゾール－５－カルボキサミド；
２－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－Ｎ－（２－オキサアダマンタン－１－イル）アセトアミド；

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－エチル－４－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－エチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１－エチル－５－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
１－エチル－４－メチル－Ｎ－［（エキソ）－８－｛［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］カルバモイル｝メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－シクロプロピル－２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２－メチル－５－トリフルオロメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－２－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－（４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－（４－メトキシ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エンド）－３－（４－メトキシ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エンド）－３－（４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－（４－フルオロ－６－メトキシ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－（４，５－ジメトキシ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド；
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－（４，７－ジメトキシ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド。

【００４５】

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体及び異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体及びラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。

【００４６】

また、本発明には、本発明化合物の薬学的に許容される塩が含まれる。具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩や、ギ酸塩、酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩等の有機酸との酸付加塩及びナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基や、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【００４７】

さらに、本発明には、本発明化合物の薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解を受け本発明化合物（Ｉ）に変換する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Ｐｒｏｇ．Ｍｅｄ．，５、２１５７－２１６１（１９８５）や「医薬品の開発」（廣川書店、１９９０年）第７巻　分子設計１６３－１９８に記載の基が挙げられる。

【００４８】

さらに、本発明には、本発明化合物及びその薬学的に許容される塩の水和物、各種溶媒和物及び結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、いずれもが包含される。

さらに、本発明には、本発明化合物を同位元素（例、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ等）等でラベル化した化合物を包含する。

【００４９】

本発明化合物及びその薬学的に許容される塩は、種々の自体公知の合成法を適用して製造することができる。置換基導入や官能基変換に際し、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基などの反応性置換基が存在する場合は、必要に応じて当該置換基に保護基を導入し、目的の反応が終わった後に保護基を除去することにより所望の化合物を得ることもできる。保護基の選択、保護基の導入、保護基の除去に関しては、例えばＧｒｅｅｎｅ及びＷｕｔｓ著、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｔｈｉｒｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ）」（ＷＩＬＥＹ）に記載の方法から適宜選択し実施することができる。

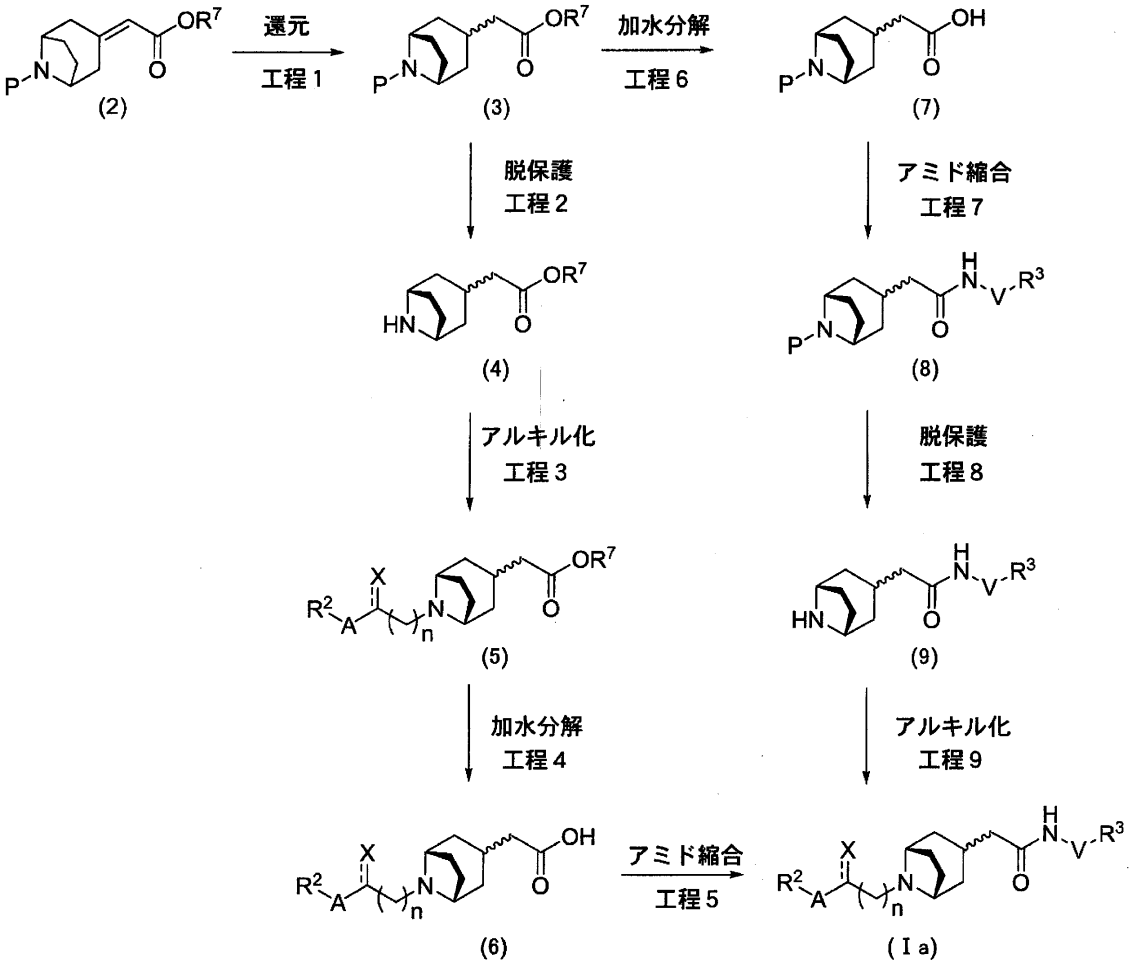
【００５０】

本発明の置換トロパン誘導体の製造法としては、例えば以下の方法が挙げられるが、本発明化合物の製造方法はこれらにより何ら限定されるものではない。

【００５１】

【化４】

製造法１



【００５２】

［式中、R^2、R^3、Ｖ、Ｘ、Ａ、ｎ及び点線部は前記と同義であり、R^7はC_{1-4}アルキル基を示し、Ｐはアミノ基の保護基を示す。］

【００５３】

工程１：還元

化合物（３）は、化合物（２）の還元反応によって製造できる。還元反応は、例えば、金属触媒の存在下、水素雰囲気下において不活性溶媒中で反応させることによって行うことができる。金属触媒としては、パラジウム、水酸化パラジウム等のパラジウム触媒、ロジウム、ウィルキンソン触媒等のロジウム触媒、クラブトリー触媒等のイリジウム触媒、ルテニウム、野依触媒等のルテニウム触媒又は白金、酸化白金等の白金触媒等の単体あるいは炭素、炭化水素、金属等への担持物が使用できる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、酢酸等の有機酸類、塩酸等の無機酸類、水又はこれらの混合物が使用できる。反応温度は室温～加熱還流の範囲、反応時間は０．５～１６８時間が好ましい。

【００５４】

工程２：脱保護

化合物（４）は、化合物（３）のトロパン環窒素原子の保護基の脱保護によって製造できる。脱保護は、一般に有機合成化学の分野において公知の方法、例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ及びＰ．Ｇ．Ｗｕｔｓ著、「Ｇｒｅｅｎｅ's Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏ

ｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ）」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｉｎｃ．）に記載の方法から適宜選択して用いることができる。例えば、保護基Ｐがｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）基である場合、化合物（３）を酸触媒の存在下又は非存在下、不活性溶媒の存在又は非存在下、反応させることによって行うことができる。酸触媒としては、トリフルオロ酢酸、酢酸等のカルボン酸類、塩酸、硫酸等の無機酸、塩化水素不活性溶媒溶液等が使用できる。不活性溶媒としては、エーテル類、エステル類、アルコール類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類、芳香族炭化水素類、水又はこれらの混合物が使用できる。反応温度は０℃～加熱還流の範囲、反応時間は０．５～２４時間が好ましい。

【００５５】

工程３：アルキル化

化合物（５）は、化合物（４）のアルキル化反応によって製造できる。アルキル化反応は、例えば、化合物（４）を、塩基及び／又は添加剤の存在下又は非存在下、不活性溶媒中でハロゲン化アルキル化合物または置換エポキシド化合物と反応させることによって行うことができる。塩基としては、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］－７－ウンデセン（ＤＢＵ）等のアミジン類、トリエチルアミン、Ｎ－エチルジイソプロピルアミン等の第三級有機アミン、金属水素化物、金属アルコキシド塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩又はアルカリ金属水酸化物が使用できる。添加剤としては、アルカリ金属ヨウ化物、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩、クラウンエーテル等の相間移動触媒が使用できる。不活性溶媒としては、エーテル類、エステル類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、芳香族炭化水素類、ケトン類、水又はこれらの混合物が使用できる。反応温度は０℃～加熱還流の範囲、反応時間は０．５～１６８時間が好ましい。

【００５６】

工程４：加水分解

化合物（６）は、化合物（５）の加水分解反応によって製造できる。加水分解反応は、通常の条件で行えばよく、例えば、化合物（５）を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行うことができる。不活性溶媒としては、アルコール類、エーテル類、アセトン、ジエチルケトン等のケトン類、水又はこれらの混合物が使用できる。反応温度は０℃～加熱還流の範囲、反応時間は１５分間～１６８時間が好ましい。

【００５７】

工程５：アミド縮合

化合物（Ｉａ）は、化合物（６）のカルボキシル基をアミド構造へと変換する公知の方法、例えば、アミド縮合反応によって製造できる。アミド縮合反応は、例えば、化合物（６）とアミン化合物を縮合剤の存在下、及び塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させることによって製造できる。また、本反応は、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ）等の縮合補助剤を加えて行ってもよい。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ・ＨＣｌ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＰＣ），１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボニウム・ヘキサフルオロリン酸塩（ＢＯＰ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＰｙＢＯＰ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノカルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＣＯＭＵ）、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＨＡＴＵ）等が使用できる。不活性溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、

エステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、水又はこれらの混合物が使用できる。塩基としては、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、第三級有機アミン等が使用できる。反応温度は０℃～加熱還流の範囲、反応時間は１５分間～１６８時間が好ましい。

なお、縮合させるアミン化合物は市販されているか、公知の方法で製造することができる。

【００５８】

工程６：加水分解

化合物（７）は、化合物（３）の加水分解反応によって製造できる。加水分解反応は、工程４と同様の方法で行うことができる。

【００５９】

工程７：アミド縮合

化合物（８）は、化合物（７）のアミド縮合反応によって製造できる。アミド縮合反応は、工程５と同様の方法で行うことができる。

【００６０】

工程８：脱保護

化合物（９）は、化合物（８）のトロパン環窒素原子の保護基の脱保護によって製造できる。脱保護は、工程２と同様の方法で行うことができる。

【００６１】

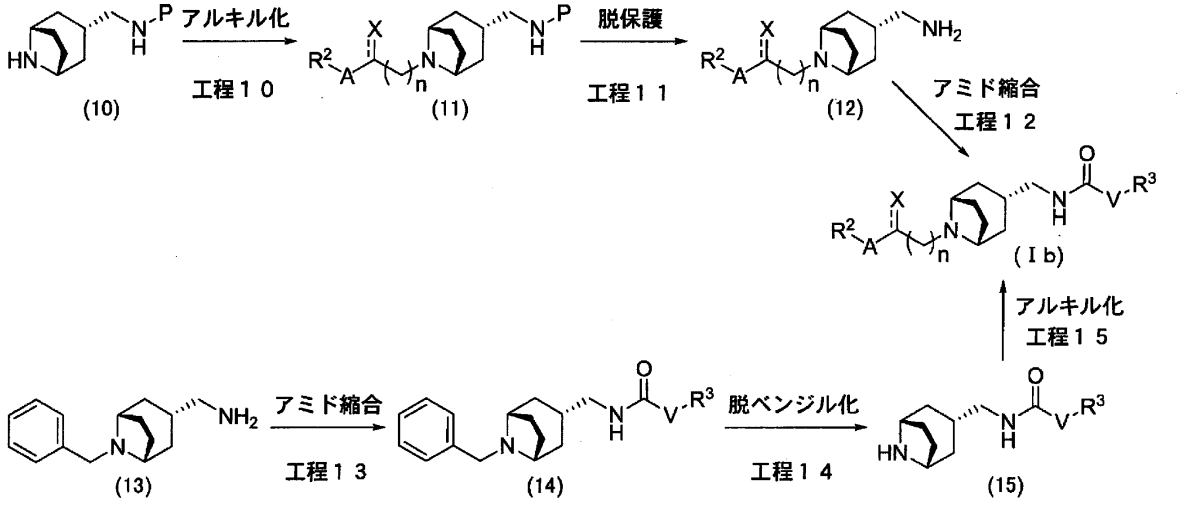
工程９：アルキル化

化合物（Ｉａ）は、化合物（９）のアルキル化反応によって製造できる。アルキル化反応は、工程３と同様の方法で行うことができる。

【００６２】

【化５】

製造法２



【００６３】

［式中、R^2、R^3、Ｖ、Ｘ、Ａ、ｎ、Ｐ及び点線部は前記と同義である。］

【００６４】

工程１０：アルキル化

化合物（１１）は、化合物（１０）のアルキル化反応によって製造できる。本工程は、工程３と同様の方法で行うことができる。

【００６５】

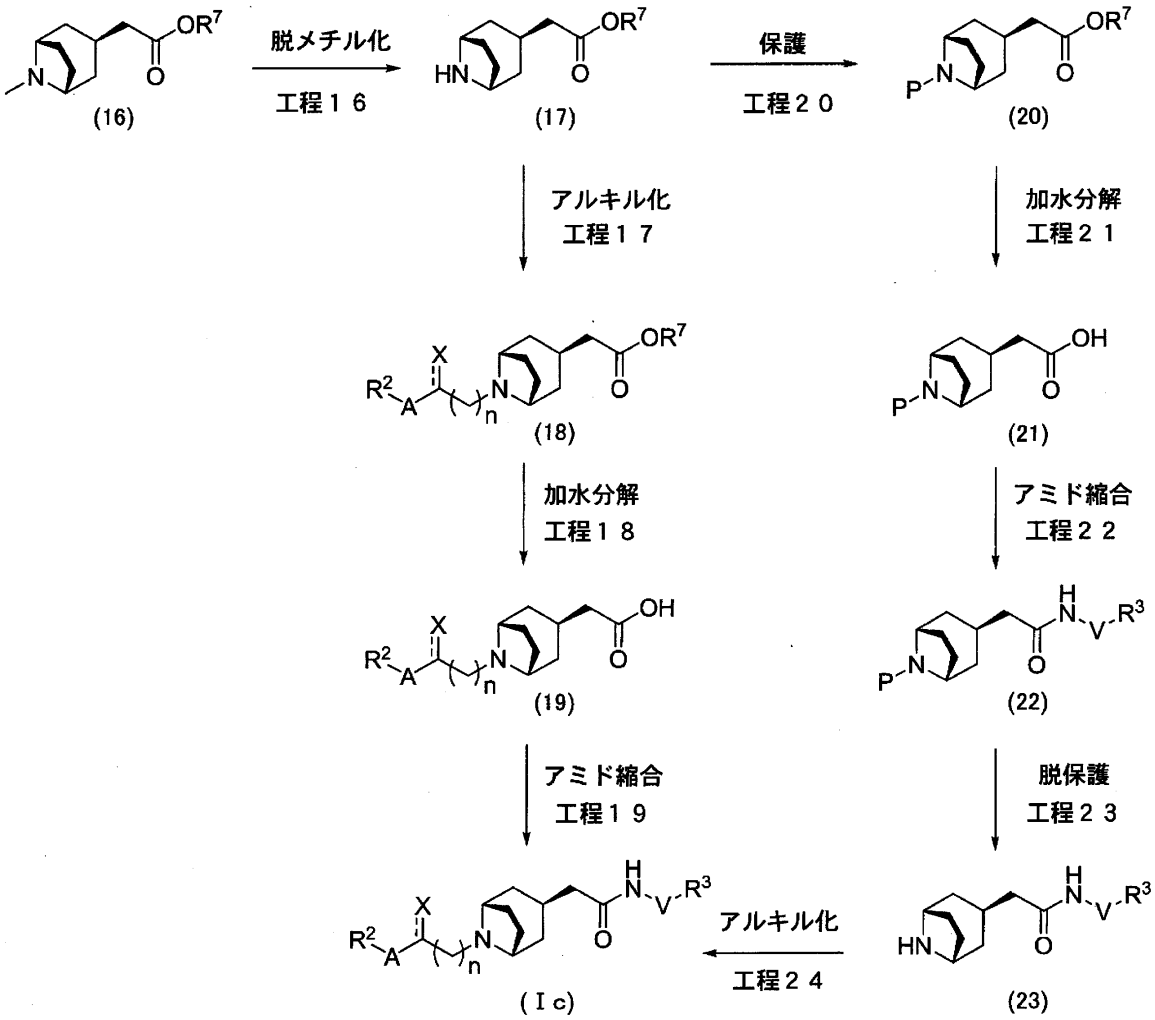
工程１１：脱保護

化合物（１２）は、化合物（１１）のアミノ基の保護基の脱保護によって製造できる。アミノ基の脱保護は、工程２と同様の方法で行うことができる。

【００６６】
工程１２：アミド縮合
化合物（Ｉｂ）は、化合物（１２）のアミノ基をアミド構造へと変換する公知の方法、例えば、アミド縮合反応によって製造できる。アミド縮合反応は、工程５において、用いるアミン化合物を対応するカルボン酸化合物またはカルボン酸塩化物（ただし、本試薬を用いる場合、縮合剤は必要ない）に置き換えることで、同様の方法で行うことができる。
なお、カルボン酸化合物及びカルボン酸塩化物は、市販されているか、公知の方法で製造することができる。
【００６７】
工程１３：アミド縮合
化合物（１４）は、化合物（１３）のアミド縮合反応によって製造できる。本工程は、工程１２と同様の方法で行うことができる。
【００６８】
工程１４：脱ベンジル化
化合物（１５）は、化合物（１４）の脱ベンジル化によって製造できる。本工程は、工程２と同様の方法で行うことができる。
【００６９】
工程１５：アルキル化
化合物（Ｉｂ）は、化合物（１５）のアルキル化反応によって製造できる。本工程は、工程３と同様の方法で行うことができる。
【００７０】

【化６】

製造法３



【００７１】

［式中、R^2、R^3、Ｖ、Ｘ、Ａ、ｎ、R^7、Ｐ及び点線部は前記と同義である。］

【００７２】

工程１６：脱メチル化

化合物（１７）は、化合物（１６）の脱メチル化反応によって製造できる。本工程は、工程２と同様の方法で行うことができる。

【００７３】

工程１７：アルキル化

化合物（１８）は、化合物（１７）のアルキル化反応によって製造できる。本工程は、工程３と同様の方法で行うことができる。

【００７４】

工程１８：加水分解

化合物（１９）は、化合物（１８）の加水分解反応によって製造できる。加水分解反応は、工程４と同様の方法で行うことができる。

【００７５】

工程１９：アミド縮合

化合物（Ｉｃ）は、化合物（１９）のアミド縮合反応によって製造できる。本工程は、工程５と同様の方法で行うことができる。

【００７６】

工程２０：保護

化合物（２０）は、化合物（１７）と保護基導入剤を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させることによって製造できる。保護基導入剤としては、例えば、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Boc_2O）又はクロロギ酸ベンジル（Ｃｂｚ－Ｃｌ）等であり、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ及びＰ．Ｇ．Ｗｕｔｓ著、「Ｇｒｅｅｎｅ's Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ）」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｉｎｃ．）に記載の方法から適宜選択して用いることができる。例えば、保護基ＰとしてＢｏｃ基を導入する場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩が使用できる。不活性溶媒としては、エーテル類、ニトリル類、ＤＭＦ、アルコール類、ＤＭＳＯ、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、水又はこれらの混合物が使用できる。反応温度は０℃～加熱還流の範囲、反応時間は０．５～７２時間が好ましい。

【００７７】

工程２１：加水分解

化合物（２１）は、化合物（２０）の加水分解反応によって製造できる。加水分解反応は、工程４と同様の方法で行うことができる。

【００７８】

工程２２：アミド縮合

化合物（２２）は、化合物（２１）のアミド縮合反応によって製造できる。本工程は、工程５と同様の方法で行うことができる。

【００７９】

工程２３：脱保護

化合物（２３）は、化合物（２２）のトロパン環窒素原子の保護基の脱保護によって製造できる。本工程は、工程２と同様の方法で行うことができる。

【００８０】

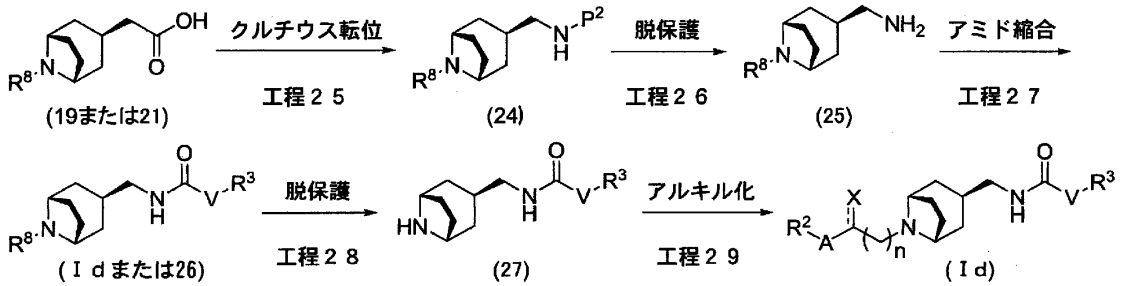
工程２４：アルキル化

化合物（Ｉｃ）は、化合物（２３）のアルキル化反応によって製造できる。本工程は、工程３と同様の方法で行うことができる。

【００８１】

【化７】

製造法４



【００８２】

［式中、R^8は式：－（CH_2）$_n$－Ｃ（＝Ｘ）－Ａ－R^2または－（CH_2）$_n$－ＣＨ（Ｘ）－Ａ－R^2またはＰを示し、R^2、R^3、Ｖ、Ｘ、Ａ、ｎ、Ｐ及び点線部は前記と同義である。］

【００８３】

工程２５：クルチウス転位

化合物（２４）は、化合物（１９）または化合物（２１）のクルチウス転位反応によって製造できる。クルチウス転位反応は、例えば、化合物（１９）または化合物（２１）を活性化剤、塩基及び不活性溶媒の存在下で活性化した後、アジド基導入剤と反応させ酸アジドを得、イソシアネートへの変換後、不活性溶媒の存在下または非存在下、対応するア

ルコールで処理することによって行うことができる。活性化剤としては、塩化チオニル、塩化オキサリル又はクロロギ酸エチル等が使用できる。塩基としては、トリエチルアミン、Ｎ－エチルジイソプロピルアミン等の有機アミンが使用できる。アジド基導入剤としては、ナトリウムアジド、トリメチルシリルアジド、ジフェニルホスホリルアジド（ただし、本試薬を用いる場合は活性化の段階が必要ない）等が使用できる。溶媒としては、エーテル類、ＤＭＦ、ハロゲン化炭素類、ニトリル類、芳香族炭化水素類、水又はこれらの混合物が使用でき、対応するアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、ベンジルアルコール等が使用できる。反応温度は０℃～加熱還流の範囲、反応時間は１～１６８時間が好ましい。

【００８４】

工程２６：脱保護

化合物（２５）は、化合物（２４）のアミノ基の保護基の脱保護によって製造できる。本工程は、工程２と同様の方法で行うことができる。

【００８５】

工程２７：アミド縮合

化合物（Ｉｄ）または化合物（２６）は、化合物（２５）のアミド縮合反応によって製造できる。本工程は、工程１２と同様の方法で行うことができる。

【００８６】

工程２８：脱保護

R^8がＰである場合、化合物（２７）は、化合物（２６）のトロパン環窒素原子の保護基の脱保護によって製造できる。本工程は、工程２と同様の方法で行うことができる。

【００８７】

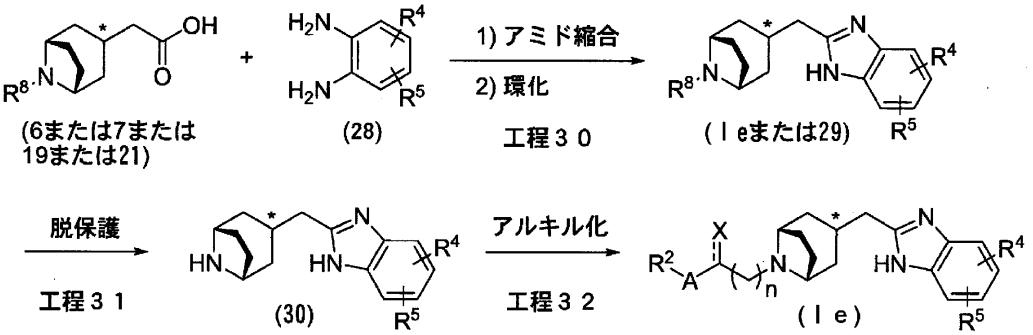
工程２９：アルキル化

化合物（Ｉｄ）は、化合物（２７）のアルキル化反応によって製造できる。アルキル化反応は、工程３と同様の方法で行うことができる。

【００８８】

【化８】

製造法５



【００８９】

［式中、R^8は式：－（CH_2）$_n$－Ｃ（＝Ｘ）－Ａ－R^2または－（CH_2）$_n$－ＣＨ（Ｘ）－Ａ－R^2またはＰを示し、R^2、R^4、R^5、Ｘ、Ａ、ｎ及び点線部は前記と同義であり、Ｐはアミノ基の保護基を示す。］

【００９０】

工程３０：アミド縮合と、それに続く環化

化合物（Ｉｅ）または化合物（２９）は、化合物（６）または化合物（７）または化合物（１９）または化合物（２１）と化合物（２８）のアミド縮合反応と、それに続く環化反応によって製造できる。

アミド縮合反応は、工程５と同様の方法で行うことができる。

続く環化反応は、例えば、酸触媒の存在下、不活性溶媒の存在下又は非存在下で反応さ

せることによって行うことができる。反応は、加熱撹拌あるいはマイクロウエーブを照射する方法等により行われる。酸触媒としては、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸類、ｐ－トルエンスルホン酸等のスルホン酸類又は塩酸、硫酸等の無機酸類が使用できる。不活性溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、エーテル類、塩化炭化水素類、ＤＭＦ、水又はこれらの混合物が使用できる。反応温度は４０～２００℃の範囲、反応時間は０．５～４８時間が好ましい。

【００９１】

工程３１：脱保護

R^8がＰである場合、化合物（３０）は、化合物（２９）のトロパン環窒素原子の保護基の脱保護によって製造できる。本工程は、工程２と同様の方法で行うことができる。

【００９２】

工程３２：アルキル化

化合物（Ｉｅ）は、化合物（３０）のアルキル化反応によって製造できる。アルキル化反応は、工程３と同様の方法で行うことができる。

【００９３】

かくして得られる本発明化合物は、優れたＴ型カルシウムチャネル拮抗作用を有し、生体内でも安定で、遺伝毒性リスクなどの安全性も高く、ヒトを含む動物用のＴ型カルシウムチャネルが作用する種々の疾患予防治療薬として有用である。Ｔ型カルシウムチャネル拮抗作用により予防又は治療できる疾患としては、高血圧、心房細動、不整脈、心肥大、心不全、腎機能障害、疼痛、てんかん、睡眠障害、肥満、癌などが挙げられる。

【００９４】

本発明化合物又はその塩を医薬として用いる場合、経口又は非経口的に投与することができる。投与のための剤形は、薬学的に許容される添加剤として、賦形剤、結合剤、緩衝剤、増粘剤、安定化剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等を添加することができ、通常の方法により製剤化することができる。

経口投与用製剤としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられる。この経口投与用製剤は製剤分野において通常用いられる添加剤を配合し、公知の方法に従って製造することができる。このような添加剤としては、例えば乳糖、マンニトール、無水リン酸水素カルシウム等の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤；でんぷん、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤等が挙げられる。

非経口的には、注射剤、直腸投与製剤、局所投与剤等として投与することができ、なかでも注射剤が好ましい。注射剤としては、例えば無菌の溶液又は懸濁液等が挙げられる。これらの注射剤は、例えば本発明化合物又はその薬学的に許容しうる塩を日局注射用水に溶解又は懸濁することにより製造される。必要により塩化ナトリウム等の等張化剤；リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム等の緩衝剤；溶解補助剤等を配合してもよい。また、用時溶解型（粉末充填、凍結乾燥）の注射剤とすることができ、この場合、マンニトール、乳糖などの賦形剤を添加して、通常の方法で製造することができる。

【００９５】

直腸投与製剤としては坐剤等が挙げられる。坐剤は例えば本発明化合物又はその薬学的に許容しうる塩をカカオ脂、マクロゴール等の基剤に溶解又は懸濁した後、鋳型に注いで成形して製造される。また、液又はクリームを注入用の容器に入れ、直腸投与製剤とすることもできる。

局所投与製剤は液剤、点眼剤、クリーム、軟膏、ゲル製剤、スプレー剤、粉剤等が挙げられる。液剤は、本発明化合物又はその薬学的に許容しうる塩を水に加え、安定化剤、溶解剤、増粘剤、分散剤、懸濁化剤等を必要に応じて加えて製造することができる。この増粘剤としては、ゼラチン、ヒアルロン酸ナトリウム、高分子デキストラン、アルギン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどを用いることができる。点眼剤は、緩衝剤、ｐＨ調整剤、等張化剤のほかに防腐剤を加えて製造することができる。クリーム及び軟

膏は、水性又は油性の基剤、例えば水、流動パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）、マクロゴールなどを用いて製造することができる。ゲル製剤は、公知の方法により、ゼラチン、ペクチン、カラゲナン、寒天、トラガント、アルギン酸塩、セルロースエーテル（メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなど）、ペクチン誘導体、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンなどを用いて製造することができる。スプレー剤は本発明化合物又はその薬学的に許容しうる塩を水などに溶解又は懸濁した後、スプレー容器に入れて製造することができる。粉剤とする場合は、本発明化合物又はその薬学的に許容しうる塩をそのまま使用することもできるが、適当な賦形剤と混合して製造することができる。

【００９６】

本発明化合物の成人１日当たりの投与量は、患者の症状や体重、年齢、化合物の種類、投与経路等によって変動し得るが、経口投与の場合には、投与量は約０．０１～１，０００ｍｇが適切であり、約０．１～３００ｍｇが好ましい。非経口投与の場合は、経口投与の場合の１０分の１量～２分の１量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の症状や体重、年齢等により適宜増減することが可能である。

【実施例】

【００９７】

以下、本発明について実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【００９８】

参考例１

［（エキソ）－８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸エチル

３－エトキシカルボニルメチレン－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＷＯ２００７／０７９２３９）（５０．３ｇ）をエタノール／水（７：２）（５６７ｍＬ）に溶解し、５％ロジウムアルミナ粉末（１２．６ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２７時間撹拌した。不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧留去した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、表題化合物（５１．７ｇ）を粗生成物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．３５－４．０２（２Ｈ，ｍ），４．１２（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．４０－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．０８（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．８３（２Ｈ，ｍ），１．７４－１．３７（６Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　１９８（Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ）$^{+}$

【００９９】

参考例２

［（エキソ）－８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸

参考例１の化合物（５０．６ｇ）をメタノール（３４０ｍＬ）に溶解し、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（２５５ｍＬ）を加え、４０℃加温下で１時間撹拌した。メタノールを減圧留去した後、水層をジエチルエーテルで洗浄し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えて約ｐＨ２に調整し、室温で１時間撹拌した。氷冷後、沈殿物を濾取し、冷水、ヘプタンで順次洗浄を行い、表題化合物（４２．７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．３６－４．０３（２Ｈ，ｍ），２．４１－２．１６（３Ｈ，ｍ），２．０１－１．８６（２Ｈ，ｍ），１．７２－１．５８（４Ｈ，ｍ），１．５２－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２６８（Ｍ－Ｈ）$^{-}$

【０１００】

参考例３

［（エキソ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸エチル塩酸塩

参考例２の化合物（２．５１ｇ）を２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素エタノール溶液（２３ｍＬ）に溶解し、加熱還流下２時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、表題化合物（２．１４ｇ）を粗生成物として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：９．７７－９．３３（２Ｈ，ｍ），４．１２（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），４．０９－３．９８（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．１９（５Ｈ，ｍ），２．０３－１．５３（６Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　１９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１０１】
参考例４
［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸エチル
参考例３の化合物（２．１４ｇ）を１，４－ジオキサン（以下、ジオキサン）（３７ｍＬ）に溶解し、２－クロロ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルアセトアミド（１．３７ｇ）、ＤＢＵ（３．０１ｍＬ）を加え、５０℃加温下で１７時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１ｍｏｌ／Ｌ塩酸で抽出し、水層を１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ９～１０に調整し、酢酸エチルで再度抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１～１０％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（２．４５ｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．５０－７．３９（１Ｈ，ｍ），４．１２（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．１４－３．０５（２Ｈ，ｍ），２．８４（２Ｈ，ｓ），２．２２－２．０１（３Ｈ，ｍ），２．００－１．８０（２Ｈ，ｍ），１．６９－１．５２（４Ｈ，ｍ），１．４０－１．２９（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ），１．２６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１０２】
参考例５
［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸塩酸塩
参考例４の化合物（２．４３ｇ）をエタノール（８ｍＬ）に溶解し、２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（４．５０ｍＬ）を加え、４０℃加温下で１．５時間撹拌した。反応溶液に濃塩酸（１．４９ｍＬ）を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール（１６ｍＬ）に懸濁し、室温で１０分間撹拌した。沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄した後、濾液を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で１５分間撹拌した後、沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄を行い、表題化合物（１．９６ｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．２４（１Ｈ，ｂｒｓ），９．４７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．３１－８．１５（１Ｈ，ｍ），４．１０－３．６３（４Ｈ，ｍ），３．３３（２Ｈ，ｓ），２．３４－２．０２（５Ｈ，ｍ），１．９８－１．５４（４Ｈ，ｍ），１．３０（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１０３】
参考例６
（エキソ）－３－［（アダマンタン－１－イル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
参考例２の化合物（１８０ｍｇ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解し、１－アダマンタンアミン（１２１ｍｇ）、ＨＡＴＵ（２８０ｍｇ）を加えた後、Ｎ－エチルジイソプロピルアミン（３４３μＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１～５％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（１４１ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：５．０７（１Ｈ，ｂｒｓ），４．３２－４．０２（２Ｈ，

m），２．４８－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．０２（３Ｈ，ｍ），２．００－１．８２（１０Ｈ，ｍ），１．７６－１．５２（１０Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．４６－１．２４（２Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１０４】
参考例７
Ｎ－（アダマンタン－１－イル）－２－［（エキソ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］アセトアミド塩酸塩
参考例６の化合物（１４０ｍｇ）をジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素ジオキサン溶液（３ｍＬ）を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、表題化合物（１１８ｍｇ）を粗生成物として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．０３－３．９２（２Ｈ，ｍ），２．４１－１．９９（１８Ｈ，ｍ），１．７９－１．６１（８Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１０５】
参考例８
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
Ｎ－［（エキソ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＵＳ２００５／８００８５）（２．３０ｇ）をジオキサン（３８ｍＬ）に溶解し、２－クロロ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルアセトアミド（１．５１ｇ）、ＤＢＵ（１．５８ｍＬ）を加え、４０℃加温下で１６時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１～１０％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（３．２６ｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．６１－４．４３（１Ｈ，ｍ），３．１６－３．０７（２Ｈ，ｍ），３．０２－２．９３（２Ｈ，ｍ），２．８４（２Ｈ，ｓ），１．９６－１．６７（３Ｈ，ｍ），１．６０－１．２５（６Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１０６】
参考例９
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－アミノメチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド二塩酸塩
参考例８の化合物（３．１７ｇ）をジオキサン（１８ｍＬ）に溶解し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素ジオキサン溶液（３３．７ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、室温で１０分間撹拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物（２．３５ｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．０８－４．０２（２Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），２．９４－２．８６（２Ｈ，ｍ），２．３６－２．２０（３Ｈ，ｍ），２．１０－１．９５（４Ｈ，ｍ），１．８８－１．７７（２Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１０７】
参考例１０
Ｎ－［（エキソ）－８－ベンジル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロ－５－フルオロベンズアミド
［（エキソ）－８－ベンジル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルアミン（ＵＳ２００２／０１６５２４１）（１．２０ｇ）と３－クロロ－５－フルオロ安息香酸（９５５ｍｇ）を用いて、参考例６と同様の方法により表題化合物（１．６

７ｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５２－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．４１－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．２０－６．００（１Ｈ，ｍ），３．５３（２Ｈ，ｓ），３．３２（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．３，６．３Ｈｚ），３．２７－３．１７（２Ｈ，ｍ），２．１０－１．８９（３Ｈ，ｍ），１．６９－１．４３（６Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０１０８】
参考例１１
Ｎ－［（エキソ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロ－５－フルオロベンズアミド
参考例１０の化合物（１．５４ｇ）をジクロロメタン（２５ｍＬ）に溶解し、クロロギ酸１－クロロエチル（１．０８ｍＬ）を加え、加熱還流下で７時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後、メタノールを加え、加熱還流下で２時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、１～１５％メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（８１３ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５４－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．４３－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．２６－７．１８（１Ｈ，ｍ），６．２５－６．０７（１Ｈ，ｍ），３．６０－３．５０（２Ｈ，ｍ），３．３０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．２，６．２Ｈｚ），２．１４－１．９４（１Ｈ，ｍ），１．８６－１．５１（６Ｈ，ｍ），１．４２－１．２６（２Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０１０９】
参考例１２
（エキソ）－３－（５，６－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｅ］ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
参考例２の化合物（３０４ｍｇ）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、氷冷下、２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシン－５，６－ジアミン二塩酸塩（２８４ｍｇ）、ＰｙＢＯＰ（６４６ｍｇ）を加えた後、トリエチルアミン（５１９μＬ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％メタノール／クロロホルム）にて精製し、粗生成物（３３３ｍｇ）を得た。
得られた粗生成物（３３３ｍｇ）を酢酸（３ｍＬ）に溶解し、９０℃加温下で２時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１２％メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（３０２ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：６．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．４３－４．２７（４Ｈ，ｍ），４．２７－４．０９（２Ｈ，ｍ），２．８１－２．６２（２Ｈ，ｍ），２．５７－２．３６（１Ｈ，ｍ），２．０１－１．８６（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．３７（６Ｈ，ｍ），１．４７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４００（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【０１１０】
参考例１３
２－［（エキソ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５，６－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｅ］ベンズイミダゾール二塩酸塩
参考例１２の化合物（３００ｍｇ）をジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素ジオキサン溶液（１．８８ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチル／ジエチルエーテル（１：１）を加え、室温で１０分間撹拌した。沈殿物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄を行い、表題化合物（２３０ｍｇ）を得た。

^{1}H－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．１５－８．７３（２Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），４．５１－４．３３（４Ｈ，ｍ），３．９９－３．８７（２Ｈ，ｍ），３．０２－２．９３（２Ｈ，ｍ），２．６０－２．３８（１Ｈ，ｍ），２．０５－１．５７（８Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３００（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１１１】

参考例１４

［（エンド）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸メチル塩酸塩

［（エンド）－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸メチル（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２００９，５２，５２４１．）（４３．８ｇ）をＴＨＦ（５７７ｍＬ）に溶解し、クロロギ酸１－クロロエチル（６０．４ｍＬ）を加え、加熱還流下で１．５時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、メタノール（５７７ｍＬ）を加え、加熱還流下で１．５時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加え、室温で撹拌した。沈殿物を濾取し、表題化合物（４２．０ｇ）を得た。

^{1}H－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．０４－３．９０（２Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），２．７０－２．５５（２Ｈ，ｍ），２．４７－１．９６（７Ｈ，ｍ），１．７８－１．６３（２Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　１８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１１２】

参考例１５

［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸メチル

参考例１４の化合物（３５．０ｇ）をジオキサン（６３６ｍＬ）に懸濁し、２－クロロ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルアセトアミド（２３．８ｇ）、ＤＢＵ（５２．４ｍＬ）を加え、室温で２日間撹拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、５～２０％　酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、表題化合物（４１．７ｇ）を得た。

^{1}H－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．１５－３．０２（２Ｈ，ｍ），２．８２（２Ｈ，ｓ），２．５０－２．４０（２Ｈ，ｍ），２．３６－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．８７（２Ｈ，ｍ），１．７３－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．４１－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１１３】

参考例１６

［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸塩酸塩

参考例１５の化合物（３４．７ｇ）を用いて、参考例５と同様の方法により表題化合物（３５．８ｇ）を得た。

^{1}H－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．０５－３．８３（２Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），２．６９－２．５４（２Ｈ，ｍ），２．５４－２．３４（３Ｈ，ｍ），２．３４－２．０５（４Ｈ，ｍ），１．８８－１．７４（２Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２８３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１１４】

参考例１７

［（エンド）－８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸メチル

参考例１４の化合物（２．０８ｇ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、Boc_2O（２．４８ｇ）、トリエチルアミン（３．９６ｍＬ）を加え、室温で５．５時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、表題化合物（２．１０ｇ）を粗生成物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：４．３１－４．０５（２Ｈ，ｍ），３．６９－３．６４（３Ｈ，ｍ），２．５４－２．４３（２Ｈ，ｍ），２．３２－２．１１（３Ｈ，ｍ），２．０８－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．７７－１．３６（４Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ）．

【０１１５】

参考例１８

［（エンド）－８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］酢酸

参考例１７の化合物（２．１０ｇ）をメタノール（４０ｍＬ）に溶解し、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、７０℃加温下で２時間撹拌した。メタノールを減圧留去し、水層をジエチルエーテルで洗浄した後、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、表題化合物（２．００ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：４．３４－４．０４（２Ｈ，ｍ），２．５６－２．４６（２Ｈ，ｍ），２．３８－２．１１（３Ｈ，ｍ），２．０７－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．５８（２Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．３８－１．２１（２Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　１７０（Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ）$^+$

【０１１６】

参考例１９

（エンド）－３－［（アダマンタン－１－イル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

参考例１８の化合物（１００ｍｇ）と１－アダマンタンアミン（６７ｍｇ）を用いて、参考例６と同様の方法により表題化合物（１３５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：５．０６（１Ｈ，ｂｒｓ），４．３６－４．００（２Ｈ，ｍ），２．４０－１．５４（２４Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．３５－１．２１（２Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３０３（Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ）$^+$

【０１１７】

参考例２０

Ｎ－（アダマンタン－１－イル）－２－［（エンド）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

参考例１９の化合物（５９７ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５．５ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、表題化合物（４９８ｍｇ）を粗生成物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．０３－３．９１（２Ｈ，ｍ），２．５３－１．９２（１８Ｈ，ｍ），１．８０－１．５９（８Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１１８】

参考例２１

Ｎ－（アダマンタン－１－イル）－２－［（エンド）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］アセトアミド塩酸塩

参考例１９の化合物（１３５ｍｇ）を用いて、参考例７と同様の方法により表題化合物（１００ｍｇ）を粗生成物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：４．０３－３．９１（２Ｈ，ｍ），２．４３－１．９６（

１８Ｈ，ｍ），１．７８－１．６１（８Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１１９】
参考例２２
Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
参考例１６の化合物（１．００ｇ）をｔｅｒｔ－ブチルアルコール（１６ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１．０５ｍＬ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）（８１１μＬ）を加え、加熱還流下で２２時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジオールシリカゲル、２０～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、表題化合物（４８０ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），４．６４－４．４３（１Ｈ，ｍ），３．１８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．２，７．２Ｈｚ），３．１２－３．０２（２Ｈ，ｍ），２．８３（２Ｈ，ｓ），２．０８－１．８８（４Ｈ，ｍ），１．８５－１．６４（３Ｈ，ｍ），１．５３－１．３０（２Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１２０】
参考例２３
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エンド）－３－アミノメチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド二塩酸塩
参考例２２の化合物（８８０ｍｇ）を用いて、参考例９と同様の方法により表題化合物（７７０ｍｇ）を粗生成物として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ：７．８８（１Ｈ，ｂｒｓ），４．０３－３．９４（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．６９（２Ｈ，ｍ），３．２６－３．１１（２Ｈ，ｍ），２．５９－２．４１（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．１６（３Ｈ，ｍ），２．１７－２．０５（２Ｈ，ｍ），１．４６－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ２５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１２１】
参考例２４
（エンド）－３－［（ベンジルオキシカルボニル）アミノ］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
参考例１８の化合物（３００ｍｇ）をベンジルアルコール（５ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２０２μＬ）、ＤＰＰＡ（２８８μＬ）を加え、加熱還流下で３時間撹拌した。ＤＰＰＡ（２４０μＬ）を追加し、加熱還流下で更に１時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、０．５ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～６０％　酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、表題化合物（２１６ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．３９－７．２９（５Ｈ，ｍ），５．１０（２Ｈ，ｓ），４．８４－４．６８（１Ｈ，ｍ），４．２８－４．０６（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．２３（２Ｈ，ｍ），２．２４－１．９０（４Ｈ，ｍ），１．８４－１．６８（３Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．４１－１．２７（２Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２７５（Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ）$^{+}$
【０１２２】
参考例２５
（エンド）－３－アミノメチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

参考例２４の化合物（２０６ｍｇ）をエタノールと酢酸エチルの１：１混液（３ｍＬ）に溶解し、５％パラジウム炭素（５３％含水）（６６．８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１４時間撹拌した。不溶物をセライトで濾過した後、反応溶媒を減圧留去し、表題化合物（１２８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：４．２９－４．０３（２Ｈ，ｍ），２．７５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），２．３３－１．５２（７Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．４２－１．３０（４Ｈ，ｍ）．

【０１２３】

参考例２６

（エンド）－３－［（アダマンタン－１－カルボニル）アミノ］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

参考例２５の化合物（１２８ｍｇ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解し、Ｎ－エチルジイソプロピルアミン（１１１μＬ）を加えた後、氷冷下、１－アダマンタンカルボン酸クロリド（１１８ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１～８％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（１８０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：５．９０－５．５４（１Ｈ，ｍ），４．３３－３．９６（２Ｈ，ｍ），３．５６－３．２１（２Ｈ，ｍ），２．２１－１．９０（８Ｈ，ｍ），１．８９－１．６３（１４Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．３８－１．２６（２Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４３７（Ｍ＋Ｃｌ）$^{-}$

【０１２４】

参考例２７

Ｎ－［（エンド）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルアダマンタン－１－カルボキサミド塩酸塩

参考例２６の化合物（１８０ｍｇ）を用いて、参考例７と同様の方法により表題化合物（１２０ｍｇ）を粗生成物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ：４．０３－３．８９（２Ｈ，ｍ），３．３５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．３２－１．９３（１０Ｈ，ｍ），１．９２－１．６６（１４Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１２５】

参考例２８

（エンド）－３－（４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

参考例１８の化合物（１．００ｇ）と２，３－ジアミノトルエン（４９９ｍｇ）を用いて、参考例１２と同様の方法により表題化合物（７６０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４７－７．２９（１Ｈ，ｍ），７．１９－７．０６（１Ｈ，ｍ），７．０６－６．９６（１Ｈ，ｍ），４．３９－４．００（２Ｈ，ｍ），３．２０－２．９２（２Ｈ，ｍ），２．５７（３Ｈ，ｓ），２．４０－１．１９（９Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

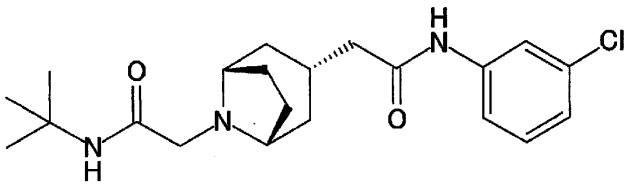
【０１２６】

参考例２９

２－［（エンド）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール

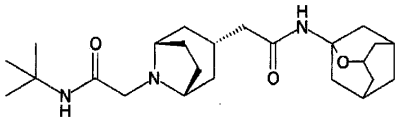
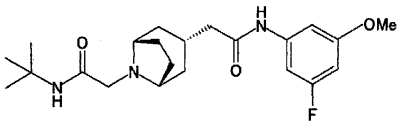
参考例２８の化合物（７６０ｍｇ）をエタノール（１０ｍＬ）に溶解し、２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素エタノール溶液（１０ｍＬ）を３度に分けて加え、室温で終夜撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで洗浄し、水層を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル

、１１～１７％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（４７６ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（D_2O）δ：７．４９－７．４０（１Ｈ，ｍ），７．２７－７．１７（１Ｈ，ｍ），７．１７－７．０５（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．６５（２Ｈ，ｍ），３．１９－３．０７（２Ｈ，ｍ），２．５４（３Ｈ，ｓ），２．５３－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．１９－１．９６（６Ｈ，ｍ），１．６０－１．４７（２Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　２５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１２７】
実施例１
２－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－Ｎ－（３－クロロフェニル）アセトアミド
【０１２８】
【化９】



【０１２９】
参考例５の化合物（１００ｍｇ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、３－クロロアニリン（４０ｍｇ）、ＨＡＴＵ（１３１ｍｇ）を加えた後、トリエチルアミン（１３１μＬ）を加え、室温で１４時間撹拌した。反応溶液をＮＨシリカゲルで濾過し、クロロホルムで洗浄し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２～８％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（９１ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．７０－７．３２（４Ｈ，ｍ），７．２９－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．１２－７．０２（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．０７（２Ｈ，ｍ），２．８７（２Ｈ，ｓ），２．２８－２．１８（３Ｈ，ｍ），１．９８－１．８４（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．５７（４Ｈ，ｍ），１．４２－１．３４（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１３０】
対応する原料を用いて、実施例１と同様の方法により製造した実施例化合物２及び３を表１に示す。
【０１３１】

【表１】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
2		δ: 7.43 (1H, br s), 5.57 (1H, br s), 4.25-4.18 (1H, m), 3.14-2.97 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.43-1.74 (14H, m), 1.69-1.52 (6H, m), 1.45-1.21 (2H, m), 1.37 (9H, s).	418 $(M+H)^+$
3	Chemistry 	δ: 8.36 (1H, br s), 7.48 (1H, br s), 7.03-6.92 (2H, m), 6.36 (1H, ddd, J = 10.5, 2.2, 2.2 Hz), 3.76 (3H, s), 3.13-3.06 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.39-2.10 (3H, m), 1.94-1.82 (2H, m), 1.71-1.57 (4H, m), 1.44-1.29 (2H, m), 1.37 (9H, s).	406 $(M+H)^+$

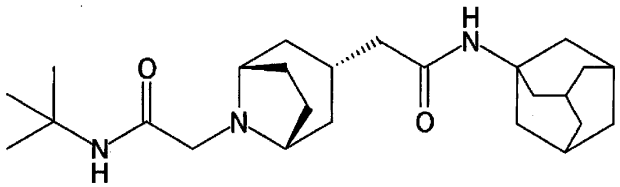
【０１３２】

実施例４

Ｎ－（アダマンタン－１－イル）－２－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］アセトアミド

【０１３３】

【化１０】



【０１３４】

参考例７の化合物（１００ｍｇ）をジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、２－クロロ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルアセトアミド（５３ｍｇ）、ＤＢＵ（２２０μＬ）を加え、６０℃加温下で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～８％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（８６ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），５．０６（１Ｈ，ｂｒｓ），３．１４－３．０３（２Ｈ，ｍ），２．８４（２Ｈ，ｓ），２．２３－１．７９（１４Ｈ，ｍ），１．７１－１．５５（１０Ｈ，ｍ），１．３９－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．

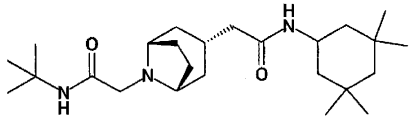
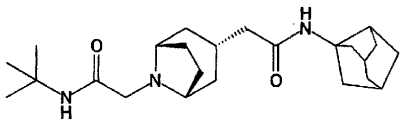
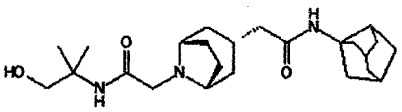
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１３５】

対応する原料を用いて、実施例４と同様の方法により製造した実施例化合物５～１０を表２及び表３に示す。

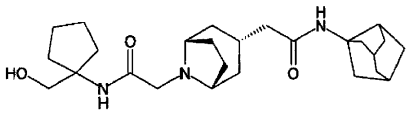
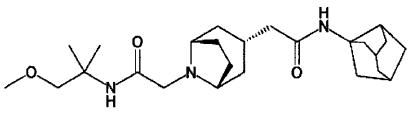
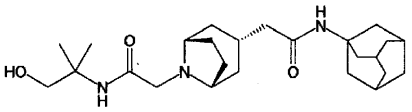
【０１３６】

【表２】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
5		δ: 7.43 (1H, br s), 5.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.15-4.02 (1H, m), 3.14-3.06 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.22-2.04 (1H, m), 1.98 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.94-1.83 (2H, m), 1.80-1.56 (6H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.37 (9H, s), 1.09-0.98 (1H, m), 1.07 (6H, s), 0.95-0.79 (2H, m), 0.91 (6H, s).	420 $(M+H)^+$
6		δ: 7.44 (1H, br s), 5.55 (1H, br s), 3.15-3.03 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.44-2.35 (1H, m), 2.30-2.22 (2H, m), 2.21-2.09 (1H, m), 2.08-1.95 (6H, m), 1.94-1.79 (4H, m), 1.75-1.42 (8H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 $(M+H)^+$
7		δ: 7.77 (1H, br s), 5.57 (1H, br s), 3.60 (2H, s), 3.14-3.07 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.44-2.35 (1H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 2.08-1.96 (6H, m), 1.94-1.82 (4H, m), 1.72-1.49 (8H, m), 1.40-1.23 (8H, m).	418 $(M+H)^+$

【０１３７】

【表３】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
8		δ: 7.88 (1H, br s), 5.57 (1H, br s), 5.32 (1H, br s), 3.67 (2H, s), 3.19-3.03 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.46-2.32 (1H, m), 2.31-2.08 (3H, m), 2.08-1.45 (26H, m), 1.41-1.26 (2H, m).	444 $(M+H)^+$
9		δ: 7.71 (1H, br s), 5.56 (1H, br s), 3.42-3.38 (5H, m), 3.16-3.06 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.46-2.34 (1H, m), 2.34-1.94 (9H, m), 1.93-1.47 (12H, m), 1.45-1.27 (2H, m), 1.36 (6H, s).	432 $(M+H)^+$
10		δ: 7.77 (1H, br s), 5.34 (1H, br s), 5.15 (1H, br s), 3.60 (2H, s), 3.13-3.07 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.21-1.81 (14H, m), 1.73-1.55 (10H, m), 1.39-1.23 (2H, m), 1.30 (6H, s).	432 $(M+H)^+$

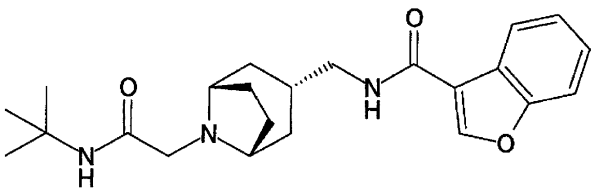
【０１３８】

実施例１１

Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルベンゾフラン－３－カルボキサミド

【０１３９】

【化１１】



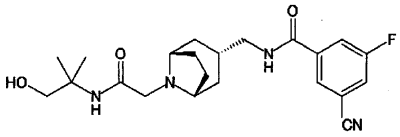
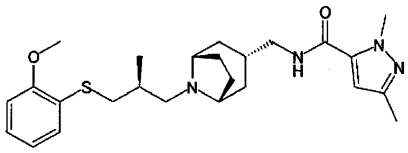
【０１４０】

参考例９の化合物（８５ｍｇ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に懸濁し、１－ベンゾフラン－３－カルボン酸（４７ｍｇ）、ＨＡＴＵ（１０９ｍｇ）を加えた後、トリエチルアミン（１３１μＬ）を加え、室温で１８．５時間撹拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、２５～６５％　酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、表題化合物（５７ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．１１（１Ｈ，ｓ），７．９０－７．８３（１Ｈ，ｍ），７．５８－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．３２（３Ｈ，ｍ），６．０４－５．９４（１Ｈ，ｍ），３．３７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．５，６．５Ｈｚ），３．２０－３．１２（２Ｈ，ｍ），２．８６（２Ｈ，ｓ），２．０６－１．８５（３Ｈ，ｍ），１．７３－１．５３（４Ｈ，ｍ），１．５１－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．

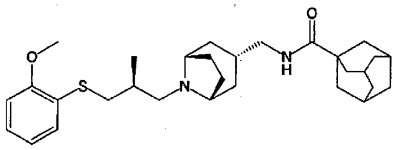
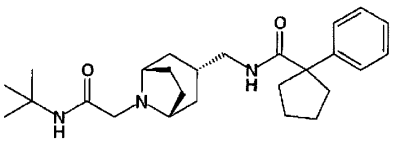
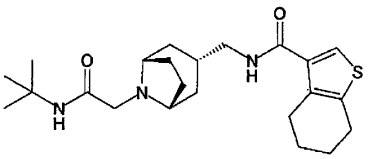
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０１４１】
対応する原料を用いて、実施例１１と同様の方法により製造した実施例化合物１２～９９を表４～表３１に示す。
【０１４２】
【表４】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
12		δ: 8.22 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 11.2, 1.5 Hz), 6.78–6.62 (1H, m), 5.28–5.12 (1H, m), 3.65–3.54 (2H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.0, 6.0 Hz), 3.23–3.10 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.05–1.82 (3H, m), 1.72–1.50 (4H, m), 1.47–1.34 (2H, m), 1.30 (6H, s).	417 $(M+H)^+$
13		δ: 7.37–7.33 (1H, m), 7.17–7.10 (1H, m), 6.95–6.88 (1H, m), 6.86–6.81 (1H, m), 6.23 (1H, s), 5.99–5.89 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.31–3.08 (5H, m), 2.64 (1H, dd, J = 12.7, 8.0 Hz), 2.32–2.19 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.98–1.74 (4H, m), 1.56–1.36 (6H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz).	457 $(M+H)^+$

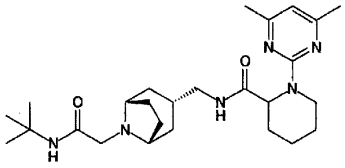
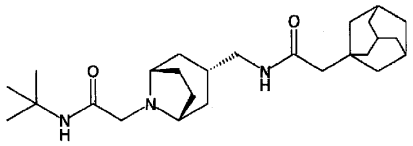
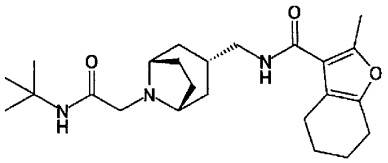
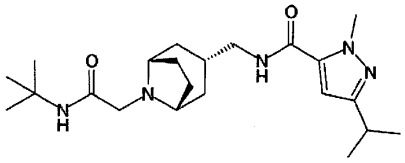
【０１４３】

【表５】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
14		δ: 7.35 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.14 (1H, ddd, J = 8.0, 7.7, 1.7 Hz), 6.92 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 5.66-5.54 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.28 (1H, dd, J = 12.6, 4.5 Hz), 3.18-3.00 (4H, m), 2.61 (1H, dd, J = 12.6, 8.2 Hz), 2.33-2.17 (2H, m), 2.07-1.98 (3H, m), 1.93-1.64 (16H, m), 1.56-1.30 (6H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.6 Hz).	497 $(M+H)^+$
15		δ: 7.43-7.21 (6H, m), 5.24-5.04 (1H, m), 3.08-2.93 (4H, m), 2.79 (2H, s), 2.52-2.37 (2H, m), 2.08-1.08 (15H, m), 1.35 (9H, s).	426 $(M+H)^+$
16		δ: 7.42 (1H, br s), 7.41 (1H, s), 6.02-5.82 (1H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 3.18-3.08 (2H, m), 2.87-2.70 (8H, m), 2.00-1.52 (9H, m), 1.44-1.24 (2H, m), 1.36 (9H, s).	418 $(M+H)^+$

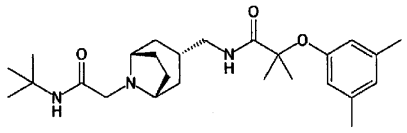
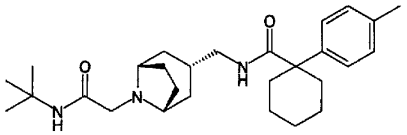
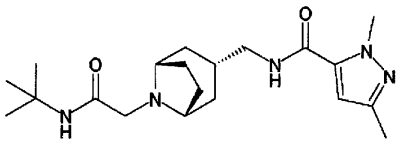
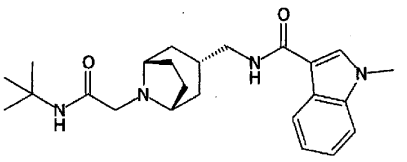
【０１４４】

【表６】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
17		δ: 7.39 (1H, br s), 6.45-6.35 (1H, m), 6.33 (1H, s), 5.52-5.45 (1H, m), 4.88-4.77 (1H, m), 3.13-3.02 (4H, m), 2.91-2.84 (1H, m), 2.81 (2H, s), 2.43-2.33 (1H, m), 2.29 (6H, s), 1.96-1.80 (2H, m), 1.78-1.17 (12H, m), 1.36 (9H, s).	471 $(M+H)^+$
18		δ: 7.42 (1H, br s), 5.52-5.27 (1H, m), 3.17-3.05 (4H, m), 2.84 (2H, s), 2.02-1.50 (24H, m), 1.42-1.11 (2H, m), 1.37 (9H, s).	430 $(M+H)^+$
19		δ: 7.42 (1H, br s), 5.75-5.43 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.17-3.08 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.60-2.43 (4H, m), 2.52 (3H, s), 1.98-1.51 (11H, m), 1.44-1.28 (2H, m), 1.36 (9H, s).	416 $(M+H)^+$
20		δ: 7.45 (1H, br s), 6.30 (1H, s), 6.30-6.20 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.26 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.08 (2H, m), 3.02-2.89 (1H, m), 2.85 (2H, s), 2.02-1.80 (3H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.47-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).	404 $(M+H)^+$

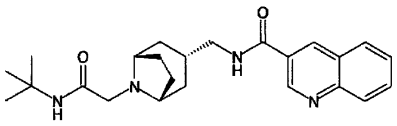
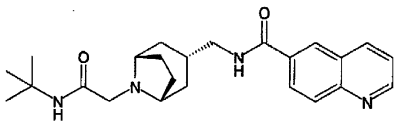
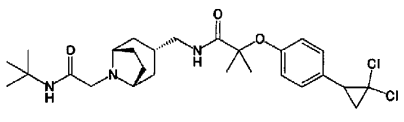
【０１４５】

【表７】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
21		δ: 7.40 (1H, br s), 6.80-6.71 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.52 (2H, s), 3.20-3.05 (4H, m), 2.82 (2H, s), 2.27 (6H, s), 1.94-1.70 (3H, m), 1.58-1.24 (4H, m), 1.50 (6H, s), 1.37-1.25 (2H, m), 1.36 (9H, s).	444 $(M+H)^+$
22		δ: 7.37 (1H, br s), 7.32-7.13 (4H, m), 5.29-5.10 (1H, m), 3.07-2.92 (4H, m), 2.79 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.28-2.13 (2H, m), 2.05-1.75 (4H, m), 1.71-1.08 (13H, m), 1.35 (9H, s).	454 $(M+H)^+$
23		δ: 7.41 (1H, br s), 6.26 (1H, s), 6.17-6.03 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.25 (3H, s), 1.98-1.75 (4H, m), 1.67-1.53 (3H, m), 1.44-1.25 (2H, m), 1.37 (9H, s).	376 $(M+H)^+$
24		δ: 7.96-7.80 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.52-7.23 (4H, m), 6.14-5.92 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.42-3.30 (2H, m), 3.28-3.03 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.07-1.03 (9H, m), 1.35 (9H, s).	411 $(M+H)^+$

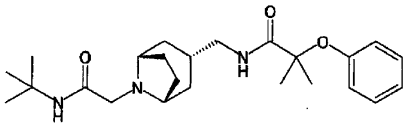
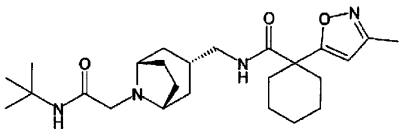
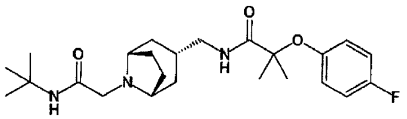
【０１４６】

【表８】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
25		δ: 9.26 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 7.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.43 (1H, br s), 6.72-6.51 (1H, m), 3.48-3.32 (2H, m), 3.23-3.08 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.11-1.13 (9H, m), 1.36 (9H, s).	409 $(M+H)^+$
26		δ: 9.00 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.1, 4.2 Hz), 7.42 (1H, br s), 6.44-6.28 (1H, m), 3.40 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.23-3.10 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.10-1.82 (3H, m), 1.73-1.30 (6H, m), 1.36 (9H, s).	409 $(M+H)^+$
27		δ: 7.39 (1H, br s), 7.19-7.11 (2H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.75-6.66 (1H, m), 3.16 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.12-3.05 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 10.2, 8.0 Hz), 2.82 (2H, s), 2.00-1.72 (5H, m), 1.66-1.25 (6H, m), 1.52 (6H, s), 1.35 (9H, s).	524 $(M+H)^+$

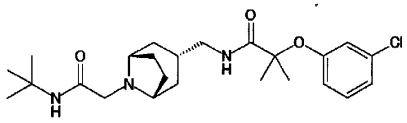
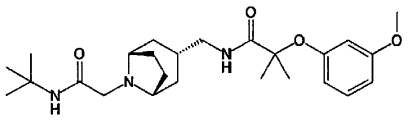
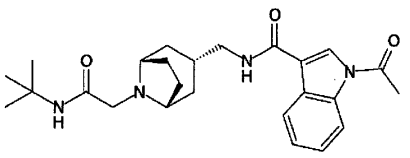
【０１４７】

【表９】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
28		δ: 7.40 (1H, br s), 7.31-7.24 (2H, m), 7.10-7.04 (1H, m), 6.94-6.87 (2H, m), 6.82-6.71 (1H, m), 3.17 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.13-3.05 (2H, m), 2.82 (2H, s), 1.97-1.72 (4H, m), 1.58-1.47 (3H, m), 1.51 (6H, s), 1.38-1.26 (2H, m), 1.36 (9H, s).	416 $(M+H)^+$
29		δ: 7.39 (1H, br s), 6.00 (1H, s), 5.71-5.62 (1H, m), 3.12-2.98 (4H, m), 2.81 (2H, s), 2.31 (3H, s), 2.20-2.03 (4H, m), 1.92-1.19 (15H, m), 1.36 (9H, s).	445 $(M+H)^+$
30		δ: 7.40 (1H, br s), 7.02-6.84 (4H, m), 6.84-6.75 (1H, m), 3.18 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.15-3.08 (2H, m), 2.83 (2H, s), 1.94-1.77 (3H, m), 1.59-1.49 (4H, m), 1.47 (6H, s), 1.39-1.29 (2H, m), 1.36 (9H, s).	434 $(M+H)^+$

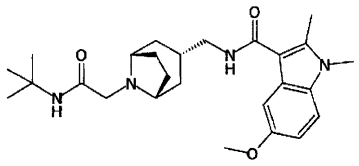
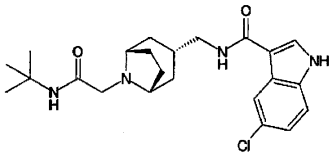
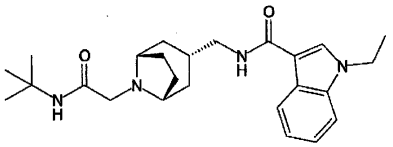
【０１４８】

【表１０】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
31		δ: 7.39 (1H, br s), 7.20 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 8.2, 2.0, 1.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.2, 2.0 Hz), 6.80 (1H, ddd, J = 8.2, 2.2, 1.0 Hz), 6.68–6.59 (1H, m), 3.17 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.13–3.06 (2H, m), 2.82 (2H, s), 1.94–1.74 (3H, m), 1.60–1.46 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.37–1.26 (2H, m), 1.36 (9H, s).	450 $(M+H)^+$
32		δ: 7.40 (1H, br s), 7.20–7.13 (1H, m), 6.75–6.66 (1H, m), 6.65–6.59 (1H, m), 6.52–6.45 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.16 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.13–3.04 (2H, m), 2.82 (2H, s), 1.92–1.73 (3H, m), 1.57–1.45 (4H, m), 1.57 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.37–1.25 (2H, m), 1.36 (9H, s).	446 $(M+H)^+$
33		δ: 8.48 (1H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87–7.80 (1H, m), 7.48–7.34 (3H, m), 6.16–6.02 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20–3.13 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.06–1.85 (3H, m), 1.72–1.55 (4H, m), 1.50–1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	439 $(M+H)^+$

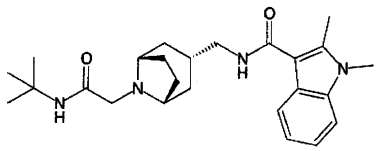
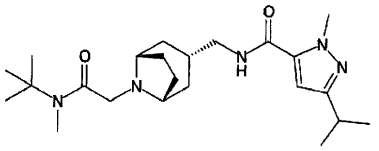
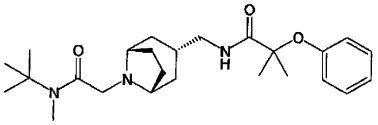
【０１４９】

【表１１】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
34		δ: 7.50–6.56 (4H, m), 6.00–5.80 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.42–3.08 (4H, m), 2.85 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.05–1.12 (9H, m), 1.35 (9H, s).	455 $(M+H)^+$
35		δ: 8.86 (1H, br s), 7.96 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.75–7.73 (1H, m), 7.47–7.41 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.7, 1.9 Hz), 5.99–5.84 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18–3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.04–1.85 (3H, m), 1.70–1.57 (4H, m), 1.48–1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	431 $(M+H)^+$
36		δ: 7.93–7.77 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.48–7.22 (4H, m), 6.10–5.90 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 6.5 Hz), 3.42–3.30 (2H, m), 3.20–3.07 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.07–1.10 (12H, m), 1.35 (9H, s).	425 $(M+H)^+$

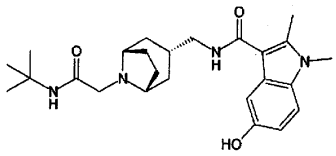
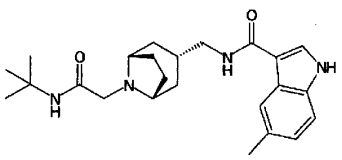
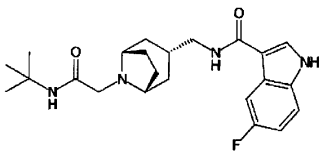
【０１５０】

【表１２】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
37		δ: 7.68–7.62 (1H, m), 7.45 (1H, br s), 7.37–7.31 (1H, m), 7.25–7.18 (2H, m), 6.10–5.91 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.38 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20–3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.07–1.85 (3H, m), 1.75–1.38 (6H, m), 1.35 (9H, s).	425 $(M+H)^+$
38		δ: 6.26 (1H, s), 6.06–5.96 (1H, m), 4.10 (3H, s), 3.29–3.22 (4H, m), 3.13 (2H, s), 3.02–2.88 (1H, m), 3.00 (3H, s), 2.05–1.83 (3H, m), 1.62–1.44 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).	418 $(M+H)^+$
39		δ: 7.30–7.24 (2H, m), 7.08–7.03 (1H, m), 6.93–6.88 (2H, m), 6.78–6.69 (1H, m), 3.24–3.18 (2H, m), 3.15 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.10 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.00–1.72 (3H, m), 1.58–1.35 (6H, m), 1.51 (6H, s), 1.40 (9H, s).	430 $(M+H)^+$

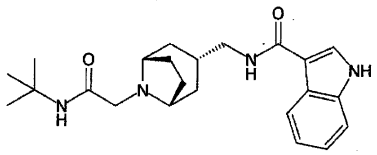
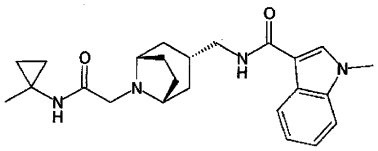
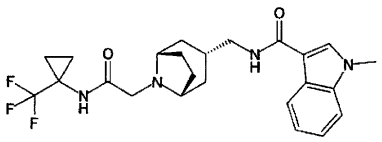
【０１５１】

【表１３】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
40		δ: 7.28–7.15 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 5.92–5.82 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.46–3.40 (2H, m), 3.31–3.21 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.16–1.90 (3H, m), 1.80–1.23 (6H, m), 1.37 (9H, s).	441 $(M+H)^+$
41		δ: 8.48 (1H, br s), 7.75–7.72 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.45 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 6.03–5.92 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20–3.10 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.04–1.81 (3H, m), 1.73–1.38 (6H, m), 1.35 (9H, s).	411 $(M+H)^+$
42		δ: 8.50 (1H, br s), 7.79–7.75 (1H, m), 7.67–7.60 (1H, m), 7.44 (1H, br s), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 4.5 Hz), 7.08–6.99 (1H, m), 5.94–5.81 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19–3.11 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.04–1.86 (3H, m), 1.73–1.38 (6H, m), 1.36 (9H, s).	415 $(M+H)^+$

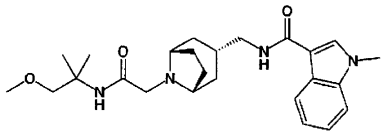
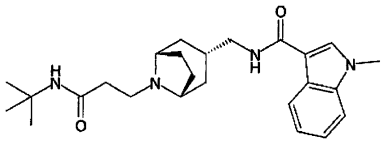
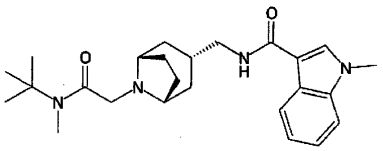
【０１５２】

【表１４】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
43		δ: 8.66 (1H, br s), 7.94-7.86 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.51-7.39 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 6.07-5.97 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.10 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.05-1.81 (3H, m), 1.73-1.38 (6H, m), 1.36 (9H, s).	397 $(M+H)^+$
44		δ: 7.90-7.84 (1H, m), 7.70 (1H, br s), 7.67 (1H, s), 7.42-7.24 (3H, m), 6.06-5.85 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.16-3.04 (2H, m), 2.89 (2H, s), 2.06-1.79 (3H, m), 1.71-1.36 (6H, m), 1.39 (3H, s), 0.78-0.61 (4H, m).	409 $(M+H)^+$
45		δ: 8.07 (1H, br s), 7.92-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.41-7.22 (3H, m), 6.08-5.88 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.06 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.07-1.05 (13H, m).	463 $(M+H)^+$

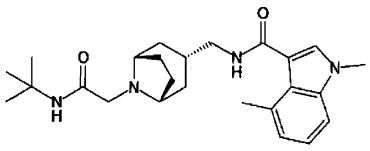
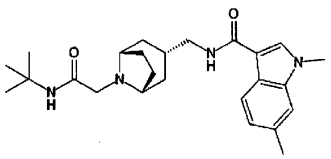
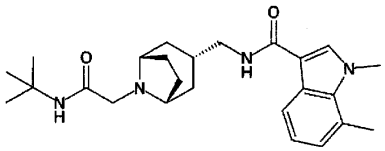
【０１５３】

【表１５】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
46		δ: 7.90-7.83 (1H, m), 7.74 (1H, br s), 7.67 (1H, s), 7.41-7.22 (3H, m), 6.02-5.87 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.40-3.32 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.20-3.11 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.06-1.81 (3H, m), 1.72-1.37 (6H, m), 1.35 (6H, s).	441 $(M+H)^+$
47		δ: 8.77 (1H, br s), 7.91-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.41-7.24 (3H, m), 6.09-5.94 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.38-3.27 (4H, m), 2.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.22 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.13-1.26 (9H, m), 1.32 (9H, s).	425 $(M+H)^+$
48		^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8.12-8.04 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.45-7.38 (1H, m), 7.28-7.13 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.31-3.26 (2H, m), 3.25-3.17 (4H, m), 3.01 (3H, s), 2.13-1.89 (3H, m), 1.69-1.44 (6H, m), 1.41 (9H, s).	425 $(M+H)^+$

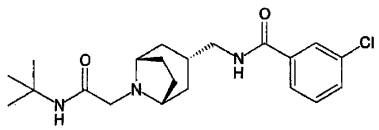
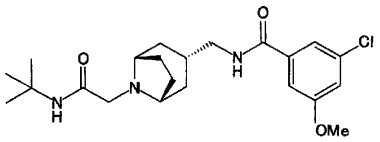
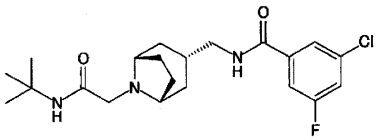
【０１５４】

【表１６】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
49		δ: 7.42 (1H, br s), 7.34 (1H, s), 7.23-7.14 (2H, m), 7.01-6.96 (1H, m), 5.88-5.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.32 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.05-1.81 (3H, m), 1.70-1.49 (4H, m), 1.47-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	425 $(M+H)^+$
50		δ: 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, s), 7.44 (1H, br s), 7.16 (1H, s), 7.13-7.08 (1H, m), 6.00-5.87 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.04-1.81 (3H, m), 1.72-1.54 (4H, m), 1.49-1.37 (2H, m), 1.35 (9H, s).	425 $(M+H)^+$
51		δ: 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.44 (1H, br s), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.97-5.88 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.78 (3H, s), 2.04-1.81 (3H, m), 1.72-1.50 (4H, m), 1.49-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	425 $(M+H)^+$

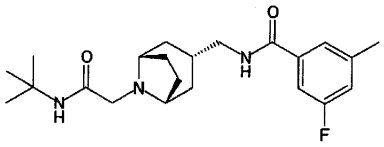
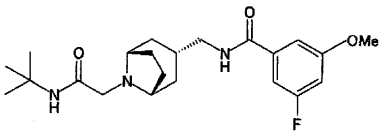
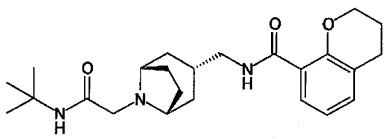
【０１５５】

【表１７】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
52		δ: 7.75-7.72 (1H, m), 7.66-7.60 (1H, m), 7.51-7.34 (3H, m), 6.21-6.12 (1H, m), 3.33 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.04-1.86 (3H, m), 1.68-1.56 (4H, m), 1.46-1.30 (2H, m), 1.36 (9H, s).	392 $(M+H)^+$
53		δ: 7.43 (1H, br s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 6.42-6.31 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.30 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.10 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.01-1.75 (3H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s).	422 $(M+H)^+$
54		δ: 7.53-7.50 (1H, m), 7.46-7.36 (2H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 6.40-6.30 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.04-1.82 (3H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s).	410 $(M+H)^+$

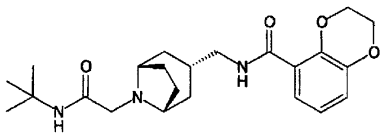
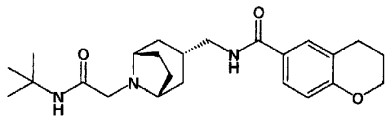
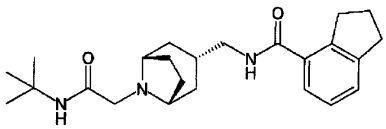
【０１５６】

【表１８】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
55		δ: 7.43 (1H, br s), 7.35-7.30 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 7.05-6.98 (1H, m), 6.27-6.17 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.11 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.01-1.82 (3H, m), 1.67-1.55 (4H, m), 1.44-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	390 $(M+H)^+$
56		δ: 7.43 (1H, br s), 7.14-7.11 (1H, m), 7.03-6.97 (1H, m), 6.74 (1H, ddd, J = 10.2, 2.3, 2.3 Hz), 6.33-6.23 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.31 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.11 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.04-1.87 (3H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 1.36 (9H, s).	406 $(M+H)^+$
57		δ: 8.07-7.90 (2H, m), 7.47 (1H, br s), 7.18-7.12 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 4.38-4.31 (2H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20-3.07 (2H, m), 2.90-2.83 (4H, m), 2.19-1.80 (6H, m), 1.72-1.52 (3H, m), 1.47-1.29 (2H, m), 1.36 (9H, s).	414 $(M+H)^+$

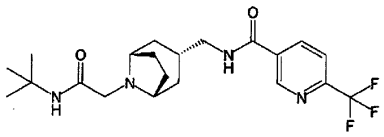
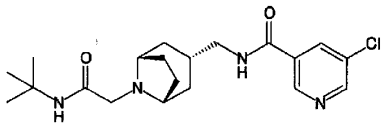
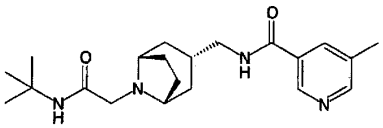
【０１５７】

【表１９】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
58		δ: 7.72 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.65-7.58 (1H, m), 7.45 (1H, br s), 7.01-6.91 (2H, m), 4.46-4.41 (2H, m), 4.35-4.30 (2H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20-3.11 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.04-1.89 (4H, m), 1.69-1.54 (3H, m), 1.48-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	416 $(M+H)^+$
59		δ: 7.56-7.38 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.22-6.10 (1H, m), 4.26-4.17 (2H, m), 3.30 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.06 (2H, m), 2.89-2.76 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.07-1.78 (6H, m), 1.69-1.52 (3H, m), 1.46-1.30 (2H, m), 1.36 (9H, s).	414 $(M+H)^+$
60		δ: 7.64-7.58 (1H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.44 (1H, br s), 7.30-7.22 (1H, m), 6.19-6.00 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.09 (2H, m), 2.94 (4H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.89-2.81 (2H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 2.00-1.83 (3H, m), 1.71-1.52 (4H, m), 1.49-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	398 $(M+H)^+$

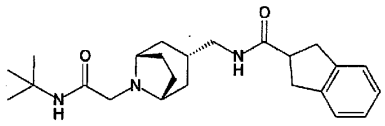
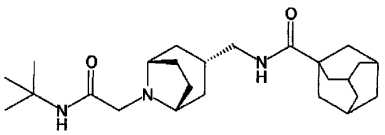
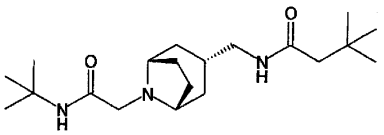
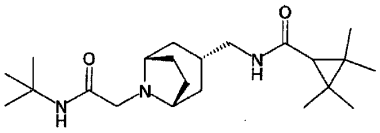
【０１５８】

【表２０】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
61		δ: 9.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (1H, br s), 6.48-6.33 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.06-1.85 (3H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.48-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	427 $(M+H)^+$
62		δ: 8.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 2.2, 2.1 Hz), 7.39 (1H, br s), 6.33-6.22 (1H, m), 3.35 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.19-3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03-1.85 (3H, m), 1.67-1.58 (4H, m), 1.46-1.35 (2H, m), 1.37 (9H, s).	393 $(M+H)^+$
63		δ: 8.75-8.71 (1H, m), 8.58-8.54 (1H, m), 7.95-7.90 (1H, m), 7.40 (1H, br s), 6.20-6.10 (1H, m), 3.35 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.43-2.38 (3H, m), 2.05-1.85 (3H, m), 1.70-1.53 (4H, m), 1.45-1.37 (2H, m), 1.37 (9H, s).	373 $(M+H)^+$

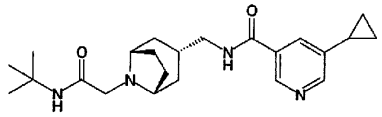
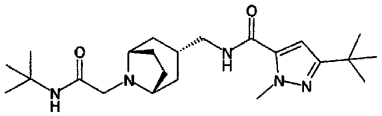
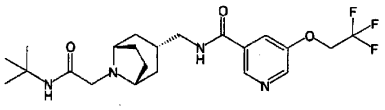
【０１５９】

【表２１】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
64		^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8.15-8.00 (1H, m), 7.20-7.06 (4H, m), 4.06-3.91 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.28-3.03 (7H, m), 2.30-2.08 (3H, m), 2.07-1.97 (2H, m), 1.96-1.85 (2H, m), 1.81-1.68 (2H, m), 1.36 (9H, s).	398 $(M+H)^+$
65		δ: 7.41 (1H, br s), 5.67-5.57 (1H, m), 3.16-3.07 (4H, m), 2.83 (2H, s), 2.09-2.00 (3H, m), 1.97-1.62 (15H, m), 1.61-1.48 (4H, m), 1.40-1.25 (2H, m), 1.37 (9H, s).	416 $(M+H)^+$
66		δ: 7.40 (1H, br s), 5.44-5.30 (1H, m), 3.18-3.06 (4H, m), 2.84 (2H, s), 2.04 (2H, s), 1.98-1.72 (3H, m), 1.66-1.53 (4H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.04 (9H, s).	352 $(M+H)^+$
67		δ: 7.43 (1H, br s), 5.49-5.35 (1H, m), 3.15-3.06 (4H, m), 2.84 (2H, s), 1.98-1.69 (3H, m), 1.64-1.49 (4H, m), 1.43-1.28 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.25 (6H, s), 1.15 (6H, s), 0.82 (1H, s).	378 $(M+H)^+$

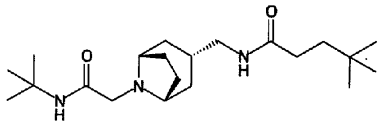
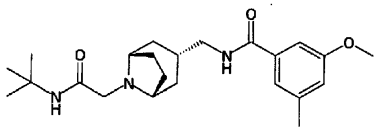
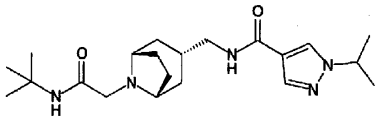
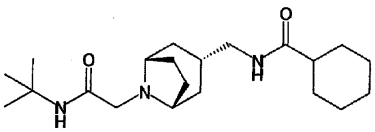
【０１６０】

【表２２】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
68		δ: 8.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 2.2, 2.2 Hz), 7.40 (1H, br s), 6.25-6.14 (1H, m), 3.34 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03-1.87 (4H, m), 1.68-1.55 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.12-1.03 (2H, m), 0.84-0.76 (2H, m).	399 $(M+H)^+$
69		δ: 7.41 (1H, br s), 6.28 (1H, s), 6.06-5.91 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.26 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.19-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 1.99-1.84 (3H, m), 1.69-1.54 (4H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.30 (9H, s).	418 $(M+H)^+$
70		δ: 8.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 2.8, 1.6 Hz), 7.39 (1H, br s), 6.32-6.22 (1H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.9 Hz), 3.36 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.02-1.89 (3H, m), 1.68-1.55 (4H, m), 1.47-1.35 (2H, m), 1.37 (9H, s).	457 $(M+H)^+$

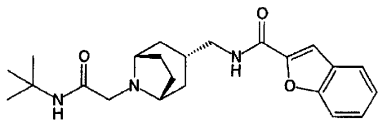
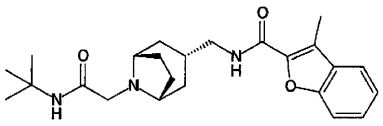
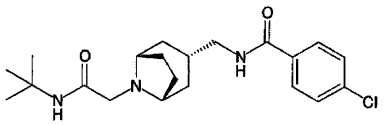
【０１６１】

【表２３】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
71		δ: 7.41 (1H, br s), 5.57-5.35 (1H, m), 3.16-3.08 (4H, m), 2.84 (2H, s), 2.19-2.10 (2H, m), 2.00-1.69 (3H, m), 1.62-1.48 (6H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s), 0.90 (9H, s).	366 $(M+H)^+$
72		δ: 7.43 (1H, br s), 7.15-7.10 (1H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 6.22-6.11 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.31 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.02-1.84 (3H, m), 1.75-1.58 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 $(M+H)^+$
73		δ: 7.91 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.43 (1H, br s), 5.98-5.88 (1H, m), 4.58-4.43 (1H, m), 3.27 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.10 (2H, m), 2.84 (2H, s), 1.99-1.82 (3H, m), 1.68-1.52 (4H, m), 1.51 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.45-1.34 (2H, m), 1.36 (9H, s).	390 $(M+H)^+$
74		δ: 7.40 (1H, br s), 5.57-5.48 (1H, m), 3.15-3.06 (4H, m), 2.82 (2H, s), 2.14-1.94 (1H, m), 1.94-1.07 (19H, m), 1.35 (9H, s).	364 $(M+H)^+$

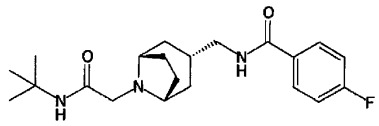
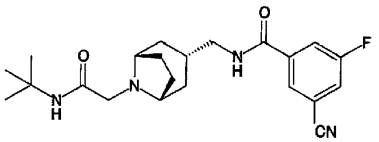
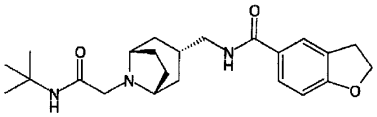
【０１６２】

【表２４】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
75		δ: 7.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.54-7.37 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.73-6.63 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21-3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.08-1.87 (3H, m), 1.76-1.54 (4H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.36 (9H, s).	398 $(M+H)^+$
76		δ: 7.64-7.59 (1H, m), 7.50-7.38 (3H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 6.74-6.63 (1H, m), 3.34 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.03-1.85 (3H, m), 1.73-1.55 (4H, m), 1.50-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	412 $(M+H)^+$
77		δ: 7.73-7.65 (2H, m), 7.45-7.36 (3H, m), 6.19-6.09 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.09 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03-1.83 (3H, m), 1.70-1.51 (4H, m), 1.46-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	392 $(M+H)^+$

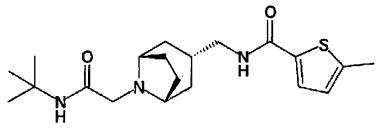
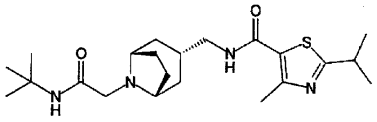
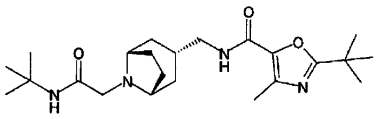
【０１６３】

【表２５】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
78		δ: 7.81–7.69 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.18–7.04 (2H, m), 6.17–6.04 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19–3.09 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.01–1.84 (3H, m), 1.70–1.51 (4H, m), 1.47–1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	376 $(M+H)^+$
79		δ: 7.83–7.78 (1H, m), 7.78–7.70 (1H, m), 7.54–7.45 (1H, m), 7.37 (1H, br s), 6.33–6.04 (1H, m), 3.34 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21–3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.03–1.86 (3H, m), 1.71–1.51 (4H, m), 1.47–1.39 (2H, m), 1.37 (9H, s).	401 $(M+H)^+$
80		δ: 7.69–7.64 (1H, m), 7.54–7.48 (1H, m), 7.42 (1H, br s), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.09–5.95 (1H, m), 4.64 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.31 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.24 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.19–3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.01–1.84 (3H, m), 1.69–1.50 (4H, m), 1.45–1.38 (2H, m), 1.36 (9H, s).	400 $(M+H)^+$

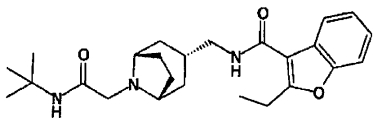
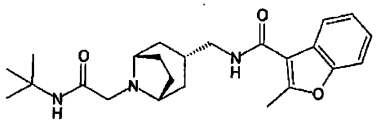
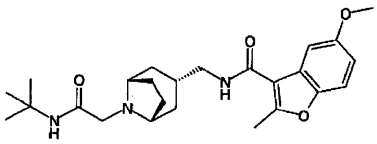
【０１６４】

【表２６】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
81		δ: 7.42 (1H, br s), 7.32-7.27 (1H, m), 6.75-6.71 (1H, m), 5.90-5.81 (1H, m), 3.28 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.17-3.09 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.52-2.49 (3H, m), 1.97-1.83 (3H, m), 1.67-1.51 (4H, m), 1.44-1.37 (2H, m), 1.36 (9H, s).	378 $(M+H)^+$
82		δ: 7.39 (1H, br s), 5.77-5.64 (1H, m), 3.32-3.20 (3H, m), 3.19-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.00-1.84 (3H, m), 1.67-1.51 (4H, m), 1.44-1.32 (2H, m), 1.38 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.36 (9H, s).	421 $(M+H)^+$
83		δ: 7.42 (1H, br s), 6.18-6.07 (1H, m), 3.27 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.01-1.82 (3H, m), 1.68-1.54 (4H, m), 1.45-1.32 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.36 (9H, s).	419 $(M+H)^+$

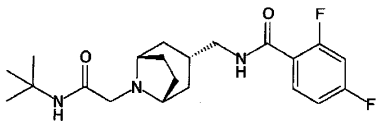
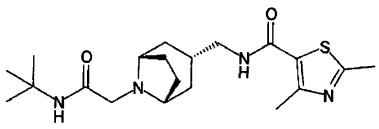
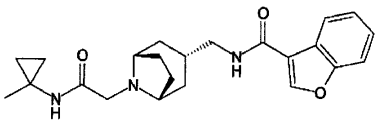
【０１６５】

【表２７】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
84		δ: 7.62–7.54 (1H, m), 7.52–7.45 (1H, m), 7.41 (1H, br s), 7.33–7.27 (2H, m), 5.99–5.89 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.20–3.12 (2H, m), 3.15 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, s), 2.02–1.87 (3H, m), 1.74–1.42 (6H, m), 1.39–1.34 (3H, m), 1.36 (9H, s).	426 $(M+H)^+$
85		δ: 7.64–7.53 (1H, m), 7.51–7.35 (2H, m), 7.35–7.28 (2H, m), 5.98–5.92 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21–3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.06–1.85 (3H, m), 1.75–1.43 (6H, m), 1.36 (9H, s).	412 $(M+H)^+$
86		δ: 7.40 (1H, br s), 7.35 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 5.95–5.78 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.22–3.11 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.08–1.85 (3H, m), 1.74–1.51 (4H, m), 1.50–1.38 (2H, m), 1.35 (9H, s).	442 $(M+H)^+$

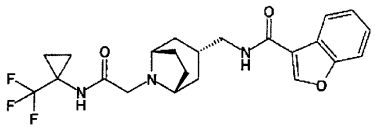
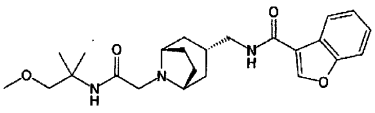
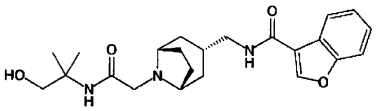
【０１６６】

【表２８】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
87		δ: 8.19–8.06 (1H, m), 7.42 (1H, br s), 7.05–6.96 (1H, m), 6.91–6.81 (1H, m), 6.73–6.60 (1H, m), 3.39–3.32 (2H, m), 3.19–3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.04–1.85 (3H, m), 1.70–1.52 (4H, m), 1.48–1.38 (2H, m), 1.36 (9H, s).	394 $(M+H)^+$
88		δ: 7.40 (1H, br s), 5.79–5.59 (1H, m), 3.31–3.22 (2H, m), 3.19–3.09 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.67 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.00–1.80 (3H, m), 1.67–1.52 (4H, m), 1.44–1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	393 $(M+H)^+$
89		δ: 8.12 (1H, s), 7.91–7.84 (1H, m), 7.67 (1H, br s), 7.60–7.52 (1H, m), 7.42–7.33 (2H, m), 6.09–5.91 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20–3.05 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.07–1.82 (3H, m), 1.73–1.52 (4H, m), 1.52–1.40 (2H, m), 1.40 (3H, s), 0.81–0.62 (4H, m).	396 $(M+H)^+$

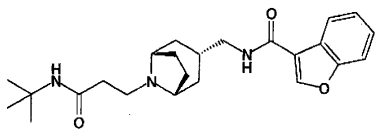
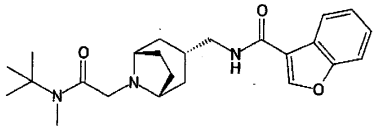
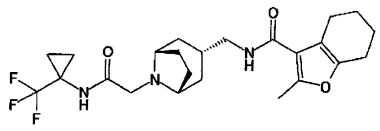
【０１６７】

【表２９】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
90		δ: 8.11 (1H, s), 8.04 (1H, br s), 7.91-7.84 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.43-7.34 (2H, m), 6.08-5.94 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.22-3.11 (2H, m), 2.97 (2H, s), 2.11-1.84 (3H, m), 1.75-1.53 (4H, m), 1.53-1.39 (2H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.19-1.10 (2H, m).	450 $(M+H)^+$
91		δ: 8.11 (1H, s), 7.92-7.83 (1H, m), 7.72 (1H, br s), 7.61-7.50 (1H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 6.05-5.94 (1H, m), 3.42-3.31 (7H, m), 3.22-3.12 (2H, m), 2.87 (2H, s), 2.07-1.86 (3H, m), 1.72-1.54 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.36 (6H, s).	428 $(M+H)^+$
92		δ: 8.11 (1H, s), 7.90-7.82 (1H, m), 7.72 (1H, br s), 7.59-7.53 (1H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 6.07-5.88 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 3.64-3.56 (2H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21-3.11 (2H, m), 2.92 (2H, s), 2.08-1.87 (3H, m), 1.74-1.59 (4H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.29 (6H, s).	414 $(M+H)^+$

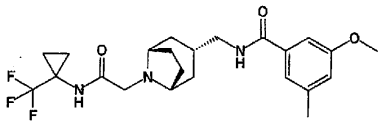
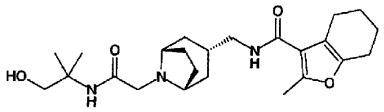
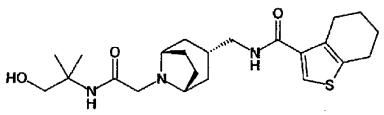
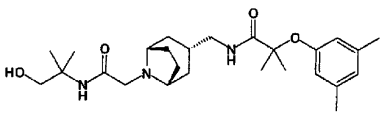
【０１６８】

【表３０】

実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
93		δ: 8.65 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.91-7.83 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 6.13-5.94 (1H, m), 3.40-3.28 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.12-1.89 (3H, m), 1.74-1.54 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.32 (9H, s).	412 $(M+H)^+$
94		δ: 8.12 (1H, s), 7.90-7.85 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 6.08-5.95 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.32-3.25 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.01 (3H, s), 2.06-1.91 (3H, m), 1.65-1.52 (6H, m), 1.41 (9H, s).	412 $(M+H)^+$
95		δ: 8.03 (1H, br s), 5.67-5.51 (1H, m), 3.27 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18-3.08 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.60-2.47 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.99-1.73 (7H, m), 1.67-1.51 (4H, m), 1.46-1.30 (4H, m), 1.19-1.08 (2H, m).	468 $(M+H)^+$

【０１６９】

【表３１】

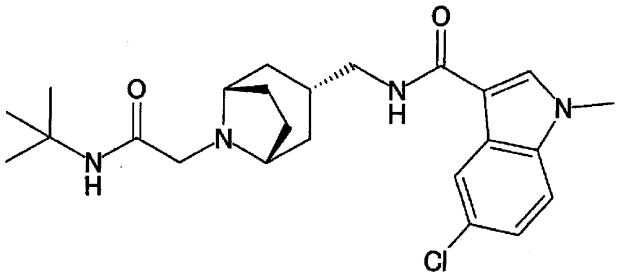
実施例	構造式	^{1}H-NMR	ESI+APCI MS
96		δ: 8.04 (1H, br s), 7.16-7.06 (2H, m), 6.89-6.83 (1H, m), 6.21-6.05 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.33 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.20-3.08 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.08-1.80 (3H, m), 1.72-1.51 (4H, m), 1.51-1.29 (4H, m), 1.20-1.08 (2H, m).	454 $(M+H)^+$
97		δ: 7.39 (1H, br s), 5.73-5.60 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.53-3.34 (2H, m), 3.34-3.04 (4H, m), 2.57-2.46 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.14-1.36 (13H, m), 1.30 (6H, s).	432 $(M+H)^+$
98		δ: 7.61 (1H, br s), 7.41 (1H, s), 5.96-5.85 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.32-3.18 (4H, m), 3.06-2.95 (2H, m), 2.86-2.70 (4H, m), 2.06-1.53 (11H, m), 1.50-1.36 (2H, m), 1.30 (6H, s).	434 $(M+H)^+$
99		δ: 7.69 (1H, br s), 6.82-6.73 (1H, m), 6.73-6.69 (1H, m), 6.55-6.50 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.17 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.16-3.09 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.27 (6H, s), 1.98-1.76 (3H, m), 1.67-1.46 (4H, m), 1.50 (6H, s), 1.40-1.31 (2H, m), 1.29 (6H, s).	460 $(M+H)^+$

【０１７０】

実施例１００

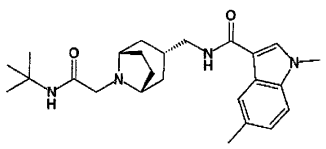
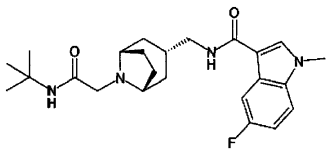
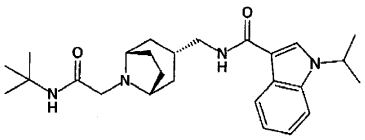
Ｎ－［（エキソ）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド

【０１７１】
【化１２】



【０１７２】
実施例３５の化合物（５０ｍｇ）をアセトニトリル（１ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（９５ｍｇ）、ヨウ化メチル（１３μＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、５～４０％　酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、表題化合物（４０ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９４－７．９２（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），７．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３７－７．２０（２Ｈ，ｍ），５．９１－５．７６（１Ｈ，ｍ），３．８２（３Ｈ，ｓ），３．３６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．４，６．４Ｈｚ），３．１８－３．１２（２Ｈ，ｍ），２．８５（２Ｈ，ｓ），２．０５－１．８２（３Ｈ，ｍ），１．７１－１．３５（６Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０１７３】
対応する原料を用いて、実施例１００と同様の方法により製造した実施例化合物１０１～１０３を表３２に示す。
【０１７４】

【表３２】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
101		δ: 7.69–7.65 (1H, m), 7.62–7.58 (1H, m), 7.45 (1H, br s), 7.28–7.22 (1H, m), 7.16–7.09 (1H, m), 6.01–5.85 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.37 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19–3.10 (2H, m), 2.89–2.82 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.05–1.81 (3H, m), 1.74–1.54 (4H, m), 1.50–1.37 (2H, m), 1.35 (9H, s).	425 $(M+H)^+$
102		δ: 7.71–7.57 (2H, m), 7.47 (1H, br s), 7.31–7.25 (1H, m), 7.09–7.00 (1H, m), 5.97–5.72 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.37 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.24–2.82 (4H, m), 2.07–1.79 (3H, m), 1.74–1.26 (6H, m), 1.36 (9H, s).	429 $(M+H)^+$
103		δ: 7.95–7.77 (2H, m), 7.53–7.17 (4H, m), 6.12–5.89 (1H, m), 4.82–4.52 (1H, m), 3.44–3.29 (2H, m), 3.21–3.04 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.07–1.25 (9H, m), 1.56 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (9H, s).	439 $(M+H)^+$

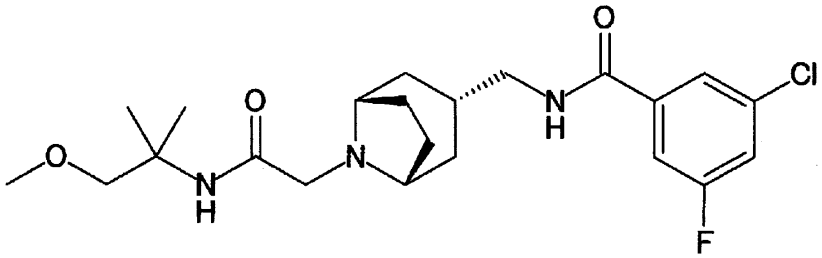
【０１７５】

実施例１０４

３－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－｛（エキソ）－８－［（２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル）カルバモイル］メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝メチルベンズアミド

【０１７６】

【化１３】



【０１７７】

参考例１１の化合物（１００ｍｇ）をジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、２－クロロ－Ｎ－（２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル）アセトアミド（６１ｍｇ）、ＤＢＵ（１２６μＬ）を加え、４０℃加温下で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（８３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．７０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５２－７．４７（１Ｈ，ｍ），７．４１－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．２９－７．１９（１Ｈ，ｍ），６．１４－６．０２（１Ｈ，ｍ），３．４０－３．３５（２Ｈ，ｍ），３．３８（３Ｈ，ｓ），３．３１（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．３，６．３Ｈｚ），３．２１－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．８７（２Ｈ，ｓ），２．０１－１．８４（３Ｈ，ｍ），１．６８－１．５０（４Ｈ，ｍ），１．５０－１．３９（２Ｈ，ｍ），１．３６（６Ｈ，ｓ）．

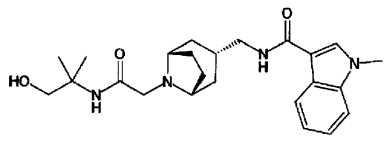
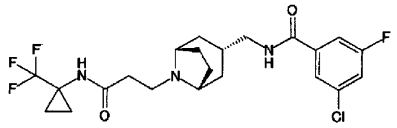
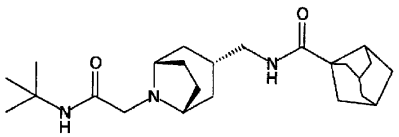
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１７８】

対応する原料を用いて、実施例１０４と同様の方法により製造した実施例化合物１０５～１１９を表３３～表３８に示す。

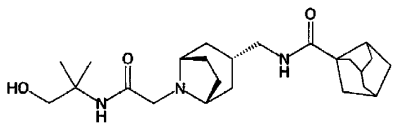
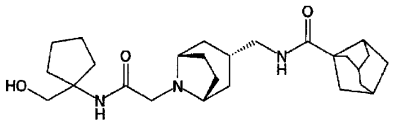
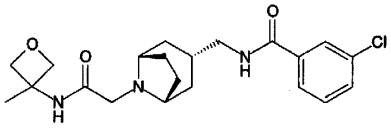
【０１７９】

【表３３】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
105		δ: 7.89–7.84 (1H, m), 7.75 (1H, br s), 7.68 (1H, s), 7.41–7.26 (3H, m), 6.02–5.89 (1H, m), 5.35–5.21 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.61–3.56 (2H, m), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20–3.10 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.05–1.82 (3H, m), 1.75–1.38 (6H, m), 1.27 (6H, s).	427 $(M+H)^+$
106		δ: 9.97 (1H, br s), 7.54–7.50 (1H, m), 7.42–7.35 (1H, m), 7.26–7.20 (1H, m), 6.33–6.15 (1H, m), 3.38–3.24 (4H, m), 2.57 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.29 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.11–1.84 (3H, m), 1.74–1.55 (4H, m), 1.45–1.31 (2H, m), 1.28–1.18 (2H, m), 1.11–1.02 (2H, m).	476 $(M+H)^+$
107		δ: 7.42 (1H, br s), 5.63–5.51 (1H, m), 3.21–3.09 (4H, m), 2.83 (2H, s), 2.69–2.60 (1H, m), 2.38–2.27 (2H, m), 2.05–1.71 (9H, m), 1.70–1.49 (8H, m), 1.41–1.27 (2H, m), 1.37 (9H, s).	402 $(M+H)^+$

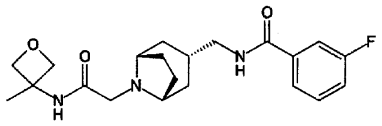
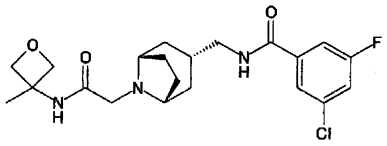
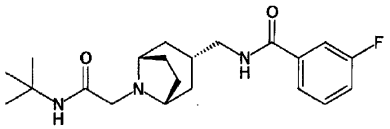
【０１８０】

【表３４】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
108		^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 7.77-7.56 (1H, m), 6.61-6.59 (1H, m), 4.03-3.94 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.15 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 2.64-2.56 (1H, m), 2.34-1.55 (21H, m), 1.29 (6H, s).	418 $(M+H)^+$
109		δ: 7.83 (1H, br s), 5.61-5.50 (1H, m), 5.28 (1H, br s), 3.67 (2H, s), 3.19-3.09 (4H, m), 2.91 (2H, s), 2.70-2.59 (1H, m), 2.39-2.25 (2H, m), 2.03-1.46 (25H, m), 1.40-1.25 (2H, m).	444 $(M+H)^+$
110		δ: 7.79 (1H, br s), 7.75-7.72 (1H, m), 7.66-7.60 (1H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 6.31-6.10 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.23-3.14 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.05-1.82 (3H, m), 1.77-1.54 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.50-1.35 (2H, m).	406 $(M+H)^+$

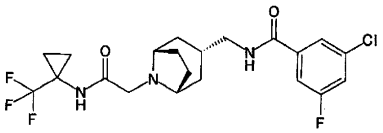
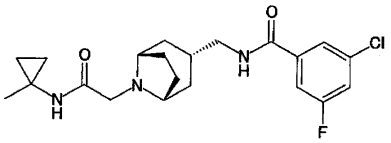
【０１８１】

【表３５】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
111		δ: 7.79 (1H, br s), 7.54–7.36 (3H, m), 7.25–7.15 (1H, m), 6.26–6.16 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.23–3.12 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.06–1.82 (3H, m), 1.76–1.55 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.51–1.36 (2H, m).	390 $(M+H)^+$
112		δ: 7.77 (1H, br s), 7.52–7.48 (1H, m), 7.40–7.35 (1H, m), 7.26–7.20 (1H, m), 6.22–6.07 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.22–3.14 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.01–1.84 (3H, m), 1.72–1.52 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.51–1.34 (2H, m).	424 $(M+H)^+$
113		δ: 7.55–7.35 (4H, m), 7.24–7.15 (1H, m), 6.22–6.10 (1H, m), 3.33 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.18–3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.03–1.85 (3H, m), 1.70–1.53 (4H, m), 1.48–1.38 (2H, m), 1.36 (9H, s).	376 $(M+H)^+$

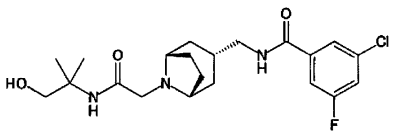
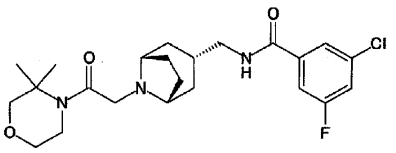
【０１８２】

【表３６】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
114		δ : 8.02 (1H, br s), 7.53–7.47 (1H, m), 7.41–7.33 (1H, m), 7.29–7.19 (1H, m), 6.17–6.05 (1H, m), 3.33 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.21–3.09 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.02–1.85 (3H, m), 1.70–1.49 (4H, m), 1.49–1.29 (4H, m), 1.20–1.07 (2H, m).	462 $(M+H)^+$
115		δ : 7.66 (1H, br s), 7.57–7.47 (1H, m), 7.43–7.34 (1H, m), 7.29–7.16 (1H, m), 6.30–6.13 (1H, m), 3.32 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19–3.05 (2H, m), 2.89 (2H, s), 2.07–1.81 (3H, m), 1.76–1.50 (4H, m), 1.50–1.32 (2H, m), 1.39 (3H, s), 0.85–0.60 (4H, m).	408 $(M+H)^+$

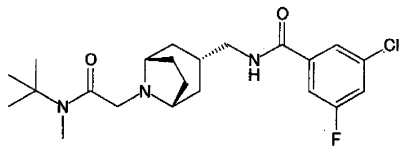
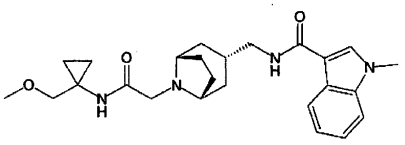
【０１８３】

【表３７】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
116		δ: 7.70 (1H, br s), 7.52-7.48 (1H, m), 7.40-7.34 (1H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 6.17-6.03 (1H, m), 5.26-5.07 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.33 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.21-3.09 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.04-1.83 (3H, m), 1.71-1.47 (4H, m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.30 (6H, s).	426 $(M+H)^+$
117		δ: 7.53-7.48 (1H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.22-6.06 (1H, m), 3.80-3.72 (2H, m), 3.71-3.64 (2H, m), 3.37 (2H, s), 3.30 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.26-3.19 (2H, m), 3.12 (2H, s), 2.05-1.86 (3H, m), 1.72-1.36 (6H, m), 1.42 (6H, s).	452 $(M+H)^+$

【０１８４】

【表３８】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
118		δ: 7.67-7.60 (1H, m), 7.55-7.47 (1H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 6.88-6.66 (1H, m), 3.65-3.48 (2H, m), 3.43-3.30 (4H, m), 2.98 (3H, s), 2.24-1.97 (3H, m), 1.97-1.75 (2H, m), 1.75-1.56 (4H, m), 1.41 (9H, s).	424 $(M+H)^+$
119		δ: 7.92-7.81 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.43-7.24 (3H, m), 6.01-5.93 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.42-3.32 (5H, m), 3.16-3.09 (2H, m), 2.93 (2H, s), 2.06-1.84 (3H, m), 1.71-1.54 (4H, m), 1.52-1.38 (2H, m), 0.90-0.78 (4H, m).	439 $(M+H)^+$

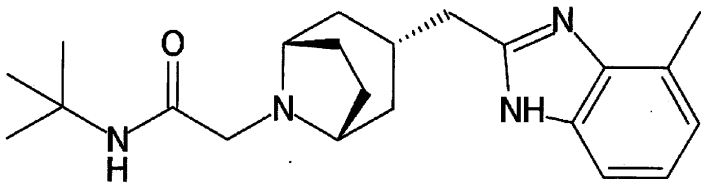
【０１８５】

実施例１２０

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－（４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド

【０１８６】

【化１４】



【０１８７】

参考例５の化合物（１５０ｍｇ）をアセトニトリル（２ｍＬ）に溶解し、２，３－ジアミノトルエン（６０ｍｇ）、ＰｙＢＯＰ（２６９ｍｇ）を加えた後、トリエチルアミン（２６２μＬ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％メタノール／クロロホルム）にて精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物を酢酸（２ｍＬ）に溶解し、８０℃加温下で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した。水層に１０％水酸化ナトリウム水溶液を加えてｐＨ１０～１１に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（１１８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：９．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６５－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．１７－７．０８（１Ｈ，ｍ），７．０６－６．９８（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．０６（２Ｈ，ｍ），２．８５（２Ｈ，ｓ），２．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．７０－２．４８（３Ｈ，ｍ），２．３１－２．１０（１Ｈ，ｍ），１．９２－１．８２（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．５２（４Ｈ，ｍ），１．５２－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．

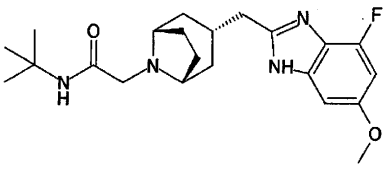
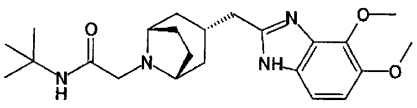
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１８８】

対応する原料を用いて、実施例１２０と同様の方法により製造した実施例化合物１２１及び１２２を表３９に示す。

【０１８９】

【表３９】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
121		δ: 9.03-8.79 (1H, m), 7.43 (1H, br s), 7.03-6.56 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.18-3.05 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.30-2.07 (1H, m), 1.97-1.84 (2H, m), 1.69-1.40 (6H, m), 1.36 (9H, s).	403 $(M+H)^+$
122		δ: 9.12-8.85 (1H, m), 7.54-6.85 (3H, m), 4.30-3.82 (6H, m), 3.17-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.33-2.10 (1H, m), 1.96-1.23 (8H, m), 1.36 (9H, s).	415 $(M+H)^+$

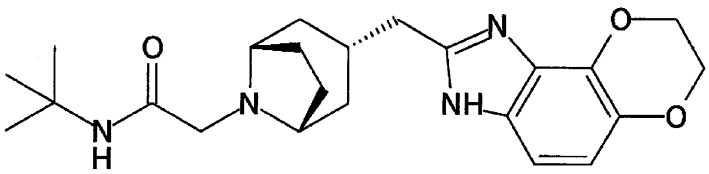
【０１９０】

実施例１２３

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エキソ）－３－（５，６－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｅ］ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド

【０１９１】

【化１５】



【０１９２】

参考例１３の化合物（２３０ｍｇ）をジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、２－クロロ－Ｎ－（２－メトキシ－１，１－ジメチルエチル）アセトアミド（９７ｍｇ）、ＤＢＵ（２９６μＬ）を加え、４０℃加温下で４時間撹拌した後、５０℃加温下で更に４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２～２０％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（２０３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：９．１５－８．９２（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２１－６．７４（２Ｈ，ｍ），４．４５－４．２７（４Ｈ，ｍ），３．１３－３．０４（２Ｈ，ｍ），２．８５（２Ｈ，ｓ），２．７２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．３１－２．０７（１Ｈ，ｍ），１．９４－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．６７－１．３８（６Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．

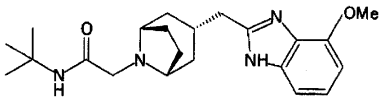
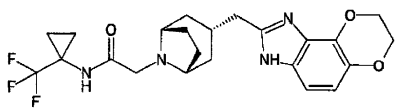
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０１９３】

対応する原料を用いて、実施例１２３と同様の方法により製造した実施例化合物１２４及び１２５を表４０に示す。

【０１９４】

【表４０】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
124		δ: 9.57-9.19 (1H, m), 7.53-6.95 (3H, m), 6.73-6.62 (1H, m), 4.04-3.90 (3H, m), 3.14-3.03 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.28-2.12 (1H, m), 1.96-1.77 (2H, m), 1.74-1.22 (6H, m), 1.36 (9H, s).	385 $(M+H)^+$
125		δ: 8.88 (1H, br s), 8.05 (1H, br s), 7.24-6.70 (2H, m), 4.50-4.25 (4H, m), 3.16-3.02 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.38-2.10 (1H, m), 1.97-1.77 (2H, m), 1.74-1.52 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.38-1.30 (2H, m), 1.20-1.09 (2H, m).	465 $(M+H)^+$

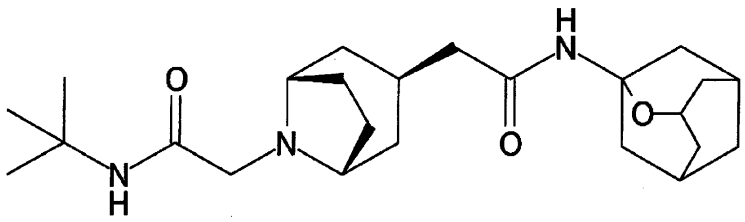
【０１９５】

実施例１２６

２－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－Ｎ－（２－オキサアダマンタン－１－イル）アセトアミド

【０１９６】

【化１６】



【０１９７】

参考例１６の化合物（４．０８ｇ）をアセトニトリル（５１ｍＬ）に懸濁し、１－オキ

サアダマンタンアミン（２．３１ｇ）、ＰｙＢＯＰ（７．３３ｇ）を加えた後、氷冷下、トリエチルアミン（８．９３ｍＬ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にアセトニトリルを加え、室温で撹拌した後、沈殿物を濾取し、アセトニトリルで洗浄し、表題化合物（４．５４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），５．６２－５．４５（１Ｈ，ｍ），４．３０－４．１３（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．０２（２Ｈ，ｍ），２．８２（２Ｈ，ｓ），２．４２－２．０５（９Ｈ，ｍ），２．０６－１．５２（１２Ｈ，ｍ），１．４３－１．３０（２Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

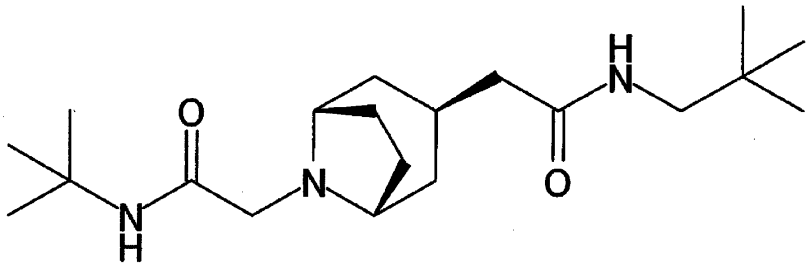
【０１９８】

実施例１２７

２－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－Ｎ－（２，２－ジメチルプロピル）アセトアミド

【０１９９】

【化１７】



【０２００】

参考例１６の化合物（１００ｍｇ）とネオペンチルアミン（５７ｍｇ）を用いて、実施例１２６と同様の方法により表題化合物（２３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），５．４６－５．３４（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．０４（４Ｈ，ｍ），２．８２（２Ｈ，ｓ），２．３９－２．２７（３Ｈ，ｍ），２．２３－２．０６（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．８８（２Ｈ，ｍ），１．６９－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．４２－１．３２（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

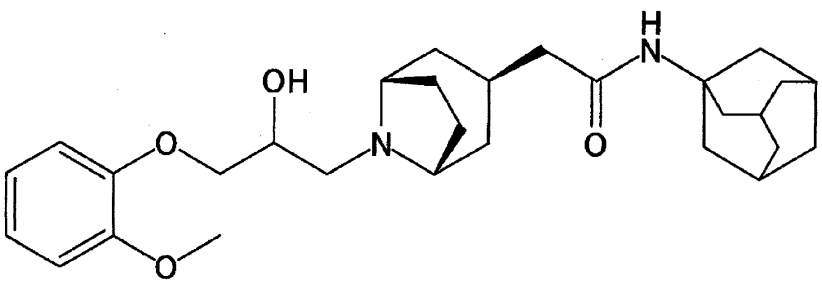
【０２０１】

実施例１２８

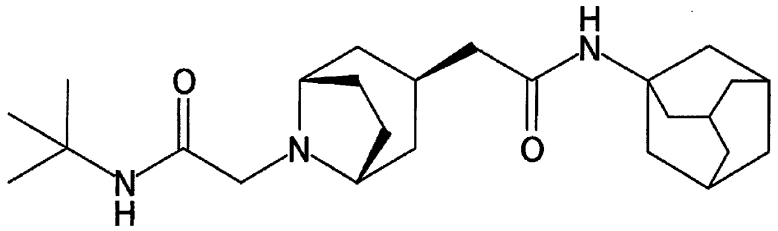
Ｎ－（アダマンタン－１－イル）－２－｛（エンド）－８－［２－ヒドロキシ－３－（２－メトキシフェノキシ）プロピル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル｝アセトアミド

【０２０２】

【化１８】

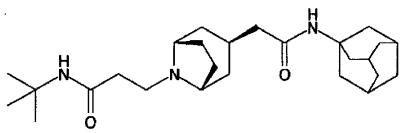
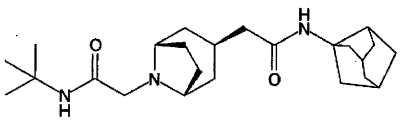


【０２０３】
参考例２０の化合物（１５０ｍｇ）をアセトニトリルと水の１：１混液（２ｍＬ）に溶解し、１，２－エポキシ－３－（２－メトキシフェノキシ）プロパン（６５ｍｇ）、炭酸カリウム（１２４ｍｇ）を加え、７０℃加温下で４時間撹拌した後、マイクロウェーブ反応装置で１４０℃にて１０分間加熱した。反応溶媒を減圧留去し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、２～５％メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（５０ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．０２－６．８３（４Ｈ，ｍ），５．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），４．１２－３．９３（４Ｈ，ｍ），３．８５（３Ｈ，ｓ），３．２５－３．１２（２Ｈ，ｍ），２．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．９Ｈｚ），２．４７－１．４９（２５Ｈ，ｍ），１．３９－１．２４（２Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０２０４】
実施例１２９
Ｎ－（アダマンタン－１－イル）－２－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］アセトアミド
【０２０５】
【化１９】



【０２０６】
参考例２１の化合物（１００ｍｇ）をジオキサン（３ｍＬ）に懸濁し、２－クロロ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルアセトアミド（５３ｍｇ）、ＤＢＵ（２２０μＬ）を加え、室温で１４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３～８％メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（９０ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），５．０６（１Ｈ，ｂｒｓ），３．１２－３．０４（２Ｈ，ｍ），２．８１（２Ｈ，ｓ），２．３３－２．０３（７Ｈ，ｍ），２．０２－１．８９（７Ｈ，ｍ），１．７２－１．５６（１０Ｈ，ｍ），１．３７－１．２９（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０２０７】
対応する原料を用いて、実施例１２９と同様の方法により製造した実施例化合物１３０及び１３１を表４１に示す。
【０２０８】

【表４１】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
130		δ: 8.76 (1H, br s), 5.05 (1H, br s), 3.29-3.16 (2H, m), 2.55 (2H, dd, J = 5.8, 5.8 Hz), 2.35-2.18 (5H, m), 2.18-2.03 (5H, m), 2.02-1.93 (8H, m), 1.71-1.57 (8H, m), 1.43-1.35 (2H, m), 1.34 (9H, s).	430 $(M+H)^+$
131		δ: 7.47 (1H, br s), 5.55 (1H, br s), 3.17-3.01 (2H, m), 2.81 (2H, s), 2.43-2.37 (1H, m), 2.34-2.20 (5H, m), 2.18-1.92 (8H, m), 1.90-1.82 (2H, m), 1.69-1.51 (6H, m), 1.45-1.32 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 $(M+H)^+$

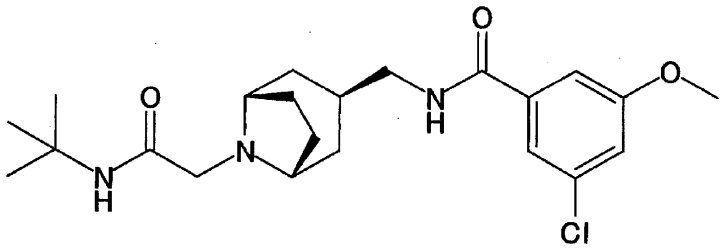
【０２０９】

実施例１３２

Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－３－クロロ－５－メトキシベンズアミド

【０２１０】

【化２０】



【０２１１】

参考例２３の化合物（７０ｍｇ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に懸濁し、３－クロロ－５－メトキシ安息香酸（４４ｍｇ）、ＨＡＴＵ（９０ｍｇ）を加えた後、トリエチルアミン（１０８μＬ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応溶液に１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した後、水層を２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液で塩基性に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し

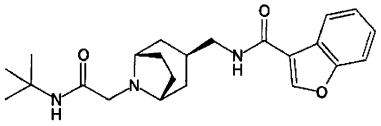
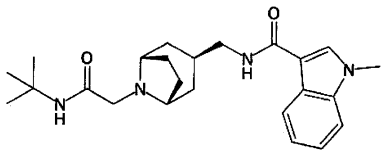
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、２５～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、表題化合物（５４ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０－７．２０（２Ｈ，ｍ），７．０５－６．９９（１Ｈ，ｍ），６．１２－６．００（１Ｈ，ｍ），３．８４（３Ｈ，ｓ），３．５９－３．４６（２Ｈ，ｍ），３．１５－３．０６（２Ｈ，ｍ），２．８６（２Ｈ，ｓ），２．１４－１．８７（５Ｈ，ｍ），１．８７－１．７３（２Ｈ，ｍ），１．５５－１．４３（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２１２】

対応する原料を用いて、実施例１３２と同様の方法により製造した実施例化合物１３３～１４３を表４２～表４５に示す。

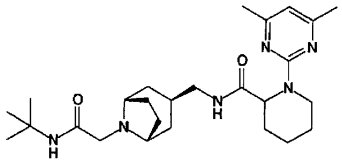
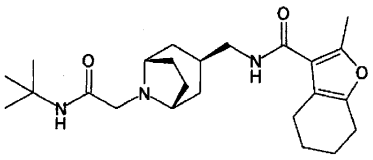
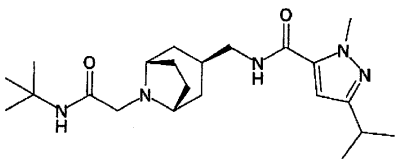
【０２１３】

【表４２】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
133		δ: 8.11 (1H, s), 7.90-7.85 (1H, m), 7.58-7.52 (1H, m), 7.44 (1H, br s), 7.42-7.32 (2H, m), 6.07-5.90 (1H, m), 3.58 (2H, dd, J = 7.8, 6.1 Hz), 3.18-3.04 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.14-1.90 (5H, m), 1.87-1.77 (2H, m), 1.59-1.49 (2H, m), 1.37 (9H, s).	398 $(M+H)^+$
134		δ: 7.91-7.84 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.47 (1H, br s), 7.41-7.22 (3H, m), 6.03-5.84 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.59 (2H, dd, J = 7.5, 6.2 Hz), 3.15-3.04 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.14-1.78 (7H, m), 1.63-1.49 (2H, m), 1.37 (9H, s).	411 $(M+H)^+$

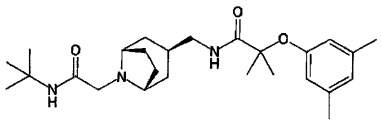
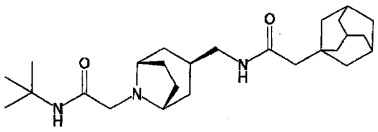
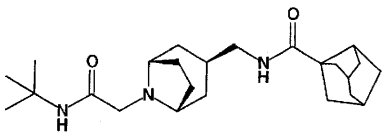
【０２１４】

【表４３】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
135		δ: 7.42 (1H, br s), 6.45-6.36 (1H, m), 6.33 (1H, s), 5.55-5.48 (1H, m), 4.90-4.77 (1H, m), 3.38-3.22 (2H, m), 3.12-2.98 (2H, m), 2.92-2.80 (1H, m), 2.82 (2H, s), 2.46-2.32 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.02-1.19 (14H, m), 1.35 (9H, s).	471 $(M+H)^+$
136		δ: 7.44 (1H, br s), 5.63-5.47 (1H, m), 3.46 (2H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 3.15-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.57-2.48 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.10-1.72 (11H, m), 1.63-1.30 (2H, m), 1.37 (9H, s).	416 $(M+H)^+$
137		δ: 7.41 (1H, br s), 6.27 (1H, s), 6.00-5.90 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.47 (2H, dd, J = 8.0, 6.3 Hz), 3.17-3.05 (2H, m), 3.04-2.89 (1H, m), 2.86 (2H, s), 2.11-1.72 (7H, m), 1.60-1.40 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz).	404 $(M+H)^+$

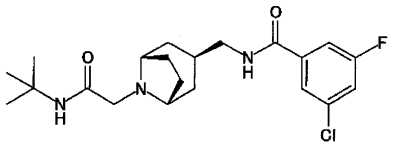
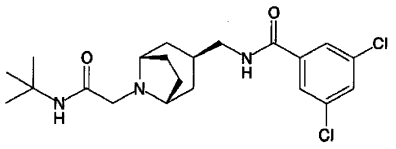
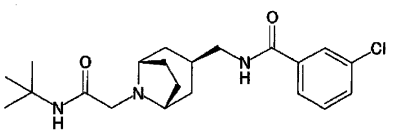
【０２１５】

【表４４】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
138		δ: 7.43 (1H, br s), 6.80-6.71 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.52 (2H, s), 3.38 (2H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 3.12-3.02 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.27 (6H, s), 2.07-1.72 (7H, m), 1.51 (6H, s), 1.47-1.31 (2H, m), 1.36 (9H, s).	444 $(M+H)^+$
139		δ: 7.45 (1H, s), 5.62-5.32 (1H, m), 3.48-3.20 (2H, m), 3.20-2.96 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.16-1.50 (24H, m), 1.49-1.19 (2H, m), 1.36 (9H, s).	430 $(M+H)^+$
140		δ: 7.37 (1H, br s), 5.64-5.53 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 8.2, 6.2 Hz), 3.25-3.09 (2H, m), 2.95 (2H, br s), 2.70-2.57 (1H, m), 2.38-2.26 (2H, m), 2.12-1.71 (13H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.52-1.41 (2H, m), 1.36 (9H, s).	402 $(M+H)^+$

【０２１６】

【表４５】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
141		δ: 7.55-7.49 (1H, m), 7.45-7.34 (2H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 6.22-6.03 (1H, m), 3.53 (2H, dd, J = 6.9, 6.9 Hz), 3.16-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.14-1.91 (5H, m), 1.86-1.72 (2H, m), 1.53-1.41 (2H, m), 1.37 (9H, s).	410 $(M+H)^+$
142		δ: 7.62 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.41 (1H, br s), 6.13-6.00 (1H, m), 3.59-3.46 (2H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.12-1.90 (5H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.37 (9H, s).	426 $(M+H)^+$
143		δ: 7.76-7.72 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.51-7.33 (3H, m), 6.17-6.06 (1H, m), 3.59-3.50 (2H, m), 3.16-3.05 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.15-1.87 (5H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.54-1.43 (2H, m), 1.37 (9H, s).	392 $(M+H)^+$

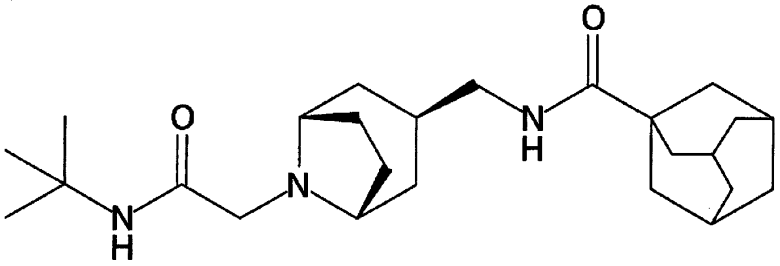
【０２１７】

実施例１４４

Ｎ－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチルアダマンタン－１－カルボキサミド

【０２１８】

【化２１】



【０２１９】

参考例２７の化合物（１２０ｍｇ）を用いて、実施例１２９と同様の方法により表題化合物（１０５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），５．７１－５．６０（１Ｈ，ｍ），３．３６－３．２８（２Ｈ，ｍ），３．１６－２．９９（２Ｈ，ｍ），２．８４（２Ｈ，ｓ），２．１３－１．８９（７Ｈ，ｍ），１．８８－１．６３（１５Ｈ，ｍ），１．４４－１．３４（２Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

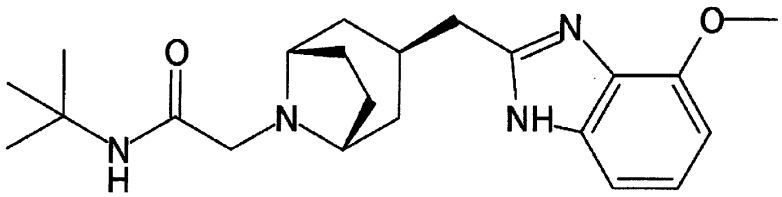
【０２２０】

実施例１４５

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エンド）－３－（４－メトキシ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド

【０２２１】

【化２２】



【０２２２】

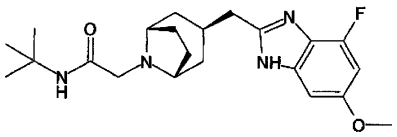
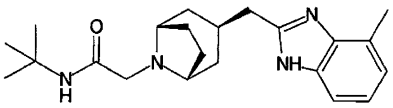
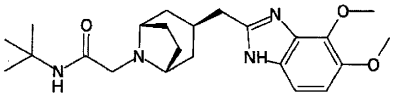
参考例１６の化合物（５００ｍｇ）をアセトニトリル（６ｍＬ）に懸濁し、１，２－ジアミノ－３－メトキシベンゼン二塩酸塩（３４８ｍｇ）を加えた後、氷冷下、ＰｙＢＯＰ（８９８ｍｇ）、トリエチルアミン（９２９μＬ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％　メタノール／酢酸エチル）にて精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物を酢酸（６ｍＬ）に溶解し、８０℃加温下で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した。水層に１０％水酸化ナトリウム水溶液を加えてｐＨ１０～１１に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（４２６ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．４３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３７－６．９５（２Ｈ，ｍ），６．７３－６．６４（１Ｈ，ｍ），４．０４－３．９２（３Ｈ，ｍ），３．１７－３．０６（２Ｈ，ｍ），３．０３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．８４（２Ｈ，ｓ），２．５４－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．２１－１．９３（４Ｈ，ｍ），１．８８－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．５１－１．４０（２Ｈ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ）．

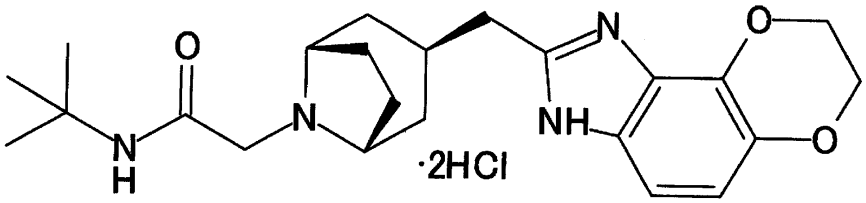
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２２３】
対応する原料を用いて、実施例１４５と同様の方法により製造した実施例化合物１４６～１４８を表４６に示す。
【０２２４】
【表４６】

実施例	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
146		δ: 9.24-8.96 (1H, m), 7.43 (1H, br s), 7.30-5.98 (2H, m), 3.86-3.60 (3H, m), 3.21-2.91 (4H, m), 2.85 (2H, s), 2.50-1.64 (5H, m), 1.60-1.18 (4H, m), 1.36 (9H, s).	403 $(M+H)^+$
147		δ: 7.45 (1H, br s), 7.30-6.94 (3H, m), 3.19-3.05 (2H, m), 3.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.85 (2H, s), 2.72-2.36 (4H, m), 2.18-1.92 (4H, m), 1.86-1.72 (2H, m), 1.54-1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	369 $(M+H)^+$
148		δ: 8.95-8.64 (1H, m), 7.51-6.81 (3H, m), 4.34-3.82 (6H, m), 3.18-3.05 (2H, m), 3.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.84 (2H, s), 2.48-1.20 (9H, m), 1.36 (9H, s).	-

【０２２５】
実施例１４９
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（エンド）－３－（５，６－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｅ］ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセトアミド二塩酸塩
【０２２６】

【化２３】



【０２２７】

参考例１６の化合物（１５０ｍｇ）をアセトニトリル（２ｍＬ）に懸濁し、２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシン－５，６－ジアミン二塩酸塩（１１８ｍｇ）、ＰｙＢＯＰ（２６９ｍｇ）を加えた後、トリエチルアミン（２７９μＬ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物を酢酸（２ｍＬ）に溶解し、８０℃加温下で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した後、水層を２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０～１１に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％メタノール／クロロホルム）にて精製し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物に２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素エタノール溶液（２ｍＬ）を加え、室温で１５分間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、室温で撹拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄を行い、表題化合物（７６ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．６６（１Ｈ，ｂｒｓ），８．４６－８．２６（１Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．５２－４．４２（２Ｈ，ｍ），４．４２－４．３２（２Ｈ，ｍ），３．９４－３．８２（２Ｈ，ｍ），３．７８－３．６９（２Ｈ，ｍ），３．４２－３．２８（２Ｈ，ｍ），２．６１－２．３９（３Ｈ，ｍ），２．３２－２．１４（４Ｈ，ｍ），１．７７－１．５２（２Ｈ，ｍ），１．３０（９Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

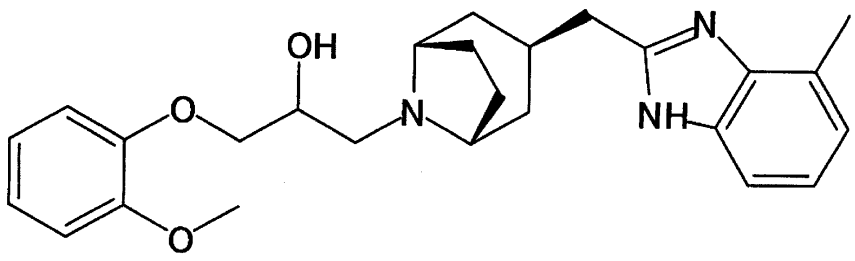
【０２２８】

実施例１５０

１－（２－メトキシフェノキシ）－３－［（エンド）－３－（４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］プロパン－２－オール

【０２２９】

【化２４】



【０２３０】

参考例２９の化合物（７０ｍｇ）をエタノール（２ｍＬ）に溶解し、１，２－エポキシ－３－（２－メトキシフェノキシ）プロパン（４９ｍｇ）を加え、室温で６９時間撹拌し

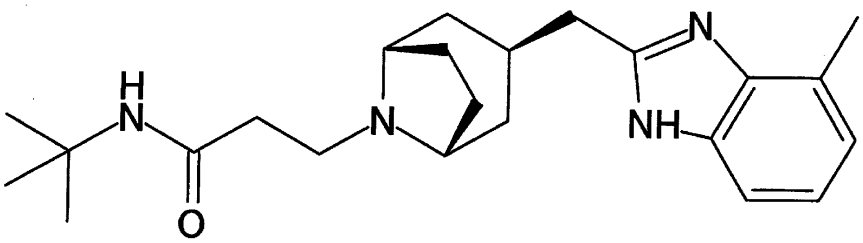
た。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、５０～１００％　酢酸エチル／ヘキサン、５～２０％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（１０８ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．１４－８．８３（１Ｈ，ｍ），７．６５－６．８０（７Ｈ，ｍ），４．１０－３．９２（３Ｈ，ｍ），３．８４（３Ｈ，ｓ），３．２８－３．１３（２Ｈ，ｍ），３．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），２．７５－２．２６（６Ｈ，ｍ），２．２４－１．９１（４Ｈ，ｍ），１．９０－１．６６（２Ｈ，ｍ），１．４９－１．３０（２Ｈ，ｍ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２３１】

実施例１５１
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［（エンド）－３－（４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］プロパンアミド

【０２３２】

【化２５】



【０２３３】

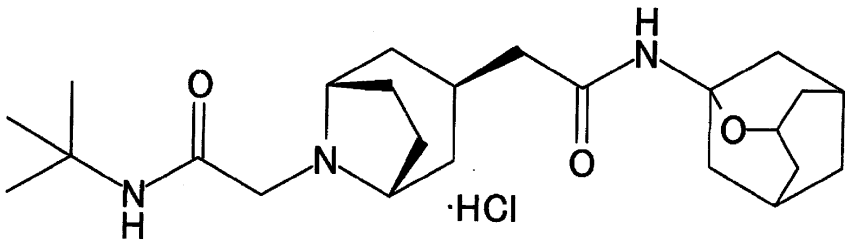
参考例２９の化合物（１８０ｍｇ）をアセトニトリル（４ｍＬ）に溶解し、３－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルプロパンアミド（１５４ｍｇ）、炭酸カリウム（１０７ｍｇ）を加えた後、水（２ｍＬ）を加え、８０℃加温下で２４時間撹拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨシリカゲル、５～２２％　メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（２７０ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．９６－９．２２（１Ｈ，ｍ），８．７９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６０－７．１９（１Ｈ，ｍ），７．１８－７．０６（１Ｈ，ｍ），７．０６－６．９９（１Ｈ，ｍ），３．３２－３．１７（２Ｈ，ｍ），３．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），２．７０－２．３４（４Ｈ，ｍ），２．５６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），２．２２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），２．１６－１．９３（４Ｈ，ｍ），１．９３－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．４１（２Ｈ，ｍ），１．３３（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２３４】

実施例１５２
２－［（エンド）－８－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－Ｎ－（２－オキサアダマンタン－１－イル）アセトアミド塩酸塩

【０２３５】

【化２６】



【０２３６】

実施例１２６の化合物（８１１ｍｇ）をエタノールとクロロホルムの１：１混液（８ｍＬ）に溶解し、２ｍｏｌ／Ｌ塩化水素エタノール溶液（３．９ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、アセトニトリルを加え、室温で撹拌した。沈殿物を濾取し、アセトニトリルで洗浄を行い、表題化合物（８０３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），４．２０－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．００－３．６３（４Ｈ，ｍ），２．５２－２．０９（１３Ｈ，ｍ），２．０６－１．５９（１０Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）．

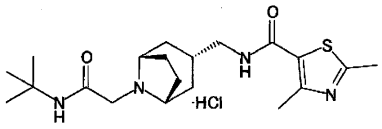
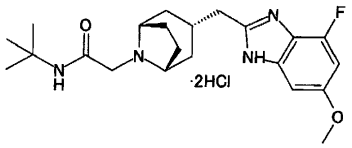
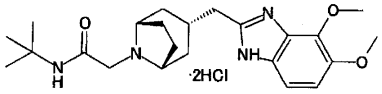
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２３７】

対応する原料を用いて、実施例１５２と同様の方法により製造した実施例化合物１５３～１５５を表４７に示す。

【０２３８】

【表４７】

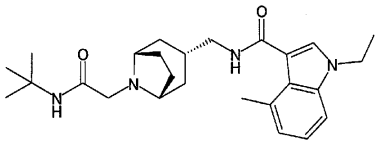
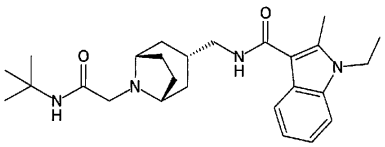
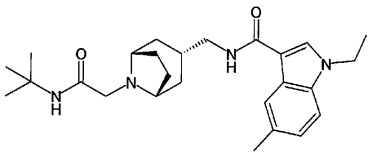
実施例	構造式	^{1}H-NMR (CD_3OD)	ESI+APCI MS
153		δ: 7.86–7.78 (1H, m), 4.04–3.94 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.39–3.21 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.36–2.17 (3H, m), 2.11–1.69 (6H, m), 1.36 (9H, s).	393 $(M+H)^+$
154		δ: 7.84 (1H, br s), 7.12–6.97 (2H, m), 4.06–4.00 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.14 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.66–2.49 (1H, m), 2.35–2.20 (2H, m), 2.14–2.03 (2H, m), 1.99–1.92 (4H, m), 1.36 (9H, s).	403 $(M+H)^+$
155		δ: 7.86 (1H, br s), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.08 (3H, s), 4.06–3.98 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.72–2.46 (3H, m), 2.47–2.22 (4H, m), 1.98–1.80 (2H, m), 1.36 (9H, s).	415 $(M+H)^+$

【０２３９】

対応する原料を用いて、実施例１１と同様の方法により製造した実施例化合物１５６～１６６を表４８～表５１に示す。

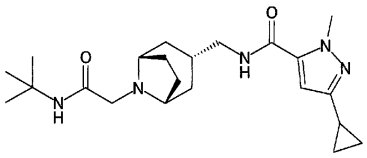
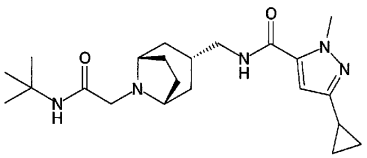
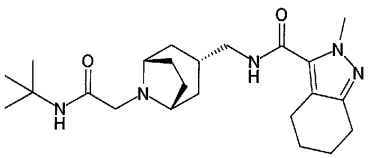
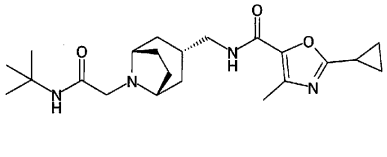
【０２４０】

【表４８】

実施例 No	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
156		δ: 7.42 (1H, br s), 7.40-7.36 (2H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 7.00-6.93 (1H, m), 5.91-5.80 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.32 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.19-3.08 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.04-1.81 (3H, m), 1.70-1.54 (4H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	439 $(M+H)^+$
157		δ: 7.69-7.63 (1H, m), 7.45 (1H, br s), 7.25-7.18 (3H, m), 6.02-5.94 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.13 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.75 (3H, s), 2.09-1.82 (3H, m), 1.75-1.54 (4H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.36 (9H, s).	439 $(M+H)^+$
158		δ: 7.68-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.45 (1H, br s), 7.30-7.24 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 5.98-5.89 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.37 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.06-1.81 (3H, m), 1.73-1.53 (4H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48-1.38 (2H, m), 1.35 (9H, s).	439 $(M+H)^+$

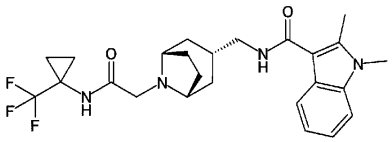
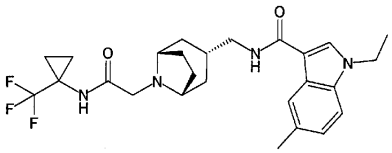
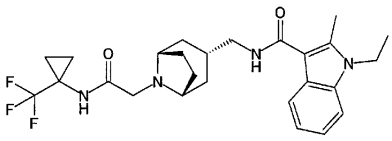
【０２４１】

【表４９】

実施例 No	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
159		δ: 7.39 (1H, br s), 6.11 (1H, s), 6.00-5.86 (1H, m), 4.08 (3H, s), 3.25 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.08 (2H, m), 2.85 (2H, s), 1.99-1.80 (4H, m), 1.69-1.51 (4H, m), 1.44-1.29 (2H, m), 1.37 (9H, s), 0.96-0.86 (2H, m), 0.74-0.65 (2H, m).	402 $(M+H)^+$
160		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.38 (1H, br s), 6.73 (1H, s), 6.16-6.04 (1H, m), 4.22 (3H, s), 3.29 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.22-3.08 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.07-1.77 (3H, m), 1.71-1.50 (4H, m), 1.50-1.29 (2H, m), 1.37 (9H, s).	430 $(M+H)^+$
161		δ: 7.39 (1H, br s), 5.82-5.68 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.29 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.20-3.12 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.72-2.59 (4H, m), 2.01-1.86 (3H, m), 1.86-1.76 (4H, m), 1.71-1.52 (4H, m), 1.46-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s).	416 $(M+H)^+$
162		δ: 7.42 (1H, br s), 6.16-6.04 (1H, m), 3.26 (2H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 3.18-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.43 (3H, s), 2.06-1.80 (4H, m), 1.68-1.48 (4H, m), 1.44-1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.16-1.05 (4H, m).	403 $(M+H)^+$

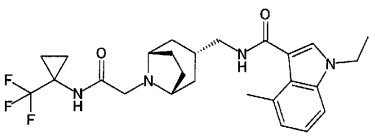
【０２４２】

【表５０】

実施例 No	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
163		δ: 8.07 (1H, br s), 7.70-7.61 (1H, m), 7.40-7.18 (3H, m), 6.07-5.92 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.39 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.21-3.10 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.09-1.85 (3H, m), 1.75-1.56 (4H, m), 1.54-1.41 (2H, m), 1.38-1.08 (4H, m).	477 $(M+H)^+$
164		δ: 8.06 (1H, br s), 7.70-7.61 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.31-7.24 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.00-5.89 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.08 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.08-1.81 (3H, m), 1.73-1.54 (4H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37-1.09 (4H, m).	491 $(M+H)^+$
165		δ: 8.06 (1H, br s), 7.69-7.63 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 7.31-7.18 (2H, m), 6.04-5.93 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.19-3.12 (2H, m), 2.96 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.07-1.86 (3H, m), 1.76-1.60 (4H, m), 1.53-1.42 (2H, m), 1.37-1.10 (4H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz).	491 $(M+H)^+$

【０２４３】

【表５１】

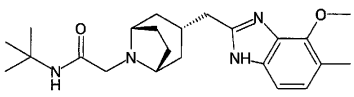
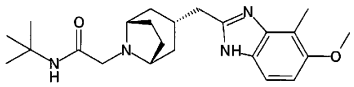
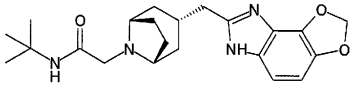
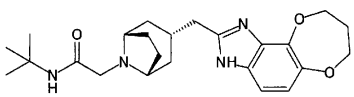
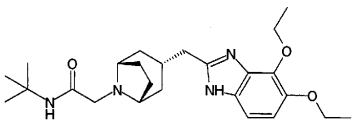
実施例 No	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
166		δ: 8.04 (1H, br s), 7.39 (1H, s), 7.20-7.16 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 5.92-5.79 (1H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.34 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 3.20-3.10 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.03-1.86 (3H, m), 1.71-1.54 (4H, m), 1.51-1.42 (2H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37-1.08 (4H, m).	491 $(M+H)^+$

【０２４４】

対応する原料を用いて、実施例１２０と同様の方法により製造した実施例化合物１６７～１７１を表５２に示す。

【０２４５】

【表５２】

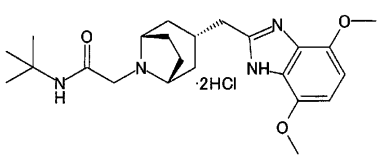
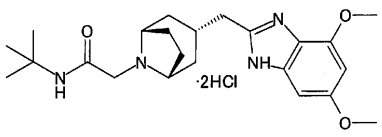
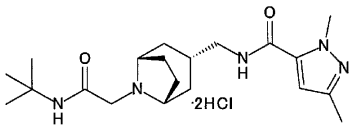
実施例 No	構造式	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	ESI+APCI MS
167		δ: 9.03-8.83 (1H, m), 7.43 (1H, br s), 7.40-6.93 (2H, m), 4.26-3.87 (3H, m), 3.14-3.06 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.40-2.32 (3H, m), 2.30-2.11 (1H, m), 1.94-1.82 (2H, m), 1.64-1.53 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.37 (9H, s).	399 $(M+H)^+$
168		δ: 9.02-8.84 (1H, m), 7.51-7.11 (1H, m), 7.43 (1H, br s), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.14-3.06 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.78-2.68 (2H, m), 2.57-2.31 (3H, m), 2.27-2.10 (1H, m), 1.92-1.82 (2H, m), 1.65-1.53 (4H, m), 1.50-1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	399 $(M+H)^+$
169		δ: 7.43 (1H, br s), 6.89-6.78 (2H, m), 6.04 (2H, s), 3.15-3.06 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.30-2.13 (1H, m), 1.96-1.82 (2H, m), 1.75-1.52 (4H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.36 (9H, s).	399 $(M+H)^+$
170		δ: 9.21-8.95 (1H, m), 7.43 (1H, br s), 7.32-6.83 (2H, m), 4.47-4.13 (4H, m), 3.16-3.03 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.31-2.14 (3H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.70-1.16 (6H, m), 1.36 (9H, s).	—
171		δ: 8.96-8.93 (1H, m), 7.43 (1H, br s), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.14-3.05 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.27-2.09 (1H, m), 1.95-1.80 (2H, m), 1.68-1.31 (6H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.36 (9H, s).	443 $(M+H)^+$

【０２４６】

対応する原料を用いて、実施例１４９と同様の方法により製造した実施例化合物１７２、１７３を表５３に示す。

【０２４７】

【表５３】

実施例 No	構造式	^{1}H-NMR (CD_3OD)	ESI+APCI MS
172		δ: 7.89 (1H, s), 7.85 (1H, br s), 6.99 (2H, s), 6.60 (1H, s), 4.05-3.96 (2H, m), 4.00 (6H, s), 3.73 (2H, s), 3.14 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.67-2.47 (1H, m), 2.36-2.19 (2H, m), 2.13-1.99 (2H, m), 1.99-1.87 (4H, m), 1.35 (9H, s).	415 $(M+H)^+$
173		δ: 7.84 (1H, br s), 6.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.06-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.74-3.70 (2H, m), 3.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.63-2.50 (1H, m), 2.33-2.20 (2H, m), 2.13-2.01 (2H, m), 1.99-1.89 (4H, m), 1.36 (9H, s).	415 $(M+H)^+$
174		δ:6.84-6.90 (1H, m), 4.17 (3H, s), 3.94-4.05 (2H, m), 3.67-3.77 (2H,m), 3.24-3.38 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.16-2.33 (3H, m), 1.71-2.11(6H, m), 1.36 (9H, s).	376 $(M+H)^+$

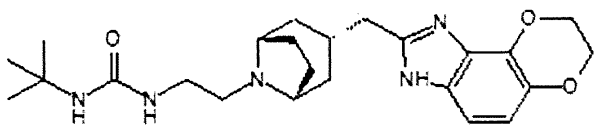
【０２４８】

実施例１７５

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ‘－｛２－［（エキソ）－３－（５，６－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｅ］ベンズイミダゾール－２－イル）メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］エチル｝ウレア

【０２４９】

【化２７】



【０２５０】

２－［（エキソ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル－５，６－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｅ］ベンズイミダゾール（１２２ｍｇ）を用いて、実施例１２３と同様の方法により表題化合物（４０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），４．３２－４．３７（２Ｈ，ｍ），４．２４－４．２９（２Ｈ，ｍ），３．２２－３．２７（２Ｈ，ｍ），３．１７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．６８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．４６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．１

５－２．３２（１Ｈ，ｍ），１．９０－２．００（２Ｈ，ｍ），１．３９－１．６９（６Ｈ，ｍ），１．２８（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　４４２(M+H)+
【０２５１】
試験例１
本発明の代表的な化合物について、下記の試験例により、Ｔ型カルシウムチャネル（Ｃａｖ３．２）に対する拮抗作用について試験した。各試験にはヒトＴ型カルシウムチャネル（ヒトＣａｖ３．２）を安定発現させたヒト胎児腎臓細胞（ＨＥＫ２９３細胞）を用いた。
ヒトＣａｖ３．２が安定発現したＨＥＫ２９３細胞は３７℃で１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、ペニシリン（１００Ｕ／ｍＬ）、ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）、Ｇ４１８（２５０μｇ／ｍＬ）を加えたＡｌｐｈａ－ＭＥＭにて培養した。細胞は培養液で懸濁し、９６穴プレートに播種した後、４８時間培養した。培養液を除き、５％（ｖ／ｖ）ＦＢＳ、塩化カルシウム（０．５ｍｍｏｌ／Ｌ）、Ｌ－グルタミン（２ｍｍｏｌ／Ｌ）、Ｌ－アラニン（８．９ｎｇ／ｍＬ）、Ｌ－アスパラギン（１３．２ｎｇ／ｍＬ）、Ｌ－アスパラギン酸（１．３３ｎｇ／ｍＬ）、Ｌ－グルタミン酸（１４．７ｎｇ／ｍＬ）、グリシン（７．５ｎｇ／ｍＬ）、Ｌ－プロリン（１１．５ｎｇ／ｍＬ）、Ｌ－セリン（１０．５ｎｇ／ｍＬ）、ペニシリン（１００Ｕ／ｍＬ）、ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）を加えたＳ－ＭＥＭに交換し、さらに２４時間培養した。再び培養液を除き、３７℃に保温したアッセイバッファー（１４０ｍｍｏｌ／Ｌ塩化ナトリウム、５ｍｍｏｌ／Ｌ塩化カリウム、０．５ｍｍｏｌ／Ｌ塩化マグネシウム、０．５ｍｍｏｌ／Ｌ塩化カルシウム、１０ｍｍｏｌ／Ｌグルコース、０．４ｍｍｏｌ／Ｌ硫酸マグネシウム、１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＨＥＰＥＳ、２５０μｍｏｌ／Ｌスルフィンピラゾン、ｐＨ７．４）にて洗浄した後、蛍光Ca^{2+}指示薬であるＦｕｒａ２－ＡＭを５μＭに溶解させたアッセイバッファーを加え、３７℃で３０分間静置した。Ｆｕｒａ２が溶解しているアッセイバッファーを除き、アッセイバッファーにて洗浄した後、試験化合物を添加したアッセイバッファーを加え、１５分間静置した。蛍光測定装置（ＦＬｅｘ　Ｓｔａｔｉｏｎ　ＩＩ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ社）にプレートを設置し、２０秒間ベースラインを測定した後、１００ｍｍｏｌ／Ｌ塩化カルシウムを加えたアッセイバッファーを添加した際に誘起される細胞内カルシウム濃度の変化を測定し（３４０ｎｍ、３８０ｎｍ励起、５１０ｎｍ検出）、各波長より得られる蛍光強度比を算出した。
【０２５２】
なお、試験化合物溶液は、各試験化合物を１０ｍｍｏｌ／ＬとなるようにＤＭＳＯに溶解した後、設定濃度となるようにアッセイバッファーにより調製した。コントロール溶液には試験化合物の代わりにＤＭＳＯを用いた。
【０２５３】
試験化合物の阻害活性値（％）は測定開始後４５～５０秒間における蛍光強度比の平均値から測定開始後０～２０秒間の蛍光強度比の平均値を減じ、コントロール溶液での値をＣａｖ３．２の最大活性として試験化合物存在下での活性と比較することで算出した。
【０２５４】
IC_{50}値の算出：それぞれ０．３、０．５、１、３、５、１０及び３０μｍｏｌ／Ｌの濃度における被験化合物の阻害活性を測定し、ＡｓｓａｙＥｘｐｌｏｒｅｒ（ｓｙｍｙｘ社）のカーブフィット式（Ｍｏｄｅｌ　０８：ｓｉｇｍｏｉｄａｌ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　ｃｕｒｖｅ）を用いてIC_{50}値を算出した。
【０２５５】
カーブフィット式（Ｍｏｄｅｌ０８：Ｓｉｇｍｏｉｄａｌ　Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　Ｃｕｒｖｅ，Ｖｍａｘ＋Ｙ２　ｔｏ　Ｙ２）
$Y = Vmax \times (1 - (X^n / (K^n + X^n))) + Y2$
・Ｘ＝Ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎ
・Ｙ＝％阻害値

・％阻害値＝（ＲＦＵ（化合物）－ＲＦＵ（ＬＣ））／（ＲＦＵ（ＨＣ）－ＲＦＵ（ＬＣ））
ＨＣ：コントロール溶液処理後の$Ｃａ^{2+}$含有アッセイバッファー添加後２５～３０秒間（測定開始後４５～５０秒間）のＲＦＵ値の平均
ＬＣ：コントロール溶液処理後の$Ｃａ^{2+}$非含有アッセイバッファー添加後２５～３０秒間（測定開始後４５～５０秒間）のＲＦＵ値の平均式中のＲＦＵは相対的蛍光強度（Ｒｅｌａｔｉｖｅ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ　Ｕｎｉｔ）を表す。

【０２５６】

試験結果を表５４、５５に示す。

【０２５７】

【表５４】

実施例	IC_{50}（μM）	実施例	IC_{50}（μM）
1	0.068	59	0.061
3	0.069	60	0.078
4	0.082	65	0.099
11	0.003	67	0.042
16	0.047	69	0.051
18	0.073	71	0.064
19	0.048	72	0.055
23	0.203	74	0.101
24	0.078	77	0.022
27	0.094	78	0.044
28	0.065	79	0.045
31	0.073	81	0.093
32	0.098	84	0.010
36	0.049	85	0.015
37	0.067	86	0.091
45	0.103	95	0.088
52	0.048	96	0.058
53	0.049	100	0.085
54	0.020	104	0.013
55	0.036	107	0.049
56	0.034	109	0.094

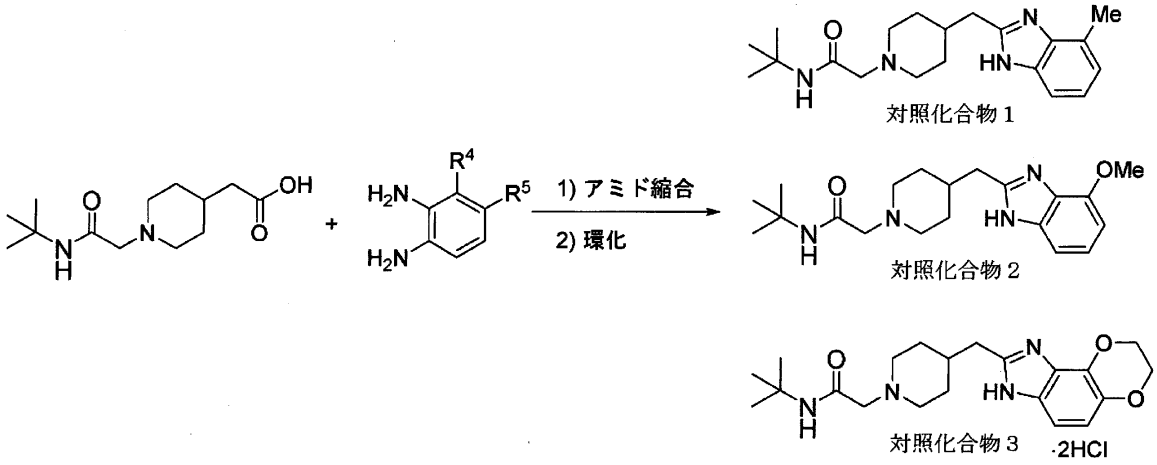
【０２５８】

【表５５】

実施例	IC_{50}（μM）	実施例	IC_{50}（μM）
112	0.093	127	0.073
113	0.039	129	0.066
114	0.070	131	0.049
115	0.063	144	0.044
118	0.078	145	0.098
120	0.059	147	0.083
122	0.138	154	0.078
124	0.096	160	0.049

【０２５９】
本願発明の化合物は、ピペリジン構造を有するＴ型カルシウムチャネル拮抗剤に比べ、遺伝毒性リスクなどにおいて高い安全性を有している。下記試験例により、これを示す。
【０２６０】
試験例２　復帰突然変異試験（Ａｍｅｓ試験）
本発明化合物の遺伝毒性の有無について、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ａｍｅｓ試験）により検討した。試験は、ネズミチフス菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）ＴＡ９８及びＴＡ１００の２菌株を使用し、代謝活性化系の非存在下（Ｓ９ｍｉｘ（－））および存在下（Ｓ９ｍｉｘ（＋））について、プレインキュベーション法により実施した。化合物はジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、試験液を調製した。陰性対照には溶媒であるＤＭＳＯを用いた。陽性対照には、Ｓ９ｍｉｘ（－）では２－（２－フリル）－３－（５－ニトロ－２－フリル）アクリルアミド（ＡＦ－２）及びＳ９ｍｉｘ（＋）では２－アミノアントラセン（２－ＡＡ）を用いた。
滅菌した試験管に、試験液を０．１ｍＬ入れ、次いでＳ９ｍｉｘ（－）の場合は０．１ｍｏｌ／Ｌナトリウム・リン酸緩衝液（ＰＨ７．４）を０．５ｍＬ、Ｓ９ｍｉｘ（＋）の場合はラット肝Ｓ９ｍｉｘを０．５ｍＬ添加した。さらに、前培養した試験菌株懸濁液０．１ｍＬを添加した後、３７℃で２０分間振盪培養した（プレインキュベーション）。プレインキュベーション終了後、トップアガー（ヒスチジン及びビオチンをそれぞれ０．０５ｍＭの濃度で含有する軟寒天）を２ｍＬ添加し、泡をたてないように混合した。その後、試験管の内容物を最少グルコース寒天培地プレート上に重層し、一様に拡げた。プレートは恒温器で３７℃、４８時間培養した。培養終了後、プレート上に生育した復帰突然変異コロニー数をコロニーカウンターを用いて計測した。判定は、復帰突然変異コロニー数が陰性対照のコロニー数の２倍以上に増加し、かつ濃度依存性が認められた場合を陽性とした。
【０２６１】
なお、比較のためピペリジン構造を有する対象化合物１から３を下記の方法で合成し、同様に遺伝毒性試験にて評価した。
【０２６２】

【化２８】



【０２６３】
［式中、R^4，R^5は、前記と同義である］
【０２６４】
参考例３０
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［４－（４－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチルピペリジン－１－イル］アセトアミド（対照化合物１）
［１－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチルピペリジン－４－イル]酢酸塩酸塩（１．５０ｇ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に懸濁し、２，３－ジアミノトルエン（６５７ｍｇ）、ＰｙＢＯＰ（２．９３ｇ）を加えた後、トリエチルアミン（３．０３ｍＬ）を加え、室温で５時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、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た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％　メタノール／酢酸エチル）にて精製し、粗生成物を得た。
得られた粗生成物を酢酸（１４ｍＬ）に溶解し、８０℃加温下で４時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した後、水層を２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０～１１に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１１％メタノール／クロロホルム）にて精製し、表題化合物（１．２５ｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．１６－６．９８（３Ｈ，ｍ），２．８６－２．７０（６Ｈ，ｍ），２．５７（３Ｈ，ｓ），２．１２－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．９４－１．７６（１Ｈ，ｍ），１．７３－１．５８（２Ｈ，ｍ），１．４０－１．１９（２Ｈ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３４３(M+H)+
【０２６５】
参考例３１
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［４－（４－メトキシ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチルピペリジン－１－イル］アセトアミド（対照化合物２）
対応する原料を用いて、参考例３１と同様の方法により表題化合物を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．２３－７．００（３Ｈ，ｍ），６．７２－６．６３（１Ｈ，ｍ），３．９６（３Ｈ，ｓ），２．８４（２Ｈ，ｓ），２．８４－２．７２（４Ｈ，ｍ），２．１４－２．０２（２Ｈ，ｍ），１．９８－１．７８（１Ｈ，ｍ），１．７６－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．４２－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３５９(M+H)+
【０２６６】

参考例３２
Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［４－（５，６－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｅ］ベンズイミダゾール－２－イル）メチルピペリジン－１－イル］アセトアミド二塩酸塩（対照化合物３）
［１－（ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル）メチルピペリジン－４－イル］酢酸塩酸塩（５．１０ｇ）と２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシン－５，６－ジアミン二塩酸塩（４．３７ｇ）を用いて、実施例１４９と同様の方法により、表題化合物（３．９０ｇ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．６２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４６－４．３０（４Ｈ，ｍ），３．７６（２Ｈ，ｂｒｓ），３．４３－２．８８（６Ｈ，ｍ），２．２０－１．９８（１Ｈ，ｍ），１．８５－１．４８（４Ｈ，ｍ），１．２７（９Ｈ，ｓ）．
ＥＳＩ＋ＡＰＣＩ－ＭＳ　Ｆｏｕｎｄ：ｍ／ｚ　３８７(M+H)+
【０２６７】
得られた結果を下記表５６に示す。
【０２６８】
【表５６】

実施例	Ames試験	
	S9（－）	S9（＋）
54	陰性	陰性
123	陰性	陰性
145	陰性	陰性
152	陰性	陰性
155	陰性	陰性
172	陰性	陰性
174	陰性	陰性
対照化合物1	陰性	陽性
対照化合物2	陰性	陽性
対照化合物3	陰性	陽性

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			ＦＩ	
Ａ６１Ｐ	***9/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/06
Ａ６１Ｐ	***13/12***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	13/12
Ａ６１Ｐ	***25/04***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/04
Ａ６１Ｐ	***25/20***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/20
Ａ６１Ｐ	***25/08***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/08
Ａ６１Ｐ	***35/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/00

(72)発明者　陰山　真将
埼玉県さいたま市大宮区天沼町２丁目２９３－３　トーアエイヨー株式会社　東京研究所内
(72)発明者　内野　祐次郎
埼玉県さいたま市大宮区天沼町２丁目２９３－３　トーアエイヨー株式会社　東京研究所内

審査官　早川　裕之

(56)参考文献　特開平０３－１６７１８４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００２／０６８４０９（WO，Ａ１）
国際公開第２０１１／１４８９５６（WO，Ａ１）
国際公開第２０１０／０１４２５７（WO，Ａ１）
国際公開第９３／０１５０７３（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４５１／０２
Ａ６１Ｋ　３１／４６
Ａ６１Ｐ　　３／０４
Ａ６１Ｐ　　９／００～１２
Ａ６１Ｐ　１３／１２
Ａ６１Ｐ　２５／０４～２０
Ａ６１Ｐ　３５／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）