

明 細 書

発明の名称： α -置換グリシンアミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用な α -置換グリシンアミド誘導体、またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] 一過性受容体電位 (Transient Receptor Potential (TRP)) チャネルは、温度や化学物質等の様々な刺激により活性化される非選択的カチオンチャネルであり、TRPM、TRPA、TRPV、TRPC、TRPP、TRPML、TRPNファミリーに分けられる。さらに、TRPMファミリーには、TRPM1、TRPM2、TRPM3、TRPM4a、TRPM4b、TRPM5、TRPM6、TRPM7、TRPM8が知られている（例えば、非特許文献1参照）。

TRPM8は、2002年にクローニングされたTRPMファミリーの8番目のチャネルであり（例えば、非特許文献2参照）、CMR1(cold and menthol sensitive receptor-1)としても知られ、8℃～28℃の冷刺激や低温感覚を惹起する化学物質（メントールやIcilin）により活性化される（例えば、非特許文献1及び2参照）。TRPM8は、一次求心性神経（A δ 線維及びC線維）や三叉神経に発現している他、味覚乳頭、血管内皮、大動脈、肺動脈、前立腺、雄性生殖器（例えば、非特許文献3参照）、ヒト膀胱上皮を支配している神経線維（例えば、非特許文献4参照）、前立腺癌（例えば、非特許文献5参照）、口腔扁平上皮癌（例えば、非特許文献6参照）等にも発現していることが報告されている。

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

神経系の疾患においては、坐骨神経障害モデルラットにおいてTRPM8の発現

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

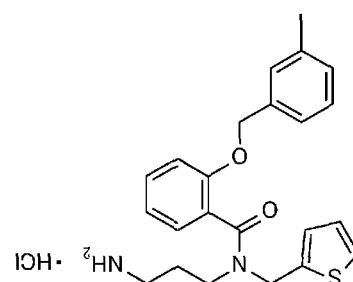
泌尿器系の疾患については、ラットにおいて低温により惹起される頻尿症状に TRPM8 が関与していることが報告されている（例えば、非特許文献 11 参照）。またラットにおいて皮膚と膀胱を二重同時支配する神経に TRPM8 が発現し、低温により惹起される排尿切迫感に関与していると考えられている（例えば、非特許文献 12 参照）。ネコおよび脳卒中、脊髄損傷などの上位中枢神経疾患患者においては、膀胱に少量の冷水を注入することで正常では見られない排尿反射の誘発が認められ、この排尿反射はメントールにより増強される（例えば、非特許文献 13 及び 14 参照）。また、ネコにおいては C 線維の脱感作によりこ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

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

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

一方、TRPM8 を阻害する物質としては、 $N-(3\text{-アミノプロピル})-2-\{[(3\text{-メチルフェニル})\text{メチル}] \text{オキシ}\}-N-(2\text{-チエニルメチル})$ ベンズアミド塩酸塩(以下、AMTBと称すこともある)が知られている。

[化1]



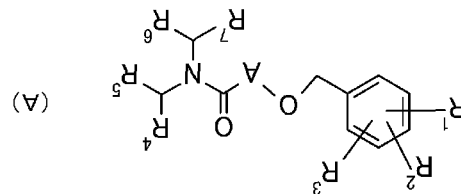
[0004] 麻酔下のラットにおいて、AMTBが律動性膀胱収縮の頻度を低下させ、膀胱

伸展に伴う内臓運動反射を抑制することが報告されている。しかし、AMTBは高濃度の薬効用量では平均血圧の低下が認められ、課題も残されている。

例えば、非特許文献16参照。

AMTBは、以下の一般式(A)：

[化2] [0005]



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

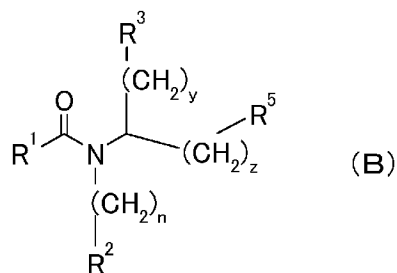
しかし、一般式(A)は、本発明の化合物とは構造が異なる上に、

特許文献1には本発明の化合物に関する記載も示唆もない。

[0006] 一方、 α -置換グリシニアミド誘導体としては、一般式(B)：

[0007]

[化3]



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

。

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

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開2007／017093号

特許文献2：国際公開2004／020414号

非特許文献

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

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

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

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

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

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

440

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

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

課題を解決するための手段

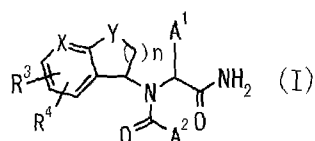
- [0012] 本発明者らは、 α -置換グリシンアミド誘導体を見出すべく鋭意検討した。その結果、本発明の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩が強力なTRPM8阻害作用があることを見出し、本発明をなすに至った。

- [0013] 即ち、前記課題を解決する為の手段は下記の通りである。

[1] 一般式(1)で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩

[0014]

[化4]



〔式中、

A¹は、以下のa)～c)：

a) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、シアノ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、カルバモイル、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ、（C₁₋₆アルキル）カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノおよびC₁₋₆アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、C₆₋₁₀アリール、

b) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノおよびハロC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

c) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノおよびハロC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される6員ヘテロ環からなる群から選択される基であり；

A²は、以下のd)～f)：

d) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、（C₁₋₆アルキル）カルボニルアミノ、（C₁₋₆アルキル）カルボニルオキシ、（C₁₋₆アルキル）カルボニルおよび（C₇₋₁₀アルキルオキシ）カルボニルから独立

して選択される 1～2 個の基で置換される C_{6-10} アリール、

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

f) C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から選択される基であり；

X は、CH または N であり；

Y は、 $-CR^1R^2-$ または酸素原子であり；

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

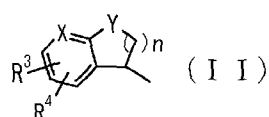
R^3 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニルまたはシアノであり（但し、X が CH であり、かつ R^1 および R^2 が共に水素原子であるときは、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）；および

n は、1 または 2 である。】。

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

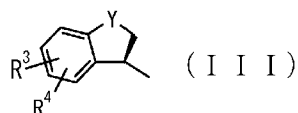
〔3〕 一般式

[0015] [化5]



で表される基が、下記一般式

[0016] [化6]

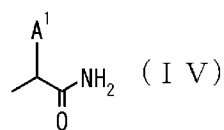


〔式中、 R^3 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）。〕で表される〔2〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔4〕 Y が、 $-CR^1R^2-$ である、〔3〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

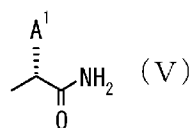
〔5〕一般式

[0017] [化7]



で表される基が、下記一般式

[0018] [化8]



〔式中、 A^1 は、以下のa 1)、b)およびc) :

a 1) 非置換または以下からなる群 : ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、カルバモイル、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、モノ(ジ) C_{1-6} アルキルアミノ、(C_{1-6} アルキル)カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから独立して選択

される 1～2 個の基で置換されるフェニル、

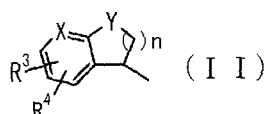
b) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノおよびハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1～2 個の基で置換される 5 員ヘテロ環、および

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

〔6〕

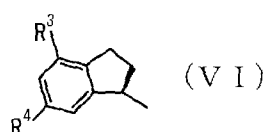
一般式

[0019] [化9]



で表される基が、下記一般式

[0020] [化10]



〔式中、 R^3 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）。〕で表される〔5〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔7〕 A^2 が、以下の d 1) および e)：

d 1) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル

、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ、(C₁₋₆アルキル)カルボニルオキシ、(C₁₋₆アルキル)カルボニルおよび(C₇₋₁₀アラルキルオキシ)カルボニルから独立して選択される1~2個の基で置換されるフェニル、および

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

〔8〕A¹が、以下のa 2)、b 1)およびc 1)：

a 2) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、シアノ、アミノ、モノ(ジ)C₁₋₆アルキルアミノ、およびC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1~2個の基で置換されるフェニル、

b 1) チアゾリル、および

c 1) それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびシアノから独立して選択される1~2個の基で置換されるピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルからなる群から選択される基であり；

A²が、以下のd 2)およびe 1)：

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

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

からなる群から選択される基であり；および

R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない。）〔7〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔9〕 A^2 が、d 2) およびe 2)：

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

e 2) それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、モノ（ジ） C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、アミノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フラザニルまたはベンゾ[1, 3]ジオキサリルからなる群から選択される基である〔8〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔10〕 A^1 が、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、アミノ、モノ（ジ） C_{1-6} アルキルアミノまたはヒドロキシで置換されるフェニル、ピリジルまたはピラジニルであり；

A^2 が、以下のd 3) およびe 3)：

d 3) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、および

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

R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）〔9〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0021] 〔1 1〕 A^1 が、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されるフェニル、ピリジルまたはピラジニルであり；

A^2 が、以下のd 4) およびe 3)：

d 4) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、および

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

R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）〔9〕記載の化合物

物またはその薬理学的に許容される塩。

[0022] [12] 以下からなる群：

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

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

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

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

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフルオロメトキシインダン-1-イル]ベンズアミド（実施例2-11LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフルオロメトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド（実施例2-26LP）；

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフルオロメトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド（実施例2-27LP）；

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

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド（実施例2-39LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド(実施例2-40LP) ;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド(実施例2-56LP) ;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド(実施例2-66LP) ;

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

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド(実施例2-76LP) ;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-フルオロニコチンアミド(実施例2-86LP) ;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド(実施例2-221LP) ;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シアノインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド(実施例3-2) ;

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

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド(実施例6-1) ;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6

ークロロー4ーフルオロインダンー1ーイル]ー2ーメチルニコチンアミド
(実施例12) ;

2ーアミノーNー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー [(R)
ー4, 6ージフルオロインダンー1ーイル] ニコチンアミド (実施例1ー3
) ;

Nー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー [(R)ー6ークロロ
ー4ーフルオロインダンー1ーイル] ベンズアミド (実施例2ー6LP) ;

Nー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー [(R)ー6ークロロ
ー4ーフルオロインダンー1ーイル] ニコチンアミド (実施例2ー23LP
) ;

Nー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー [(R)ー4, 6ージ
フルオロインダンー1ーイル]ー2ーメトキシニコチンアミド (実施例2ー
36LP) ;

Nー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー [(R)ー6ークロロ
インダンー1ーイル]ー2ーメトキシニコチンアミド (実施例2ー46LP
) ;

Nー [(R)ーカルバモイルピリジンー3ーイルメチル]ーNー [(R)ー
6ークロロインダンー1ーイル] ベンズアミド (実施例2ー87LP) ;

Nー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー [(R)ー6ークロロ
インダンー1ーイル]ー4ーメチルチアゾールー5ーカルボキサミド (実施
例2ー88LP) ;

Nー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー [(R)ー6ークロロ
ー4ーフルオロインダンー1ーイル]ー2ーメトキシベンズアミド (実施例
2ー89LP) ;

Nー [(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ー2ークロローNー [(R)
ー6ークロロー4ーフルオロインダンー1ーイル] ニコチンアミド (実施例
2ー93LP) ;

Nー [(R)ーカルバモイルピリジンー3ーイルメチル]ー2ークロローNー

〔（R）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕ベンズアミド（実施例2－97LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－4－メチルニコチンアミド（実施例2－100LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－2－（メチルアミノ）ニコチンアミド（実施例2－107LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－2，3－ジヒドロベンゾフラン－7－カルボキサミド（実施例2－111LP）；

N－〔（R）－カルバモイルピリジン－3－イルメチル〕－N－〔（R）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－2－メトキシベンズアミド（実施例2－118LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－6－クロロインダン－1－イル〕－2－（メチルスルファニル）ニコチンアミド（実施例2－125LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－2－（メチルスルファニル）ニコチンアミド（実施例2－128LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－4，6－ジフルオロインダン－1－イル〕－2－メチルニコチンアミド（実施例2－131LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－4，6－ジフルオロインダン－1－イル〕－4－メチルチアゾール－5－カルボキサミド（実施例2－132LP）；

N－〔（R）－カルバモイルフェニルメチル〕－N－〔（R）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－2－メチル－2H－ピラゾール－3

ーカルボキサミド（実施例 2-133LP）；

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

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルイソキサゾール-5-カルボキサミド（実施例 2-150LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド（実施例 2-152LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド（実施例 2-154LP）；

N-[(R)-カルバモイル-(3-フルオロフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 2-161LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルイソニコチンアミド（実施例 2-167LP）；

N-[(R)-カルバモイル-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 2-168LP）；

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,3]ジオキサール-4-カルボキサミド（実施例 2-172LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,3]ジオキサール-4-カルボキサミド(実施例2-173LP);

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルピラジン-2-カルボキサミド(実施例2-175LP);

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド(実施例2-179LP);

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド(実施例2-180LP);

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

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド(実施例4-5、19-1LP);

N-[(R)-カルバモイルピラジン-2-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド(実施例4-8);

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(実施例4-9);

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド(実施例11);

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)

－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル] ニコチンアミド（実施例 13）；

N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－メチルニコチンアミド（実施例 14LP）；

N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－4－メチルチアゾール－5－カルボキサミド（実施例 15LP）；

N－[(R)－カルバモイル－(3－ジメチルアミノフェニル)メチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－メチルニコチンアミド（実施例 18－13LP）；

N－[(R)－カルバモイル－(3－ジメチルアミノフェニル)メチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－ヒドロキシベンズアミド（実施例 19－6LP）；

N－[(R)－カルバモイルピリジン－3－イルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－ヒドロキシ－4－メチルベンズアミド（実施例 19－12LP）；

N－[(R)－カルバモイルピリジン－3－イルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－フルオロ－6－ヒドロキシベンズアミド（実施例 19－15LP）；

N－[(R)－カルバモイルピリジン－3－イルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－4－フルオロ－2－ヒドロキシベンズアミド（実施例 19－16LP）；

N－[(R)－カルバモイルピリジン－3－イルメチル]－4－クロロ－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－ヒドロキシベンズアミド（実施例 19－17LP）；

N－[(R)－カルバモイルピリジン－3－イルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－3－フルオロ－2－ヒド

ロキシベンズアミド（実施例 19-25LP）；

N-[(R)-(3-アミノフェニル)カルバモイルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 21-1）；

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

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

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド（実施例 19-41LP）

から選択される〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

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

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

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

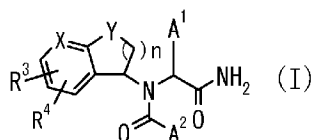
〔16〕求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の医薬組成物を製造するための、前記〔1〕～〔12〕の何れか一項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

[0024] 別の態様としては、

〔17〕一般式（I）で表される化合物、またはその薬理的に許容される塩

[0025]

[化11]



〔式中、A¹は、以下のa a)～c c)〕：

a a) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコシカルボニルおよびC₁₋₆アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、C₆₋₁₀アリール、

b b) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキルおよびハロC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

c c) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキルおよびハロC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される6員ヘテロ環からなる群から選択される基であり；

A²は、以下のd d)、e e)、f)：

d d) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシおよび(C₇₋₁₀アラルキルオキシ)カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるC₆₋₁₀アリール、

e e) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノ、モノ(ジ)C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルファニル、アミノ、(C₇₋₁₀アラルキルオキシ)カルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、モルフォリノおよび(C₁₋₆アルキル)カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるヘテロ環、および

f) C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される基であり；

Xは、CHまたはNであり；

Yは、 $-CR^1R^2-$ または酸素原子であり；

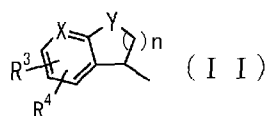
R^1 および R^2 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルであり；

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

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

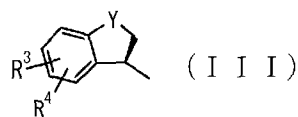
〔19〕一般式

[0026] [化12]



で表される基が、下記一般式

[0027] [化13]

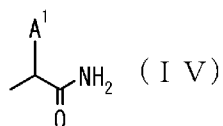


〔式中、 R^3 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）。〕で表される〔18〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔20〕 Y が、 $-CR^1R^2-$ である、〔19〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

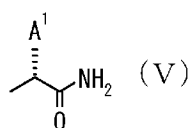
〔21〕 一般式

[0028] [化14]



で表される基が、下記一般式

[0029] [化15]



〔式中、 A^1 は、以下の a a 1) 、 b b) および c c) :

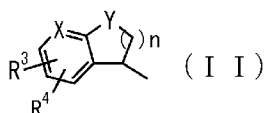
a a 1) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、

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

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

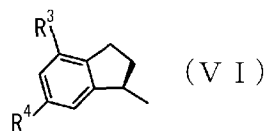
〔22〕 一般式

[0030] [化16]



で表される基が、下記一般式

[0031] [化17]



〔式中、 R^3 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）。〕で表される〔21〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔23〕 A^2 が、以下のdd1)およびee)：

dd1) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシおよび(C_{7-10} アラルキルオキシ)カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、および

ee) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、シアノ、モノ(ジ) C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、アミノ、(C_{7-10} アラルキルオキシ)カルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、モルフォリノおよび(C_{1-6} アルキル)カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるヘテロ環からなる群から選択される基である〔22〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔24〕 A^1 が、以下のaa2)、bb1)およびcc1)：

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

bb1) チアゾリル、および

cc1) それぞれ非置換または1～2個のハロゲン原子で置換されるピリジ

ル、ピリミジニルまたはピラジニルからなる群から選択される基であり；

A²が、以下の d d 2) および e 1)：

d d 2) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノおよびアミノから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、および

e 1) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、シアノ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルファニル、アミノ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルおよびC₂₋₆アルケニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるヘテロ環からなる群から選択される基であり；および

R³およびR⁴が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキルまたはシアノである（但し、R³およびR⁴は、同時に水素原子ではない。）〔23〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

〔25〕A²が、d d 2) および e 2)：

d d 2) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノおよびアミノから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、および

e 2) それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、シアノ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルファニル、アミノ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルおよびC₂₋₆アルケニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フラザニルまたはベンゾ[1, 3]ジオキサゾリルからなる群から選択される基である〔24〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩

。

〔26〕 A^1 が、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されるフェニル、ピリジルまたはピラジニルであり；

A^2 が、以下のd4) およびe3)：

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

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

R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）〔25〕記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[0032] 〔27〕 以下からなる群：

N-〔（R）-カルバモイルフェニルメチル〕-N-〔（R）-4，6-ジフルオロインダネ-1-イル〕ニコチンアミド（実施例1-1）；

N-〔（R）-カルバモイルフェニルメチル〕-N-〔（R）-6-メトキシインダネ-1-イル〕ニコチンアミド（実施例1-6）；

N-〔（R）-カルバモイルフェニルメチル〕-N-〔（R）-6-クロロインダネ-1-イル〕ベンズアミド（実施例2-2LP）；

N-〔（R）-カルバモイルフェニルメチル〕-N-〔（R）-6-メトキシインダネ-1-イル〕ベンズアミド（実施例2-4LP）；

N-〔（R）-カルバモイルフェニルメチル〕-N-〔（R）-6-シクロプロピルインダネ-1-イル〕ベンズアミド（実施例2-5LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフル
オロメトキシインダン-1-イル]ベンズアミド(実施例2-11LP);
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフル
オロメトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド(実施例2-26LP)
;

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-
6-ジフルオロメトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド(実施例2-
27LP);

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

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオ
ロ-6-メトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド(実施例2-39LP)
;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオ
ロ-6-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド(実施例2-40LP)
);

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオ
ロインダン-1-イル]ニコチンアミド(実施例2-56LP);

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-
クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド(実施例2-6
6LP);

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

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-

， 6-ジフルオロインダン-1-イル] ベンズアミド（実施例 2-76LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-フルオロニコチンアミド（実施例 2-86LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル] ベンズアミド（実施例 2-221LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シアノインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド（実施例 3-2）；

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

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル] ベンズアミド（実施例 6-1）；

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 12）；

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル] ニコチンアミド（実施例 1-3）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ベンズアミド（実施例 2-6LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ニコチンアミド（実施例 2-23LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド（実施例 2-

36LP) ;

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

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

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

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-2-クロロ-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ニコチンアミド (実施例2-93LP) ;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-2-クロロ-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ベンズアミド (実施例2-97LP) ;

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-(メチルアミノ)ニコチンアミド (実施例2-107LP) ;

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

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-

6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド（実施例2-118LP）；

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-(メチルスルファニル)ニコチンアミド（実施例2-128LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例2-131LP）；

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド（実施例2-133LP）；

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

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルイソキサゾール-5-カルボキサミド（実施例2-150LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルピリジン-2-カルボキ

サミド（実施例 2-152LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド（実施例 2-154LP）；

N-[(R)-カルバモイル-(3-フルオロフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 2-161LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルイソニコチンアミド（実施例 2-167LP）；

N-[(R)-カルバモイル-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 2-168LP）；

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,3]ジオキサール-4-カルボキサミド（実施例 2-172LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,3]ジオキサール-4-カルボキサミド（実施例 2-173LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルピラジン-2-カルボキサミド（実施例 2-175LP）；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド（実施例 2-179LP）；

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド（実施例 2-180LP）；

N－[(R S)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(S R)－5－クロロ－7－フルオロ－2, 3－ジヒドロベンゾフラン－3－イル] ベンズアミド (実施例 2－252M) ;

N－[(R)－カルバモイルピリジン－3－イルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－ヒドロキシベンズアミド (実施例 4－5) ;

N－[(R)－カルバモイルピラジン－2－イルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－ヒドロキシベンズアミド (実施例 4－8) ;

N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－ヒドロキシ－3－メチルベンズアミド (実施例 4－9) ;

N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－メトキシニコチンアミド (実施例 11) ;

2－アミノ－N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル] ニコチンアミド (実施例 13) ;

N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル]－2－メチルニコチンアミド (実施例 14LP) ; および

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

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

〔29〕求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療

または予防用の、前記〔28〕記載の医薬組成物。

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

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

発明の効果

[0034] 本発明の化合物（1）またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、国際公開2009/012430号記載の方法に準じた、Icilin誘発wet-dog shake抑制作用確認試験において、強力な抑制作用を示した。よって、本発明の化合物（1）、またはその薬理学的に許容される塩は、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0035] 本明細書における用語について説明する。

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

[0037] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1～6の分枝していても良いアルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

[0038] 「C₁₋₆アルコキシ」とは、炭素数1～6の分枝していても良いアルコキシを意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0039] 「ハロC₁₋₆アルキル」とは、1～5個の同種または異種のハロゲン原子で置換された上記C₁₋₆アルキルを意味する。例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-フルオロプロピル、2-フルオロプロピル、1-フルオロプロピル、3, 3-ジフルオロプロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、1-フルオロブチル、1-フルオロペンチル、1-フルオロヘキシル等が挙げられる。

[0040] 「ハロC₁₋₆アルコキシ」とは、1～5個の同種または異種のハロゲン原子で置換された上記C₁₋₆アルコキシを意味する。例えば、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、1, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、2-フルオロプロポキシ、1-フルオロプロポキシ、3, 3-ジフルオロプロポキシ、2, 2-ジフルオロプロポキシ、1, 1-ジフルオロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、5-フルオロペンチルオキシ、6-フルオロヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0041] 「ヒドロキシC₁₋₆アルキル」とは、ヒドロキシで置換された上記C₁₋₆アルキルを意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

[0042] 「ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ」とは、ヒドロキシで置換された上記C₁₋₆アルコキシを意味する。例えば、ヒドロキシメトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-ヒドロキシプロポキシ等

が挙げられる。

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

[0044] 「(C_{7-10} アラルキルオキシ)カルボニル」とは、フェニルで置換された炭素数1～4個のアルコキシが置換したカルボニルを意味する。例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-フェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0045] 「モノ(ジ) C_{1-6} アルキルアミノ」とは、上記 C_{1-6} アルキルでモノ又はジ置換されたアミノをいう。ジ置換の場合の C_{1-6} アルキルは異なってもよい。

[0046] 「 C_{1-6} アルキルスルファニル」とは、(C_{1-6} アルキル)-S-で表される基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

[0047] 「 C_{1-6} アルキルスルホニル」とは、(C_{1-6} アルキル)-SO₂-で表される基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

[0048] 「(C_{1-6} アルキル)カルボニル」とは、上記 C_{1-6} アルキルが置換したカルボニルを意味する。例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

[0049] 「 C_{1-6} アルコキシカルボニル」とは、上記 C_{1-6} アルコキシが置換したカルボニルを意味する。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル

ル、ブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

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

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

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

ベンゾチエニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジニル等を挙げることができる。

A²の「ヘテロ環」として、好ましくは、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラザニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニルまたはベンゾ[1, 3]ジオキサリルが挙げられ、更に好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジルまたはベンゾ[1, 3]ジオキサリルが挙げられる。

[0053] A¹の「5員ヘテロ環」として、イソキサゾリルまたはチアゾリルが好ましい。

[0054] A¹の「6員ヘテロ環」として、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルが好ましく、ピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルがより好ましい。

[0055] 「(C₇₋₁₀アラルキルオキシ)C₁₋₆アルコキシ」とは、フェニルで置換された炭素数1~4個のアルコキシが置換した上記C₁₋₆アルコキシを意味する。

[0056] 「C₂₋₆アルケニル」とは、少なくとも1個の二重結合を有する、直鎖または分岐鎖上の炭素数2~6個の不飽和炭化水素を意味する。例えば、ビニル、2-プロペニル、1-プロペニル、1-ブテン-1-イル、1-ブテン-2-イル、1-ブテン-3-イル、1-ブテン-4-イル、2-ブテン-1-イル、2-ブテン-2-イル、1-ペンテン-1-イル、1-ペンテン-2-イル、1-ペンテン-3-イル、2-ペンテン-1-イル、2-ペンテン-2-イル、2-ペンテン-3-イル、1-ヘキセン-1-イル、1-ヘキセン-2-イル、1-ヘキセン-3-イル、2-メチル-1-プロペン-1-イル等が挙げられる。

[0057] (C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノとは、前記(C₁₋₆アルキル)カルボニルが置換したアミノをいう。

[0058] C₁₋₆アルキルスルホニルアミノとは、前記C₁₋₆アルキルスルホニルが置換

したアミノをいう。

[0059] C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキルとは、前記 C_{1-6} アルコキシカルボニルが置換したアミノが置換した前記 C_{1-6} アルキルをいう。

[0060] (C_{1-6} アルキル)カルボニルオキシとは、前記 C_{1-6} アルキルが置換したカルボニルオキシをいう。

以下、本発明をより詳細に説明する。

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

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

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

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

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

[0063] 酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩等を挙げることができる。

[0064] 塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネ

シウム塩等の無機塩基との塩、ペリジン、モルホリン、ピロリジン、アル

ギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

[0065] さらに本発明の化合物 (1) またはその薬理学的に許容される塩には、水

和物、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる

。

[0066] TRPM8は、脊髄後根神経節や三叉神経節に発現が認められるカチオンチャネ

ルである。TRPM8阻害薬は、TRPM8を介した細胞内への陽イオン流入量を減少

させ、細胞内陽イオン濃

度の上昇を抑制する。この作用に基づき、TRPM8阻害薬は、過剰に興奮した求

心性神経活動を抑制すること、下部尿路症状 (LUTS)、中でも過活動

膀胱 (OAB) 等の症状の治療または予防薬として有用である。

また、TRPM8阻害作用は、TRPM8作動薬である 10^{-11} M 投与により誘発

される $wet-dog\ shake$ 作用を抑制する効力によって評価するこ

とができる。更に、J. Urol., 2001, 166, 1142記載の方法に準じた、酢酸誘発排

尿筋過活動膀胱の排尿間隔に対する延長作用確認試験により、過活動膀胱 (

OAB) に対する効果を評価することができる。

[0067] 本発明の一般式 (1) で表される化合物の別の態様としては、

A¹は、以下のa a 3)、b b 2) およびc c 2) :

a a 3) 非置換または以下からなる群: ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} ア

ルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコシカルボニ

ルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから独立して選択される1~2個の基で置

換される C_{6-10} アリール、

b b 2) イソキサゾリルまたはチアゾリル、および

c c 2) 非置換または以下からなる群: ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから

独立して選択される1~2個の基で置換される6員ヘテロ環

からなる群から選択される基であり;

A²は、以下のd d)、e e) およびf f) :

d d) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシおよび(C_{7-10} アラルキルオキシ)カルボニルから独立して選択される1～2個の基で置換される C_{6-10} アリール、

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

f) C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から選択される基であり；

Xは、CHまたはNであり；

Yは、 $-CR^1R^2-$ または酸素原子であり；

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

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

nは、1または2である。

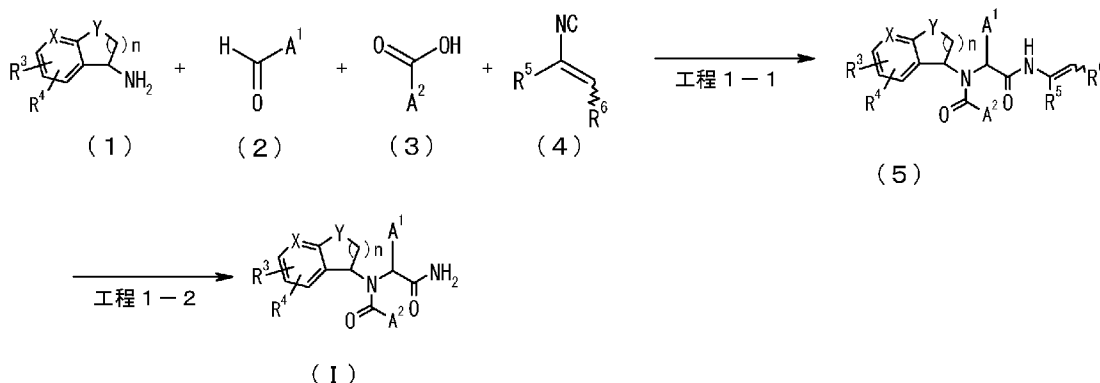
[0068] 本発明の化合物(1)の製造方法

[0069] 本発明の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、以下に詳述する方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0070]

[化18]

スキーム 1



[0071] (式中、A¹、A²、R¹～R⁴、X、Yおよびnは前記と同義であり；R⁵、R⁶はそれぞれC₁₋₆アルキル基またはR⁵、R⁶が結合して-(CH₂)_m-(CHR⁷)_m-(CH₂)_m-で表される基を形成し；mは1または2であり；R⁷は水素原子またはフェニル基を表す。)

[0072] 工程 1-1

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

[0073] 工程 1-2

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

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

、文献記載の方法もしくはそれに準じた方法で得ることができる。

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

化合物（４）は市販の試薬を用いるほか、例えば、W. Maison et al., Bioorganic Medicinal Chemistry 2000, 8, 1343-1360に記載の方法もしくはそれに準じた方法を用いて得ることができる。

[0075] 上記に示したスキームは、本発明の化合物（１）またはその製造中間体を製造する為の方法の例示である。これらは、当業者に容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

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

[0077] 本発明の化合物（１）またはその薬理学的に許容される塩、および当該化合物を製造する為に使用される製造中間体は、必要に応じて、当該分野における当業者にとって周知の単離・精製手段である溶媒抽出、晶析・再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等により、単離・精製することができる。

[0078] 本発明の化合物（１）またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤形のものが使用される。このような剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、舌下剤等を挙げることができる。経口または非経口的に投与される。

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

は希釈・溶解することにより調剤することができる。また、本発明の化合物 (1) またはその薬理的に許容される塩と TRPM8 阻害薬以外の薬剤とを組み合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時または別々に、前述と同様に製剤化することにより製造することができる。

[0080] 本発明の化合物 (1) またはその薬理的に許容される塩は、 10^{-11} n 誘発 $wet-dog$ shake 抑制作用確認試験において TRPM8 阻害に基づく強力な抑制作用を示す。したがって、本発明の化合物 (1) またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬は、TRPM8 阻害作用により、TRPM8 の活性化に起因する疾患もしくは症状の治療または予防薬として使用することができる。

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

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

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

[0083] 「循環障害」としては、寒冷性鼻炎、レイノー病等が挙げられる。

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

[0085] 本発明の化合物 (1) またはその薬理的に許容される塩と組み合わせて使用できる薬剤としては、オピオイド鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、バルビツレート系鎮静薬、鎮静作用を有するベンゾジアゼピン系薬剤、鎮静作用を有する H_1 ブロッカー、鎮静剤、骨格筋弛緩薬、NMDA 受容体拮抗薬、 α アドレナリン作用薬、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬、タキキ

ニン拮抗薬（NK拮抗薬）、ムスカリン受容体拮抗薬、COX-2選択的阻害薬、コールタール鎮痛薬、神経遮断薬、TRPV1作動薬、TRPV1阻害薬、βブロッカー、局所麻酔薬、コルチコステロイド、5-HT受容体作動薬、5-HT_{2A}受容体拮抗薬、コリン作動性鎮痛薬、PDE5阻害薬、PDE9阻害薬、α2δリガンド、カンナビノイド、代謝型グルタミン酸受容体1拮抗薬（mGluR1拮抗薬）、代謝型グルタミン酸受容体5拮抗薬（mGluR5拮抗薬）、セロトニン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤（iNOS阻害剤）、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChE阻害薬）、EP4拮抗薬、ロイコトリエンB4拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ナトリウムチャンネルブロッカー、5-HT3拮抗薬、化学療法のための薬剤、EP1拮抗薬、β3アドレナリン作動薬、TRPA1阻害薬、TRPV3阻害薬、TRPV4阻害薬、T型カルシウムチャンネル阻害薬、ASIC阻害薬、P2X阻害薬、Trk阻害薬、FAAH阻害薬、ボツリヌス毒素、5α還元酵素阻害剤、抗NGF抗体、NGF調節薬、IgE産生抑制剤、ヒスタミンH2阻害剤、膀胱粘膜保護剤、NOS活性調節剤、膀胱筋弛緩薬、GABA再取り込み阻害薬、GABA受容体調節薬、GABA aminotransferase inhibitor等が挙げられる。

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

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

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

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

[0090] 「 β 3アドレナリン作動薬」としては、ミラベグロン、ソラベグロン、TRK-380等を挙げることができる。

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

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

- 1）配合剤による同時投与、
 - 2）別個の製剤として、同一投与経路による同時投与、
 - 3）別個の製剤として、異なる投与経路による同時投与、
 - 4）別個の製剤として、同一投与経路による異なる時間での投与、および
 - 5）別個の製剤として、異なる投与経路による異なる時間での投与
- の何れの投与方法も含まれる。また、4）または5）のような別個の製剤として異なる時間に投与する場合、本発明の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩と、組み合わせる投与される上記の薬剤との投与順序については特に制限されない。

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

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

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

明の化合物（１）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定される。例えば、経口投与の場合、成人（体重 60 kg とする）１日当たり概ね 6 ~ 3000 mg の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。経口剤としての１日当たりの投与量は、10 ~ 1000 mg が好ましく、60 ~ 600 mg がより好ましい。非経口投与の場合、成人１日当たり概ね 0.6 ~ 300 mg の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。非経口剤としての１日当たりの投与量は、1 ~ 100 mg が好ましく、6 ~ 60 mg がより好ましい。また、本発明の TRPM8 阻害薬の有効成分である化合物（１）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、TRPM8 阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

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

[0097] 各参考例、各実施例、各表中で用いている記号のうち、Ref. Ex. は参考例番号、Ex. No. は実施例番号、Strc. は化学構造式、¹H-NMR は水素核磁気共鳴スペクトルを意味し、CDCl₃ はクロロホルム-d₃、DMSO-d₆ はジメチルスルホキシド-d₆、CD₃OD はメタノール-d₄ を意味する。また、ESI-MS はエレクトロスプレーイオン化質量分析を意味する。RT は高速液体カラムクロマトグラフィーの保持時間を意味する。低極性生成物とは、２種類のジアステレオマー混合物を順相カラムクロマトグラフィーを用いて分離精製した場合、先に溶出する化合物をいい、高極性生成物とは、後に溶出する化合物を意味する。実施例番号末尾において、LP は低極性生成物、HP は高極性生成物、M は光学異性体の混合物を示す。[α]_D は比旋光度を示す。

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

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

装置 : 6520 Accurate-Mass Q-TOF instrument (Agilent)

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

流速 : 0.75mL/min.

グラジエント :

[表1]

時間 (分)	0.1% HCO ₂ H/H ₂ O	0.1% HCO ₂ H/MeCN
0	80	20
5	10	90
6	10	90

実施例

[0100] 参考例 1 - 1

6-シクロプロピルインダン-1-オン

[0101] 6-ブロモインダン-1-オン (0.60 g)、シクロプロピルボロン酸一水和物 (0.47 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.081 g) およびリン酸三カリウム (2.11 g) のトルエン (10 mL)、蒸留水 (0.5 mL) 懸濁液に酢酸パラジウム (II) (0.064 g) を加え、その混合物をマイクロ波照射下 150℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / n-ヘキサン = 0 / 100 - 20 / 80) で精製し、標題化合物 (0.462 g) を得た。

[0102] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.68-0.75 (2H, m), 0.95-1.05 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.40-7.43 (1H, m).

[0103] 参考例 1 - 2

6-シクロプロピル-4-フルオロインダン-1-オン

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

[0104] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.69-0.76 (2H, m), 0.99-1.07 (2H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J=1.3, 9.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$).

[0105] 参考例 2

4-フルオロ-6-ビニルインダン-1-オン

[0106] 6-ブロモ-4-フルオロインダン-1-オン (0.36 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.182 g)、トリブチルビニルすず (600 μL) およびトルエン (6 mL) の混合物を加熱還流下、終夜攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、0.5 mol/L フッ化カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。不溶物をセライトろ過で除去した。ろ液の有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ n -ヘキサン = 0/100-15/85) で精製し、標題化合物 (0.235 g) を得た。構造式を表 2 に示した。

[0107] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.72-2.77 (2H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 5.37 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=17.5\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=10.8, 17.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=1.2, 9.8\text{Hz}$), 7.56-7.59 (1H, m).

[0108] 参考例 3-1

(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩

[0109] 6-クロロ-4-フルオロインダン-1-オン (0.43 g) のトルエン (5 mL) 溶液に、(R)-tert-ブチルスルフィンアミド (0.29 g) およびオルトチタン酸テトラエチル (0.79 g) を加え、その混合物をアルゴン雰囲気下にて 60°C で 23 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、得られた 2 層の混合物を激しく攪拌した。不

溶物をセライト濾過で除き、有機層を分取後、水層をトルエンで抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝14／86－35／65）で精製し、（*R*）－*N*－（6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イリデン）－*tert*－ブチルスルフィンアミド（0.18 g）を得た。（*R*）－*N*－（6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イリデン）－*tert*－ブチルスルフィンアミド（0.32 g）のテトラヒドロフラン（5.4 mL）溶液に、水（0.11 mL）および水素化ホウ素ナトリウム（0.13 g）を0℃で加え、同温度で15分間、室温で45分間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンと水を加え分液し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝19／81－40／60）で精製し、（*R*）－*N*－〔（*R*）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－*tert*－ブチルスルフィンアミド（0.26 g）を得た。（*R*）－*N*－〔（*R*）－6－クロロ－4－フルオロインダン－1－イル〕－*tert*－ブチルスルフィンアミド（0.39 g）のメタノール（3.4 mL）溶液に4 mol/L塩化水素1,4-ジオキサン溶液（1.0 mL）を室温で加え、同温度で1時間攪拌した。ジイソプロピルエーテル（約20 mL）を反応混合物に滴下し、析出した塩を濾取して標題化合物（0.26 g）を得た。構造式を表2に示した。

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.98–2.11 (1H, m), 2.44–2.59 (1H, m), 2.83–2.93 (1H, m), 3.00–3.11 (1H, m), 4.74–4.81 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=1.6, 9.0\text{ Hz}$), 7.51–7.55 (1H, m), 8.25–8.55 (3H, m).

[0111] 参考例3－2～3－6

対応する原料を用い、参考例3－1と同様の方法で参考例3－2～3－6を合成した。なお、参考例3－2～3－6のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表2に示した。

[0112] 参考例3－2

(R) - 4 - フルオロインダン - 1 - イルアミン塩酸塩

[0113] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.95-2.15 (1H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.30-7.55 (2H, m), 8.20-8.70 (2H, m).

[0114] 参考例 3 - 3

(R) - 5 - フルオロインダン - 1 - イルアミン塩酸塩

[0115] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.95-2.10 (1H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 8.20-8.65 (2H, m).

[0116] 参考例 3 - 4

(R) - 4, 6 - ジフルオロインダン - 1 - イルアミン塩酸塩

[0117] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.95-2.15 (1H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 4.76 (1H, dd, $J=7.0\text{Hz}$), 7.20-7.40 (2H, m), 8.15-8.60 (2H, m).

[0118] 参考例 3 - 5

(R) - 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - イルアミン塩酸塩

[0119] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.17 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.83 (1H, dd, $J=8.5, 13.3\text{Hz}$), 2.38 (1H, dd, $J=7.5, 13.3\text{Hz}$), 4.75-4.81 (1H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 8.47 (3H, br s).

[0120] 参考例 3 - 6

(R) - 6 - シクロプロピルインダン - 1 - イルアミン塩酸塩

[0121] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 0.55-0.72 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.37-2.52 (1H, m), 2.74-2.87 (1H, m), 2.92-3.05 (1H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 8.33 (3H, br s).

[0122] 参考例 4 - 1

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

[0123] 6-シクロプロピル-4-フルオロインダン-1-オン (0.083 g) および(R)-tert-ブチルスルフィンアミド (0.053 g) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液にオルトチタン酸テトラエチル (180 μ L) を室温に加え、その混合物を加熱還流下1日間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.017 g) を加えた。その混合物を氷冷下0.5時間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水およびメタノールを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=2/8-1/1) で精製し、標題化合物 (0.032 g) を得た。構造式を表2に示した。

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

[0125] 参考例4-2

(R)-N-[(R)-4-フルオロ-6-ビニルインダン-1-イル]-tert-ブチルスルフィンアミド

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

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

[0127] 参考例5

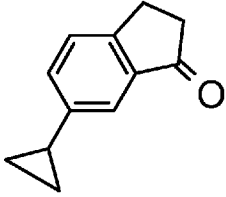
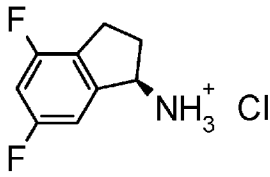
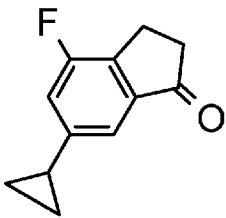
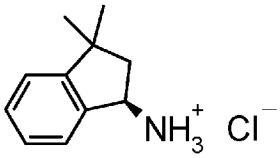
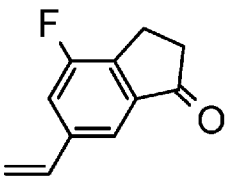
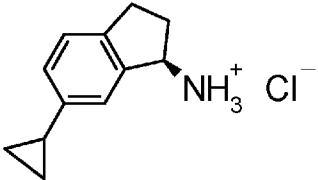
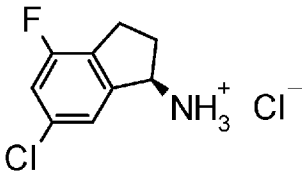
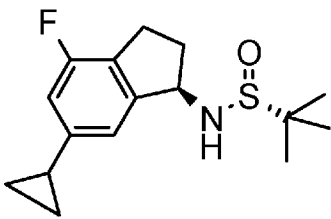
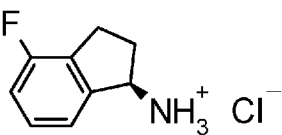
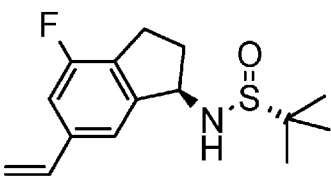
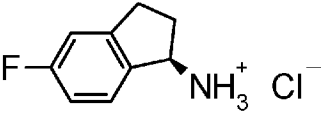
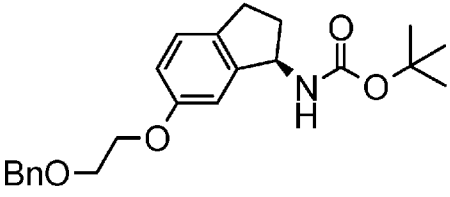
[(R)-6-(2-ベンジルオキシエトキシ)インダン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

[0128] N-[(R)-6-ヒドロキシインダン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.148 g)、炭酸セシウム (0.386 g) およびヨウ化ナトリウム (0.018 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 混合液に(2-ブロモエトキシメチル)ベンゼン (117 μ L) を室温に加え、その混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/9-9/1) で精製し、標題化合物 (0.20 g) を得た。構造式を表2に示した。

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

[0130]

[表2]

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

[0131] 実施例 1 - 1

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

[0132] (R) - 4, 6 - ジフルオロインダン - 1 - イルアミン (0.1 g) のメタノール (1 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.063 g) を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ニコチン酸 (0.073 g) および4 - フェニルシクロヘキセン - 1 - イルイソシアニド (0.108 g) を加え、60℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (3 mL)、水 (12 μL) および4 mol/L 塩化水素 1, 4 - ジオキサン溶液 (440 μL) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル/n - ヘキサン = 0/70/30 - 0/100/0 - 20/80/0) で精製し、標題化合物 (0.076 g) を得た。構造式を表3に示した。

[0133] RT(min.) : 2.727

MS(ESI, m/z) : 406.1371 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-1.90 (1H, m), 1.93-2.15 (1H, m), 2.42-2.90 (2H, m), 4.54-4.88 (1H, br), 5.28-5.70 (3H, m), 6.65-6.79 (1H, m), 7.34-7.66 (7H, m), 7.77-7.97 (1H, m), 8.64-8.73 (1H, m), 8.82 (1H, br s).

[0134] 実施例 1 - 2 ~ 1 - 6

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

[0135] 実施例 1 - 2

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - シアノ

インダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.356

MS(ESI, m/z) : 395.1513 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74-2.19 (2H, m), 2.57-2.90 (2H, m), 4.56-5.78 (4H, m), 7.21-7.61 (8H, m), 7.81-7.92 (1H, m), 8.19-8.37 (1H, m), 8.64-8.75 (1H, m), 8.81 (1H, br s).

[0136] 実施例 1-3

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.161

MS(ESI, m/z) : 421.1480 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.61-1.82 (1H, m), 1.92-2.18 (1H, m), 2.43-2.80 (2H, m), 4.50-4.80 (1H, br), 5.23-5.62 (5H, m), 6.62-6.78 (2H, m), 7.35-7.55 (7H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.9, 5.0Hz).

[0137] 実施例 1-4

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シアノインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 1.813

MS(ESI, m/z) : 410.1621 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63-1.86 (1H, m), 1.93-2.20 (1H, m), 2.58-2.90 (2H, m), 4.46-4.77 (1H, br), 5.08-5.81 (5H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 7.35-7.62 (8H, m), 8.14 (1H, dd, J= 1.5, 5.1Hz), 8.21 (1H, br s).

[0138] 実施例 1-5

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-トリフルオロメチルインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.964

MS(ESI, m/z) : 438.1435 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76–1.94 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.58–2.90 (2H, m), 4.55–4.97 (1H, br), 5.20–5.81 (3H, m), 7.20–7.63 (8H, m), 7.78–7.97 (1H, m), 8.26 (1H, br s), 8.62–8.73 (1H, m), 8.82 (1H, br s).

[0139] 実施例 1 – 6

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – メトキシインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 2.432

MS(ESI, m/z) : 400.1663 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67–1.82 (1H, m), 1.97–2.09 (1H, m), 2.47–2.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.66–4.82 (1H, br), 5.28–5.67 (3H, m), 6.81–6.88 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34–7.54 (6H, m), 7.60–7.65 (1H, m), 7.90–7.96 (1H, m), 8.69 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz), 8.86–8.89 (1H, m).

[0140] 実施例 2 – 1

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 5 – クロロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

N – [(S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 5 – クロロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

[0141] (R) – 5 – クロロインダン – 1 – イルアミン塩酸塩 (0.05 g) のメタノール (1 mL) 溶液にトリエチルアミン (35 μL) およびベンズアルデヒド (0.026 g) を加え、50℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、安息香酸 (0.03 g) および4 – フェニルシクロヘキセン – 1 – イルイソシアニド (0.045 g) を加え、50℃にて3日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (2 mL)、水 (5 μL) および4 mol/L 塩化水素1, 4 – ジオキサン溶液 (185 μL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝55／45－75／25－100／0）で精製し、*N*-[（*R*）-カルバモイルフェニルメチル]-*N*-[（*R*）-5-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド（実施例2-1LP, 0.040g）を低極性生成物として、*N*-[（*S*）-カルバモイルフェニルメチル]-*N*-[（*R*）-5-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド（実施例2-1HP, 0.023g）を高極性生成物として得た。構造式を表4に示した。

[0142] 実施例2-1LP

N-[（*R*）-カルバモイルフェニルメチル]-*N*-[（*R*）-5-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.627

MS(ESI, *m/z*) : 403.1217 (*M-H*)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.64-1.88 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.46-2.84 (2H, m), 4.63 (1H, br s), 5.20-5.90 (3H, m), 7.15 (1H, br s), 7.25-7.65 (11H, m), 7.91 (1H, d, *J*=8.0Hz).

[0143] 実施例2-1HP

N-[（*S*）-カルバモイルフェニルメチル]-*N*-[（*R*）-5-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.534

MS(ESI, *m/z*) : 403.1219 (*M-H*)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34-2.53 (1H, m), 2.58-2.86 (2H, m), 2.98-3.15 (1H, m), 4.35-4.53 (1H, m), 5.31-6.05 (3H, m), 6.51-6.70 (1H, m), 6.78 (1H, dd, *J*=1.8, 8.2Hz), 7.16 (1H, br s), 7.27-7.63 (10H, m).

[0144] 実施例2-2～2-260

対応する原料を用い、実施例2-1と同様の方法で実施例2-2～2-260を合成した。なお、実施例2-2～2-260のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表4～28に示した。

[0145] 実施例2-2LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.583

MS(ESI, m/z): 403.1219 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.86 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.48-2.78 (2H, m), 4.66 (1H, s), 5.23-5.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=7.8Hz), 7.17-7.65 (11H, m), 7.97 (1H, s).

[0146] 実施例 2-2 HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.447

MS(ESI, m/z): 403.1213 (M-H)⁻

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

[0147] 実施例 2-3 LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-トリフルオロメチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.760

MS(ESI, m/z): 437.1482 (M-H)⁻

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

[0148] 実施例 2-3 HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-トリフルオロメチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.641

MS(ESI, m/z) : 437.1483 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 4.30-4.55 (1H, m), 5.25-5.90 (3H, m), 6.75-6.95 (2H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.35-7.50 (5H, m), 7.50-7.65 (2H, m).

[0149] 実施例 2-4 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-メトキシインダナーン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.332

MS(ESI, m/z) : 399.1711 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.82 (1H, m), 1.96-2.11 (1H, m), 2.46-2.75 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.69 (1H, br s), 5.20-5.90 (3H, m), 6.78-6.87 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.3Hz), 7.24-7.67 (11H, m).

[0150] 実施例 2-5 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シクロプロピルインダナーン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.803

MS(ESI, m/z) : 409.1919 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.74-1.06 (4H, m), 1.63-1.82 (1H, m), 1.91-2.11 (2H, m), 2.44-2.76 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.19-5.98 (3H, m), 6.97-7.09 (2H, m), 7.29-7.68 (11H, m).

[0151] 実施例 2-5 H P

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シクロプロピルインダナーン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.653

MS(ESI, m/z) : 409.1913 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : -0.03-0.09 (1H, m), 0.26-0.36 (1H, m), 0.61-0.79 (2H, m), 1.46-1.59 (1H, m), 2.29-2.47 (1H, m), 2.56-2.78 (2H, m), 2.93-

3.08 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 5.25–5.95 (3H, m), 6.35 (1H, br s), 6.89 (1H, dd, J=1.3, 8.0Hz), 7.02–7.08 (1H, m), 7.27–7.66 (10H, m).

[0152] 実施例 2 – 6 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.720

MS(ESI, m/z) : 421.1130 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65–1.90 (1H, m), 1.90–2.20 (1H, m), 2.40–2.65 (1H, m), 2.65–2.90 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 5.20–5.85 (3H, m), 6.75–7.05 (1H, m), 7.25–7.90 (11H, m).

[0153] 実施例 2 – 6 H P

N – [(S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.595

MS(ESI, m/z) : 421.1129 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35–2.60 (1H, m), 2.60–2.90 (2H, m), 2.95–3.25 (1H, m), 4.30–4.50 (1H, m), 5.20–5.90 (3H, m), 6.25–6.45 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25–7.60 (10H, m).

[0154] 実施例 2 – 7 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 4 – クロロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.627

MS(ESI, m/z) : 403.1217 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65–1.87 (1H, m), 1.99–2.16 (1H, m), 2.47–2.64 (1H, m), 2.74–2.92 (1H, m), 4.65 (1H, br s), 5.19–5.98 (3H, m), 7.23–7.62 (12H, m), 7.83–7.95 (1H, m).

[0155] 実施例 2 – 7 H P

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.526

MS(ESI, m/z): 403.1216 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34-3.23 (4H, m), 4.47 (1H, br s), 5.31-5.93 (3H, m), 6.52-6.68 (1H, m), 6.74-6.80 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=7.9Hz), 7.23-7.63 (10H, m).

[0156] 実施例 2-8LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-クロロ-6-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.779

MS(ESI, m/z): 421.1115 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.90 (1H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 4.50-4.80 (1H, m), 5.20-5.85 (3H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.25-7.80 (11H, m).

[0157] 実施例 2-8HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-クロロ-6-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.609

MS(ESI, m/z): 421.1121 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 2.95-3.20 (1H, m), 4.35-4.55 (1H, m), 5.30-5.90 (3H, m), 6.10-6.35 (1H, m), 6.75-6.95 (1H, m), 7.25-7.60 (10H, m).

[0158] 実施例 2-9LP

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

RT(min.): 2.882

MS(ESI, m/z): 371.1406 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.12 (1H, dd, $J=5.3, 10.2\text{Hz}$), 4.26 (1H, br s), 4.66 (1H, br s), 5.28–5.88 (3H, m), 6.78 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.93–7.04 (1H, m), 7.19–7.73 (12H, m).

[0159] 実施例 2 – 9 H P

N – [(S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(S) – 2, 3 – ジ
ヒドロベンゾフラン – 3 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.900

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.48–4.61 (2H, m), 5.13–5.22 (1H, m), 5.43–5.70 (3H, m), 6.51 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.68 (1H, br s), 6.80 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.07–7.54 (11H, m).

[0160] 実施例 2 – 1 O L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 5 – クロロ
– 6 – メトキシインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.671

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–1.80 (1H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.45–2.70 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.55–4.70 (1H, m), 5.20–5.75 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.30–7.65 (10H, m), 7.75 (1H, br s).

[0161] 実施例 2 – 1 1 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – ジフル
オロメトキシインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.562

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75–1.95 (1H, m), 2.05–2.25 (1H, m), 2.50–2.85 (2H, m), 4.55–4.70 (1H, m), 5.25–5.65 (2H, m), 5.80–6.10 (1H, m), 6.67 (1H, dd, $J=74.6, 74.6\text{Hz}$), 6.95–7.20 (2H, m), 7.30–7.65 (10H, m), 7.65–7.75 (1H, m).

[0162] 実施例 2-11HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフル
オロメトキシインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.351

MS(ESI, m/z): 435.1527 (M-H)⁻

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

[0163] 実施例 2-12LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-5, 6-ジ
フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.469

MS(ESI, m/z): 405.1423 (M-H)⁻

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

[0164] 実施例 2-12HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-5, 6-ジ
フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.330

MS(ESI, m/z): 405.1424 (M-H)⁻

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

[0165] 実施例 2-13LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シア
ノインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.144

MS(ESI, m/z) : 394.1567 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16-2.24 (2H, m), 2.56-3.22 (2H, m), 4.48-5.95 (4H, m), 7.12-7.64 (12H, m), 8.15-8.34 (1H, m).

[0166] 実施例 2-14LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-ジフル
オロメトキシインダノー-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.470

MS(ESI, m/z) : 435.1531 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.85 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 5.20-6.00 (3H, m), 6.49 (1H, dd, J=74.0, 74.0Hz), 6.95-7.10 (1H, m), 7.30-7.65 (11H, m), 7.80-7.90 (1H, m).

[0167] 実施例 2-14HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-ジフル
オロメトキシインダノー-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.382

MS(ESI, m/z) : 435.1533 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 5.30-6.00 (3H, m), 6.49 (1H, dd, J=73.9, 73.9Hz), 6.55-6.65 (1H, m), 6.75-6.95 (2H, m), 7.20-7.65 (10H, m).

[0168] 実施例 2-15LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5-クロロ
-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.292

MS(ESI, m/z) : 405.1019 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.61-5.90 (6H, m), 6.65 (1H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.19 (1H, m), 7.36-7.80 (11H, m).

[0169] 実施例 2-15HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.215

MS(ESI, m/z): 405.1016 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.45-4.65 (2H, m), 5.07-5.21 (1H, m), 5.42-5.72 (3H, m), 6.51 (1H, br s), 6.65-6.74 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz), 7.13-7.53 (10H, m).

[0170] 実施例 2-16LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-エチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.752

MS(ESI, m/z): 397.1924 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J= 7.6Hz), 1.66-1.87 (1H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.49-2.80 (4H, m), 4.67 (1H, br s), 5.20-6.05 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.30-7.53 (8H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.77 (1H, br s).

[0171] 実施例 2-17LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-メチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.516

MS(ESI, m/z): 383.1769 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.82 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.78 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 5.38-5.98 (3H, m), 7.02-7.12 (2H, m), 7.30-7.53 (8H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.74 (1H, br s).

[0172] 実施例 2-18LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-メチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.493

MS(ESI, m/z) : 383.1766 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.66-1.83 (1H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.41-2.77 (2H, m), 4.70 (1H, br s), 5.21-6.01 (3H, m), 7.09 (1H, d, J= 7.2Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.31-7.64 (10H, m), 7.77 (1H, d, J= 7.2 Hz).

[0173] 実施例 2 - 1 9 L P

N - [(R) - 6 - ブロモインダン - 1 - イル] - N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.654

MS(ESI, m/z) : 447.0716 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68-1.86 (1H, m), 1.97-2.14 (1H, m), 2.46-2.77 (2H, m), 4.66 (1H, br s), 5.25-5.94 (3H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.30-7.63 (11H, m), 8.11 (1H, br s).

[0174] 実施例 2 - 2 0 L P

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - トリフルオロメチルインダン - 1 - イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.737

MS(ESI, m/z) : 437.1487 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.77-1.94 (1H, m), 2.06-2.26 (1H, m), 2.59-2.92 (2H, m), 4.56-4.74 (1H, m), 5.22-6.03 (3H, m), 7.17-7.65 (12H, m), 8.23 (1H, br s).

[0175] 実施例 2 - 2 1 L P

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - トリフルオロメトキシインダン - 1 - イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.822

MS(ESI, m/z) : 453.1434 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75-1.95 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.50-2.85 (2H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 5.20-6.00 (3H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.30-7

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

[0176] 実施例 2-22LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダネン-1-イル]-2-ニトロベンズアミド

RT(min.): 3.534

MS(ESI, m/z): 450.1273 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.85 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 4.63 (1H, s), 5.05-5.20 (1H, m), 5.35-5.50 (2H, m), 6.65-6.80 (1H, m), 7.35-7.85 (9H, m), 8.25 (1H, d, J=8.2Hz).

[0177] 実施例 2-23LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダネン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.937

MS(ESI, m/z): 422.1074 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-2.90 (1H, m), 4.55-4.90 (1H, m), 5.25-5.75 (3H, m), 6.90-7.10 (1H, m), 7.30-7.55 (6H, m), 7.70-7.95 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 8.82 (1H, br s).

[0178] 実施例 2-23HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダネン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.767

MS(ESI, m/z): 422.1077 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 4.30-4.55 (1H, m), 5.30-5.70 (3H, m), 6.20-6.40 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.6, 4.9Hz), 8.75-8.85 (1H, br s).

[0179] 実施例 2-24LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.486

MS(ESI, m/z): 406.0972 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.05-4.20 (2H, m), 5.00-5.90 (4H, m), 6.40-6.80 (1H, m), 7.00-7.95 (9H, m), 8.45-8.90 (2H, m).

[0180] 実施例 2-24HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.507

MS(ESI, m/z): 406.0960 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.40-5.80 (5H, m), 6.35-6.80 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=1.7, 8.6Hz), 7.15-7.60 (7H, m), 7.65-7.90 (1H, m), 8.60-8.75 (2H, m).

[0181] 実施例 2-25LP

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.824

MS(ESI, m/z): 421.1071 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.01 (1H, dd, J=4.7, 10.1Hz), 5.35-5.65 (5H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.40-7.58 (6H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 5.1Hz).

[0182] 実施例 2-26LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフルオロメトキシインダノ-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.778

MS(ESI, m/z): 436.1476 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.90 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.55-2.80 (2H

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

[0183] 実施例 2 – 2 7 L P

2 – アミノ – N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – ジフルオロメトキシインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 2.243

MS(ESI, m/z) : 451.1583 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40–1.90 (1H, m), 1.95–2.20 (1H, m), 2.50–2.80 (2H, m), 4.50–4.75 (1H, m), 5.30–5.60 (5H, m), 6.58 (1H, dd, J=74.1, 74.1 Hz), 6.68 (1H, dd, J=5.0, 7.3 Hz), 6.95–7.10 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.35–7.55 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.12 (1H, dd, J=1.8, 5.0 Hz).

[0184] 実施例 2 – 2 8 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(S) – 5 – フルオロ – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 3 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.030

MS(ESI, m/z) : 389.1307 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.10–5.84 (6H, m), 6.60–6.99 (2H, m), 7.32–7.66 (11 H, m).

[0185] 実施例 2 – 2 8 H P

N – [(S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(S) – 5 – フルオロ – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 3 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.979

MS(ESI, m/z) : 389.1305 (M-H)⁻

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

[0186] 実施例 2-29LP

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

RT(min.): 3.239

MS(ESI, m/z): 407.1211 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.16-5.86 (6H, m), 6.64-6.81 (1H, m), 7.16-7.68 (11H, m).

[0187] 実施例 2-29HP

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

RT(min.): 3.165

MS(ESI, m/z): 407.1208 (M-H)⁻

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

[0188] 実施例 2-30LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メトキシインダネン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.499

MS(ESI, m/z): 417.1614 (M-H)⁻

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

[0189] 実施例 2-30HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メトキシインダネン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.301

MS(ESI, m/z): 417.1618 (M-H)⁻

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

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

[0190] 実施例 2 – 3 1 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 2.732

MS(ESI, m/z) : 404.1171 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70–1.90 (1H, m), 1.90–2.15 (1H, m), 2.50–2.80 (2H, m), 4.55–4.90 (1H, m), 5.20–5.75 (3H, m), 7.05–7.15 (1H, m), 7.15–7.30 (1H, m), 7.30–7.55 (6H, m), 7.85–8.05 (2H, m), 8.60–8.75 (1H, m), 8.84 (1H, br s).

[0191] 実施例 2 – 3 1 H P

N – [(S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 2.606

MS(ESI, m/z) : 404.1170 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.40–2.60 (1H, m), 2.65–2.85 (2H, m), 2.95–3.15 (1H, m), 4.30–4.60 (1H, m), 5.25–5.75 (3H, m), 6.40–6.60 (1H, m), 7.10 (2H, s), 7.25–7.45 (6H, m), 7.80–7.95 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.83 (1H, br s).

[0192] 実施例 2 – 3 2 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 4, 6 – ジフルオロインダン – 1 – イル] ピリミジン – 5 – カルボキサミド

RT(min.) : 2.715

MS(ESI, m/z) : 407.1326 (M-H)⁻

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

, m), 4.45-5.00 (1H, br), 5.25-5.77 (3H, m), 6.63-6.86 (1H, m), 7.25-7.78 (6H, m), 8.77-9.02 (2H, m), 9.22-9.36 (1H, m).

[0193] 実施例 2-33LP

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.166

MS(ESI, m/z): 419.1276 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45-1.80 (1H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.45-2.75 (2H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 5.25-5.65 (5H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.1, 7.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.55 (6H, m), 7.87 (1H, br s), 8.12 (1H, dd, J=1.7, 5.0 Hz).

[0194] 実施例 2-34LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド

RT(min.): 2.944

MS(ESI, m/z): 407.1323 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.85-7.00 (1H, m), 7.20-7.55 (9H, m), 8.65-8.95 (2H, m).

[0195] 実施例 2-35LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.586

MS(ESI, m/z): 401.1671 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.82 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.39-2.56 (4H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 4.65 (1H, br s), 5.25-5.85 (3H, m), 6.78 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.25-7.63 (11H, m).

[0196] 実施例 2-35HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.544

MS(ESI, m/z): 401.1669 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93 (3H, s), 2.39-2.76 (3H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 4.39 (1H, br s), 5.35-5.55 (2H, m), 5.67-5.79 (1H, m), 6.19 (1H, br s), 6.62 (1H, d, J=9.9Hz), 7.25-7.33 (4H, m), 7.42-7.47 (3H, m), 7.53-7.61 (2H, m).

[0197] 実施例 2-36LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド

RT(min.): 3.204

MS(ESI, m/z): 436.1478 (M-H)⁻

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

[0198] 実施例 2-37LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.492

MS(ESI, m/z): 388.1465 (M-H)⁻

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

[0199] 実施例 2-38LP

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 1.979

MS(ESI, m/z) : 403.1574 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.11 (2H, m), 2.43-2.75 (2H, m), 4.54-4.79 (1H, br), 5.30-5.62 (5H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.0, 7.4Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.7, 5.0Hz).

[0200] 実施例 2-39LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.674

MS(ESI, m/z) : 418.1569 (M-H)⁻

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

[0201] 実施例 2-39HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.479

MS(ESI, m/z) : 418.1570 (M-H)⁻

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

[0202] 実施例 2-4OLP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.744

MS(ESI, m/z) : 402.1620 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-1.83 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.45-2.57 (1H, m), 2.70-2.83 (1H, m), 4.72 (1H, br s), 5.33-5.64 (3H, m), 6.79 (1H, d, J=9.7Hz), 7.35-7.60 (7H, m), 7.91 (1H, d, J=7.8Hz), 8.69 (1H, dd, J=1.6, 4.9Hz), 8.86 (1H, s).

[0203] 実施例 2-4 OHP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.672

MS(ESI, m/z) : 402.1621 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.92 (3H, s), 2.40-2.58 (1H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 4.42 (1H, br), 5.37-5.64 (3H, m), 6.14 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=9.8Hz), 7.25-7.44 (6H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 8.83 (1H, s).

[0204] 実施例 2-4 1LP

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 1.545

MS(ESI, m/z) : 405.1367 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.01 (1H, dd, J=4.6, 10.2Hz), 4.07-4.85 (1H, m), 5.35-5.64 (4H, m), 6.65-6.78 (2H, m), 6.90-7.01 (1H, m), 7.39-7.60 (7H, m), 8.15 (1H, dd, J=1.7, 5.1Hz).

[0205] 実施例 2-4 2LP

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 1.848

MS(ESI, m/z) : 423.1271 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.07-4.80 (2H, m), 5.30-5.65 (4H, m), 6.67-6.87 (2H, m), 7.30-7.60 (7H, m), 8.13-8.17 (1H, m).

[0206] 実施例 2-43LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

RT(min.) : 3.085

MS(ESI, m/z) : 406.1373 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.66-3.18 (4H, m), 4.69-6.24 (4H, m), 6.48-6.78 (1H, m), 6.97-8.06 (9H, m), 8.56-8.64 (1H, m).

[0207] 実施例 2-44LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ピリダジン-4-カルボキサミド

RT(min.) : 2.633

MS(ESI, m/z) : 407.1318 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68-1.89 (1H, m), 1.95-2.13 (1H, m), 2.45-2.88 (2H, m), 4.48-5.76 (4H, m), 6.56-6.84 (1H, m), 7.37-7.72 (7H, m), 9.21-9.42 (2H, m).

[0208] 実施例 2-45LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]-6-メトキシニコチンアミド

RT(min.) : 3.324

MS(ESI, m/z) : 436.1470 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.72-1.93 (1H, m), 1.95-2.20 (1H, m), 2.47-2.94 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.50-5.94 (4H, m), 6.64-6.77 (1H, br), 6.80 (1H, d, J=8.7Hz), 7.31-7.68 (6H, m), 7.74-7.86 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=1.7 Hz).

[0209] 実施例 2-46LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド

RT(min.): 3.261

MS(ESI, m/z): 434.1276 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.85 (1H, m), 1.85-2.25 (1H, m), 2.45-2.80 (2H, m), 3.95-4.10 (3H, m), 4.55-4.90 (1H, m), 5.10-6.20 (3H, m), 6.90-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.30-8.05 (7H, m), 8.22 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

[0210] 実施例 2-47LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]イソニコチンアミド

RT(min.): 2.620

MS(ESI, m/z): 406.1370 (M-H)⁻

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

[0211] 実施例 2-48LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.804

MS(ESI, m/z): 418.1329 (M-H)⁻

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

[0212] 実施例 2-48HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-7-クロロ

－ 1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－ 1－イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 2.701

MS(ESI, m/z) : 418.1324 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37-1.68 (1H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 2.14-2.35 (2H, m), 2.58-2.83 (2H, m), 4.45 (1H, br s), 4.99-5.09 (1H, m), 5.34-5.72 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.22-7.43 (6H, m), 7.83-7.91 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 8.81-8.85 (1H, m).

[0213] 実施例 2－ 4 9 L P

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

RT(min.) : 3.691

MS(ESI, m/z) : 417.1379 (M-H)⁻

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

[0214] 実施例 2－ 4 9 H P

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

RT(min.) : 3.583

MS(ESI, m/z) : 417.1376 (M-H)⁻

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

[0215] 実施例 2－ 5 O L P

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

RT(min.) : 3.682

MS(ESI, m/z) : 427.0689 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 4.40-6.30 (4H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=3.8, 5.0 Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.52 (1H, dd, J=1.0, 5.0 Hz), 7.65-7.85 (1H, m).

[0216] 実施例 2-51LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]チアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.) : 3.173

MS(ESI, m/z) : 428.0639 (M-H)⁻

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

[0217] 実施例 2-52LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-イソプロポキシインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.840

MS(ESI, m/z) : 428.1983 (M-H)⁻

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

[0218] 実施例 2-53LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-イソプロポキシインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.742

MS(ESI, m/z) : 427.2028 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34–1.43 (6H, m), 1.67–1.81 (1H, m), 1.97–2.08 (1H, m), 2.45–2.71 (2H, m), 4.61–4.76 (2H, m), 5.24–5.84 (3H, m), 6.77–6.84 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30–7.64 (11H, m).

[0219] 実施例 2 – 5 4 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – 6 – シアノ – N – [(R) – 4, 6 – ジフルオロインダナー 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 3.276

MS(ESI, m/z) : 431.1326 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67–2.16 (2H, m), 2.44–2.90 (2H, m), 4.50–5.85 (4H, m), 6.62–6.84 (1H, m), 7.37–8.09 (8H, m), 8.79–8.95 (1H, m).

[0220] 実施例 2 – 5 5 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 4, 6 – ジフルオロインダナー 1 – イル] チアゾール 5 – カルボキサミド

RT(min.) : 2.959

MS(ESI, m/z) : 412.0941 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77–1.98 (1H, m), 2.00–2.30 (1H, m), 2.54–2.69 (1H, m), 2.77–2.96 (1H, m), 4.37–5.14 (1H, m), 5.19–6.08 (3H, m), 6.55–6.88 (1H, m), 7.33–7.70 (6H, m), 8.17–8.24 (1H, m), 8.93 (1H, s).

[0221] 実施例 2 – 5 6 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 4 – フルオロインダナー 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 2.502

MS(ESI, m/z) : 388.1467 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.88 (1H, m), 1.97–2.15 (1H, m), 2.47–2.66 (1H, m), 2.72–2.92 (1H, m), 4.60–4.83 (1H, br), 5.29–5.73 (3H, m), 6.91–7.04 (1H, m), 7.29–7.55 (7H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.65–8.73 (1H, m), 8.80–8.90 (1H, m).

[0222] 実施例 2 – 5 7 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]チアゾール-2-カルボキサミド

RT(min.): 3.495

MS(ESI, m/z): 412.0940 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-3.19 (4H, m), 4.50-5.90 (2H, m), 6.50-7.10 (2H, m), 7.32-7.68 (8H, m), 7.85-8.00 (1H, m).

[0223] 実施例 2-58LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-クロロ-6-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 2.986

MS(ESI, m/z): 422.1078 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 4.50-5.80 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.20-7.95 (8H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 8.81 (1H, br s).

[0224] 実施例 2-59LP

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]チアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 2.752

MS(ESI, m/z): 443.0751 (M-H)⁻

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

[0225] 実施例 2-60LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]チアゾール-4-カルボキサミド

RT(min.): 3.294

MS(ESI, m/z): 428.0643 (M-H)⁻

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

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

[0226] 実施例 2-61LP

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]チアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 2.540

MS(ESI, m/z): 427.1046 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-2.36 (2H, m), 2.51-2.73 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 4.33-5.00 (1H, m), 5.21-6.30 (5H, m), 6.56-6.84 (1H, m), 7.31-7.58 (7H, m).

[0227] 実施例 2-62LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]テレフタルアミド酸ベンジルエステル

RT(min.): 4.269

MS(ESI, m/z): 539.1791 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63-2.12 (2H, m), 2.37-3.13 (2H, m), 4.50-5.07 (1H, m), 5.13-5.71 (5H, m), 6.53-6.73 (1H, m), 7.23-7.67 (13H, m), 8.08-8.22 (2H, m).

[0228] 実施例 2-63LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]チオフェン-3-カルボキサミド

RT(min.): 3.586

MS(ESI, m/z): 427.0690 (M-H)⁻

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

[0229] 実施例 2-64LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ

－４－フルオロインダン－１－イル]－５－フルオロチオフエン－２－カルボキサミド

RT(min.) : 3.923

MS(ESI, m/z) : 445.0597 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.34 (1H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 4.10-6.30 (4H, m), 6.47 (1H, dd, J=1.4, 4.2 Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.34-7.43 (5H, m), 7.70-7.78 (1H, m).

[0230] 実施例 2－64HP

N－[(S)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－6－クロロ－４－フルオロインダン－１－イル]－５－フルオロチオフエン－２－カルボキサミド

RT(min.) : 3.747

MS(ESI, m/z) : 445.0596 (M-H)⁻

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

[0231] 実施例 2－65LP

２－アミノ－N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－４－フルオロインダン－１－イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 1.997

MS(ESI, m/z) : 403.1575 (M-H)⁻

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

[0232] 実施例 2－66LP

N－[(R)－カルバモイルピリジン－３－イルメチル]－N－[(R)－6

ークロロー４－フルオロインダン－１－イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.520

MS(ESI, m/z) : 422.1078 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74-1.94 (1H, m), 2.10-2.31 (1H, m), 2.48-2.68 (1H, m), 2.76-2.96 (1H, m), 4.63-4.77 (1H, m), 5.34-6.14 (3H, m), 6.95-7.06 (1H, m), 7.32-7.59 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 7.85-8.02 (1H, m), 8.56-8.72 (2H, m).

[0233] 実施例 2-66HP

N-[(S)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.275

MS(ESI, m/z) : 422.1079 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.42-3.20 (4H, m), 4.37-4.48 (1H, m), 5.41-5.92 (3H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.43-7.60 (6H, m), 7.86-7.94 (1H, m), 8.30-8.38 (1H, m), 8.56-8.63 (1H, m).

[0234] 実施例 2-67LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル] イソチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.) : 3.228

MS(ESI, m/z) : 412.0937 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.71-1.93 (1H, m), 2.05-2.34 (1H, m), 2.48-2.66 (1H, m), 2.71-2.96 (1H, m), 4.45-5.90 (4H, m), 6.54-6.88 (1H, m), 7.32-7.65 (7H, m), 8.48 (1H, br s).

[0235] 実施例 2-68LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-2-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.223

MS(ESI, m/z) : 422.1075 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.09 (1H, m), 2.21–2.37 (1H, m), 2.50–2.69 (1H, m), 2.80–3.11 (1H, m), 4.66–5.95 (4H, m), 6.83–7.09 (1H, m), 7.40–7.83 (9H, m), 8.49–8.65 (1H, m).

[0236] 実施例 2 – 6 9 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ピリジン – 2 – カルボキサミド

RT(min.) : 3.300

MS(ESI, m/z) : 422.1077 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.10 (1H, m), 2.15–2.40 (1H, m), 2.45–3.20 (2H, m), 4.70–6.30 (3H, m), 6.80–7.00 (1H, m), 7.30–7.60 (7H, m), 7.60–8.00 (3H, m), 8.55–8.65 (1H, m).

[0237] 実施例 2 – 7 0 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 4 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.385

MS(ESI, m/z) : 422.1077 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–2.96 (4H, m), 4.56–4.73 (1H, br), 5.29–6.33 (3H, m), 6.94–7.09 (1H, m), 7.34–7.66 (8H, m), 8.62–8.68 (2H, m).

[0238] 実施例 2 – 7 1 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロインダン – 1 – イル] チアゾール – 5 – カルボキサミド

RT(min.) : 2.972

MS(ESI, m/z) : 410.0736 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75–1.95 (1H, m), 2.00–2.30 (1H, m), 2.55–2.90 (2H, m), 4.50–4.90 (1H, m), 5.20–6.00 (3H, m), 7.05–7.30 (2H, m), 7.35–7.50 (5H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 8.15–8.30 (1H, m), 8.92 (1H, s).

[0239] 実施例 2 – 7 2 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ

インダン-1-イル] チオフェン-3-カルボキサミド

RT(min.) : 3.440

MS(ESI, m/z) : 409.0783 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.95 (1H, m), 1.95-2.20 (1H, m), 2.50-2.85 (2H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 5.20-5.95 (3H, m), 7.05-7.30 (2H, m), 7.30-7.65 (7H, m), 7.71 (1H, br s), 7.90-8.05 (1H, m).

[0240] 実施例 2-73LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル] ピリジン-2-カルボキサミド

RT(min.) : 3.112

MS(ESI, m/z) : 404.1172 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55-2.05 (1H, m), 2.15-2.40 (1H, m), 2.50-3.20 (2H, m), 4.60-5.25 (1H, m), 5.40-6.25 (3H, m), 7.00-7.25 (2H, m), 7.25-8.30 (9H, m), 8.61 (1H, d, J=4.6Hz).

[0241] 実施例 2-74LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル] チアゾール-4-カルボキサミド

RT(min.) : 3.116

MS(ESI, m/z) : 410.0738 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-2.05 (1H, m), 2.10-2.50 (1H, m), 2.55-3.20 (2H, m), 4.50-5.35 (1H, m), 5.35-6.85 (3H, m), 6.95-8.25 (9H, m), 8.75-8.95 (1H, m).

[0242] 実施例 2-75LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] チアゾール-2-カルボキサミド

RT(min.) : 3.711

MS(ESI, m/z) : 428.0640 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.05 (1H, m), 2.10-2.45 (1H, m), 2.45-3.20 (2H

, m), 4.50-7.10 (4H, m), 7.25-8.25 (9H, m).

[0243] 実施例 2-76LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.302

MS(ESI, m/z): 406.1371 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-1.92 (1H, m), 2.12-2.29 (1H, m), 2.50-2.66 (1H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.59-4.84 (1H, m), 5.28-6.16 (3H, m), 6.62-6.83 (1H, m), 7.32-7.61 (7H, m), 7.86-8.04 (1H, m), 8.51-8.74 (2H, m).

[0244] 実施例 2-77LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-2-イルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.011

MS(ESI, m/z): 406.1373 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.04 (1H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.50-2.68 (1H, m), 2.76-2.95 (1H, m), 4.69-4.86 (1H, m), 5.27-5.68 (2H, m), 6.61-6.79 (1H, m), 7.16-7.85 (10H, m), 8.54-8.62 (1H, m).

[0245] 実施例 2-77HP

N-[(S)-カルバモイルピリジン-2-イルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.800

MS(ESI, m/z): 406.1374 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33-2.78 (3H, m), 2.95-3.14 (1H, m), 4.69-4.84 (1H, m), 5.40-5.72 (2H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.95-7.06 (1H, m), 7.16-7.83 (9H, m), 8.49-8.60 (1H, m).

[0246] 実施例 2-78LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-2-イルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.141

MS(ESI, m/z) : 407.1324 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.87-2.06 (1H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 2.52-2.69 (1H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 5.39-5.68 (2H, m), 6.61-6.80 (1H, m), 7.20-7.90 (6H, m), 7.92-8.08 (1H, m), 8.53-8.65 (1H, m), 8.66-8.81 (1H, m), 8.93 (1H, br s).

[0247] 実施例 2-79LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]チアゾール-2-カルボキサミド

RT(min.) : 3.543

MS(ESI, m/z) : 410.0736 (M-H)⁻

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

[0248] 実施例 2-80LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]イソニコチンアミド

RT(min.) : 2.829

MS(ESI, m/z) : 422.1075 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-3.20 (4H, m), 4.35-5.70 (4H, m), 6.80-7.90 (9H, m), 8.65-8.80 (2H, m).

[0249] 実施例 2-81LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 1.447

MS(ESI, m/z) : 407.1326 (M-H)⁻

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

[0250] 実施例 2-82LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] イソチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 3.444

MS(ESI, m/z): 428.0640 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.95 (1H, m), 2.00-2.25 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 4.50-5.90 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.30-7.90 (7H, m), 8.48 (1H, s).

[0251] 実施例 2-83LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ニコチンアミド

RT(min.): 1.774

MS(ESI, m/z): 423.1029 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 2.05-2.30 (1H, m), 2.45-2.70 (1H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 4.65-4.90 (1H, m), 5.30-5.85 (3H, m), 6.95-7.10 (1H, m), 7.25-7.50 (2H, m), 7.70-8.05 (3H, m), 8.60-8.85 (4H, m).

[0252] 実施例 2-84LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-フルオロチオフェン-2-カルボキサミド

RT(min.): 2.650

MS(ESI, m/z): 446.0547 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85-1.98 (1H, m), 2.06-2.41 (1H, m), 2.64-2.78 (1H, m), 2.90-3.04 (1H, m), 4.41-6.23 (4H, m), 6.49 (1H, dd, J=1.4, 4.2 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.84-7.90 (1H, m), 8.59-8.64 (2H, m).

[0253] 実施例 2-85LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-2-イルメチル]-N-[(R)-

6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 2.381

MS(ESI, m/z) : 423.1031 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.87-3.16 (4H, m), 4.52-5.86 (3H, m), 6.79-8.09 (8H, m), 8.44-8.98 (3H, m).

[0254] 実施例 2-86LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-フルオロニコチンアミド

RT(min.) : 3.319

MS(ESI, m/z) : 440.0983 (M-H)⁻

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

[0255] 実施例 2-87LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.318

MS(ESI, m/z) : 404.1171 (M-H)⁻

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

[0256] 実施例 2-88LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.) : 3.052

MS(ESI, m/z) : 424.0892 (M-H)⁻

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

, m), 5.20-5.70 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.90 (1H, s), 8.76 (1H, s).

[0257] 実施例 2-89LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

RT(min.): 3.654

MS(ESI, m/z): 451.1227 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2.25 (1H, m), 2.40-3.10 (2H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.50-6.35 (4H, m), 6.80-7.15 (3H, m), 7.20-7.80 (8H, m).

[0258] 実施例 2-90LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]シクロヘキシルカルボキサミド

RT(min.): 4.058

MS(ESI, m/z): 427.1595 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05-3.04 (15H, m), 4.31-6.60 (4H, m), 6.90-7.06 (1H, m), 7.25-7.85 (6H, m).

[0259] 実施例 2-91LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-6-トリフルオロメチルニコチンアミド

RT(min.): 3.845

MS(ESI, m/z): 490.0953 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.87 (1H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 2.45-3.15 (2H, m), 4.58-5.78 (4H, m), 6.84-7.06 (1H, m), 7.37-7.56 (5H, m), 7.69-7.88 (2H, m), 7.98-8.11 (1H, m), 8.89 (1H, br s).

[0260] 実施例 2-91HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ

ー４ーフルオロインダンー１ーイル]ー６ートリフルオロメチルニコチンアミド

RT(min.): 3.694

MS(ESI, m/z): 490.0953 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.46-2.61 (1H, m), 2.69-2.83 (2H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 4.47 (1H, br s), 5.27-5.57 (3H, m), 6.26 (1H, br s), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.43 (5H, m), 7.79 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00-8.08 (1H, m), 8.89 (1H, br s).

[0261] 実施例２ー９２ＬＰ

Nー[(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー[(R)ー５，７ージフルオロインダンー１ーイル]ベンズアミド

RT(min.): 3.970

MS(ESI, m/z): 405.1422 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00-2.30 (1H, m), 2.30-2.65 (1H, m), 2.65-2.90 (1H, m), 2.90-3.15 (1H, m), 4.40-4.80 (1H, m), 5.00-6.20 (2H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 6.90-7.15 (1H, m), 7.25-7.55 (8H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

[0262] 実施例２ー９２ＨＰ

Nー[(S)ーカルバモイルフェニルメチル]ーNー[(R)ー５，７ージフルオロインダンー１ーイル]ベンズアミド

RT(min.): 3.259

MS(ESI, m/z): 405.1422 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40-2.60 (1H, m), 2.65-3.00 (2H, m), 3.15-3.40 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 5.40-5.90 (3H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

[0263] 実施例２ー９３ＬＰ

Nー[(R)ーカルバモイルフェニルメチル]ー２ークロローNー[(R)ー６ークロロー４ーフルオロインダンー１ーイル]ニコチンアミド

RT(min.): 3.441

MS(ESI, m/z) : 456.0688 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.72-1.86 (1H, m), 2.25-2.60 (2H, m), 2.75-3.13 (1H, m), 4.56 (1H, br s), 5.13-5.26 (1H, m), 5.34-5.50 (2H, m), 6.86-7.04 (1H, m), 7.34-7.94 (8H, m), 8.41-8.50 (1H, m).

[0264] 実施例 2-94 LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-トリフルオロメチルニコチンアミド

RT(min.) : 3.722

MS(ESI, m/z) : 490.0951 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67-2.15 (2H, m), 2.43-3.11 (2H, m), 4.56 (1H, s), 5.03-5.20 (1H, m), 5.31-5.53 (2H, m), 6.85-7.05 (1H, m), 7.35-8.14 (8H, m), 8.78-8.82 (1H, m).

[0265] 実施例 2-95 LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]イソチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.) : 3.551

MS(ESI, m/z) : 410.0735 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-2.00 (1H, m), 2.15-2.45 (1H, m), 2.55-3.15 (2H, m), 4.60-5.90 (2H, m), 6.90-7.65 (11H, m), 7.80-8.00 (1H, m).

[0266] 実施例 2-96 LP

N-[(S)-カルバモイルチアゾール-2-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 3.358

MS(ESI, m/z) : 428.0639 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.04 (1H, m), 2.18-2.33 (1H, m), 2.48-2.67 (1H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 4.94-5.07 (1H, m), 5.36-5.66 (2H, m), 6.83-7.05 (2H, m), 7.38-7.91 (8H, m).

[0267] 実施例 2-97LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-2-クロロ-N-
[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.): 2.778

MS(ESI, m/z): 456.0686 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-2.96 (4H, m), 4.55-5.70 (4H, m), 6.80-7.07 (1H, m), 7.30-8.81 (9H, m).

[0268] 実施例 2-98LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-3-クロロ-N-[(R)-
6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] イソニコチンアミド

RT(min.): 3.402

MS(ESI, m/z): 456.0687 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71-3.17 (4H, m), 4.52-5.82 (4H, m), 6.83-7.07 (1H, m), 7.30-7.88 (7H, m), 8.50-8.80 (2H, m).

[0269] 実施例 2-99LP

N-[(R)-カルバモイル-(2-クロロフェニル)メチル]-N-[(R)-
6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ニコチンアミド

RT(min.): 3.170

MS(ESI, m/z): 456.0685 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-3.18 (4H, m), 4.80-5.80 (4H, m), 6.79-7.01 (1H, m), 7.28-8.02 (7H, m), 8.57-8.89 (2H, m).

[0270] 実施例 2-100LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-
4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.796

MS(ESI, m/z): 436.1237 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-2.17 (2H, m), 2.40-2.62 (4H, m), 2.71-3.14 (1H, m), 4.58-5.11 (1H, m), 5.19-5.28 (1H, m), 5.36-5.53 (2H, m), 6.86-7

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

[0271] 実施例 2-1 O 1 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-4-クロロ-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 3.312

MS(ESI, m/z): 456.0687 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30-1.44 (1H, m), 2.01-2.21 (1H, m), 2.48-2.66 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 4.92-5.00 (0.5H, m), 5.22-5.30 (1H, m), 5.40 (0.5H, s), 7.10-7.17 (1H, m), 7.35-7.81 (9H, m), 8.33 (0.5H, s), 8.62-8.68 (1H, m), 8.90 (0.5H, s).

[0272] 実施例 2-1 O 2 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-エトキシニコチンアミド

RT(min.): 3.596

MS(ESI, m/z): 466.1339 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.90 (1H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-3.10 (1H, m), 4.30-4.70 (3H, m), 5.20-5.80 (3H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.30-7.90 (7H, m), 8.15-8.30 (1H, m).

[0273] 実施例 2-1 O 3 L P

N-[(R)-カルバモイル-(2-フルオロフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 3.039

MS(ESI, m/z): 440.0982 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-3.21 (4H, m), 4.82-5.82 (4H, m), 6.78-8.00 (8H, m), 8.62-8.86 (2H, m).

[0274] 実施例 2-1 O 4 L P

5-{N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-

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

RT(min.): 3.976

MS(ESI, m/z): 556.1451 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-2.11 (2H, m), 2.40-2.87 (2H, m), 4.56-5.71 (6H, m), 6.80-7.10 (1H, m), 7.28-8.28 (13H, m), 8.85-8.99 (1H, m).

[0275] 実施例 2-105LP

N-[(R) -カルバモイルフェニルメチル] -3-クロロ-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

RT(min.): 3.500

MS(ESI, m/z): 456.0688 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-3.17 (4H, m), 4.66-6.08 (4H, m), 6.78-7.01 (1H, m), 7.22-7.90 (8H, m), 8.48-8.62 (1H, m).

[0276] 実施例 2-106LP

N-[(R) -カルバモイルフェニルメチル] -N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] -6-メトキシニコチンアミド

RT(min.): 3.510

MS(ESI, m/z): 452.1181 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-2.23 (2H, m), 2.43-2.95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.38-4.95 (1H, m), 5.22-5.88 (3H, m), 6.80 (1H, d, J=8.6Hz), 6.89-7.06 (1H, m), 7.31-7.53 (5H, m), 7.69-7.90 (2H, m), 8.38-8.48 (1H, m).

[0277] 実施例 2-106HP

N-[(S) -カルバモイルフェニルメチル] -N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] -6-メトキシニコチンアミド

RT(min.): 3.366

MS(ESI, m/z): 452.1187 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48-2.83 (3H, m), 3.03-3.19 (1H, m), 3.97 (3H, s),

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

[0278] 実施例 2-107LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-(メチルアミノ)ニコチンアミド

RT(min.): 2.362

MS(ESI, m/z): 451.1341 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62-2.14 (2H, m), 2.45-2.83 (2H, m), 3.00-3.13 (3H, m), 4.48-4.82 (1H, m), 5.19-5.67 (3H, m), 6.00-6.31 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=5.1, 7.2Hz), 6.91-7.05 (1H, m), 7.34-7.68 (7H, m), 8.20 (1H, dd, J=1.7, 5.1Hz).

[0279] 実施例 2-107HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-(メチルアミノ)ニコチンアミド

RT(min.): 2.357

MS(ESI, m/z): 451.1343 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.49-2.90 (3H, m), 2.99-3.15 (4H, m), 4.21-4.56 (1H, m), 5.32-5.66 (3H, m), 5.89-6.32 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=5.1, 7.3Hz), 6.81 (1H, dd, J=1.3, 8.6Hz), 7.25-7.43 (7H, m), 8.20 (1H, dd, J=1.7, 5.1Hz).

[0280] 実施例 2-108LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-トリフルオロメチルニコチンアミド

RT(min.): 3.616

MS(ESI, m/z): 490.0952 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–3.13 (4H, m), 4.56–4.78 (1H, m), 5.05–5.20 (1H, m), 5.30–6.03 (2H, m), 6.85–7.05 (1H, m), 7.33–7.56 (5H, m), 7.60–7.93 (2H, m), 8.76–9.10 (2H, m).

[0281] 実施例 2 – 1 0 9 L P

N – [(R) – カルバモイル – (5 – フルオロピリジン – 3 – イル) メチル] –
N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミ
ド

RT(min.) : 3.217

MS(ESI, m/z) : 440.0984 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71–2.00 (1H, m), 2.13–2.40 (1H, m), 2.50–3.02 (2H, m), 4.64–4.86 (1H, m), 5.34–6.35 (3H, m), 6.92–7.08 (1H, m), 7.42–7.87 (7H, m), 8.40–8.56 (2H, m).

[0282] 実施例 2 – 1 1 0 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ
– 4 – フルオロインダン – 1 – イル] イミダゾ[1, 2 – a]ピラジン – 3 –
カルボキサミド

RT(min.) : 2.970

MS(ESI, m/z) : 462.1140 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61–3.13 (4H, m), 4.40–6.40 (4H, m), 6.86–7.14 (1H, m), 7.36–8.22 (8H, m), 8.80–9.30 (2H, m).

[0283] 実施例 2 – 1 1 1 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ
– 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 7
– カルボキサミド

RT(min.) : 3.737

MS(ESI, m/z) : 463.1227 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76–2.33 (2H, m), 2.45–2.90 (2H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 4.56–6.17 (6H, m), 6.80–7.02 (2H, m), 7.19–7.72 (8H, m).

[0284] 実施例 2-112LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-クロロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.615

MS(ESI, m/z): 405.1139 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.86 (1H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.57-2.72 (1H, m), 2.79-2.99 (1H, m), 4.66-4.92 (1H, m), 5.26-5.91 (3H, m), 7.24-7.45 (4H, m), 7.77-8.05 (3H, m), 8.62-8.74 (3H, m), 8.81-8.87 (1H, m).

[0285] 実施例 2-113LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-フルオロベンズアミド

RT(min.): 2.623

MS(ESI, m/z): 440.0983 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-1.89 (1H, m), 2.17-2.40 (1H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 4.57-4.87 (1H, m), 5.33-6.10 (3H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.24-7.68 (5H, m), 7.90-8.03 (1H, m), 8.59-8.72 (2H, m).

[0286] 実施例 2-114LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メトキシニコチンアミド

RT(min.): 2.295

MS(ESI, m/z): 452.1177 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-2.21 (2H, m), 2.38-3.09 (2H, m), 3.89-4.03 (3H, m), 4.44-5.89 (4H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.24-7.89 (6H, m), 8.40-8.66 (2H, m).

[0287] 実施例 2-115LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-

カルボキサミド

RT(min.) : 2.250

MS(ESI, m/z) : 461.1184 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-3.14 (4H, m), 4.45-6.60 (4H, m), 6.83-7.10 (1H, m), 7.27-8.00 (10H, m), 8.40-8.56 (1H, m).

[0288] 実施例 2-116LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシメチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.665

MS(ESI, m/z) : 452.1184 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-1.82 (1H, m), 2.00-2.18 (1H, m), 2.45-3.12 (2H, m), 4.55-5.71 (6H, m), 6.85-7.04 (1H, m), 7.25-7.87 (8H, m), 8.59-8.67 (1H, m).

[0289] 実施例 2-117LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルベンズアミド

RT(min.) : 2.788

MS(ESI, m/z) : 436.1235 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68-1.81 (1H, m), 2.03-2.22 (1H, m), 2.37-2.58 (4H, m), 2.77-3.17 (1H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 5.23-5.96 (3H, m), 6.85-7.03 (1H, m), 7.20-7.49 (5H, m), 7.61-7.82 (1H, m), 7.97-8.15 (1H, m), 8.51-8.74 (2H, m).

[0290] 実施例 2-118LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

RT(min.) : 2.518

MS(ESI, m/z) : 452.1183 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75-1.91 (1H, m), 2.09-2.32 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.79-3.13 (1H, m), 3.90-3.97 (3H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 5.31-6.75 (3H, m), 6.84-7.10 (3H, m), 7.25-7.58 (4H, m), 7.89-8.02 (1H, m), 8.50-8.76 (2H, m).

[0291] 実施例 2-119LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド

RT(min.) : 3.003

MS(ESI, m/z) : 490.0953 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.22-2.22 (2H, m), 2.46-2.70 (1H, m), 2.82-2.94 (1H, m), 4.94-5.28 (1H, m), 5.31-5.36 (1H, m), 7.10-7.56 (5H, m), 7.63-8.03 (5H, m), 8.39-8.73 (2H, m).

[0292] 実施例 2-120LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-エチルベンズアミド

RT(min.) : 3.028

MS(ESI, m/z) : 450.1387 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28-1.35 (3H, m), 1.66-1.83 (1H, m), 2.01-2.25 (1H, m), 2.45-2.59 (1H, m), 2.70-3.14 (3H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 5.18-6.04 (3H, m), 6.85-7.03 (1H, m), 7.19-7.84 (6H, m), 7.98-8.13 (1H, m), 8.53-8.73 (2H, m).

[0293] 実施例 2-121LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド

RT(min.) : 2.761

MS(ESI, m/z) 439.0979 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-2.14 (2H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 2.73-3.07 (1H, m), 5.04-6.35 (4H, m), 6.77-7.03 (2H, m), 7.35-7.79 (7H, m), 11.52 (1H, br).

[0294] 実施例 2-122LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-シアノベンズアミド
RT(min.) : 2.498

MS(ESI, m/z) : 447.1031 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.29-2.14 (2H, m), 2.42-2.69 (1H, m), 2.84-2.97 (1H, m), 5.05-5.42 (2H, m), 7.11-8.09 (10H, m), 8.48-8.73 (2H, m).

[0295] 実施例 2-123LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド

RT(min.) : 3.072

MS(ESI, m/z) : 506.0900 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.97 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.48-2.66 (1H, m), 2.77-3.16 (1H, m), 4.57-5.00 (1H, m), 5.20-5.78 (3H, m), 6.85-7.05 (1H, m), 7.32-7.77 (6H, m), 7.87-8.11 (1H, m), 8.59-8.69 (2H, m).

[0296] 実施例 2-124LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-5-メトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 0.998

MS(ESI, m/z) : 401.1626 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-1.83 (1H, m), 2.08-2.25 (1H, m), 2.57-2.87 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.71-4.83 (1H, m), 5.24-6.05 (3H, m), 6.72-6.76 (1H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=8.4Hz),

7.87-7.94 (1H, m), 7.96-8.05 (1H, m), 8.60-8.73 (3H, m), 8.83-8.88 (1H, m).

[0297] 実施例 2-125LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-2-(メチルスルファニル)ニコチンアミド

RT(min.): 3.518

MS(ESI, m/z): 450.1050 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.90 (1H, m), 2.10-2.35 (1H, m), 2.45-2.75 (5H, m), 4.45-4.90 (1H, m), 5.10-5.65 (3H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.80 (6H, m), 7.95 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J=1.6, 4.9Hz).

[0298] 実施例 2-126LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド

RT(min.): 2.961

MS(ESI, m/z): 462.1148 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19-1.36 (1H, m), 1.91-2.07 (1H, m), 2.42-2.64 (1H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 5.06-5.17 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.08-7.15 (1H, m), 7.33-7.64 (8H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.60-8.67 (1H, m), 9.14 (1H, s).

[0299] 実施例 2-127LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

RT(min.): 2.574

MS(ESI, m/z): 464.1186 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.00 (1H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 2.56-2.71 (1H

, m), 2.80-2.96 (1H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 4.60-4.86 (3H, m), 5.30-5.80 (2H, m), 6.87-7.07 (2H, m), 7.22-7.57 (5H, m), 7.85-7.98 (1H, m), 8.50-8.75 (2H, m).

[0300] 実施例 2-128LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダノ-1-イル]-2-(メチルスルファニル)ニコチンアミド

RT(min.): 3.627

MS(ESI, m/z): 468.0959 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 2.10-2.45 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.65-3.15 (1H, m), 4.40-4.95 (1H, m), 5.00-5.75 (3H, m), 6.80-7.15 (2H, m), 7.35-7.85 (7H, m), 8.45-8.55 (1H, m).

[0301] 実施例 2-129LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダノ-1-イル]-2-ヒドロキシニコチンアミド

RT(min.): 2.598

MS(ESI, m/z): 438.1035 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35-2.00 (2H, m), 2.15-3.15 (3H, m), 4.70-5.20 (1H, m), 5.35-5.65 (1H, m), 6.05-6.80 (2H, m), 6.80-7.05 (1H, m), 7.25-7.85 (9H, m).

[0302] 実施例 2-130LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダノ-1-イル]-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

RT(min.): 3.464

MS(ESI, m/z): 442.0805 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.59-3.24 (7H, m), 4.44-7.06 (4H, m), 7.12-8.06 (8H, m).

[0303] 実施例 2-131LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダネン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.495

MS(ESI, m/z): 420.1532 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-2.22 (2H, m), 2.34-3.18 (5H, m), 4.46-5.68 (4H, m), 6.55-6.86 (1H, m), 7.14-7.83 (8H, m), 8.51-8.65 (1H, m).

[0304] 実施例 2-132LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダネン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 3.005

MS(ESI, m/z): 426.1101 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-2.23 (2H, m), 2.44-2.95 (5H, m), 4.43-4.90 (1H, m), 5.27-5.84 (3H, m), 6.57-6.86 (1H, m), 7.28-7.81 (6H, m), 8.77 (1H, s).

[0305] 実施例 2-133LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダネン-1-イル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド

RT(min.): 3.183

MS(ESI, m/z): 425.1189 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-2.25 (2H, m), 2.51-3.10 (2H, m), 3.86-4.18 (3H, m), 4.50-6.00 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 6.80-7.11 (1H, m), 7.29-7.85 (7H, m).

[0306] 実施例 2-134LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダネン-1-イル]-3-メチル-3H-イミダゾール-

4-カルボキサミド

RT(min.) : 2.272

MS(ESI, m/z) : 425.1193 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75-2.36 (2H, m), 2.51-3.00 (2H, m), 3.86 (3H, br s), 4.30-6.50 (4H, m), 6.88-7.07 (1H, m), 7.33-7.85 (8H, m).

[0307] 実施例 2-135LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド

RT(min.) : 3.377

MS(ESI, m/z) : 426.1032 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-2.25 (2H, m), 2.40-3.04 (5H, m), 4.38-5.10 (1H, m), 5.16-5.90 (3H, m), 6.87-7.13 (1H, m), 7.30-7.53 (5H, m), 7.61-7.87 (1H, m), 8.26 (1H, br s).

[0308] 実施例 2-136LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-2-クロロ-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.) : 2.567

MS(ESI, m/z) : 438.0787 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.99 (1H, m), 2.11-2.34 (1H, m), 2.53-2.90 (2H, m), 4.60-4.85 (1H, m), 5.17-5.80 (3H, m), 7.07-8.22 (9H, m), 8.56-8.74 (2H, m).

[0309] 実施例 2-137LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.483

MS(ESI, m/z) : 418.1332 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.40-2.60 (1H

, m), 2.60-2.85 (4H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 5.19 (1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 5.25-5.65 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.30-7.90 (6H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.50-8.65 (1H, m).

[0310] 実施例 2-138LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

RT(min.): 2.331

MS(ESI, m/z): 434.1285 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (1H, m), 2.05-2.30 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.72 (1H, s), 5.20-5.80 (2H, m), 5.90-6.95 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (1H, ddd, J=0.7, 7.5, 7.5Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.0, 17.4Hz), 7.15-7.50 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.90-8.05 (1H, m), 8.50-8.80 (2H, m).

[0311] 実施例 2-139LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-エチルニコチンアミド

RT(min.): 3.006

MS(ESI, m/z): 450.1399 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35-1.45 (3H, m), 1.67-1.83 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.43-3.21 (4H, m), 4.53-4.72 (1H, m), 5.16-5.57 (3H, m), 6.84-7.04 (1H, m), 7.16-7.86 (8H, m), 8.58-8.66 (1H, m).

[0312] 実施例 2-140LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ビニルニコチンアミド

RT(min.): 3.366

MS(ESI, m/z): 448.1238 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.85 (1H, m), 1.91-2.13 (1H, m), 2.40-3.18 (2H, m), 4.50-4.98 (1H, m), 5.13-5.78 (4H, m), 6.48-6.63 (1H, m), 6.85-7.04 (1H, m), 7.16-7.86 (8H, m), 8.58-8.66 (1H, m).

.87 (10H, m), 8.60-8.69 (1H, m).

[0313] 実施例 2-141LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 3.196

MS(ESI, m/z): 426.1034 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.32 (2H, m), 2.46 (3H, br s), 2.54-3.05 (2H, m), 4.46-5.27 (1H, m), 5.30-6.19 (3H, m), 6.84-7.05 (1H, m), 7.33-7.52 (5H, m), 7.54-7.87 (2H, m).

[0314] 実施例 2-142LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 3.333

MS(ESI, m/z): 456.0961 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.93 (1H, m), 1.94-2.23 (1H, m), 2.45-2.96 (8H, m), 4.37-5.93 (4H, m), 6.87-7.08 (1H, m), 7.33-7.52 (5H, m), 7.63-7.79 (1H, m).

[0315] 実施例 2-143LP

2-{N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]カルバモイル}ピリジン N-オキシド

RT(min.): 2.727

MS(ESI, m/z): 438.1036 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-2.25 (1H, m), 2.40-3.20 (3H, m), 4.60-6.00 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.25-7.70 (9H, m), 8.20-8.35 (1H, m).

[0316] 実施例 2-144LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキサミド

RT(min.): 2.221

MS(ESI, m/z): 461.1193 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-3.20 (4H, m), 4.76-5.97 (3H, m), 6.78-6.99 (2H, m), 7.22-7.48 (5H, m), 7.49-7.82 (4H, m), 8.15-8.28 (1H, m).

[0317] 実施例 2-145LP

3-{N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]カルバモイル}ピリジン N-オキシド

RT(min.): 2.536

MS(ESI, m/z): 438.1030 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.45-3.20 (2H, m), 4.50-5.90 (4H, m), 6.80-7.20 (1H, m), 7.25-7.55 (7H, m), 7.60-7.90 (1H, m), 8.15-8.30 (1H, m), 8.36 (1H, s).

[0318] 実施例 2-146LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 2.101

MS(ESI, m/z): 443.0758 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.89 (1H, m), 1.99-2.29 (1H, m), 2.54-2.69 (4H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 4.52-4.97 (1H, m), 5.32-5.75 (3H, m), 6.97-7.06 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.69 (1H, br s), 7.85-8.00 (1H, br), 8.59-8.71 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[0319] 実施例 2-147LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ

ー４－フルオロインダン－１－イル]－５－メチルチアゾールー４－カルボキサミド

RT(min.) : 3.225

MS(ESI, m/z) : 442.0803 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-1.92 (1H, m), 1.95-2.23 (1H, m), 2.47-2.70 (4H, m), 2.71-3.00 (1H, m), 4.45-4.91 (1H, m), 5.22-5.77 (3H, m), 6.85-7.08 (1H, m), 7.32-7.54 (5H, m), 7.72 (1H, br s), 8.77 (1H, s).

[0320] 実施例 2－１４８ＬＰ

N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－６－クロロー４－フルオロインダン－１－イル]－５－メチルオキサゾールー４－カルボキサミド

RT(min.) : 3.435

MS(ESI, m/z) : 426.1031 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-3.19 (7H, m), 4.26-6.11 (2H, m), 6.40-8.11 (10H, m).

[0321] 実施例 2－１４９ＬＰ

N－[(R)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－６－クロロー４－フルオロインダン－１－イル]－６－モルホリンー４－イルニコチンアミド

RT(min.) : 3.170

MS(ESI, m/z) : 507.1618 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.76-2.25 (2H, m), 2.47-2.97 (2H, m), 3.54-3.64 (4H, m), 3.75-3.86 (4H, m), 4.42-6.08 (3H, m), 6.64 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90-7.03 (1H, m), 7.30-7.51 (6H, m), 7.70-7.82 (2H, m), 8.45 (1H, d, J=2.0Hz).

[0322] 実施例 2－１４９ＨＰ

N－[(S)－カルバモイルフェニルメチル]－N－[(R)－６－クロロー４－フルオロインダン－１－イル]－６－モルホリンー４－イルニコチン

アミド

RT(min.) : 3.004

MS(ESI, m/z) : 507.1613 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.48–2.81 (3H, m), 3.05–3.17 (1H, m), 3.56–3.63 (4H, m), 3.78–3.86 (4H, m), 4.27–4.71 (1H, m), 5.34–5.98 (3H, m), 6.19–6.51 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=8.9Hz), 6.82–6.88 (1H, m), 7.27–7.37 (5H, m), 7.74 (1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.42 (1H, d, J=2.1Hz).

[0323] 実施例 2 – 1 5 0 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 4 – メチルイソキサゾール – 5 – カルボキサミド

RT(min.) : 3.507

MS(ESI, m/z) : 426.1034 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.85–2.30 (5H, m), 2.50–2.67 (1H, m), 2.81–3.06 (1H, m), 4.82–5.92 (4H, m), 6.80–7.00 (1H, m), 7.34–7.72 (6H, m), 7.93–8.25 (1H, m).

[0324] 実施例 2 – 1 5 1 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロインダン – 1 – イル] – 3 – メチルピリジン – 2 – カルボキサミド

RT(min.) : 3.205

MS(ESI, m/z) : 418.1330 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70–1.95 (1H, m), 2.10–2.30 (1H, m), 2.45–2.60 (4H, m), 2.60–2.75 (1H, m), 4.65–4.95 (1H, m), 5.17 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 5.25–5.95 (2H, m), 7.00–7.50 (6H, m), 7.50–7.65 (3H, m), 7.92 (1H, br s), 8.40–8.50 (1H, m).

[0325] 実施例 2 – 1 5 2 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 3 – メチルピリジン – 2 – カルボキ

サミド

RT(min.) : 3.372

MS(ESI, m/z) : 436.1240 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.00 (1H, m), 2.10-2.40 (1H, m), 2.40-3.20 (5H, m), 4.60-5.90 (4H, m), 6.80-7.00 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.70 (6H, m), 7.76 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m).

[0326] 実施例 2-153LP

N-[(R)-カルバモイル-(2-メチルフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 3.165

MS(ESI, m/z) : 436.1241 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79-3.13 (7H, m), 4.76-5.08 (1H, m), 5.26-5.73 (3H, m), 6.79-7.00 (1H, m), 7.17-7.50 (5H, m), 7.60-7.99 (2H, m), 8.54-8.90 (2H, m).

[0327] 実施例 2-154LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド

RT(min.) : 2.937

MS(ESI, m/z) : 437.1192 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68-1.84 (1H, m), 1.95-2.13 (1H, m), 2.44-2.92 (5H, m), 4.54-4.87 (1H, m), 5.09-5.62 (3H, m), 6.95-7.06 (1H, m), 7.38-7.61 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.50-8.80 (1H, m), 9.05-9.20 (1H, m).

[0328] 実施例 2-155LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-メチルフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.965

MS(ESI, m/z) : 450.1399 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.87 (1H, m), 1.94-2.14 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.41-3.13 (5H, m), 4.52-5.00 (1H, m), 5.14-5.68 (3H, m), 6.84-7.40 (6H, m), 7.51-7.83 (2H, m), 8.52-8.60 (1H, m).

[0329] 実施例 2 - 1 5 6 L P

N - [(R) - カルバモイル - (4 - メチルフェニル) メチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダノール - 1 - イル] - 2 - メチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.975

MS(ESI, m/z) : 450.1395 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39-1.88 (1H, m), 1.94-2.14 (1H, m), 2.35-2.41 (3H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.61-3.13 (4H, m), 4.49-5.62 (4H, m), 6.84-7.02 (1H, m), 7.13-7.28 (3H, m), 7.34-7.82 (4H, m), 8.51-8.60 (1H, m).

[0330] 実施例 2 - 1 5 7 L P

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロインダノール - 1 - イル] - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

RT(min.) : 3.951

MS(ESI, m/z) : 502.1156 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-2.20 (2H, m), 2.50-2.85 (2H, m), 4.55-4.90 (3H, m), 5.25-5.80 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8.5Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.30-7.55 (5H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.97 (1H, br s), 8.37-8.45 (1H, m).

[0331] 実施例 2 - 1 5 8 L P

3 - アミノ - N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロインダノール - 1 - イル] ピラジノール - 2 - カルボキサミド

RT(min.) : 2.928

MS(ESI, m/z) : 420.1241 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.95 (1H, m), 2.05–2.35 (1H, m), 2.50–2.90 (2H, m), 4.55–4.95 (1H, m), 5.30–5.95 (5H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10–7.25 (1H, m), 7.30–7.55 (5H, m), 7.70–7.95 (2H, m), 7.95–8.15 (1H, m).

[0332] 実施例 2 – 1 5 9 L P

N – [(R) – カルバモイル – (2 – フルオロフェニル) メチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – メチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.815

MS(ESI, m/z) : 454.1144 (M-H^-)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–2.20 (2H, m), 2.40–3.20 (5H, m), 4.85–5.65 (4H, m), 6.80–8.10 (8H, m), 8.50–8.60 (1H, m).

[0333] 実施例 2 – 1 6 0 L P

N – [(R) – カルバモイル – (2 – トリフルオロメチルフェニル) メチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – メチルニコチンアミド

RT(min.) : 3.031

MS(ESI, m/z) : 504.1114 (M-H^-)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.75 (1H, m), 1.80–2.10 (1H, m), 2.35–2.55 (1H, m), 2.55–2.85 (4H, m), 4.80–5.60 (4H, m), 6.90–7.05 (1H, m), 7.15–7.30 (1H, m), 7.50–7.90 (5H, m), 8.15–8.40 (1H, m), 8.50–8.70 (1H, m).

[0334] 実施例 2 – 1 6 1 L P

N – [(R) – カルバモイル – (3 – フルオロフェニル) メチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – メチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.836

MS(ESI, m/z) : 454.1147 (M-H^-)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64–1.83 (1H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.45–2.87 (5H

, m), 4.53-4.74 (1H, m), 5.21 (1H, t, J=8.7Hz), 5.37-5.67 (2H, m), 6.86-7.82 (8H, m), 8.54-8.62 (1H, m).

[0335] 実施例 2-162LP

N-[(R) -カルバモイル-(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.839

MS(ESI, m/z): 454.1147 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.85 (1H, m), 1.96-2.13 (1H, m), 2.44-3.16 (5H, m), 4.52-4.96 (1H, m), 5.16-5.66 (3H, m), 6.86-7.34 (4H, m), 7.46-7.81 (4H, m), 8.53-8.62 (1H, m).

[0336] 実施例 2-163LP

N-[(R) -カルバモイル-(3-メトキシフェニル)メチル]-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.785

MS(ESI, m/z): 466.1347 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.88 (1H, m), 1.97-2.15 (1H, m), 2.42-3.16 (5H, m), 3.82 (3H, s), 4.50-4.99 (1H, m), 5.15-5.62 (3H, m), 6.77-7.40 (6H, m), 7.51-7.83 (2H, m), 8.53-8.61 (1H, m).

[0337] 実施例 2-164LP

N-[(R) -カルバモイル-(4-メトキシフェニル)メチル]-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.760

MS(ESI, m/z): 466.1347 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42-1.90 (1H, m), 1.94-2.11 (1H, m), 2.42-3.14 (5H, m), 3.84 (3H, s), 4.46-4.95 (1H, m), 5.13-5.60 (3H, m), 6.84-7.03 (

3H, m), 7.14–7.81 (5H, m), 8.52–8.61 (1H, m).

[0338] 実施例 2 – 1 6 5 L P

N – [(R) – カルバモイル – (3 – トリフルオロメチルフェニル) メチル] –
N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – メチ
ルニコチンアミド

RT(min.) : 3.239

MS(ESI, m/z) : 504.1115 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.61–1.75 (1H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.46–2.58 (1H
, m), 2.61–2.87 (4H, m), 4.65–4.83 (1H, m), 5.23 (1H, t, J=8.7Hz), 5.
33–5.70 (2H, m), 6.99–7.05 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.48–7.94 (6H,
m), 8.55–8.63 (1H, m).

[0339] 実施例 2 – 1 6 6 L P

N – [(R) – カルバモイル – (4 – トリフルオロメチルフェニル) メチル] –
N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – メチ
ルニコチンアミド

RT(min.) : 3.298

MS(ESI, m/z) : 504.1113 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62–1.77 (1H, m), 2.03–2.15 (1H, m), 2.46–2.58 (1H
, m), 2.61–3.15 (4H, m), 4.62–4.98 (1H, m), 5.15–5.73 (3H, m), 6.86–7
.30 (2H, m), 7.41–7.83 (6H, m), 8.54–8.64 (1H, m).

[0340] 実施例 2 – 1 6 7 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ
– 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 3 – メチルイソニコチンアミド

RT(min.) : 2.769

MS(ESI, m/z) : 436.1235 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67–1.84 (1H, m), 1.92–2.12 (1H, m), 2.35–3.12 (5H
, m), 4.52–4.72 (1H, m), 5.09–5.62 (3H, m), 6.83–7.65 (7H, m), 7.69–7
.87 (1H, m), 8.50–8.60 (2H, m).

[0341] 実施例 2-168LP

N-[(R) -カルバモイル-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.314

MS(ESI, m/z): 452.1191 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.36-1.57 (1H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 2.35-2.69 (4H, m), 2.85-2.97 (1H, m), 4.93-5.30 (2H, m), 6.66-7.49 (8H, m), 7.57-7.86 (2H, m), 8.51-8.59 (1H, m), 9.65 (1H, br).

[0342] 実施例 2-169LP

N-[(R) -カルバモイル-(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.212

MS(ESI, m/z): 452.1178 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.31-1.51 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.35-2.68 (4H, m), 2.84-2.95 (1H, m), 4.91-5.27 (2H, m), 6.75-6.86 (2H, m), 7.02-7.17 (3H, m), 7.25-7.90 (5H, m), 8.50-8.58 (1H, m), 9.68 (1H, br).

[0343] 実施例 2-170LP

N-[(R) -カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルフラザン-3-カルボキサミド

RT(min.): 3.830

MS(ESI, m/z): 427.0986 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-3.05 (7H, m), 5.06-5.87 (4H, m), 6.76-6.97 (1H, m), 7.40-7.55 (5H, m), 7.58-7.67 (1H, m).

[0344] 実施例 2-171LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-シアノニコチンアミド

RT(min.): 3.372

MS(ESI, m/z): 447.1035 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-1.91 (1H, m), 2.12-2.33 (1H, m), 2.45-3.16 (2H, m), 4.50-5.64 (4H, m), 6.85-7.02 (1H, m), 7.36-7.66 (6H, m), 7.72-8.12 (2H, m), 8.72-8.81 (1H, m).

[0345] 実施例 2-172LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-カルボキサミド

RT(min.): 2.594

MS(ESI, m/z): 466.0982 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79-1.99 (1H, m), 2.21-2.42 (1H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.79-2.98 (1H, m), 4.65-4.82 (1H, m), 5.37-5.78 (2H, m), 5.98-6.36 (3H, m), 6.85-7.08 (4H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.49-7.62 (1H, m), 7.82-7.97 (1H, m), 8.55-8.70 (2H, m).

[0346] 実施例 2-173LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-カルボキサミド

RT(min.): 3.674

MS(ESI, m/z): 465.1034 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.92 (1H, m), 2.10-2.31 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.71-2.89 (1H, m), 4.56-5.95 (4H, m), 5.98-6.12 (2H, m), 6.81-7.03 (4H, m), 7.29-7.80 (6H, m).

[0347] 実施例 2-174LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-5-

ーメトキシインダンー1-イル]ー2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 0.838

MS(ESI, m/z): 415.1781 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.76 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.51-2.87 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.61-4.80 (1H, m), 5.14-5.83 (3H, m), 6.70-6.76 (1H, m), 6.84-6.91 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.32-8.22 (4H, m), 8.50-8.73 (3H, m).

[0348] 実施例2-175LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]ーN-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ー3-メチルピラジン-2-カルボキサミド

RT(min.): 3.170

MS(ESI, m/z): 437.1194 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.30 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (4H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 5.35-5.80 (2H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.30-8.60 (2H, m).

[0349] 実施例2-176LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]ーN-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ー2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

RT(min.): 4.092

MS(ESI, m/z): 491.1551 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29-1.65 (6H, m), 1.76-1.94 (1H, m), 2.12-2.36 (1H, m), 2.47-2.66 (1H, m), 2.73-2.88 (1H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 4.58-4.77 (1H, m), 5.24-6.33 (3H, m), 6.87-7.01 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.28-7.76 (7H, m).

[0350] 実施例2-177LP

3-[(R)-カルバモイル-{(R)-6-クロロ-4-フルオロイン

ダン-1-イル]-(2-メチルピリジン-3-カルボニル)アミノ}メチル

]安息香酸メチルエステルRT(min.): 2.776

MS(ESI, m/z): 494.1296 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.78 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.62-2.87 (4H, m), 3.94 (3H, m), 4.63-4.85 (1H, m), 5.26-5.76 (3H, m), 6.92-7.27 (2H, m), 7.43-7.92 (4H, m), 7.95-8.27 (2H, m), 8.54-8.64 (1H, m).

[0351] 実施例2-177HP

3-[(S)-カルバモイル- { [(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-(2-メチルピリジン-3-カルボニル)アミノ}メチル

]安息香酸メチルエステルRT(min.): 2.513

MS(ESI, m/z): 494.1294 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30-3.23 (7H, m), 3.93 (3H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 5.06-5.76 (3H, m), 6.80-8.14 (8H, m), 8.60 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz).

[0352] 実施例2-178LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-メタンスルホニルフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.342

MS(ESI, m/z): 514.1018 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.80 (1H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.45-2.90 (5H, m), 3.10 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.25 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 5.30-6.10 (2H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 7.53-8.22 (6H, m), 8.55-8.67 (1H, m).

[0353] 実施例2-179LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド

RT(min.) : 3.081

MS(ESI, m/z) : 423.1028 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.30 (2H, m), 2.45-2.70 (1H, m), 2.70-3.15 (1H, m), 4.50-6.70 (4H, m), 6.80-7.05 (1H, m), 7.30-7.85 (6H, m), 8.40-9.20 (3H, m).

[0354] 実施例 2-180LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド

RT(min.) : 2.219

MS(ESI, m/z) : 453.1144 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-3.10 (4H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 4.60-6.50 (4H, m), 6.95-8.75 (9H, m).

[0355] 実施例 2-181LP

3-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド

RT(min.) : 3.074

MS(ESI, m/z) : 438.1146 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.35 (2H, m), 2.45-3.20 (2H, m), 4.50-6.00 (6H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.35-7.55 (6H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 7.95-8.13 (1H, m).

[0356] 実施例 2-182LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

RT(min.) : 4.158

MS(ESI, m/z) : 477.0856 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79–2.35 (2H, m), 2.54–3.06 (2H, m), 4.39–4.97 (1H, m), 5.26–6.33 (3H, m), 6.84–7.09 (1H, m), 7.32–7.54 (7H, m), 7.64 (1H, s), 7.77–7.91 (3H, m).

[0357] 実施例 2 – 1 8 3 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ナフタレン – 2 – カルボキサミド

RT(min.) : 4.087

MS(ESI, m/z) : 471.1290 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73–2.22 (2H, m), 2.35–2.87 (2H, m), 4.45–5.88 (4H, m), 6.83–7.04 (1H, m), 7.34–7.99 (12H, m), 8.05 (1H, s).

[0358] 実施例 2 – 1 8 4 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] キノリン – 3 – カルボキサミド

RT(min.) : 3.463

MS(ESI, m/z) : 472.1243 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73–2.22 (2H, m), 2.37–3.17 (2H, m), 4.50–5.89 (4H, m), 6.80–7.09 (1H, m), 7.35–7.69 (6H, m), 7.75–7.98 (3H, m), 8.14 (1H, d, J=8.6Hz), 8.37 (1H, s), 9.09 (1H, s).

[0359] 実施例 2 – 1 8 5 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] イソキノリン – 4 – カルボキサミド

RT(min.) : 3.206

MS(ESI, m/z) : 472.1239 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73–1.82 (1H, m), 2.10–2.18 (1H, m), 2.38–2.48 (1H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 4.70 (1H, br), 5.50 (2H, br), 5.23–5.27 (1H, m), 6.93–6.96 (1H, m), 7.43–7.75 (7H, m), 7.93–8.04 (2H, m), 8.52–8.57 (2H, m), 9.31 (1H, br).

[0360] 実施例 2 – 1 8 6 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ナフタレン-1-カルボキサミド

RT(min.): 4.078

MS(ESI, m/z): 471.1294 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.75 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 4.67 (1H, br), 5.19-5.28 (2H, m), 6.90-6.92 (1H, m), 7.34-7.92 (12H, m), 8.48-8.51 (1H, m).

[0361] 実施例 2-187LP

4-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]チアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 3.131

MS(ESI, m/z): 443.0761 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-3.08 (4H, m), 4.45-6.40 (6H, m), 6.94-7.05 (1H, m), 7.30-7.56 (5H, m), 7.64 (1H, s), 8.56 (1H, s).

[0362] 実施例 2-187HP

4-アミノ-N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]チアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 3.009

MS(ESI, m/z): 443.0759 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.67-2.97 (3H, m), 3.12-3.27 (1H, m), 4.33-4.60 (1H, m), 5.34-5.56 (1H, br), 5.92-6.23 (3H, m), 6.39-6.56 (1H, br), 6.87 (1H, dd, J=1.5, 8.6Hz), 7.24-7.45 (6H, m), 8.58 (1H, s).

[0363] 実施例 2-188LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシ-3-メチルベンズアミド

RT(min.) : 3.939

MS(ESI, m/z) : 465.1397 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63-3.18 (7H, m), 3.69-4.01 (3H, m), 4.55-5.96 (4H, m), 6.80-7.89 (10H, m).

[0364] 実施例 2 - 189LP

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 5 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - メチルニコチンアミド

RT(min.) : 0.979

MS(ESI, m/z) : 403.1590 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62-1.80 (1H, m), 2.01-2.16 (1H, m), 2.54-2.88 (5H, m), 4.56-4.83 (1H, m), 5.17-5.89 (3H, m), 6.86-6.94 (1H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.32-8.23 (4H, m), 8.50-8.74 (3H, m).

[0365] 実施例 2 - 190LP

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 5 - フルオロインダン - 1 - イル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキサミド

RT(min.) : 1.527

MS(ESI, m/z) : 409.1151 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68-1.83 (1H, m), 2.10-2.27 (1H, m), 2.60-2.89 (5H, m), 4.59-4.85 (1H, m), 5.24-5.79 (3H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.3Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.78 (1H, s).

[0366] 実施例 2 - 191LP

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 5 - フルオロインダン - 1 - イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.057

MS(ESI, m/z) : 388.1475 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74-1.90 (1H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.60-2.89 (2H

, m), 4.62-4.82 (1H, m), 5.21-6.25 (3H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.91-8.00 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=2.3Hz).

[0367] 実施例 2-192LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-シアノインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 1.908

MS(ESI, m/z): 395.1525 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.78 (1H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 4.66 (1H, br), 5.43-6.11 (3H, m), 7.34-7.55 (8H, m), 8.17 (1H, s), 8.62 (3H, br).

[0368] 実施例 2-192HP

N-[(S)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-シアノインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 1.749

MS(ESI, m/z): 395.1524 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.51-2.60 (1H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 4.33-4.41 (1H, m), 5.53-5.74 (3H, m), 6.89 (1H, br), 7.31-7.57 (8H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.21 (1H, br), 8.61-8.62 (1H, m).

[0369] 実施例 2-193LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.078

MS(ESI, m/z): 388.1474 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-1.92 (1H, m), 2.13-2.27 (1H, m), 2.56-2.68 (1H, m), 2.71-2.89 (1H), 4.63-4.80 (1H, m), 5.26-6.25 (3H, m), 6.92-7.03

(1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.91-8.02 (1H, m), 8.59-8.68 (2H, m).

[0370] 実施例 2-193HP

N-[(S)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 1.895

MS(ESI, m/z): 388.1473 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.43-2.54 (1H, m), 2.62-2.83 (2H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 4.41-4.57 (1H, m), 5.35-5.73 (2H, m), 5.83-6.18 (1H, m), 6.35-6.53 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.44-7.50 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.53-8.58 (1H, m).

[0371] 実施例 2-194LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.139

MS(ESI, m/z): 389.1429 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.88 (1H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 2.56-2.86 (2H, m), 4.64-4.94 (1H, m), 5.28-5.95 (3H, m), 6.93-7.04 (1H, m), 7.09-7.19 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.58-7.68 (1H, m), 7.84-8.07 (2H, m), 8.60-8.73 (3H, m), 8.83 (1H, s).

[0372] 実施例 2-195LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 0.987

MS(ESI, m/z): 403.1586 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.81 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.52-2.85 (5H, m), 4.56-4.83 (1H, m), 5.07-5.90 (3H, m), 6.93-7.04 (1H, m), 7.10-7.

.25 (2H, m), 7.32-8.25 (4H, m), 8.50-8.75 (3H, m).

[0373] 実施例 2-196LP

N-[(R) -カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R) -6-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.539

MS(ESI, m/z): 409.1147 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.83 (1H, m), 2.08-2.27 (1H, m), 2.60-2.85 (5H, m), 4.57-4.95 (1H, m), 5.24-5.86 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.90-8.04 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.2Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.3, 4.8Hz), 8.78 (1H, s).

[0374] 実施例 2-197LP

N-[(R) -カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R) -6-シアノインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 0.834

MS(ESI, m/z): 410.1634 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71-1.80 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.65-2.86 (5H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 5.26 (1H, t, J = 8.6 Hz), 5.37-5.79 (2H, m), 7.21-7.80, (5H, m), 8.00-8.25 (2H, m), 8.59-8.67 (3H, m).

[0375] 実施例 2-198LP

N-[(R) -カルバモイル-(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-N-[(R) -6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.): 2.367

MS(ESI, m/z): 436.1249 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-3.22 (7H, m), 4.65-5.78 (4H, m), 6.75-8.16 (9H, m), 8.49-8.61 (1H, m).

[0376] 実施例 2-199LP

N-[(R) -カルバモイル-(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-N

— [(R) — 6 — クロロ — 4 — フルオロインダン — 1 — イル] — 2 — メチル
ニコチンアミド

RT(min.) : 1.566

MS(ESI, m/z) : 451.1357 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38–1.62 (1H, m), 1.93–2.08 (1H, m), 2.24–2.88 (8H, m), 4.76–5.06 (1H, m), 5.14–5.62 (3H, m), 6.96–7.07 (1H, m), 7.17–7.34 (2H, m), 7.48–7.88 (2H, m), 8.02–8.29 (1H, m), 8.51–8.66 (2H, m).

[0377] 実施例 2 – 2 O O L P

N – [(R) – カルバモイル – (6 – メチルピリジン – 3 – イル)メチル] – N
– [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.317

MS(ESI, m/z) : 436.1246 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75–1.99 (1H, m), 2.06–2.30 (1H, m), 2.40–2.96 (5H, m), 4.53–4.82 (1H, m), 5.21–6.07 (3H, m), 6.88–7.24 (2H, m), 7.39–7.60 (5H, m), 7.64–7.93 (2H, m), 8.39–8.60 (1H, m).

[0378] 実施例 2 – 2 O 1 L P

N – [(R) – カルバモイル – (6 – メチルピリジン – 3 – イル)メチル] – N
– [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 1.643

MS(ESI, m/z) : 437.1196 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75–1.93 (1H, m), 2.05–2.23 (1H, m), 2.48–2.93 (5H, m), 4.53–4.93 (1H, m), 5.28–5.81 (3H, m), 6.91–7.08 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35–7.44 (1H, m), 7.68–7.96 (3H, m), 8.44–8.56 (1H, m), 8.66–8.74 (1H, m), 8.76–8.83 (1H, m).

[0379] 実施例 2 – 2 O 2 L P

N – [(R) – カルバモイル – (6 – メチルピリジン – 3 – イル)メチル] – N
– [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – メチル

ニコチンアミド

RT(min.) : 1.545

MS(ESI, m/z) : 451.1353 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.66-1.86 (1H, m), 2.00-2.17 (1H, m), 2.44-2.89 (8H, m), 4.52-4.78 (1H, m), 5.14-5.71 (3H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.13-7.31 (2H, m), 7.43-8.08 (3H, m), 8.41-8.66 (2H, m).

[0380] 実施例 2-203LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.) : 1.378

MS(ESI, m/z) : 419.1290 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62-1.81 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.50-2.87 (5H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.17-5.76 (3H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.17-8.23 (6H, m), 8.51-8.74 (3H, m).

[0381] 実施例 2-204LP

N-[(R)-カルバモイルピリダジン-4-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

RT(min.) : 2.708

MS(ESI, m/z) : 453.1148 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-3.02 (4H, m), 3.89-4.07 (3H, m), 4.61-4.74 (1H, m), 5.32-5.82 (3H, m), 6.96-7.72 (7H, m), 9.17-9.23 (2H, m).

[0382] 実施例 2-205LP

N-[(R)-カルバモイルピリダジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

RT(min.) : 2.807

MS(ESI, m/z) : 453.1147 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49–3.31 (4H, m), 3.93–3.99 (3H, m), 4.93–5.05 (1H, m), 5.24–5.82 (2H, m), 6.93–7.72 (8H, m), 7.94–8.14 (1H, m), 9.08–9.17 (1H, m).

[0383] 実施例 2 – 206LP

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 5 – クロロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.): 2.349

MS(ESI, m/z): 404.1182 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71–1.87 (1H, m), 2.06–2.26 (1H, m), 2.58–2.88 (2H, m), 4.60–4.79 (1H, m), 5.27–6.20 (3H, m), 7.17–7.21 (1H, m), 7.25–7.40 (2H, m), 7.40–7.50 (3H, m), 7.52–7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.91–8.02 (1H, m), 8.58–8.68 (2H, m).

[0384] 実施例 2 – 207LP

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 5 – クロロインダン – 1 – イル] – 2 – メチルニコチンアミド

RT(min.): 1.496

MS(ESI, m/z): 419.1294 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61–1.80 (1H, m), 2.00–2.16 (1H, m), 2.50–2.88 (5H, m), 4.56–4.77 (1H, m), 5.15–5.77 (3H, m), 7.13–7.34 (3H, m), 7.34–8.20 (4H, m), 8.52–8.73 (3H, m).

[0385] 実施例 2 – 208LP

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 5 – クロロインダン – 1 – イル] – 4 – メチルチアゾール – 5 – カルボキサミド

RT(min.): 1.901

MS(ESI, m/z): 425.0856 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–1.81 (1H, m), 2.02–2.23 (1H, m), 2.60–2.89 (5H, m), 4.54–4.86 (1H, m), 5.31–5.75 (3H, m), 7.18–7.23 (1H, m), 7.28–7

.33 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 7.92-8.00 (1H, m),
8.59-8.67 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[0386] 実施例 2-209LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-
6-クロロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.490

MS(ESI, m/z): 405.1134 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-2.26 (2H, m), 2.54-2.98 (2H, m), 4.64-4.92 (1H
, m), 5.28-6.05 (3H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.18-7.44 (3H, m), 7.85-8
.05 (3H, m), 8.61-8.67 (2H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz), 8.81-8.8
6 (1H, m).

[0387] 実施例 2-210LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-
6-クロロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサ
ミド

RT(min.): 1.819

MS(ESI, m/z): 425.0851 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71-1.84 (1H, m), 2.07-2.27 (1H, m), 2.57-2.87 (5H
, m), 4.57-4.95 (1H, m), 5.31-5.81 (3H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.23-7
.30 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.90-8.00 (1H, m), 8.61
(1H, d, J=2.3Hz), 8.64 (1H, dd,
J=1.5, 4.8Hz), 8.78 (1H, s).

[0388] 実施例 2-211LP

N-[(R)-カルバモイルピリミジン-5-イルメチル]-N-[(R)-
6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズア
ミド

RT(min.): 2.770

MS(ESI, m/z): 453.1147 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58–3.00 (4H, m), 3.92–4.04 (3H, m), 4.64–4.79 (1H, m), 5.04–6.00 (3H, m), 6.96–7.56 (6H, m), 8.82–8.95 (2H, m), 9.16–9.24 (1H, m).

[0389] 実施例 2 – 2 1 2 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – メトキシインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.046

MS(ESI, m/z) : 400.1679 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.84 (1H, m), 2.06–2.22 (1H, m), 2.52–2.80 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.67–4.82 (1H, m), 5.28–6.20 (3H, m), 6.85 (1H, d, J=2.3, 8.3Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.32–7.37 (1H, m), 7.41–7.51 (4H, m), 7.55–7.64 (2H, m), 7.92–8.04 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=2.3Hz).

[0390] 実施例 2 – 2 1 3 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – メトキシインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 1.154

MS(ESI, m/z) : 401.1633 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67–1.82 (1H, m), 2.05–2.18 (1H, m), 2.53–2.79 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.72–4.87 (1H, m), 5.28–5.83 (3H, m), 6.83–6.90 (1H, m), 7.07–7.14 (1H, m), 7.34–7.44 (2H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 7.88–8.05 (2H, m), 8.61–8.73 (3H, m), 8.84–8.89 (1H, m).

[0391] 実施例 2 – 2 1 4 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – メトキシインダン – 1 – イル] – 2 – メチルニコチンアミド

RT(min.) : 1.017

MS(ESI, m/z) : 415.1790 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61–1.77 (1H, m), 1.99–2.11 (1H, m), 2.47–2.89 (5H

, m), 3.80-3.94 (3H, m), 4.64-4.83 (1H, m), 5.15-5.85 (3H, m), 6.81-6.89 (1H, m), 7.04-7.14 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.32-8.23 (4H, m), 8.50-8.72 (3H, m).

[0392] 実施例 2-215LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-メトキシインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.517

MS(ESI, m/z): 421.1352 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.79 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.55-2.81 (5H, m), 3.86 (3H, s), 4.68-4.83 (1H, m), 5.32-5.70 (3H, m), 6.84-6.89 (1H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.93-8.03 (1H, m), 8.60-8.65 (2H, m), 8.77 (1H, s).

[0393] 実施例 2-216LP

N-[(R)-カルバモイルピラジン-2-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

RT(min.): 2.973

MS(ESI, m/z): 453.1152 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-3.09 (4H, m), 3.92-4.04 (3H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 5.20-5.80 (2H, m), 6.92-7.64 (7H, m), 8.48-8.58 (2H, m), 8.90-9.13 (1H, m).

[0394] 実施例 2-217LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.344

MS(ESI, m/z): 404.1180 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69–1.89 (1H, m), 2.08–2.27 (1H, m), 2.56–2.99 (2H, m), 4.60–4.80 (1H, m), 5.20–6.21 (3H, m), 7.22–7.33 (2H, m), 7.33–7.40 (1H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.53–7.62 (2H, m), 7.73–7.83 (1H, m), 7.87–8.01 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=1.4, 4.8\text{Hz}$), 8.64–8.68 (1H, m).

[0395] 実施例 2 – 2 1 8 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 4.044

MS(ESI, m/z) : 387.1521 (M-H) $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.90 (1H, m), 1.95–2.20 (1H, m), 2.45–2.80 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 5.15–6.00 (3H, m), 6.85–7.20 (2H, m), 7.30–7.80 (11H, m).

[0396] 実施例 2 – 2 1 8 H P

N – [(S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.879

MS(ESI, m/z) : 387.1516 (M-H) $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35–2.55 (1H, m), 2.60–2.85 (2H, m), 2.95–3.15 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 5.30–5.65 (2H, m), 5.70–6.05 (1H, m), 6.25–6.45 (1H, m), 6.75–6.90 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J=5.1, 8.1\text{Hz}$), 7.25–7.35 (5H, m), 7.40–7.50 (3H, m), 7.50–7.60 (2H, m).

[0397] 実施例 2 – 2 1 9 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 4.008

MS(ESI, m/z) : 387.1520 (M-H) $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.90 (1H, m), 2.00–2.20 (1H, m), 2.45–2.65 (1H, m), 2.70–2.95 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 5.20–5.95 (3H, m), 6.85–7.05

(1H, m), 7.25-7.65 (11H, m), 7.70-7.85 (1H, m).

[0398] 実施例 2-219HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.946

MS(ESI, m/z): 387.1517 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.35-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 4.47 (1H, br s), 5.25-6.10 (3H, m), 6.40-6.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.50-7.65 (2H, m).

[0399] 実施例 2-220LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-5-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 4.027

MS(ESI, m/z): 387.1521 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.50-2.85 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.20-5.95 (3H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.95-7.10 (1H, m), 7.30-7.55 (8H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.85-7.95 (1H, m).

[0400] 実施例 2-220HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-5-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.932

MS(ESI, m/z): 387.1517 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.35-2.55 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 4.44 (1H, br s), 5.35-5.65 (2H, m), 5.75-6.00 (1H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.25-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m).

[0401] 実施例 2-221LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジ

フルオロインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 4.171

MS(ESI, m/z) : 405.1424 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.90 (1H, m), 1.90-2.20 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 2.65-2.90 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 5.20-5.85 (3H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 7.30-7.65 (11H, m).

[0402] 実施例 2-221HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 4.022

MS(ESI, m/z) : 405.1426 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35-2.65 (1H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 2.95-3.20 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 5.30-6.00 (3H, m), 6.05-6.25 (1H, m), 6.45-6.65 (1H, m), 7.25-7.40 (5H, m), 7.40-7.60 (5H, m).

[0403] 実施例 2-222LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2,6-ジメチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.439

MS(ESI, m/z) : 450.1406 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.34-1.85 (1H, m), 1.95-2.11 (1H, m), 2.41-3.13 (8H, m), 4.52-5.00 (1H, m), 5.17-5.61 (3H, m), 6.83-7.84 (9H, m).

[0404] 実施例 2-223LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-クロロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.) : 1.514

MS(ESI, m/z) : 419.1298 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.61-1.81 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.53-2.95 (5H

, m), 4.60-4.83 (1H, m), 5.22-5.89 (3H, m), 7.15-7.24 (1H, m), 7.24-8.20 (6H, m), 8.52-8.75 (3H, m).

[0405] 実施例 2-224LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-クロロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.911

MS(ESI, m/z): 425.0858 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.81 (1H, m), 2.07-2.25 (1H, m), 2.59-2.98 (5H, m), 4.56-4.91 (1H, m), 5.27-5.80 (3H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.91-8.00 (1H, m), 8.60-8.69 (2H, m), 8.77 (1H, s).

[0406] 実施例 2-225LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.070

MS(ESI, m/z): 388.1485 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-1.92 (1H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 4.64-4.82 (1H, m), 5.21-6.20 (3H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.25-7.39 (2H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.53-7.70 (3H, m), 7.87-8.01 (1H, m), 8.58-8.70 (2H, m).

[0407] 実施例 2-226LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.207

MS(ESI, m/z): 389.1432 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.87 (1H, m), 2.07-2.25 (1H, m), 2.56-2.98 (2H, m), 4.65-4.87 (1H, m), 5.28-5.93 (3H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.29-7

.45 (3H, m), 7.66-7.76 (1H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.62-8.74 (3H, m), 8.82-8.89 (1H, m).

[0408] 実施例 2-227LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 1.052

MS(ESI, m/z): 403.1592 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63-1.82 (1H, m), 2.01-2.17 (1H, m), 2.52-2.96 (5H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.20-5.85 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.29-8.20 (5H, m), 8.52-8.76 (3H, m).

[0409] 実施例 2-228LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.577

MS(ESI, m/z): 409.1155 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.84 (1H, m), 2.09-2.27 (1H, m), 2.60-2.74 (4H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 4.62-4.85 (1H, m), 5.32-5.79 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.27-7.42 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=7.7Hz), 7.92-8.01 (1H, m), 8.60-8.67 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[0410] 実施例 2-229LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-7-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 1.868

MS(ESI, m/z): 388.1492 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.08-2.23 (1H, m), 2.38-2.63 (1H, m), 2.79-3.21 (2H, m), 4.50-4.82 (1H, m), 5.21-6.00 (3H, m), 6.87-6.97 (1H, m), 7.01-7.09 (1H, m), 7.24-7.37 (2H, m), 7.43-7.63 (5H, m), 7.79-7.91 (1H, m),

8.52-8.58 (1H, m), 8.60-8.67 (1H, m).

[0411] 実施例 2-230LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-2-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 2.698

MS(ESI, m/z): 443.0770 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.45 (2H, m), 2.55-3.00 (5H, m), 4.60-5.10 (1H, m), 5.35-5.75 (2H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.20-7.85 (5H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 8.78 (1H, s).

[0412] 実施例 2-231LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-5-メトキシインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.394

MS(ESI, m/z): 421.1347 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.79 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.59-2.85 (5H, m), 3.81 (3H, s), 4.67-4.80 (1H, m), 5.21-5.84 (3H, m), 6.73-6.78 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.58-8.65 (2H, m), 8.77 (1H, s).

[0413] 実施例 2-232LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-7-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.034

MS(ESI, m/z): 404.1175 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.28-2.40 (1H, m), 2.55-2.72 (1H, m), 2.92-3.04 (1H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 4.49-4.61 (1H, m), 5.08-5.88 (2H, m), 7.17-7.34 (4H, m), 7.43-7.68 (6H, m), 7.79-7.88 (1H, m), 8.50-8.55 (1H, m),

8.64–8.70 (1H, m).

[0414] 実施例 2 – 2 3 3 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 4 – メチルインダン – 1 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 2.163

MS(ESI, m/z) : 384.1723 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.71–1.89 (1H, m), 2.12–2.31 (4H, m), 2.47–2.86 (2H, m), 4.65–4.83 (1H, m), 5.26–6.48 (3H, m), 7.08–7.15 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.31–7.38 (1H, m), 7.40–7.50 (3H, m), 7.54–7.68 (3H, m), 7.92–8.00 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 8.65 (1H, d, J=2.3Hz).

[0415] 実施例 2 – 2 3 4 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 4 – メチルインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 1.303

MS(ESI, m/z) : 385.1676 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70–1.84 (1H, m), 2.07–2.28 (4H, m), 2.47–2.83 (2H, m), 4.71–4.89 (1H, m), 5.25–6.03 (3H, m), 7.10–7.16 (1H, m), 7.23–7.30 (1H, m), 7.34–7.42 (2H, m), 7.65–7.74 (1H, m), 7.85–8.05 (2H, m), 8.60–8.74 (3H, m), 8.82–8.89 (1H, m).

[0416] 実施例 2 – 2 3 5 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – 2 – メチル – N – [(R) – 4 – メチルインダン – 1 – イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 1.128

MS(ESI, m/z) : 399.1831 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62–1.77 (1H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.44–2.97 (5H, m), 4.63–4.87 (1H, m), 5.19–5.94 (3H, m), 7.09–8.23 (7H, m), 8.50–8.75 (3H, m).

[0417] 実施例 2-236LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-メチルインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.654

MS(ESI, m/z): 405.1397 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.80 (1H, m), 2.11-2.30 (4H, m), 2.51-2.83 (5H, m), 4.69-4.83 (1H, m), 5.28-5.93 (3H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.57-8.65 (2H, m), 8.76 (1H, s).

[0418] 実施例 2-237LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-5-メチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.198

MS(ESI, m/z): 384.1725 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71-1.87 (1H, m), 2.08-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.57-2.86 (2H, m), 4.64-4.80 (1H, m), 5.17-6.47 (3H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 7.92-8.00 (1H, m), 8.56-8.68 (2H, m).

[0419] 実施例 2-238LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-2-メチル-N-[(R)-5-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.207

MS(ESI, m/z): 399.1832 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.74 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.52-2.86 (5H, m), 4.59-4.82 (1H, m), 5.16-5.89 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.10-7.18 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.50-7.87

(2H, m), 7.95-8.20 (1H, m), 8.50-8.72 (3H, m).

[0420] 実施例 2-239LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-5-メチルインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.695

MS(ESI, m/z): 405.1396 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.78 (1H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.83 (5H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 5.27-5.91 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.12-7.17 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=7.9Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.58-8.61 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.77 (1H, s).

[0421] 実施例 2-240LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-メチルインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.168

MS(ESI, m/z): 384.1725 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72-1.87 (1H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.55-2.84 (2H, m), 4.66-4.78 (1H, m), 5.28-6.30 (3H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz), 8.64 (1H, d, J=2.3Hz).

[0422] 実施例 2-241LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.328

MS(ESI, m/z): 385.1678 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.82 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.53-2.83 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 5.28-5.95 (3H, m), 7.06-7.16 (

2H, m), 7.33-7.44 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.88-8.04 (2H, m), 8.60-8.75 (3H, m), 8.84-8.91 (1H, m).

[0423] 実施例 2-242LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-2-メチル-N-[(R)-6-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.141

MS(ESI, m/z): 399.1833 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.75 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.50-2.90 (5H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 5.15-5.87 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.32-8.22 (4H, m), 8.50-8.74 (3H, m).

[0424] 実施例 2-243LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-メチルインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

RT(min.): 1.648

MS(ESI, m/z): 405.1398 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.78 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.59-2.82 (5H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 5.27-5.86 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.58-8.64 (2H, m), 8.77 (1H, s).

[0425] 実施例 2-244LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メチルインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 1.471

MS(ESI, m/z): 417.1740 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.78 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.33-2.88 (8H, m), 4.63-4.81 (1H, m), 5.14-5.84 (3H, m), 6.81 (1H, d, J=9.9Hz), 7.

18-7.24 (1H, m), 7.32-8.23 (4H, m), 8.52-8.76 (3H, m).

[0426] 実施例 2-245LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メトキシインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 1.445

MS(ESI, m/z): 433.1691 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.77 (1H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.43-2.87 (5H, m), 3.78-3.93 (3H, m), 4.63-4.83 (1H, m), 5.14-5.75 (3H, m), 6.56 (1H, dd, J=1.7, 10.5Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.31-8.21 (4H, m), 8.52-8.75 (3H, m).

[0427] 実施例 2-246LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2,6-ジメチルニコチンアミド

RT(min.): 1.520

MS(ESI, m/z): 451.1355 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.81 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.47-3.17 (8H, m), 4.58-4.98 (1H, m), 5.25 (1H, t, J=8.7Hz), 5.32-5.78 (2H, m), 6.85-7.13 (2H, m), 7.33-7.79 (3H, m), 7.94-8.16 (1H, m), 8.60-8.72 (2H, m).

[0428] 実施例 2-247LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-イソプロポキシベンズアミド

RT(min.): 2.925

MS(ESI, m/z): 480.1508 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38-1.49 (6H, m), 1.71-1.97 (1H, m), 2.14--2.37 (1

H, m), 2.50–2.97 (2H, m), 4.62–4.79 (2H, m), 5.26–6.18 (3H, m), 6.92–7.08 (3H, m), 7.18–7.47 (3H, m), 7.56–7.63 (1H, m), 7.87–8.10 (1H, m), 8.54–8.67 (1H, m), 8.72–8.83 (1H, m).

[0429] 実施例 2 – 2 4 8 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – (2 – ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド

RT(min.) : 2.232

MS(ESI, m/z) : 482.1302 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55–1.83 (1H, m), 1.98–2.37 (1H, m), 2.44–2.88 (2H, m), 3.89–4.41 (4H, m), 4.61–4.79 (1H, m), 5.22–5.69 (3H, m), 6.94–7.13 (3H, m), 7.31–7.46 (3H, m), 7.50–8.07 (2H, m), 8.48–8.69 (1.4H, m), 9.12–9.23 (0.6H, m).

[0430] 実施例 2 – 2 4 9 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2, 5 – ジメチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.675

MS(ESI, m/z) : 450.1399 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35–1.83 (1H, m), 1.93–2.13 (1H, m), 2.30–3.16 (8H, m), 4.52–4.97 (1H, m), 5.21 (t, 1H, J=8.7Hz), 5.31–5.60 (2H, m), 6.84–7.03 (1H, m), 7.24–7.61 (6H, m), 7.71–7.84 (1H, m), 8.34–8.43 (1H, m).

[0431] 実施例 2 – 2 5 0 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2, 5 – ジメチルニコチンアミド

RT(min.) : 1.746

MS(ESI, m/z) : 451.1354 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.81 (1H, m), 2.00–2.16 (1H, m), 2.26–2.39 (3H, m), 2.47–3.21 (5H, m), 4.58–4.97 (1H, m), 5.24 (t, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 5.32–5.78 (2H, m), 6.87–7.05 (1H, m), 7.21–7.80 (3H, m), 7.95–8.17 (1H, m), 8.35–8.45 (1H, m), 8.54–8.72 (2H, m).

[0432] 実施例 2 – 2 5 1 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6, 7 – ジヒドロ – 5 H – [1] ピリンジン – 5 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 0.978

MS(ESI, m/z) : 370.1559 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.91 (1H, m), 2.05–2.21 (1H, m), 2.65–2.98 (2H, m), 4.52–4.67 (1H, m), 5.20–5.80 (3H, m), 7.31–7.66 (11H, m), 8.20–8.55 (2H, m).

[0433] 実施例 2 – 2 5 1 H P

N – [(S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6, 7 – ジヒドロ – 5 H – [1] ピリンジン – 5 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 0.811

MS(ESI, m/z) : 370.1551 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41–2.62 (1H, m), 2.65–3.00 (2H, m), 3.10–3.31 (1H, m), 4.37–4.53 (1H, m), 5.31–5.82 (3H, m), 6.65–6.73 (1H, m), 6.80–6.98 (1H, m), 7.24–7.64 (10H, m), 8.33 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$).

[0434] 実施例 2 – 2 5 2 M

N – [(R S) – カルバモイルフェニルメチル] – N – [(S R) – 5 – クロロ – 7 – フルオロ – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 3 – イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.489

MS(ESI, m/z) : 423.0914 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60–4.41 (2H, m), 5.20–5.88 (4H, m), 6.91–6.99 (1H, m), 7.15–7.68 (11H, m).

[0435] 実施例 2 – 2 5 3 M

N-（カルバモイルフェニルメチル）-N- [（R）-3, 3-ジメチルインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.623

MS(ESI, m/z) : 397.1920 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (2H, s), 1.02 (1H, s), 1.19 (2H, s), 1.45 (1H, s), 1.64-1.73 (0.67H, m), 1.83-1.92 (0.67H, m), 2.19-2.29 (0.33H, m), 2.47-2.59 (0.33H, m), 4.52 (0.33H, s), 4.68 (0.67H, s), 5.25-6.10 (3H, m), 6.68 (0.33H, d, J=7.5Hz), 6.81-6.87 (0.33H, m), 7.10-7.66 (12.67H, m), 7.96 (0.67H, d, J=7.5Hz).

[0436] 実施例 2-254M

N-（カルバモイルフェニルメチル）-N-（3-メチルインダン-1-イル）ベンズアミド

RT(min.) : 3.483

MS(ESI, m/z) : 383.1767 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00-1.43 (3H, m), 1.67-3.21 (3H, m), 4.50-4.63 (0.3H, br), 4.71 (0.7H, br s), 5.20-6.16 (3H, m), 6.68-8.10 (14H, m).

[0437] 実施例 2-255M

N-（カルバモイルフェニルメチル）-N- [（R）-4-メトキシインダン-1-イル] ベンズアミド

RT(min.) : 3.203

MS(ESI, m/z) : 399.1708 (M-H)⁻

RT(min.) : 3.259

MS(ESI, m/z) : 399.1715 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-3.15 (4H, m), 3.80 (1.4H, s), 3.81 (1.6H, s), 4.45-4.75 (1H, m), 5.35-6.90 (4H, m), 7.20-8.15 (12H, m).

[0438] 実施例 2-256M

N-（カルバモイルフェニルメチル）-N-（3, 3-ジフルオロインダン-1-イル）ベンズアミド

RT(min.) : 3.180

MS(ESI, m/z) : 405.1431 (M-H)⁻

RT(min.) : 3.229

MS(ESI, m/z) : 405.1432 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.16-3.46 (2H, m), 4.20-4.55 (1H, m), 4.93-5.84 (3H, m), 6.64-7.11 (1H, m), 7.17-7.72 (12H, m), 7.90-8.17 (1H, m).

[0439] 実施例 2 - 2 5 7 M

N - (カルバモイルピリジン-3-イルメチル) - N - [(R) - 7 - フル
オロインダン-1-イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 0.759

MS(ESI, m/z) : 389.1434 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.08-2.24 (0.5H, m), 2.42-3.40 (3.5H, m), 4.30-4.41 (0.5H, m), 4.56-4.80 (0.5H, m), 5.24-5.86 (2.5H, m), 6.43-6.53 (0.5H, m), 6.88-7.48 (4.5H, m), 7.80-8.01 (3H, m), 8.45-8.92 (3.5H, m).

[0440] 実施例 2 - 2 5 8 M

N - (カルバモイルピリジン-3-イルメチル) - N - [(R) - 7 - フル
オロインダン-1-イル] - 4 - メチルチアゾール-5 - カルボキサミド

RT(min.) : 1.046

MS(ESI, m/z) : 409.1141 (M-H)⁻

RT(min.) : 1.166

MS(ESI, m/z) : 409.1146 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.08-2.22 (0.6H, m), 2.42-3.40 (6.4H, m), 4.32-4.37 (0.4H, m), 4.58-4.80 (0.6H, m), 5.32-5.88 (2.6H, m), 6.40-6.48 (0.4H, m), 6.88-7.40 (4H, m), 7.80-7.98 (1.4H, m), 8.46-8.62 (1.6H, m), 8.80 (0.4H, s), 8.82 (0.6H, s).

[0441] 実施例 2 - 2 5 9 M

N - (カルバモイルピリジン-3-イルメチル) - N - [(R) - 7 - クロ
ロインダン-1-イル] ニコチンアミド

RT(min.) : 0.838

MS(ESI, m/z) : 405.1122 (M-H)⁻

RT(min.) : 1.016

MS(ESI, m/z : 405.1126 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.27-2.49 (4H, m), 4.18-4.26 (0.4H, m), 4.53-4.64 (0.6H, m), 5.18-5.70 (2.6H, m), 6.70-6.78 (0.4H, m), 7.08-7.51 (5H, m), 7.75-8.11 (2.4H, m), 8.43-8.93 (3.6H, m).

[0442] 実施例 2 - 260HP

2-アミノ-N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.) : 2.295

MS(ESI, m/z) : 437.1187 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50-2.85 (3H, m), 2.95-3.20 (1H, m), 4.25-4.55 (1H, m), 5.20-5.65 (4H, m), 6.10-6.35 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.0, 7.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J=1.3, 8.5 Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.47 (1H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.8, 5.0 Hz).

[0443] 実施例 3 - 1

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-2-ヒドロキシー-N-[(R)-6-トリフルオロメチルインダン-1-イル]ベンズアミド

[0444] (R)-6-トリフルオロメチルインダン-1-イルアミン (0.06 g) のメタノール (1 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.032 g) を加え、その混合物を加熱還流下 20 分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、アセチルサリチル酸 (0.054 g) および 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.055 g) を加え、加熱還流下終夜攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (2 mL)、水 (6 μL) および 4 mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (225 μL) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。

反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝55／45－75／25－100／0）で精製し、2- {N- [(R) -カルバモイルフェニルメチル] -N- [(R) -6-トリフルオロメチルインダン-1-イル] カルバモイル} フェニルアセタートを低極性生成物として得た。この生成物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝0／100－35／65）に通し、標題化合物（0.039 g）を得た。構造式を表29に示した。

[0445] RT(min.) : 3.397

MS(ESI, *m/z*) : 453.1431 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67-2.33 (2H, m), 2.61-3.00 (2H, m), 4.29-6.00 (4H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.22-7.57 (9H, m), 8.13 (1H, s), 8.67-8.86 (1H, m).

[0446] 実施例3-2～3-3

対応する原料を用い、実施例3-1と同様の方法で実施例3-2～3-3を合成した。なお、実施例3-2～3-3のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表29に示した。

[0447] 実施例3-2

N- [(R) -カルバモイルフェニルメチル] -N- [(R) -6-シアノインダン-1-イル] -2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.837

MS(ESI, *m/z*) : 410.1510 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48-1.99 (2H, m), 2.61-3.07 (2H, m), 4.40-6.21 (4H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.22-7.65 (9H, m), 8.15 (1H, s), 8.50-8.94 (1H, br).

[0448] 実施例3-3

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 3.165

MS(ESI, m/z): 421.1370 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-2.25 (2H, m), 2.47-2.90 (2H, m), 4.30-5.00 (1H, br), 5.27-6.00 (3H, m), 6.62-6.78 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.30-7.54 (8H, m), 8.54-8.84 (1H, br).

[0449] 実施例4-1

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

[0450] (R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩 (98 mg) のメタノール (2.2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (47 mg) とトリエチルアミン (45 mg) を加えた。その混合物を 60℃ で 3 時間攪拌し、室温まで冷却した。アセチルサリチル酸 (79 mg) と 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (81 mg) をその混合物に加え、60℃ で 19 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (2.2 mL) に懸濁させ、水 (9 μL) および 4 mol/L 塩化水素 1,4-ジオキサン溶液 (0.33 mL) を加えた。その混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた 2 層の混合液を激しく攪拌した。I S O L U T E (登録商標) Phase Separator を用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=52/48-73/27) で精製し、2-{N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]カルバモイル}フェニルアセタートを低極性生成物として得た。この生成物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル=14/86-20/80) に通し、標題化合物 (69 mg) を得た。構造式を表 30 に示し

た。

[0451] RT(min.) : 3.364

MS(ESI, m/z) : 437.1070 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-2.30 (2H, m), 2.50-2.95 (2H, m), 4.35-5.05 (1H, m), 5.20-6.00 (3H, m), 6.85-7.10 (3H, m), 7.30-7.55 (7H, m), 7.66 (1H, br s), 8.50-9.00 (1H, m).

[0452] 実施例 4 - 2 ~ 4 - 9

対応する原料を用い、実施例 4 - 1 と同様の方法で実施例 4 - 2 ~ 4 - 9 を合成した。なお、実施例 4 - 2 ~ 4 - 9 のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表 30 および 31 に示した。

[0453] 実施例 4 - 2

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(S) - 5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.974

MS(ESI, m/z) : 421.0959 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.06 (1H, dd, J=4.7, 9.9Hz), 4.40-6.00 (4H, m), 6.65-6.80 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=0.6, 8.3Hz), 7.10-7.70 (10H, m), 8.60-9.00 (1H, m).

[0454] 実施例 4 - 3

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(S) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.721

MS(ESI, m/z) : 405.1253 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.02-5.00 (2H, m), 5.45-5.75 (3H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.90-6.99 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.33-7.65 (8H, m), 8.73 (1H, br).

[0455] 実施例 4 - 4

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(S) - 5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.910

MS(ESI, m/z) : 423.1162 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.70-4.40 (2H, m), 5.38-5.88 (3H, m), 6.73-6.83 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.34-7.68 (7H, m), 8.70 (1H, br).

[0456] 実施例 4 - 5

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.155

MS(ESI, m/z) : 438.1031 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.38 (2H, m), 2.53-2.94 (2H, m), 4.43-5.10 (1H, m), 5.27-6.41 (3H, m), 6.88-7.04 (3H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.86-8.07 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.69-8.86 (1H, m), 8.89-9.79 (1H, m).

[0457] 実施例 4 - 6

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 1.984

MS(ESI, m/z) : 420.1128 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67-1.87 (1H, m), 2.00-2.38 (1H, m), 2.54-2.86 (2H, m), 4.57-4.98 (1H, m), 5.30-6.35 (3H, m), 6.87-7.02 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.42 (4H, m), 7.70 (1H, br s), 7.96-8.06 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m), 8.66-8.72 (1H, m), 8.81-9.76 (1H, br).

[0458] 実施例 4 - 7

N - [(R) - カルバモイルピリミジン - 5 - イルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.463

MS(ESI, m/z) : 439.0998 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.25-2.96 (4H, m), 4.64-5.61 (2H, m), 6.72-7.79 (8H, m), 8.64-8.93 (2H, m), 9.01-9.26 (1H, m), 10.09-10.49 (1H, m).

[0459] 実施例 4 - 8

N - [(R) - カルバモイルピラジン - 2 - イルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.691

MS(ESI, m/z) : 439.0998 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.88-2.02 (1H, m), 2.45-2.98 (3H, m), 4.80-4.96 (1H, m), 5.52-5.94 (2H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.86-8.28 (1H, m), 8.51-8.54 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.88 (1H, s), 9.22 (1H, s).

[0460] 実施例 4 - 9

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアミド

RT(min.) : 3.811

MS(ESI, m/z) : 451.1236 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67-2.22 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.49-2.62 (1H, m), 2.63-2.94 (1H, m), 4.46-4.91 (1H, m), 5.28-5.95 (3H, m), 6.82 (1H, t, J=7.6Hz), 6.91-7.06 (1H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.34-7.52 (5H, m), 7.61-7.71 (1H, m), 8.60-8.95 (1H, br).

[0461] 実施例 5-1

2-アミノ-N-[(R) -カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R) -6-トリフルオロメチルイソグアニン-1-イル] ベンズアミド

[0462] (R) -6-トリフルオロメチルイソグアニン-1-イルアミン (0.06 g

) のメタノール (1 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.032 g) を加え

、加熱還流下 20 分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、2-ニ

トロ安息香酸 (0.049 g) および 4-フェニルシクロヘキセン-1-イ

ルイソシアニド (0.055 g) を加え、加熱還流下終夜攪拌した。反応混

合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒド

フラン (2 mL)、水 (6 μ L) および 4 mO/L 塩化水素 1, 4-ジオ

キサン溶液 (225 μ L) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に

水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽

出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (溶出溶媒：酢酸エチル/ n-ヘキサン = 55/45-75/25-1

00/0) で精製し、N-[(R) -カルバモイルフェニルメチル]-2-

ニトロ-N-[(R) -6-トリフルオロメチルイソグアニン-1-イル] ベン

ズアミドを得た。N-[(R) -カルバモイルフェニルメチル]-2-ニト

ロ-N-[(R) -6-トリフルオロメチルイソグアニン-1-イル] ベンズア

ミド (0.030 g) にエタノール (2 mL) および 10%パラジウム炭素

(0.030 g) を室温で加え、水素雰囲気下 4 時間攪拌した。触媒を濾過

で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をアミノプロピルシリカゲルカラム

クロマトグラフイー (溶出溶媒：酢酸エチル/ n-ヘキサン = 45/55

-65/35) で精製し、標題化合物 (0.015 g) を得た。構造式を表

32 に示した。

[0463] RT (min.) : 3.695

MS (ESI, m/z) : 452.1591 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63-1.86 (1H, m), 2.00-2.25 (1H, m), 2.50-2.88 (2H

, m), 4.29-4.74 (3H, m), 5.15-5.73 (3H, m), 6.67-6.80 (2H, m), 7.12-7.57 (9H, m), 8.17-8.29 (1H, br).

[0464] 実施例 5 - 2

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シアノインダン-1-イル]ベンズアミド

対応する原料を用い、実施例 5 - 1 と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表 3 2 に示した。

[0465] RT(min.) : 3.124

MS(ESI, m/z) : 409.1668 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.59-1.82 (1H, m), 1.91-2.22 (1H, m), 2.48-2.90 (2H, m), 4.22-5.80 (6H, m), 6.64-6.88 (2H, m), 7.12-7.62 (9H, m), 8.13-8.34 (1H, m).

[0466] 実施例 6 - 1

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

[0467] (R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩 (0.13 g) のメタノール (1.6 mL) 溶液にベンズアルデヒド (67 mg) とトリエチルアミン (64 mg) を加えた。その混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、室温まで冷却した。2-ニトロ安息香酸 (0.11 g) と 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.12 g) をその混合物に加え、60℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (3.2 mL) に懸濁させ、水 (13 μL) および 4 mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (0.47 mL) を加えた。その混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた 2 層の混合液を激しく攪拌した。I S O L U T E (登録商標) Phase Separator を用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒

: 酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝55／45－76／24)で精製し、*N*-[(*R*)-カルバモイルフェニルメチル]-*N*-[(*R*)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]-2-ニトロベンズアミド(0.16g)を得た。
N-[(*R*)-カルバモイルフェニルメチル]-*N*-[(*R*)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]-2-ニトロベンズアミド(0.16g)、10%パラジウム炭素(16mg)およびテトラヒドロフラン(3.5mL)の混合物を水素雰囲気下室温で18時間激しく攪拌した。セライト濾過で触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝53／47－74／26)で精製し、標題化合物(0.11g)を得た。構造式を表33に示した。

[0468] RT(min.): 3.462

MS(ESI, *m/z*): 420.1531 (*M*-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-2.85 (6H, m), 4.50-4.75 (1H, m), 5.30-5.65 (3H, m), 6.60-6.80 (3H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.30-7.60 (6H, m).

[0469] 実施例6-2～6-5

対応する原料を用い、実施例6-1と同様の方法で実施例6-2～6-5を合成した。なお、実施例6-2～6-5のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表33および34に示した。

[0470] 実施例6-2

2-アミノ-*N*-[(*R*)-カルバモイルフェニルメチル]-*N*-[(*R*)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.664

MS(ESI, *m/z*): 436.1232 (*M*-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35-1.85 (3H, m), 1.90-2.25 (1H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 4.50-4.75 (1H, m), 5.30-5.70 (3H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.65-7.85 (1H, m).

[0471] 実施例 6-3

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ベンズアミド

RT(min.): 3.239

MS(ESI, m/z): 420.1117 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.99-4.70 (5H, m), 5.28-5.80 (3H, m), 6.66-6.80 (3H, m), 7.07-7.24 (3H, m), 7.36-7.65 (5H, m), 7.72-7.77 (1H, m).

[0472] 実施例 6-4

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

RT(min.): 2.498

MS(ESI, m/z): 437.1196 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.81 (1H, m), 1.99-2.27 (1H, m), 2.48-2.96 (2H, m), 4.00-5.00 (3H, m), 5.28-5.80 (3H, m), 6.67-6.82 (2H, m), 6.93-7.06 (1H, m), 7.12-7.24 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=5.0, 8.0Hz), 7.70 (1H, br s), 7.92-8.17 (1H, br), 8.58-8.68 (2H, m).

[0473] 実施例 6-5

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

RT(min.): 1.243

MS(ESI, m/z): 438.1144 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-1.79 (1H, m), 1.96-2.24 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.68-2.87 (1H, m), 4.51-4.94 (1H, m), 5.27-5.79 (5H, m), 6.69 (1H, dd, J=5.0, 7.3Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.39 (1H, ddd, J=0.5, 4.7, 8.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=1.6, 4.7Hz), 7.67 (1H, s), 7.95-8.10 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz), 8.60-8.63 (1H, m), 8.66 (1H, dd, J=1.6, 4.7Hz).

[0474] 実施例 7

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)インダン-1-イル]ベンズアミド

[0475] [(R)-6-(2-ベンジルオキシエトキシ)インダン-1-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.20 g) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。この残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した。得られた残渣とトリエチルアミン (145 μ L) およびベンズアルデヒド (0.056 g) のメタノール (1 mL) 混合液を 60°C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、安息香酸 (0.064 g) および 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.095 g) を加え、外温 60°C にて 5 日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (3 mL) を加え溶解させた。その混合物に水 (11 μ L) および 4 mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (0.39 mL) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 55/45-75/25) で精製し、N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[6-(2-ベンジルオキシエトキシ)インダン-1-イル]ベンズアミド (0.62 g) を得た。N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[6-(2-ベンジルオキシエトキシ)インダン-1-イル]ベンズアミド (0.62 g) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.02 g) を室温で加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/0-85/

15) で精製し、標題化合物 (0.019 g) を得た。構造式を表34に示した。

[0476] RT(min.): 2.832

MS(ESI, m/z): 429.1823 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.82 (1H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.40-2.74 (3H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 5.34-5.90 (3H, m), 6.82-6.91 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.32-7.68 (11H, m).

[0477] 実施例8-1

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シクロプロピル-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

[0478] (R)-N-[(R)-6-シクロプロピル-4-フルオロインダン-1-イル]-tert-ブタンスルフィンアミド (0.03 g) のメタノール (1 mL) 溶液に 4 mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (35 μL) を室温に加え、同温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣とトリエチルアミン (14 μL) およびベンズアルデヒド (0.011 g) のメタノール (2 mL) 混合液を 0.5 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、安息香酸 (0.013 g) および 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.019 g) を加え、2 日間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (2 mL) を加え溶解させた。その混合物に水 (3 μL) および 4 mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (75 μL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 55/45-75/25-100/0) で精製し、標題化合物 (0.006 g) を得た。構造式を表34に示した。

[0479] RT(min.): 3.848

MS(ESI, m/z) : 427.1832 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.72-1.07 (4H, m), 1.66-1.79 (1H, m), 1.90-2.12 (2H, m), 2.42-2.87 (2H, m), 4.63 (1H, br s), 5.28-5.86 (3H, m), 6.64-6.74 (1H, m), 7.29-7.63 (11H, m).

[0480] 実施例 8-2

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-ビニルインダン-1-イル]ベンズアミド

対応する原料を用い、実施例 8-1 と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表 34 に示した。

[0481] RT(min.) : 3.712

MS(ESI, m/z) : 413.1676 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.68-1.84 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.44-2.88 (2H, m), 4.60-4.73 (1H, m), 5.21-5.96 (5H, m), 6.76 (1H, dd, $J=11.0, 17.2$ Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.32-7.65 (10H, m), 7.89 (1H, br s).

[0482] 実施例 9

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-エチル-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド

[0483] N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-ビニルインダン-1-イル]ベンズアミド (0.04 g, 実施例 8-2) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (0.01 g) を室温に加え、水素雰囲気下 3 時間攪拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / n-ヘキサン = 55 / 45 - 75 / 25 - 100 / 0) で精製し、標題化合物 (0.030 g) を得た。構造式を表 34 に示した。

[0484] RT(min.) : 3.803

MS(ESI, m/z) : 415.1832 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.69–1.91 (1H, m), 2.00–2.16 (1H, m), 2.44–2.87 (4H, m), 4.66 (1H, br s), 5.26–5.93 (3H, m), 6.80 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 7.32–7.66 (11H, m).

[0485] 実施例 10

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]テレフタルアミド酸

[0486] N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]テレフタルアミド酸ベンジルエステル (0.068 g, 実施例 2-62LP) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (0.02 g) を室温に加え、水素雰囲気下 2 時間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/0–80/20) で精製し、標題化合物 (0.032 g) を得た。構造式を表 34 に示した。

[0487] RT(min.): 3.057

MS(ESI, m/z): 449.1322 ($(\text{M}-\text{H})^-$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.11–1.28 (1H, m), 1.88–2.08 (1H, m), 2.43–2.64 (1, m), 2.75–2.94 (1H, m), 4.96–5.08 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.88–6.98 (1H, m), 7.21–7.62 (10H, m), 7.99–8.12 (2H, m), 13.08–13.33 (1H, br).

[0488] 実施例 11

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド

[0489] (R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩 (0.33 g) のメタノール (7.5 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.16 g) とトリエチルアミン (0.15 g) を加えた。その混合物を 65°C で 1 時間撹拌し、室温まで冷却した。2-メトキシニコチン酸 (0.24 g) と 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.27 g) をその

混合物に加え、65℃で23時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン（7.5 mL）に懸濁させ、水（30 μ L）および4 mol/L塩化水素1,4-ジオキサン溶液（1.1 mL）を加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた2層の混合液を激しく攪拌した。I S O L U T E（登録商標） Phase Separatorを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝64／36－85／15）で精製し、粗生成物を得た。この粗生成物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝58／42－100／0）で精製し、標題化合物（0.20 g）を得た。構造式を表34に示した。

[0490] RT(min.) : 3.409

MS(ESI, m/z) : 452.1182 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-3.10 (4H, m), 3.95-4.10 (3H, m), 4.50-6.10 (4H, m), 6.80-7.10 (2H, m), 7.30-7.90 (7H, m), 8.20-8.30 (1H, m).

[0491] 実施例12

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

[0492] (R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩（103 mg）のメタノール（2.3 mL）溶液に3-ピリジンカルボキシアリデヒド（50 mg）とトリエチルアミン（47 mg）を加えた。その混合物を65℃で2時間攪拌し、室温まで冷却した。2-メチルニコチン酸（67 mg）と4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド（85 mg）をその混合物に加え、65℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン（2.3 mL）に懸濁させ、水（9 μ L）および4 mol/L塩化水素1,4-ジオキサン溶液（0.46 mL）を加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた2層の混合液を激しく攪拌した。I S O L U T E (登録商標) P h a s e S e p a r a t o rを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=0/100-9/91)で精製し、ジアステレオマー混合物を得た。その混合物を逆相分取液体クロマトグラフィー(I n e r t s i l O D S - 3, 溶出溶媒:アセトニトリル/水=10/90-90/10)で精製し、標題化合物(32 mg)を得た。構造式を表34に示した。

[0493] RT(min.): 1.694

MS(ESI, m/z): 437.1191 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.85 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.45-2.90 (5H, m), 4.55-5.00 (1H, m), 5.23 (1H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 5.30-5.80 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=0.8, 8.6Hz), 7.15-7.30 (1H, m), 7.35-7.90 (3H, m), 7.90-8.25 (1H, m), 8.50-8.80 (3H, m).

[α]_D²⁵: +54.4° (c = 0.40, MeOH)

[0494] 実施例13

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド

[0495] (R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩(0.1 g)のメタノール(3 mL)溶液にトリエチルアミン(0.046 g)およびベンズアルデヒド(0.048 g)を加え、65℃にて0.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、2-ニトロニコチン酸(0.083 g)および4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド(0.083 g)を加え、65℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(4 mL)、水(40 μL)および4 mol/L塩化水素1,4-ジオキサン溶液(340 μL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水

および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝0／60／40－0／100／0－20／80／0）で精製し、2-ニトロ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド（0.090 g）を得た。ラネー触媒の懸濁液を以下のように調製した。Raney（登録商標）2800 nickel, slurry in water, active catalyst（Sigma-Aldrich）の懸濁液（200 μ L）とエタノールの混合物を攪拌し、溶媒をデカンテーションで除去した。触媒をエタノールで3回洗浄し、エタノール（1 mL）を加え、懸濁液とした。このラネー触媒懸濁液を、アルゴン雰囲気下、2-ニトロ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド（0.090 g）のエタノール（1 mL）溶液に室温に加え、水素雰囲気下5時間攪拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝90／10－100／0）で精製し、標題化合物（0.071 g）を得た。構造式を表34に示した。

[0496] RT(min.) : 2.330

MS(ESI, m/z) : 437.1182 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.85 (1H, m), 1.90-2.20 (1H, m), 2.45-2.85 (2H, m), 4.50-4.85 (1H, m), 5.20-5.65 (5H, m), 6.69 (1H, dd, J=5.1, 7.3 Hz), 6.90-7.05 (1H, m), 7.35-7.55 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.13 (1H, dd, J=1.7, 5.1 Hz).

[α]_D²⁶ : +44.9° (c = 1.08, MeOH)

[0497] 実施例 14

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩 (444 mg) およびベンズアルデヒド (212 mg) のメタノール (8 mL) 混合物にトリエチルアミン (202 mg) を加え、その混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2-メチルニコチン酸 (274 mg) および 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (366 mg) を加え、60℃ で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した。その残渣に 1, 4-ジオキサン (3.5 mL)、水 (0.5 mL)、4 mol/L 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 (0.5 mL) を室温で加え、3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=5/1) で精製し、各ジアステレオマーの粗生成物を得た。これら粗生成物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=3/1) で精製し、N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド (実施例 14LP, 279 mg) を低極性生成物として、N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド (実施例 14HP, 166 mg) を高極性生成物として得た。構造式を表 34 および 35 に示した。

[0498] 実施例 14LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.728

MS(ESI, m/z): 436.1233(M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.85 (1H, m), 1.96–2.11 (1H, m), 2.41–2.55 (1H, m), 2.61–3.14 (4H, m), 4.55–5.00 (1H, m), 5.17–5.24 (1H, m), 5.30–5.57 (2H, m), 6.84–7.04 (1H, m), 7.15–7.84 (8H, m), 8.53–8.61 (1H, m).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +24.9° (c = 0.58, MeOH)

[0499] 実施例 1 4 H P

N – [(S) –カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 –クロロ – 4 –フルオロインダン – 1 –イル] – 2 –メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.569

MS(ESI, m/z): 436.1240(M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31–3.17 (7H, m), 4.36 (1H, br s), 5.07–5.61 (3H, m), 6.12–6.28 (1H, m), 6.76–6.87 (1H, m), 7.17–7.73 (7H, m), 8.56–8.61 (1H, m).

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +85.3° (c = 1.18, MeOH)

[0500] 実施例 1 5 L P

N – [(R) –カルバモイルフェニルメチル] – N – [(R) – 6 –クロロ – 4 –フルオロインダン – 1 –イル] – 4 –メチルチアゾール – 5 –カルボキサミド

[0501] (R) – 6 –クロロ – 4 –フルオロインダン – 1 –イルアミン塩酸塩 (0.45 g) のメタノール (10 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.22 g) とトリエチルアミン (0.21 g) を加えた。その混合物を 65°C で 2.5 時間攪拌し、室温まで冷却した。4 –メチルチアゾール – 5 –カルボン酸 (0.31 g) と 4 –フェニルシクロヘキセン – 1 –イルイソシアニド (0.37 g) をその混合物に加え、65°C で 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁させ、水 (40 μL) および 4 mol/L 塩化水素 1, 4 –ジオキサン溶液 (1.5 mL) を加えた。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え、生じた 2 層の混合液を激しく攪拌した。I S O L U T E (登録商標) P h a s e S e p a r a t o

rを用い有機層を分離し、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン＝71／29－92／8）で精製し、標題化合物（0.35g）を得た。構造式を表35に示した。

[0502] RT(min.) : 3.241

MS(ESI, m/z) : 442.0800 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-2.30 (2H, m), 2.45-3.05 (5H, m), 4.40-6.00 (4H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.72 (1H, br s), 8.77 (1H, s).

[α]_D²⁶ : +33.6° (c = 1.07, MeOH)

[0503] 実施例15HP

N-[(S)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダノ-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

[0504] 実施例15LPと同様の方法で高極性ジアステレオマーの標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表35に示した。

[0505] RT(min.) : 3.046

MS(ESI, m/z) : 442.0802 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24-2.85 (6H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 4.20-4.70 (1H, m), 5.20-5.75 (3H, m), 6.00-6.45 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=1.0, 8.6Hz), 7.20-7.45 (5H, m), 8.79 (1H, s).

[α]_D²⁵ : +72.3° (c = 1.04, MeOH)

[0506] 実施例16

7-アセチル-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダノ-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジノ-3-カルボキサミド

[0507] 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジーン-3-カルボン酸エチルエステル (0.225 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に無水酢酸 (130 μ L) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン=60/40-85/15) で精製し、7-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジーン-3-カルボン酸エチルエステル (0.12 g) を得た。7-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジーン-3-カルボン酸エチルエステル (0.12 g) のエタノール (3 mL) 溶液に2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (330 μ L) を加え、加熱還流下30分間攪拌した。反応混合物を放冷した後、2 mol/L 塩酸 (330 μ L) を加え、減圧下濃縮し、7-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジーン-3-カルボン酸 (0.106 g) を得た。(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩 (0.112 g) およびトリエチルアミン (0.051 g) のメタノール (2 mL) 混合液にベンズアルデヒド (0.054 g) を加え、65℃にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、7-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジーン-3-カルボン酸 (0.106 g) および4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.093 g) を加え、65℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (4 mL)、水 (100 μ L) および4 mol/L 塩化水素1, 4-ジオキサン溶液 (500 μ L) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル=4/96) で精製し、標題化合物 (0.033 g) を低極性ジアステレオマーとして得た。構造式を表35に示した

。

[0508] RT(min.) : 2.458

MS(ESI, m/z) : 508.1561 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75-2.28 (5H, m), 2.55-2.97 (2H, m), 3.70-5.08 (7H, m), 5.23-6.26 (3H, m), 6.89-7.10 (1H, m), 7.33-7.49 (6H, m), 7.57-7.81 (1H, m).

[0509] 実施例 17

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキサミド

[0510] イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルエステル (0.21 g) および 4 mol/L 塩化水素酢酸エチル溶液 (360 μL) のエタノール (3 mL) 懸濁液に 10%パラジウム炭素 (0.080 g) を室温で加え、水素雰囲気下終夜撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣にテトラヒドロフラン (3 mL)、トリエチルアミン (460 μL) および塩化ベンジルオキシカルボニル (250 μL) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=60/40-85/15) で精製し、5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3,7-ジカルボン酸7-ベンジル-3-エチルエステル (0.16 g) を得た。5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3,7-ジカルボン酸7-ベンジル-3-エチルエステル (0.16 g) のエタノール (3 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (315 μL) を加え、加熱還流下 30 分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、2 mol/L 塩酸 (315 μL) を加え、減圧下濃縮し、5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン

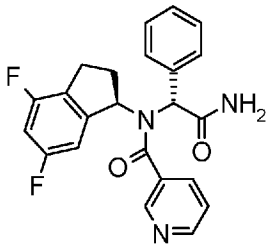
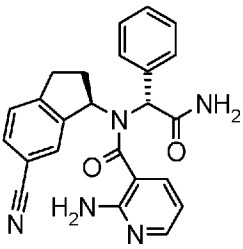
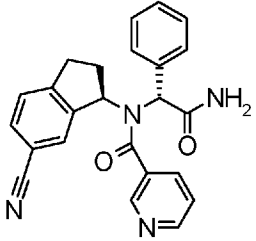
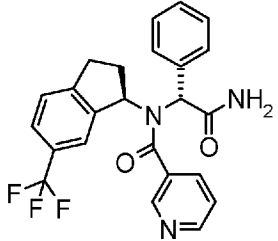
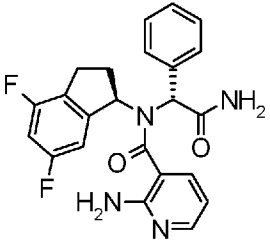
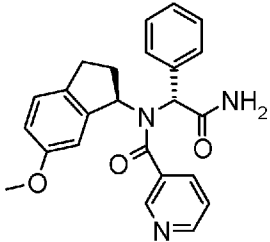
ー3, 7-ジカルボン酸7-ベンジルエステル (0.146 g) を得た。(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩 (0.108 g) およびトリエチルアミン (0.049 g) のメタノール (2 mL) 溶液にベンズアルデヒド (0.052 g) を加え、65℃にて30分間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3, 7-ジカルボン酸7-ベンジルエステル (0.146 g) および4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.089 g) を加え、65℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (4 mL)、水 (100 μL) および4 mol/L 塩化水素1, 4-ジオキサン溶液 (500 μL) を加え、室温にて30分間撹拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル=4/96) で精製し、3-{N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] カルバモイル}-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボン酸ベンジルエステル (0.038 g) を低極性ジアステレオマーとして得た。3-{N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] カルバモイル}-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボン酸ベンジルエステル (0.038 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に10%パラジウム炭素 (0.020 g) を室温で加え、水素雰囲気下1日間撹拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/酢酸エチル=0/100-20/80) で精製し、標題化合物 (0.23 g) を得た。構造式を表35に示した。

[0511] RT(min.) : 2.045

MS(ESI, m/z) : 466.1450 (M-H)⁻

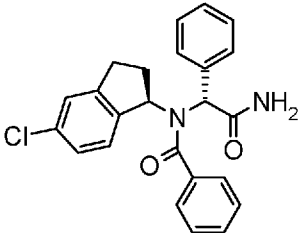
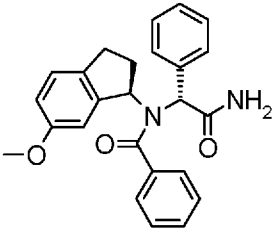
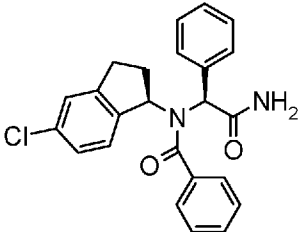
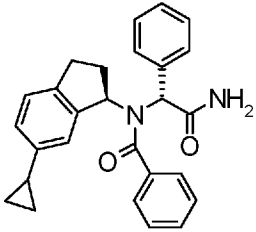
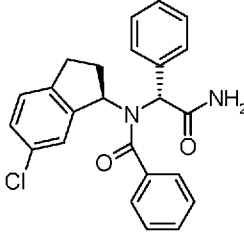
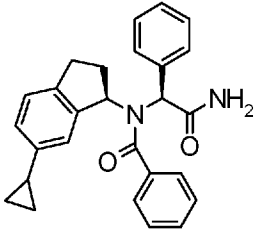
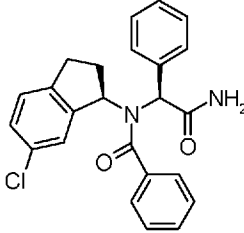
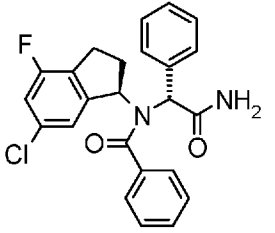
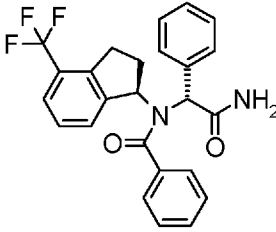
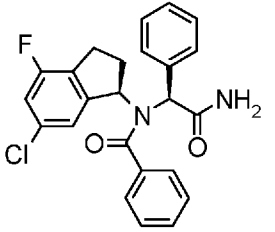
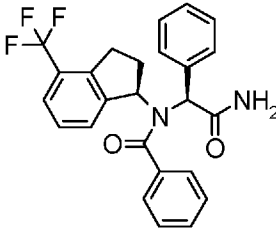
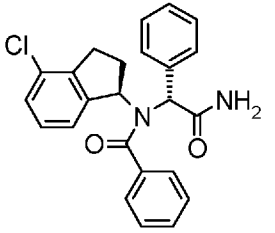
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.76–2.36 (2H, m), 2.50–3.00 (2H, m), 3.16–3.33 (2H, m), 3.56–5.00 (6H, m), 5.20–6.34 (3H, m), 6.86–7.09 (1H, m), 7.30–7.48 (6H, m), 7.55–7.81 (1H, m).

[0512] [表3]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
1-1		1-4	
1-2		1-5	
1-3		1-6	

[0513]

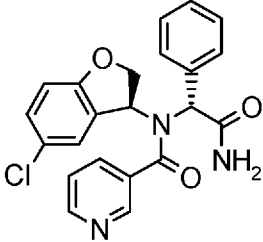
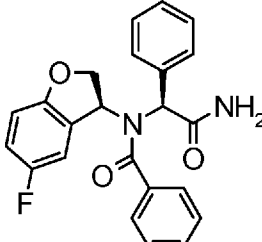
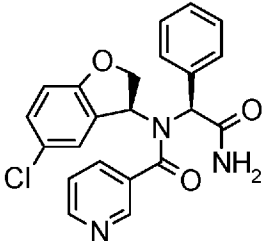
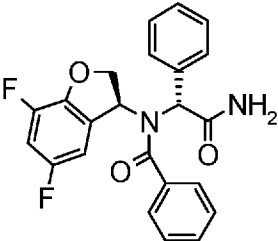
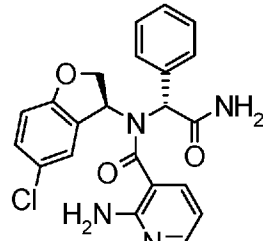
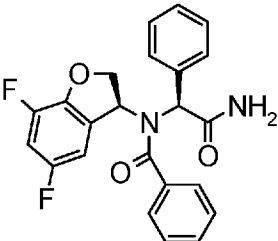
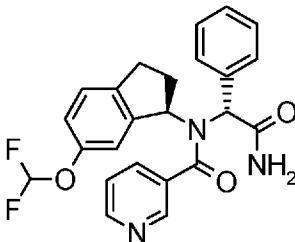
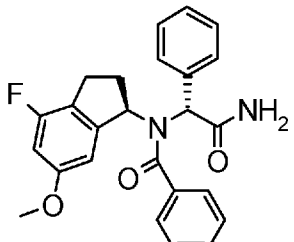
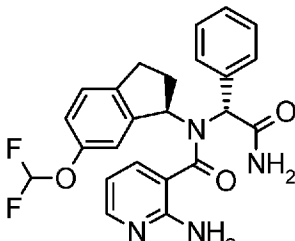
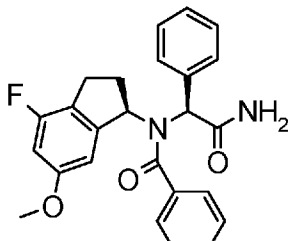
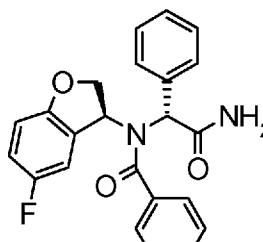
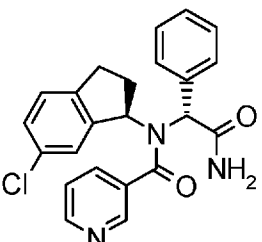
[表4]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-1LP		2-4LP	
2-1HP		2-5LP	
2-2LP		2-5HP	
2-2HP		2-6LP	
2-3LP		2-6HP	
2-3HP		2-7LP	

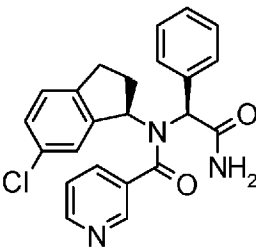
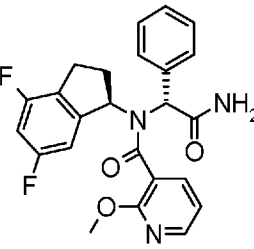
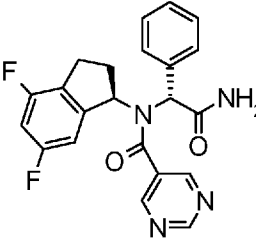
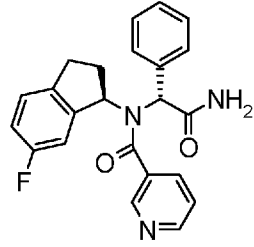
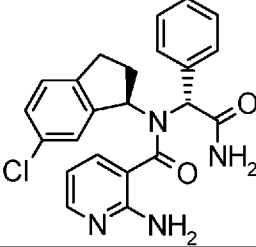
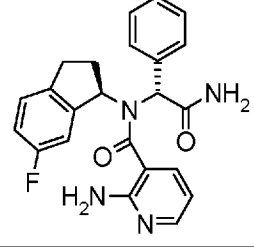
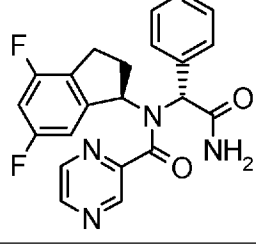
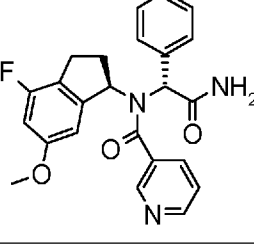
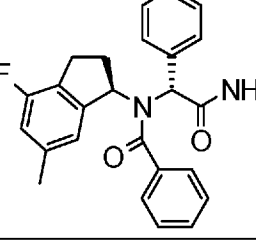
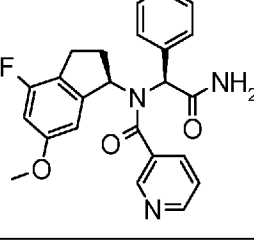
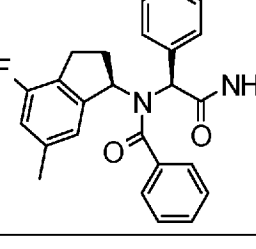
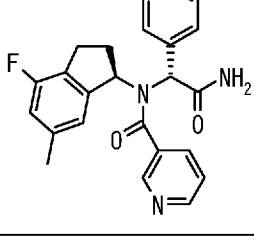
[0515] [表6]

Ex. No.	Stre.	Ex. No.	Stre.
2-14HP		2-19LP	
2-15LP		2-20LP	
2-15HP		2-21LP	
2-16LP		2-22LP	
2-17LP		2-23LP	
2-18LP		2-23HP	

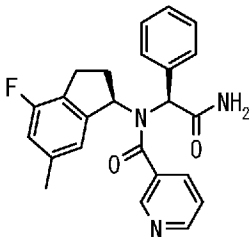
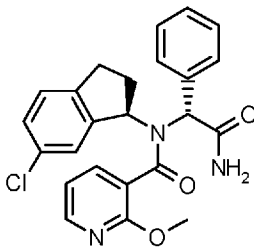
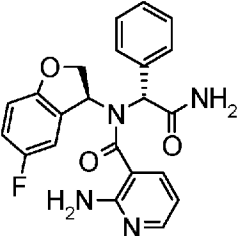
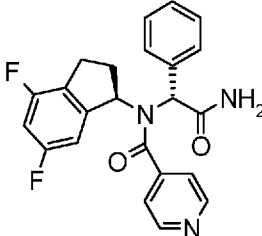
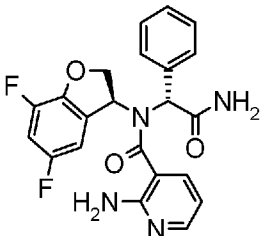
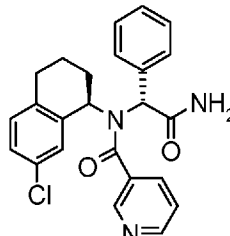
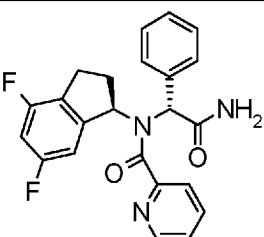
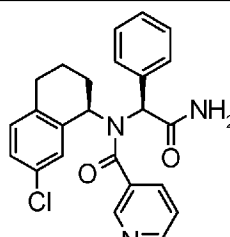
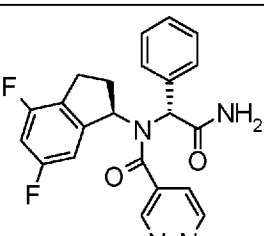
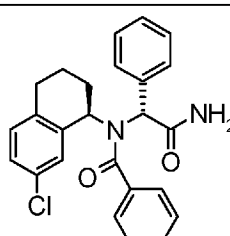
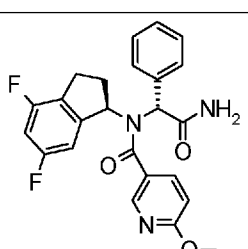
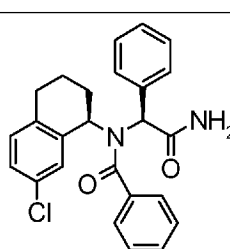
[0516] [表7]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-24LP		2-28HP	
2-24HP		2-29LP	
2-25LP		2-29HP	
2-26LP		2-30LP	
2-27LP		2-30HP	
2-28LP		2-31LP	

[0517] [表8]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-31HP		2-36LP	
2-32LP		2-37LP	
2-33LP		2-38LP	
2-34LP		2-39LP	
2-35LP		2-39HP	
2-35HP		2-40LP	

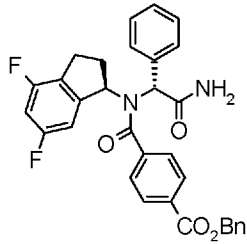
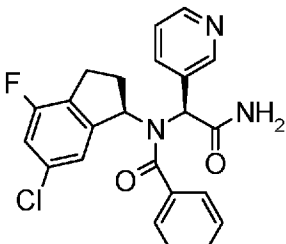
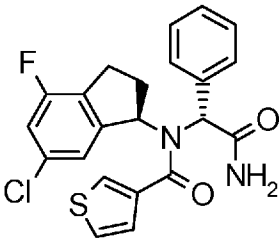
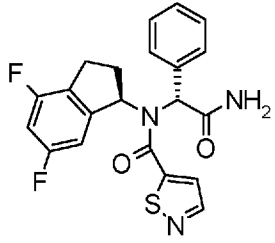
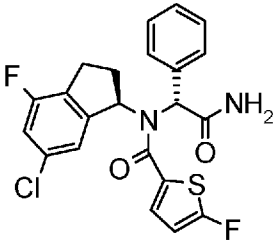
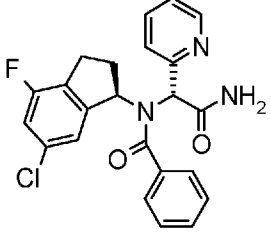
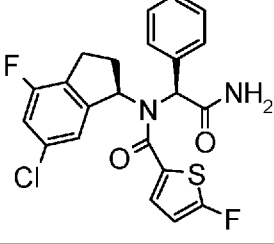
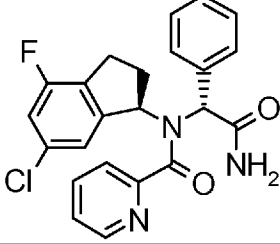
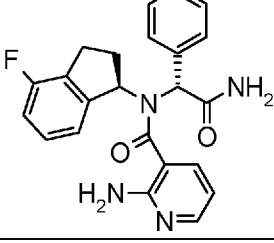
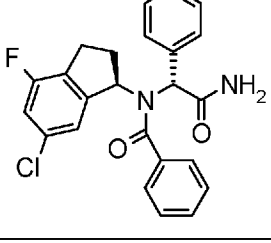
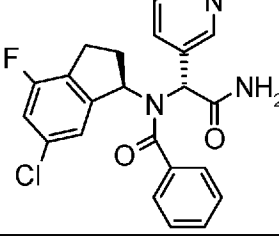
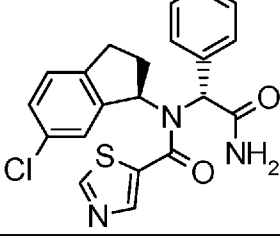
[0518] [表9]

Ex. No.	Stre.	Ex. No.	Stre.
2-40HP		2-46LP	
2-41LP		2-47LP	
2-42LP		2-48LP	
2-43LP		2-48HP	
2-44LP		2-49LP	
2-45LP		2-49HP	

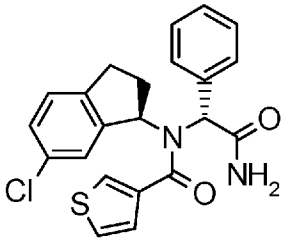
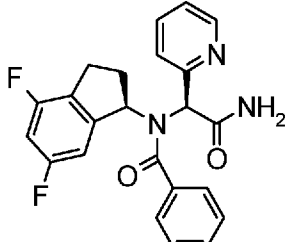
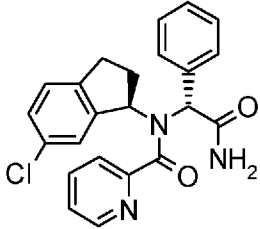
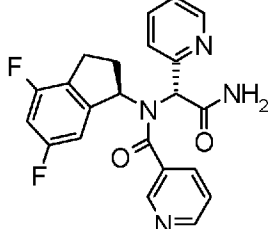
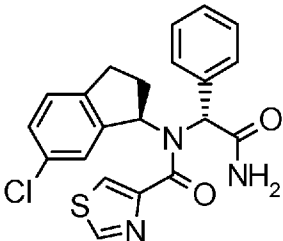
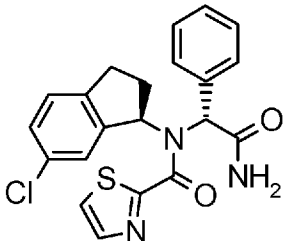
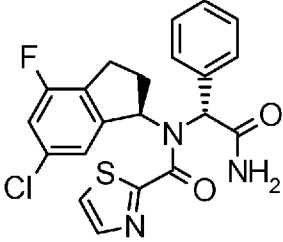
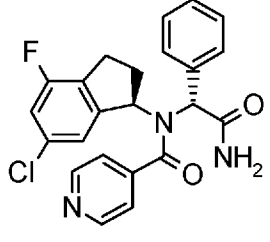
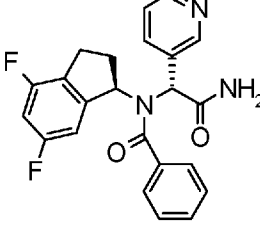
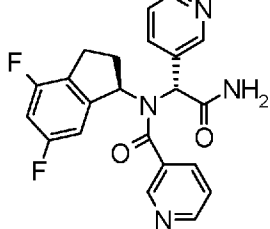
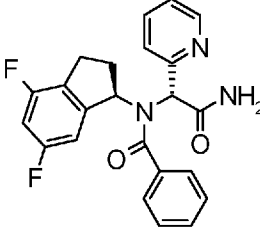
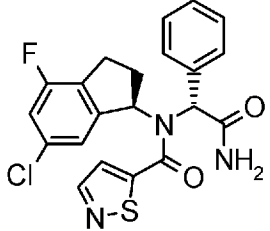
[0519] [表10]

Ex. No.	Stre.	Ex. No.	Stre.
2-50LP		2-56LP	
2-51LP		2-57LP	
2-52LP		2-58LP	
2-53LP		2-59LP	
2-54LP		2-60LP	
2-55LP		2-61LP	

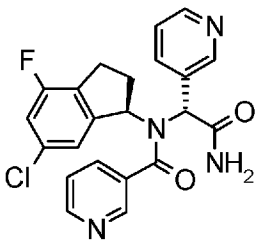
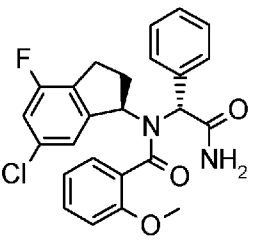
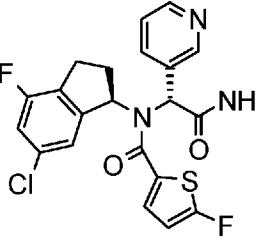
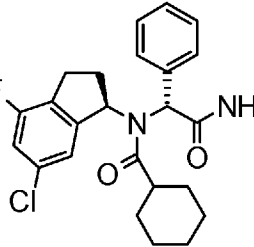
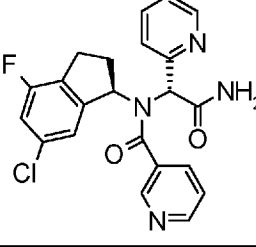
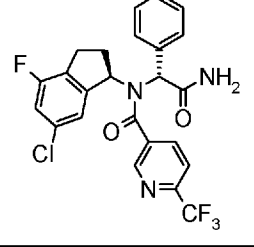
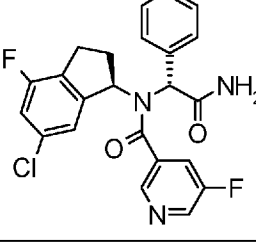
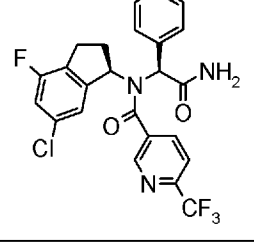
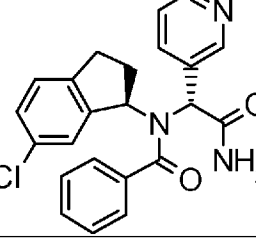
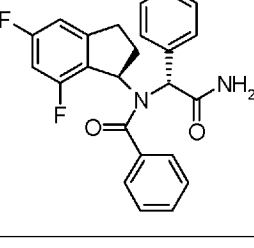
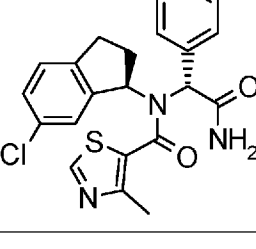
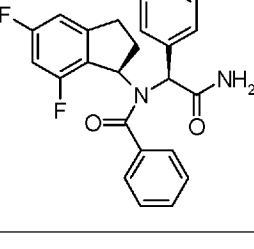
[0520] [表11]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-62LP		2-66HP	
2-63LP		2-67LP	
2-64LP		2-68LP	
2-64HP		2-69LP	
2-65LP		2-70LP	
2-66LP		2-71LP	

[0521] [表12]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-72LP		2-77HP	
2-73LP		2-78LP	
2-74LP		2-79LP	
2-75LP		2-80LP	
2-76LP		2-81LP	
2-77LP		2-82LP	

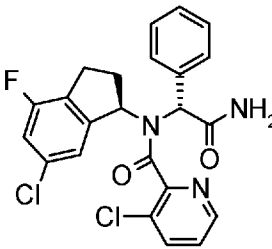
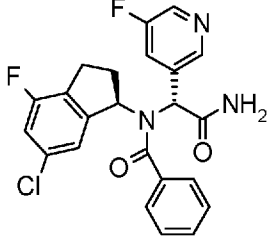
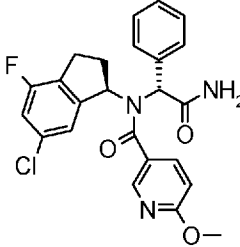
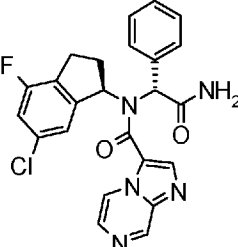
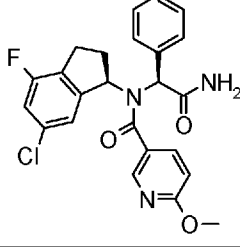
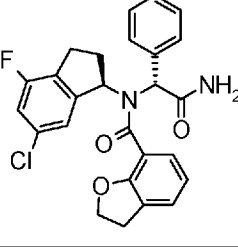
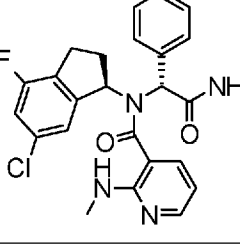
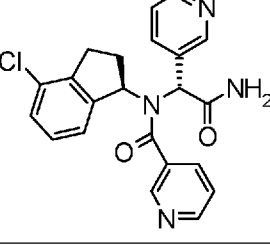
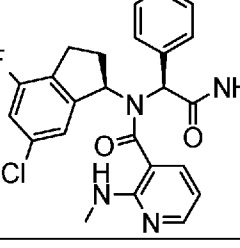
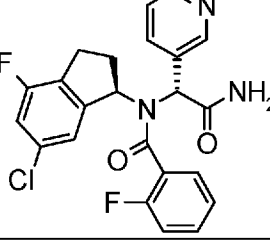
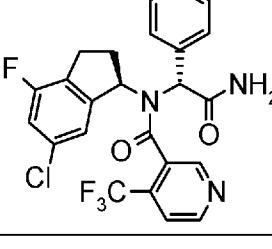
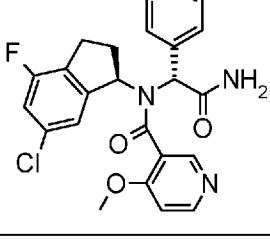
[0522] [表13]

Ex. No.	Stre.	Ex. No.	Stre.
2-83LP		2-89LP	
2-84LP		2-90LP	
2-85LP		2-91LP	
2-86LP		2-91HP	
2-87LP		2-92LP	
2-88LP		2-92HP	

[0523] [表14]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-93LP		2-99LP	
2-94LP		2-100LP	
2-95LP		2-101LP	
2-96LP		2-102LP	
2-97LP		2-103LP	
2-98LP		2-104LP	

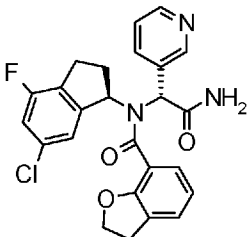
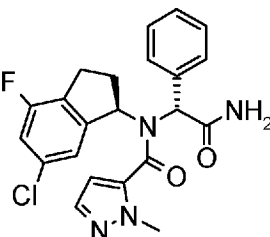
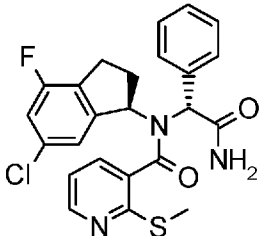
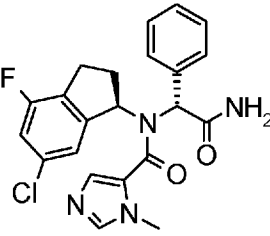
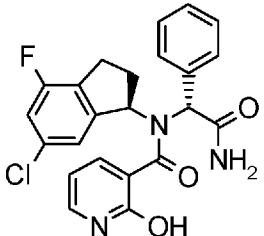
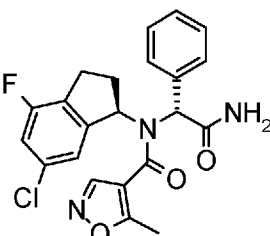
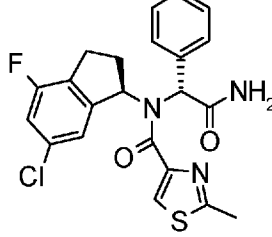
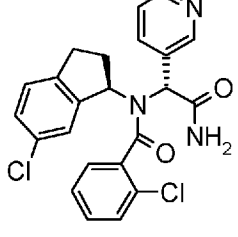
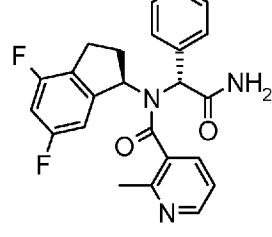
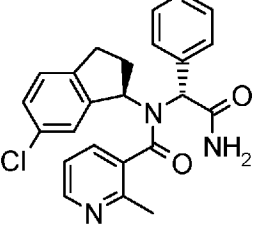
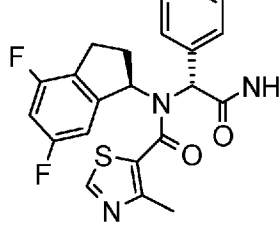
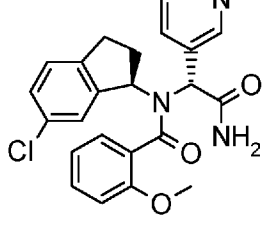
[0524] [表15]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-105LP		2-109LP	
2-106LP		2-110LP	
2-106HP		2-111LP	
2-107LP		2-112LP	
2-107HP		2-113LP	
2-108LP		2-114LP	

[0525] [表16]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-115LP		2-121LP	
2-116LP		2-122LP	
2-117LP		2-123LP	
2-118LP		2-124LP	
2-119LP		2-125LP	
2-120LP		2-126LP	

[0526] [表17]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-127LP		2-133LP	
2-128LP		2-134LP	
2-129LP		2-135LP	
2-130LP		2-136LP	
2-131LP		2-137LP	
2-132LP		2-138LP	

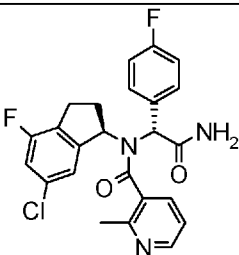
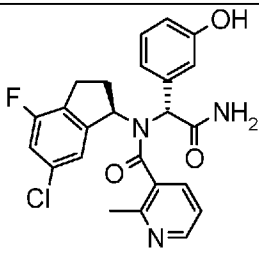
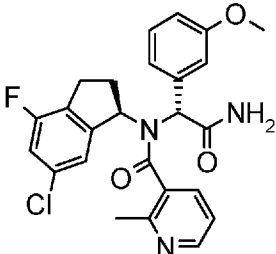
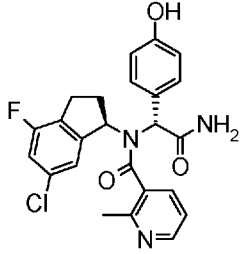
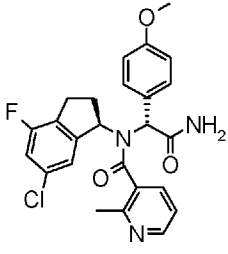
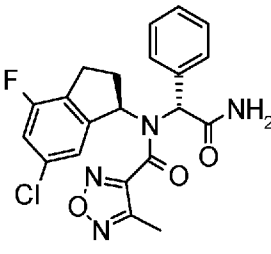
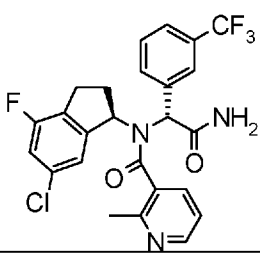
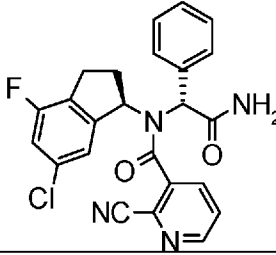
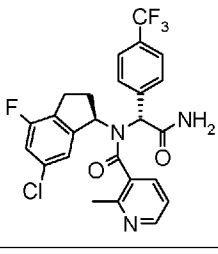
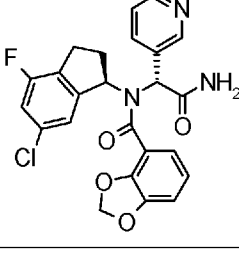
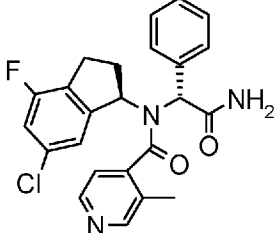
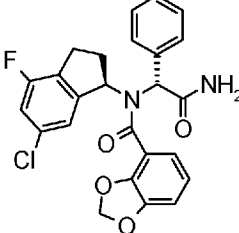
[0527] [表18]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-139LP		2-145LP	
2-140LP		2-146LP	
2-141LP		2-147LP	
2-142LP		2-148LP	
2-143LP		2-149LP	
2-144LP		2-149HP	

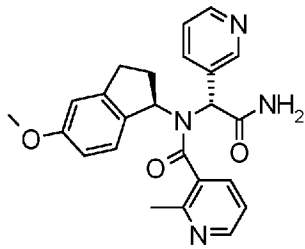
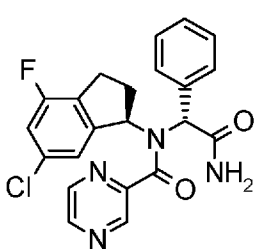
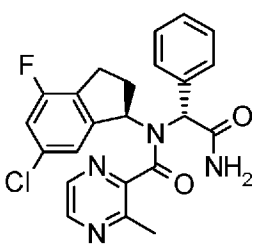
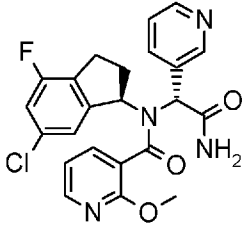
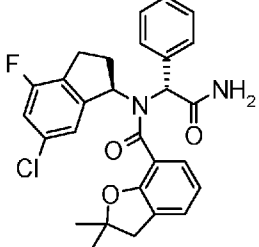
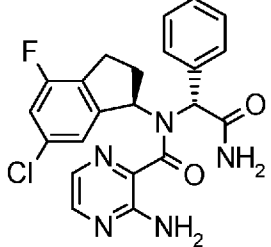
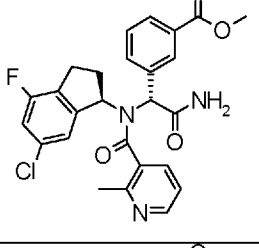
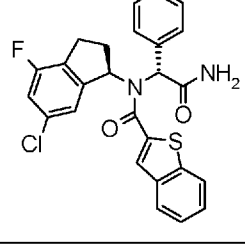
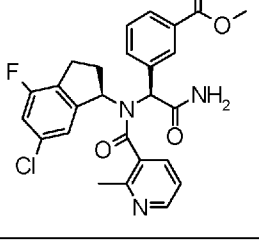
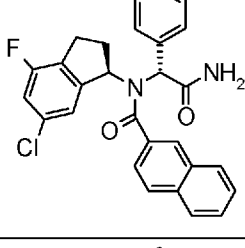
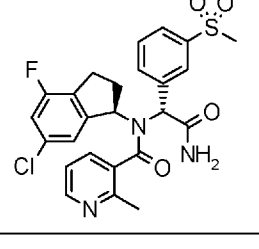
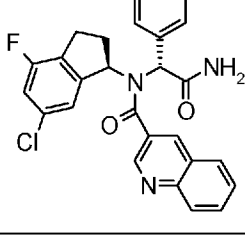
[0528] [表19]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-150LP		2-156LP	
2-151LP		2-157LP	
2-152LP		2-158LP	
2-153LP		2-159LP	
2-154LP		2-160LP	
2-155LP		2-161LP	

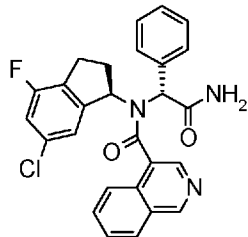
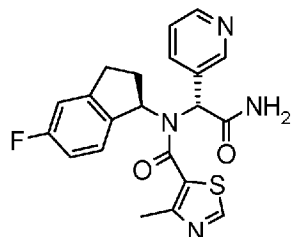
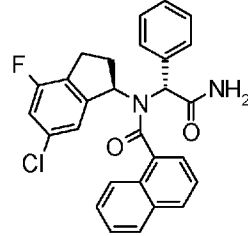
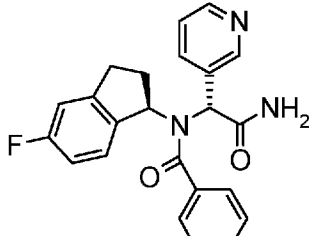
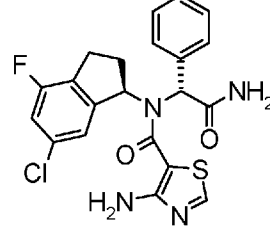
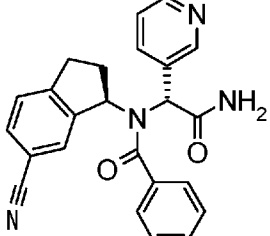
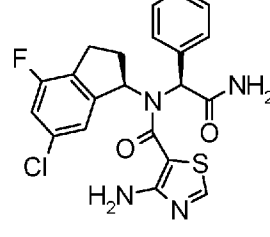
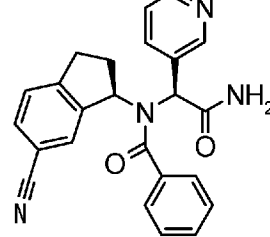
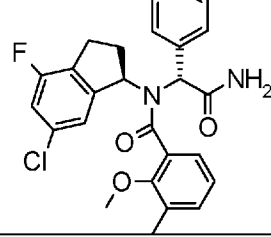
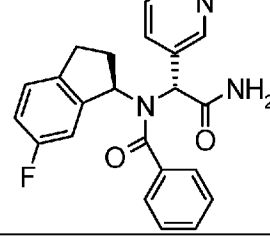
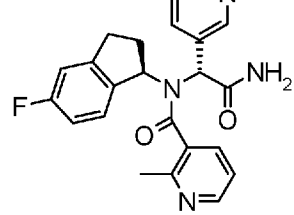
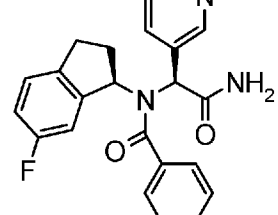
[0529] [表20]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-162LP		2-168LP	
2-163LP		2-169LP	
2-164LP		2-170LP	
2-165LP		2-171LP	
2-166LP		2-172LP	
2-167LP		2-173LP	

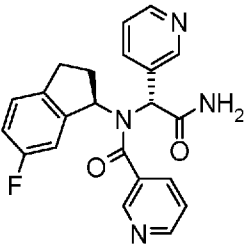
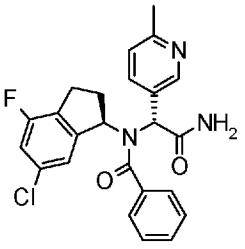
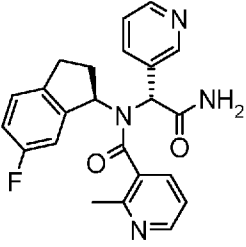
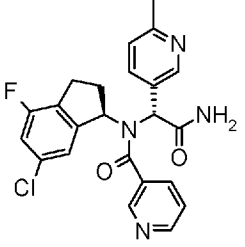
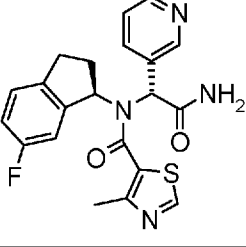
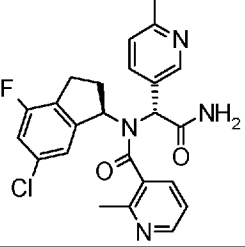
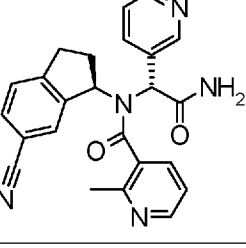
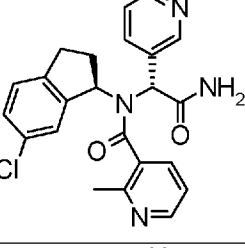
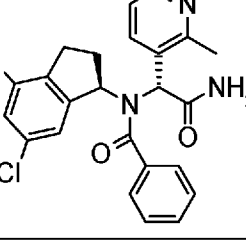
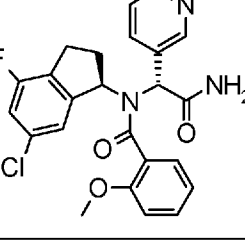
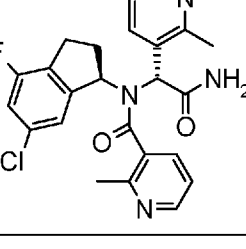
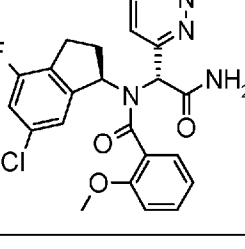
[0530] [表21]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-174LP		2-179LP	
2-175LP		2-180LP	
2-176LP		2-181LP	
2-177LP		2-182LP	
2-177HP		2-183LP	
2-178LP		2-184LP	

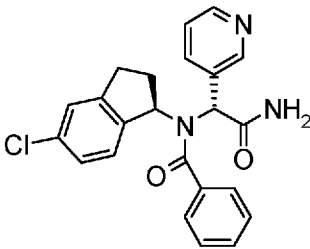
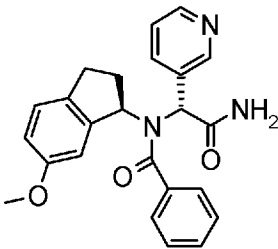
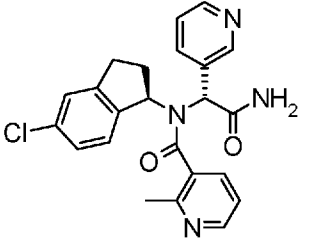
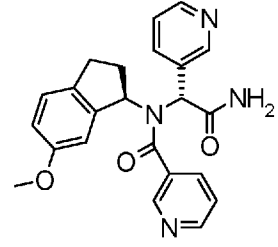
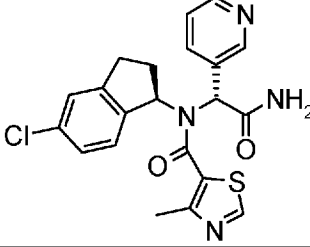
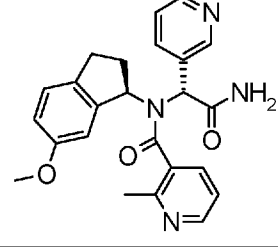
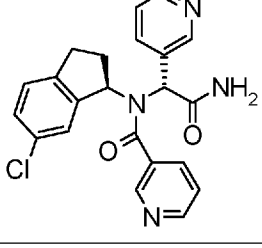
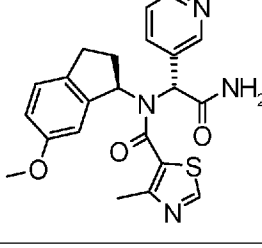
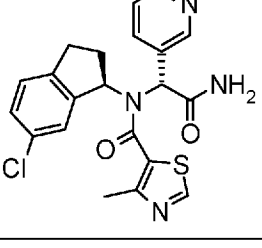
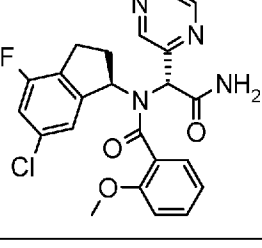
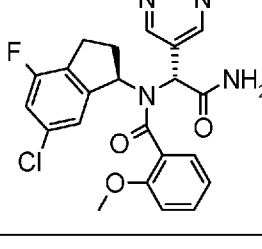
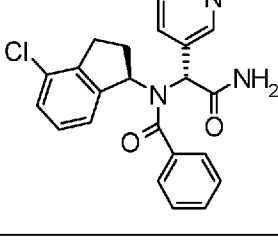
[0531] [表22]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-185LP		2-190LP	
2-186LP		2-191LP	
2-187LP		2-192LP	
2-187HP		2-192HP	
2-188LP		2-193LP	
2-189LP		2-193HP	

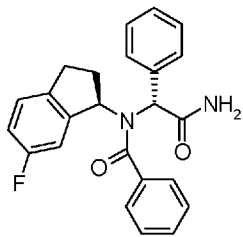
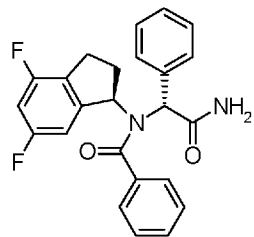
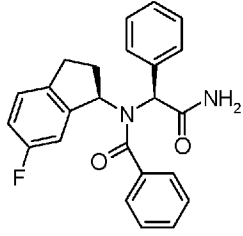
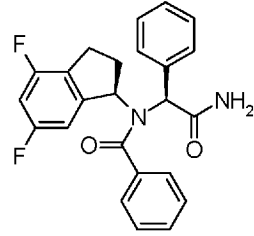
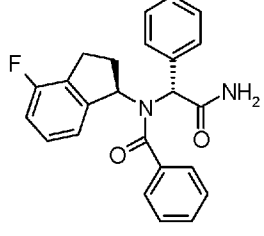
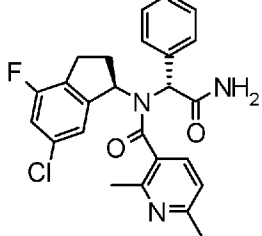
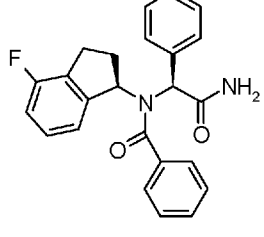
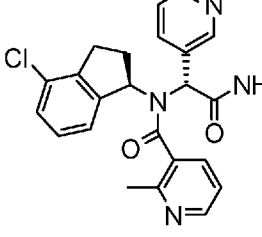
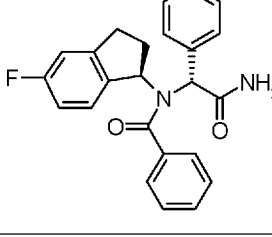
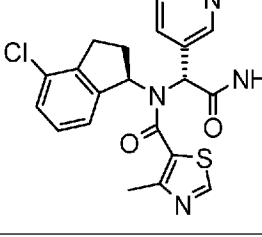
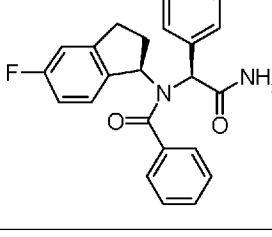
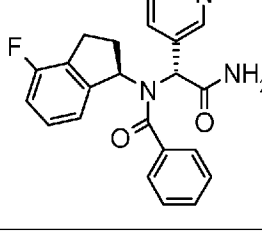
[0532] [表23]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-194LP		2-200LP	
2-195LP		2-201LP	
2-196LP		2-202LP	
2-197LP		2-203LP	
2-198LP		2-204LP	
2-199LP		2-205LP	

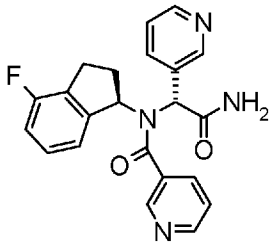
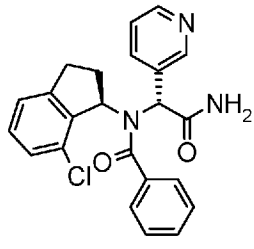
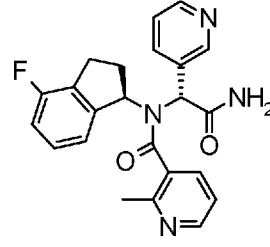
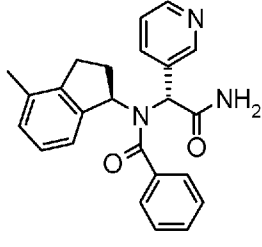
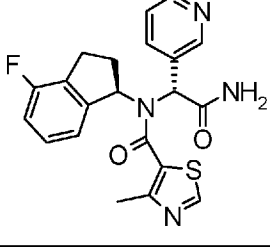
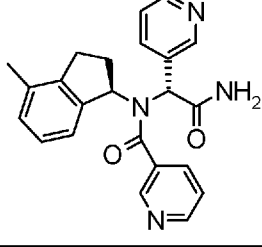
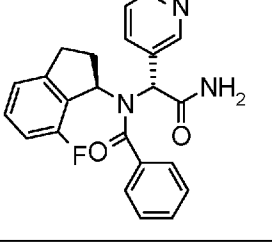
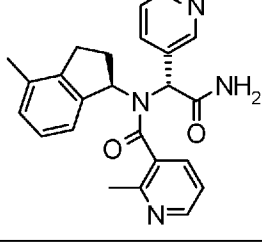
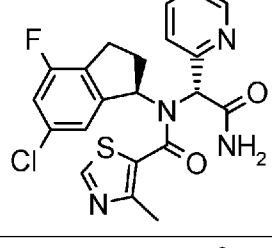
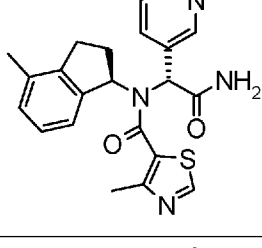
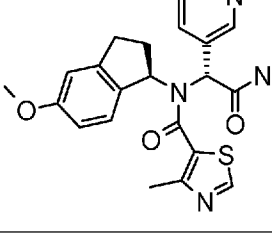
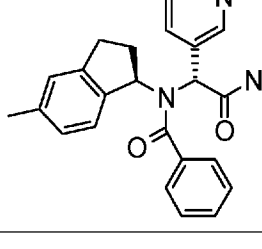
[0533] [表24]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-206LP		2-212LP	
2-207LP		2-213LP	
2-208LP		2-214LP	
2-209LP		2-215LP	
2-210LP		2-216LP	
2-211LP		2-217LP	

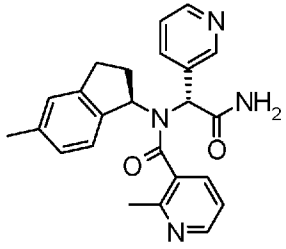
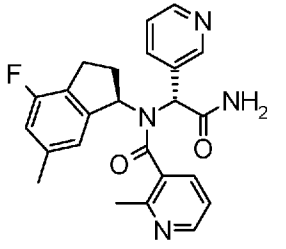
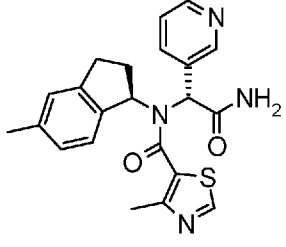
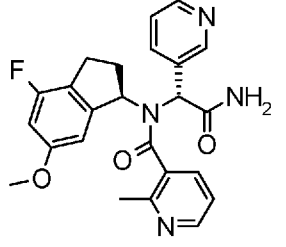
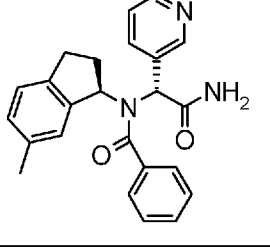
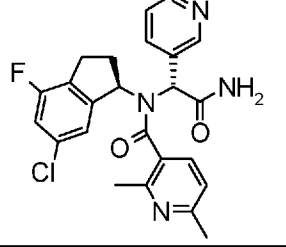
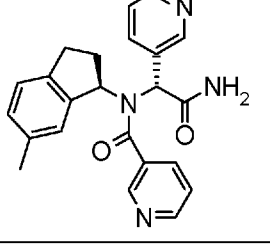
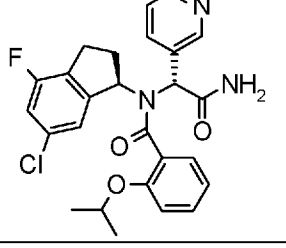
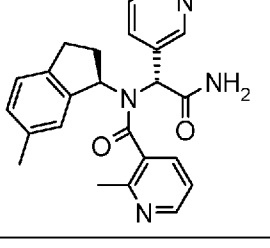
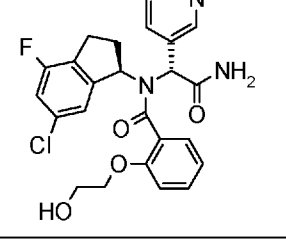
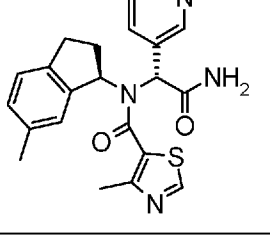
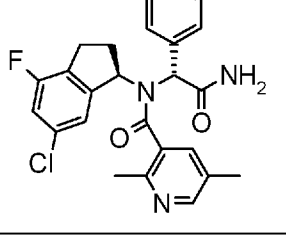
[0534] [表25]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-218LP		2-221LP	
2-218HP		2-221HP	
2-219LP		2-222LP	
2-219HP		2-223LP	
2-220LP		2-224LP	
2-220HP		2-225LP	

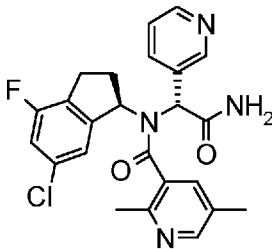
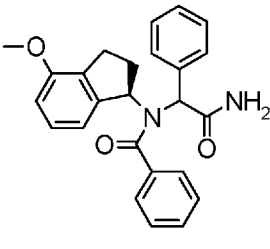
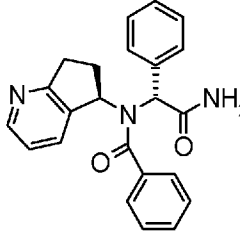
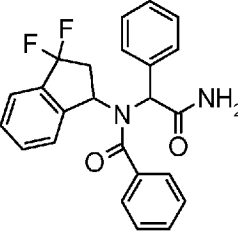
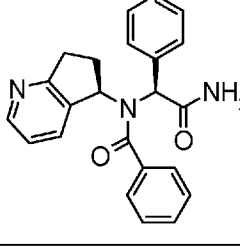
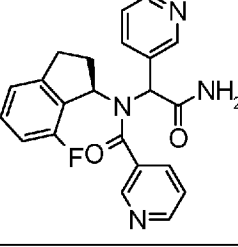
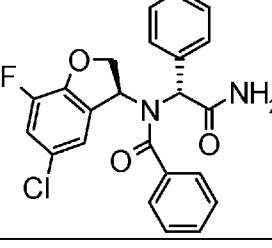
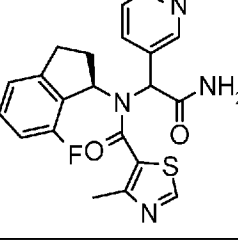
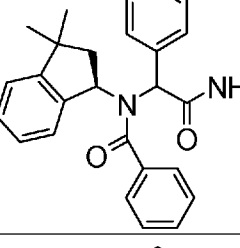
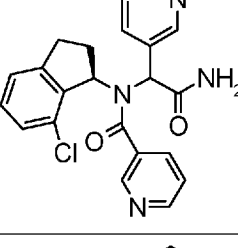
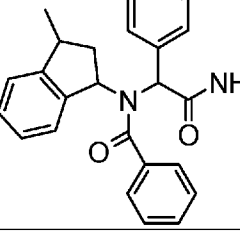
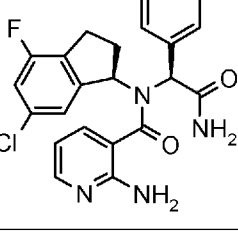
[0535] [表26]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-226LP		2-232LP	
2-227LP		2-233LP	
2-228LP		2-234LP	
2-229LP		2-235LP	
2-230LP		2-236LP	
2-231LP		2-237LP	

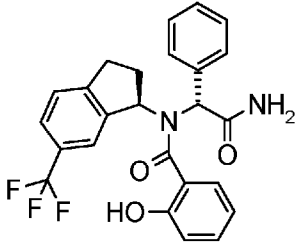
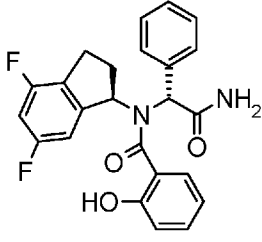
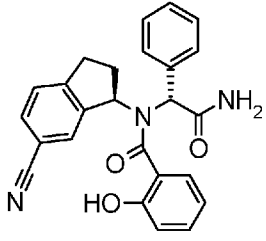
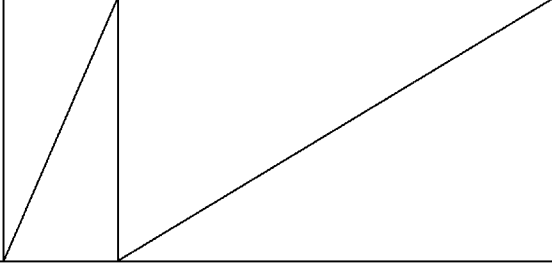
[0536] [表27]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-238LP		2-244LP	
2-239LP		2-245LP	
2-240LP		2-246LP	
2-241LP		2-247LP	
2-242LP		2-248LP	
2-243LP		2-249LP	

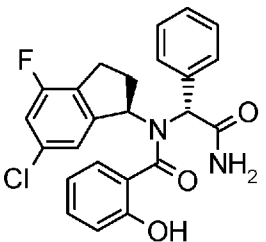
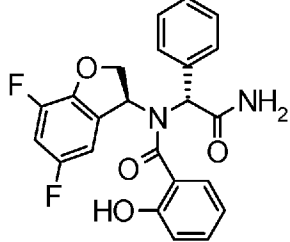
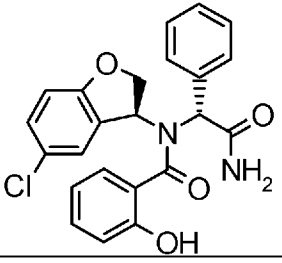
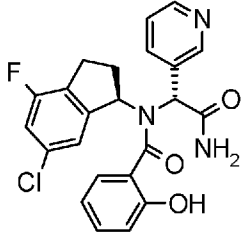
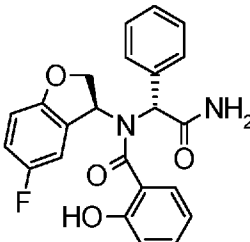
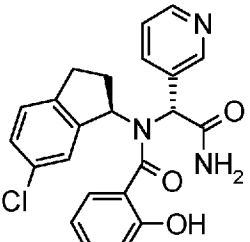
[0537] [表28]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
2-250LP		2-255M	
2-251LP		2-256M	
2-251HP		2-257M	
2-252M		2-258M	
2-253M		2-259M	
2-254M		2-260HP	

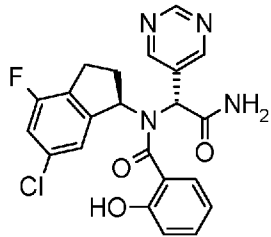
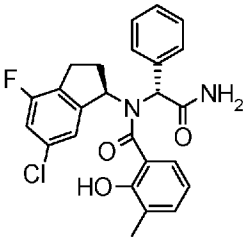
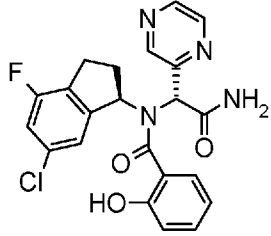
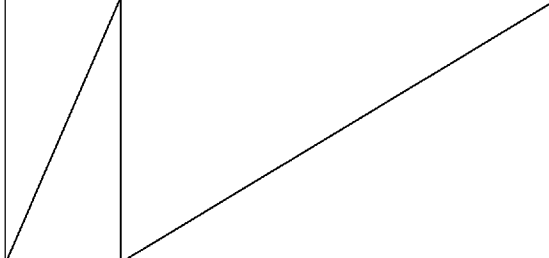
[0538] [表29]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
3-1		3-3	
3-2			

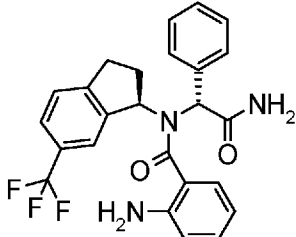
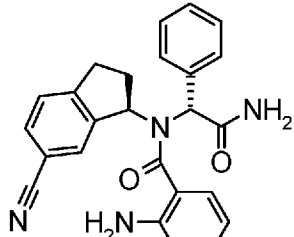
[0539] [表30]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
4-1		4-4	
4-2		4-5	
4-3		4-6	

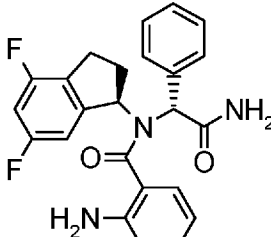
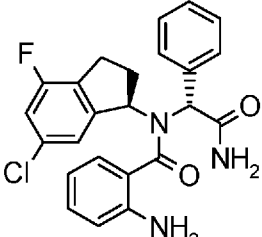
[0540] [表31]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
4-7		4-9	
4-8			

[0541] [表32]

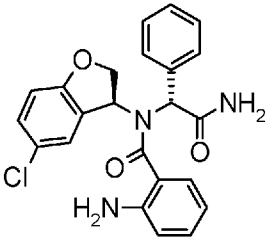
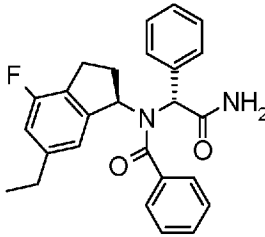
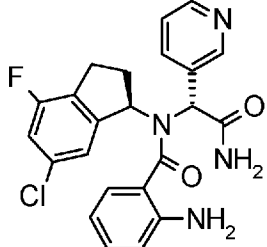
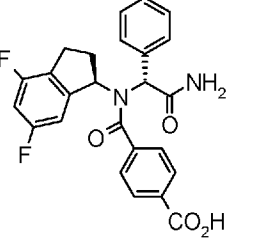
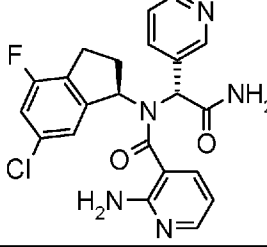
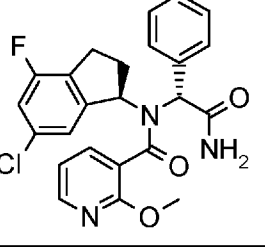
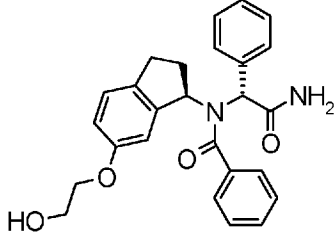
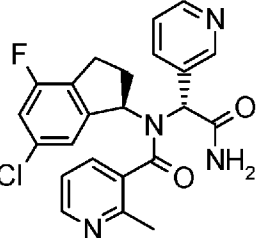
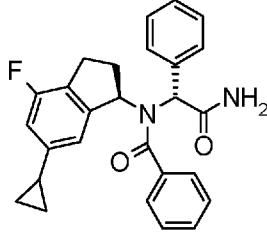
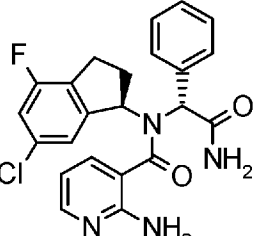
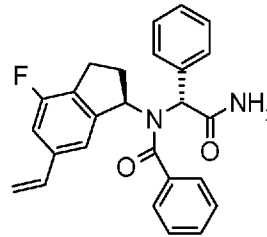
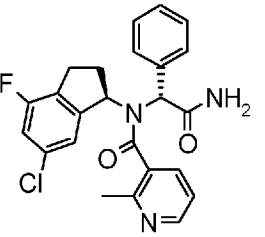
Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
5-1		5-2	

[0542] [表33]

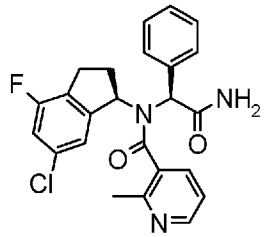
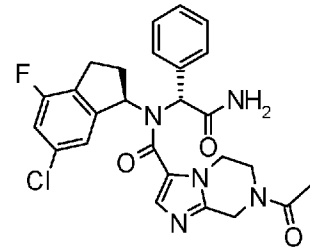
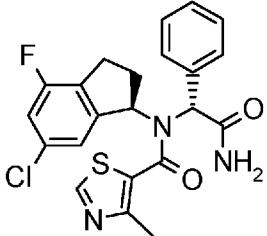
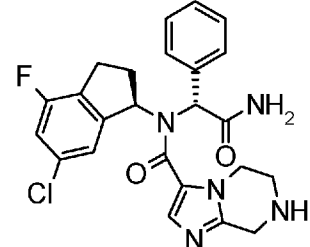
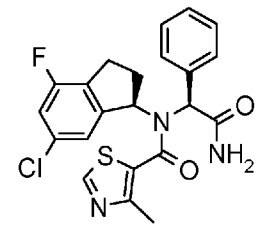
Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
6-1		6-2	

[0543]

[表34]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
6-3		9	
6-4		10	
6-5		11	
7		12	
8-1		13	
8-2		14LP	

[0544] [表35]

Ex. No.	Strc.	Ex. No.	Strc.
14HP		16	
15LP		17	
15HP			

[0545] 参考例 6－1

2－アセチルオキシ－3－トリフルオロメトキシ安息香酸

[0546] 3－トリフルオロメトキシサリチル酸（0.5 g）と無水酢酸（2 mL）の混合物に硫酸（2 滴）を室温に加え、その混合物を 80℃で 1 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、氷を加えた。不溶物を濾取し、減圧乾燥させて標題化合物（0.519 g）を得た。構造式を表 36 に示した。

[0547] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.38 (3H, s), 7.36–7.42 (1H, m), 7.56–7.61 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$).

[0548] 参考例 6－2

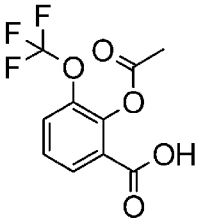
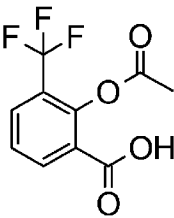
2－アセチルオキシ－3－トリフルオロメチル安息香酸

対応する原料を用い、参考例 6－1 と同様の方法で標題化合物を合成した。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表 36 に示し

た。

[0549] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 2.38 (3H, s), 7.44–7.50 (1H, m), 7.90–7.94 (1H, m), 8.29–8.34 (1H, m).

[0550] [表36]

Ref.Ex.	Strc.	Ref.Ex	Strc.
6-1		6-2	

[0551] 実施例 18-1 ~ 18-16

対応する原料を用い、実施例 2-1 と同様の方法で実施例 18-1 ~ 18-16 を合成した。なお、実施例 18-1 ~ 18-16 のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表 37 および 38 に示した。

[0552] 実施例 18-1 L P

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ジフルオロメトキシベンズアミド

RT(min.): 2.793

MS(ESI, m/z) : 488.0998 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ ppm: 1.22–1.37 (1H, m), 1.92–2.17 (1H, m), 2.50–2.70 (1H, m), 2.78–2.95 (1H, m), 4.78–5.45 (3H, m), 7.00–7.82 (10H, m), 8.43–8.67 (2H, m).

[0553] 実施例 18-2 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-6-ヒドロキシ-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.671

MS(ESI, m/z) : 452.1191 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.05-1.35 (1H, m), 1.80-2.93 (6H, m), 4.88-5.19 (1H, m), 5.47-5.70 (1H, m), 6.23-6.31 (1H, m), 7.07-7.90 (10H, m), 11.70-12.04 (1H, m).

[0554] 実施例 18-3 LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-シアノフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

RT(min.) : 3.565

MS(ESI, m/z) : 476.1190 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.71-1.87 (1H, m), 2.26-2.40 (1H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 3.92 (1H, s), 4.04 (2H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 5.33-6.81 (3H, m), 6.94-7.15 (3H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 8.03 (1H, br s).

[0555] 実施例 18-4 LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-シアノフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.655

MS(ESI, m/z) : 461.1196 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.56-1.78 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.47-2.89 (5H, m), 4.59-4.82 (1H, m), 5.19-5.80 (3H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.19-7.29 (1H, m), 7.50-7.98 (6H, m), 8.53-8.68 (1H, br).

[0556] 実施例 18-5 LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-シアノベンズアミド

RT(min.) : 2.539

MS(ESI, m/z) : 447.1042 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1.70–1.90 (1H, m), 2.00–2.22 (1H, m), 2.50–2.94 (2H, m), 4.62–4.93 (1H, m), 5.25–5.77 (3H, m), 6.96–7.09 (1H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.54–7.65 (1H, m), 7.70–8.06 (5H, m), 8.58–8.75 (2H, m)

[0557] 実施例 18-6 L P

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-シアノベンズアミド

RT(min.): 3.598

MS(ESI, m/z) : 446.1086 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1.67–2.13 (2H, m), 2.45–2.88 (2H, m), 4.53–5.80 (4H, m), 6.88–7.08 (1H, m), 7.35–7.65 (6H, m), 7.67–7.89 (4H, m).

[0558] 実施例 18-7 L P

N-[(R)-カルバモイルピラジン-2-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-シアノベンズアミド

RT(min.): 2.931

MS(ESI, m/z) : 448.0990 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 2.00–2.15 (1H, m), 2.32–2.53 (1H, m), 2.61–2.74 (1H, m), 2.84–3.04 (1H, m), 4.73–4.93 (1H, m), 5.36–5.77 (3H, m), 6.97–7.07 (1H, m), 7.50–7.68 (2H, m), 7.75–7.82 (1H, m), 7.83–7.95 (2H, m), 8.52–8.63 (2H, m), 8.81 (1h, br s).

[0559] 実施例 18-8 L P

N-[(R)-カルバモイル-(3-ヒドロキシメチルフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.195

MS(ESI, m/z) : 512.1410 (M+HCO₂)⁻

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1.38–2.18 (3H, m), 2.38–3.13 (5H, m), 4.55–5.00 (3H, m), 5.15–5.24 (1H, m), 5.37–5.72 (2H, m), 6.83–7.03 (1H, m), 7.16–

7.83 (7H, m), 8.52-8.60 (1H, m).

[0560] 実施例 18-9LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-カルバモイルフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 1.969

MS(ESI, m/z): 525.1359 (M+HCO₂)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.36-1.78 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.43-3.13 (5H, m), 4.62-4.98 (1H, m), 5.17-5.28 (1H, m), 5.32-6.50 (4H, m), 6.84-7.05 (1H, m), 7.17-7.32 (1H, m), 7.41-7.89 (5H, m), 7.94-8.11 (1H, m), 8.52-8.64 (1H, m).

[0561] 実施例 18-10LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-シアノチオフェン-2-カルボキサミド

RT(min.): 2.485

MS(ESI, m/z): 453.0600 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.93 (1H, m), 2.08-2.36 (1H, m), 2.64-2.79 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 4.57-4.98 (1H, m), 5.41-5.99 (3H, m), 7.00-7.12 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85-7.95 (1H, m), 8.08-8.13 (1H, m), 8.61-8.70 (2H, m).

[0562] 実施例 18-11LP

{3-[(R)-カルバモイル-{N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-N-(2-メチルピリジン-3-カルボニル)アミノ}メチル}ベンジル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

RT(min.): 3.089

MS(ESI, m/z): 611.2092 (M+HCO₂)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.63-1.82 (1H, m), 1.95-2.11 (1H, m)

, 2.41-3.13 (5H, m), 4.25-4.42 (2H, m), 4.55-5.05 (2H, m), 5.15-5.23 (1H, m), 5.38-5.65 (2H, m), 6.85-7.03 (1H, m), 7.15-7.53 (5H, m), 7.59-7.83 (2H, m), 8.53-8.61 (1H, m).

[0563] 実施例 18-12LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-ニトロフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.836

MS(ESI, m/z): 481.1092 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.79 (1H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.49-2.89 (5H, m), 4.72-4.89 (1H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 5.38-6.00 (2H, m), 6.87-7.07 (1H, m), 7.56-7.97 (4H, m), 8.20-8.67 (3H, m).

[0564] 実施例 18-13LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.572

MS(ESI, m/z): 479.1655 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.73-2.20 (2H, m), 2.41-2.55 (1H, m), 2.60-2.86 (4H, m), 2.92-3.02 (6H, m), 4.45-5.70 (4H, m), 6.44-7.05 (4H, m), 7.15-7.32 (2H, m), 7.48-7.84 (2H, m), 8.52-8.60 (1H, m).

[0565] 実施例 18-14LP

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(S)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-2-メチルニコチンアミド

RT(min.): 2.298

MS(ESI, m/z): 422.1331 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.35-2.83 (3H, m), 3.81-4.95 (3H, m), 5.22-5.81 (3

H, m), 6.64–6.88 (1H, m), 7.09–7.73 (8H, m), 8.44–8.65 (1H, m).

[0566] 実施例 18 – 15 M

N – (カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル) – N – [(S) – 5, 7 – ジフルオロ – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 3 – イル] – 2 – メチルニコチンアミド

RT(min.) : 0.838

MS(ESI, m/z) : 423.1277 (M-H)⁻

RT(min.) : 0.937

MS(ESI, m/z) : 423.1278 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.36–2.90 (3H, m), 4.08–4.88 (2H, m), 5.20–6.22 (4H, m), 6.68–6.91 (1H, m), 7.08–8.95 (8H, m).

[0567] 実施例 18 – 16 L P

N – [(R) – カルバモイルフェニル – 3 – イルメチル] – N – [(S) – 5 – クロロ – 7 – フルオロ – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 3 – イル] – 2 – メチルニコチンアミド

RT(min.) : 2.576

MS(ESI, m/z) : 438.1034 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.38–2.83 (3H, m), 3.84–4.31 (2H, m), 5.20–5.63 (4H, m), 6.90–7.72 (9H, m), 8.43–8.63 (1H, m).

[0568] 実施例 19 – 1 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – ヒドロキシベンズアミド

(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イルアミン塩酸塩 (6.66 g) のメタノール (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (4.80 mL) および 3 – ホルミルピリジン (3.24 g) を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、アセチルサリチル酸 (5.41 g) および 4 – フェニルシクロヘキセン – 1 – イルイソシアニド (5.

50 g) をこの混合物に加え、60℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に1,4-ジオキサン(150 mL)、水(30 mL)および4 mol/L塩化水素1,4-ジオキサン溶液(30 mL)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製し、ジアステレオマー混合物を得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/ジエチルエーテル/メタノール=10/10/1)で精製し、標題化合物(4.20 g)を低極性生成物として得た。構造式を表39に示した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1.70–2.38 (2H, m), 2.53–2.94 (2H, m), 4.45–5.10 (1H, m), 5.27–6.41 (3H, m), 6.88–7.04 (3H, m), 7.27–7.35 (2H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.51–7.54 (1H, m), 7.88–8.05 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$), 8.71–8.77 (1H, m), 9.10–9.75 (1H, m).

[0569] 実施例19-2～19-41

対応する原料を用い、実施例19-1と同様の方法で実施例19-2～19-41を合成した。なお、実施例19-2～19-41のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表39～42に示した。

[0570] 実施例19-2LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-シアノフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 3.220

MS(ESI, m/z): 462.1035 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1.67–1.83 (1H, m), 1.98–2.33 (1H, m), 2.55–2.92 (2H, m), 4.54–5.07 (1H, m), 5.31–6.00 (3H, m), 6.92–7.07 (3H, m), 7.31–

7.40 (2H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 7.65-7.76 (2H, m), 7.78-7.90 (1H, m),
8.23-8.60 (1H, br).

[0571] 実施例 19-3LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-カルバモイルフェニル)メチル]-N-
-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロ
キシベンズアミド

RT(min.): 2.588

MS(ESI, m/z): 480.1143 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.09-1.21 (1H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 2.46-2.59
(1H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 5.45 (1H, br s), 6.85-
6.95 (2H, m), 7.06-7.30 (4H, m), 7.37-7.69 (5H, m), 7.82-7.93 (2H, m),
8.05 (1H, br s), 10.09 (1H, br s).

[0572] 実施例 19-4LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-ヒドロキシメチルフェニル)メチル]-
-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒ
ドロキシベンズアミド

RT(min.): 2.774

MS(ESI, m/z): 467.1188 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.10-1.27 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.46-2.58
(1H, m), 2.76-3.02 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 5.00-5.11 (1H, m),
5.26 (1H, t, J=5.6Hz), 5.41 (1H, br s), 6.82-6.95 (2H, m), 6.98-7.63
(10H, m), 10.04 (1H, br s).

[0573] 実施例 19-5LP

N-[(R)-カルバモイル-(3-ニトロフェニル)メチル]-N-[(R)-
-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベ
ンズアミド

RT(min.): 3.369

MS(ESI, m/z): 482.0940 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.14–1.33 (1H, m), 1.96–2.12 (1H, m), 2.46–2.62 (1H, m), 2.77–2.90 (1H, m), 4.97–5.58 (2H, m), 6.81–7.00 (2H, m), 7.06–8.45 (10H, m), 10.18–10.28 (1H, m).

[0574] 実施例 19 – 6 L P

N – [(R) – カルバモイル – (3 – ジメチルアミノフェニル) メチル] –
N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – ヒド
ロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.811

MS(ESI, m/z) : 480.1507 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.21–1.35 (1H, m), 2.03–2.17 (1H, m), 2.47–2.61 (1H, m), 2.78–2.96 (7H, m), 5.02–5.13 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 6.57–6.76 (3H, m), 6.83–6.95 (2H, m), 7.02–7.28 (5H, m), 7.42 (1H, br s), 7.58 (1H, br s), 10.02 (1H, br s).

[0575] 実施例 19 – 7 L P

N – [(R) – カルバモイル – (3 – ヒドロキシフェニル) メチル] – N –
[(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – ヒドロキ
シベンズアミド

RT(min.) : 2.916

MS(ESI, m/z) : 453.1037 (M-H)⁻

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.21–1.34 (1H, m), 2.05–2.18 (1H, m), 2.46–2.61 (1H, m), 2.79–2.91 (1H, m), 5.01–5.11 (1H, m), 5.32 (1H, br s), 6.70–6.80 (3H, m), 6.84–6.94 (2H, m), 7.05–7.30 (5H, m), 7.46 (1H, br s), 7.56 (1H, br s), 9.56 (1H, br s), 10.03 (1H, br s).

[0576] 実施例 19 – 8 L P

{ 3 – [(R) – カルバモイル – { N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオ
ロインダン – 1 – イル] – N – (2 – ヒドロキシベンゾイル) アミノ } メチ
ル] ベンジル } カルバミン酸 t e r t – ブチルエステル

RT(min.) : 3.584

MS(ESI, m/z) : 566.1879 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.71-1.89 (1H, m), 1.97-2.27 (1H, m), 2.49-2.93 (2H, m), 4.32 (2H, d, J=5.9Hz), 4.45-5.95 (5H, m), 6.89-7.08 (3H, m), 7.25-7.47 (6H, m), 7.64 (1H, s), 8.45-8.89 (1H, m).

[0577] 実施例 19-9HP

N-[(S)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.021

MS(ESI, m/z) : 438.1034 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.47-2.68 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 4.52 (1H, br s), 5.50-5.59 (1H, m), 5.84 (1H, br s), 6.04 (1H, br s), 6.46 (1H, br s), 6.83-7.02 (3H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.37-8.41 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 9.10 (1H, br).

[0578] 実施例 19-10M

N-(カルバモイルピリジン-3-イルメチル)-N-[(S)-5,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 1.537

MS(ESI, m/z) : 424.1128 (M-H)⁻

RT(min.) : 1.614

MS(ESI, m/z) : 424.1119 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 4.30-5.15 (3H, m), 5.55-6.57 (3H, m), 6.66-6.88 (1H, m), 6.91-7.01 (2H, m), 7.04-7.44 (4H, m), 7.81-8.02 (1H, m), 8.25-8.86 (2H, m).

[0579] 実施例 19-11LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-5-メ

チルベンズアミド

RT(min.) : 2.416

MS(ESI, m/z) : 452.1193 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.92 (1H, m), 2.17-2.40 (4H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.73-2.93 (1H, m), 4.60-4.97 (1H, m), 5.46-5.95 (2H, m), 6.20-6.55 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=8.1Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, br s), 8.58-8.63 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.20 (1H, br).

[0580] 実施例 19-12LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド

RT(min.) : 2.416

MS(ESI, m/z) : 452.1195 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.92 (1H, m), 2.00-2.41 (4H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.78-2.94 (1H, m), 4.60-5.02 (1H, m), 5.46-6.31 (3H, m), 6.71-6.76 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7.9Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.94 (1H, br s), 8.59-8.64 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.22 (1H, br).

[0581] 実施例 19-13LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアミド

RT(min.) : 2.295

MS(ESI, m/z) : 468.1145 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.77-1.94 (1H, m), 2.22-2.42 (1H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 2.77-2.95 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.66-4.83 (1H, m), 5.42-6.82 (3H, m), 6.90-7.03 (4H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.98 (1H

, br s), 8.56-8.61 (1H, m), 8.67 (1H, s).

[0582] 実施例 19-14LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンズアミド

RT(min.): 3.092

MS(ESI, m/z): 480.1507 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.25 (6H, t, J=6.9Hz), 1.69-2.38 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 3.38 (1H, septet, J=6.9Hz), 4.59-4.92 (1H, m), 5.47-5.90 (3H, m), 6.80-6.92 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.4, 7.7Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, br s), 8.60-8.83 (3H, m).

[0583] 実施例 19-15LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 2.311

MS(ESI, m/z): 456.0944 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.50-2.00 (1H, m), 2.24-2.94 (3H, m), 4.60-4.88 (1H, m), 5.45-5.94 (3H, m), 6.58-6.84 (2H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.12-7.56 (3H, m), 7.77-8.17 (1H, m), 8.51-9.07 (2H, m).

[0584] 実施例 19-16LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 2.361

MS(ESI, m/z): 456.0941 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.90 (1H, m), 1.98-2.39 (1H, m), 2.56-2.69 (1

H, m), 2.78–2.93 (1H, m), 4.64–5.05 (1H, m), 5.43–6.33 (3H, m), 6.60–6.71 (2H, m), 6.97–7.05 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=6.4, 8.4Hz), 7.38–7.44 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.92–7.99 (1H, m), 8.63 (1H, dd, J=1.4, 4.9 Hz), 8.72–8.76 (1H, m).

[0585] 実施例 19 – 17 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – 4 – クロロ – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.589

MS(ESI, m/z) : 472.0653 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.70–1.90 (1H, m), 2.12–2.39 (1H, m), 2.56–2.69 (1H, m), 2.78–2.93 (1H, m), 4.64–5.00 (1H, m), 5.38–6.41 (3H, m), 6.87–7.06 (3H, m), 7.22–7.28 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 7.48 (1H, s), 7.91–8.00 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.4, 4.8Hz), 8.76 (1H, s).

[0586] 実施例 19 – 18 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – ヒドロキシ – 4 – ニトロベンズアミド

RT(min.) : 2.510

MS(ESI, m/z) : 483.0887 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.70–1.90 (1H, m), 2.25–2.42 (1H, m), 2.56–2.68 (1H, m), 2.75–2.89 (1H, m), 4.73–4.86 (1H, m), 5.33–5.47 (1H, m), 5.79–6.21 (2H, m), 6.97–7.06 (1H, m), 7.43–7.54 (3H, m), 7.75–7.83 (2H, m), 7.97–8.06 (1H, m), 8.66–8.70 (1H, m), 8.86 (1H, br s).

[0587] 実施例 19 – 19 L P

N – [(R) – カルバモイルピリジン – 3 – イルメチル] – N – [(R) – 6 – クロロ – 4 – フルオロインダン – 1 – イル] – 2 – ヒドロキシ – 4 – メトキシベンズアミド

RT(min.) : 2.297

MS(ESI, m/z) : 468.1145 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.78-1.92 (1H, m), 1.97-2.33 (1H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.67-5.07 (1H, m), 5.50-6.18 (3H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 6.53 (1H, d, J=2.5Hz), 6.99-7.04 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=8.7Hz), 7.37 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.60 (1H, s), 7.85-7.96 (1H, m), 8.60-8.67 (2H, m), 9.69 (1H, br s).

[0588] 実施例 19-2OLP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-3-クロロ-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.523

MS(ESI, m/z) : 472.0646 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.50-2.40 (2H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.76-2.90 (1H, m), 4.65-4.90 (1H, m), 5.30-5.52 (1H, m), 5.76-6.23 (2H, m), 6.90-7.03 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz), 7.56 (1H, s), 7.91-8.01 (1H, m), 8.56-8.61 (1H, m), 8.66-8.69 (1H, m).

[0589] 実施例 19-21LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチルベンズアミド

RT(min.) : 2.813

MS(ESI, m/z) : 506.0924 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.90 (1H, m), 2.22-2.42 (1H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.73-2.89 (1H, m), 4.71-4.88 (1H, m), 5.37-5.51 (1H, m), 5.94-6.52 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.91-8.02 (1H, m), 8.58-8.62 (1H, m), 8.82 (1H, br s)

[0590] 実施例 19-22LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 2.341

MS(ESI, m/z): 456.0941 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.91 (1H, m), 2.15-2.45 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.74-2.91 (1H, m), 4.65-4.86 (1H, m), 5.40-5.61 (1H, m), 5.83-6.46 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J=4.3, 8.9Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 7.48 (1H, s), 7.90-8.01 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 8.75 (1H, br s).

[0591] 実施例 19-23LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメトキシベンズアミド

RT(min.): 2.789

MS(ESI, m/z): 522.0866 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.93 (1H, m), 2.15-2.39 (1H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.74-2.91 (1H, m), 4.66-4.90 (1H, m), 5.35-5.53 (1H, m), 5.70-6.21 (2H, m), 6.92-7.04 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=4.9, 8.1Hz), 7.52 (1H, s), 7.93-8.04 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.69-8.73 (1H, m).

[0592] 実施例 19-24LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-ヒドロキシisonicotinアミド

RT(min.): 1.394

MS(ESI, m/z) : 439.0989 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.21-2.13 (2H, m), 2.47-3.01 (2H, m), 5.01-5.45 (2H, m), 7.08-7.61 (6H, m), 7.68-7.92 (1H, m), 8.11-8.33 (2H, m), 8.47-8.67 (2H, m), 10.2-11.1 (1H, m).

[0593] 実施例 19-25LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.252

MS(ESI, m/z) : 456.0941 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.86-3.06 (4H, m), 4.06-5.36 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 6.75-7.44 (6H, m), 7.80-8.08 (1H, m), 8.58-8.66 (1H, m), 8.69-8.76 (1H, m).

[0594] 実施例 19-26LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド

RT(min.) : 2.240

MS(ESI, m/z) : 468.1144 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.72-1.88 (1H, m), 2.00-2.39 (1H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.74-2.92 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.60-4.95 (1H, m), 5.40-6.32 (3H, m), 6.82-6.89 (3H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.92-8.01 (1H, m), 8.50-8.98 (3H, m).

[0595] 実施例 19-27LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-5-クロロ-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.525

MS(ESI, m/z) : 472.0644 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.90 (1H, m), 2.15-2.45 (1H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.75-2.91 (1H, m), 4.60-4.97 (1H, m), 5.39-5.60 (1H, m), 5.70-6.38 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.6Hz), 6.97-7.04 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 7.46 (1H, br s), 7.93-8.05 (1H, m), 8.60-8.66 (1H, m), 8.72-8.76 (1H, m).

[0596] 実施例 19-28LP

5-アセチル-N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.083

MS(ESI, m/z) : 480.1145 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.92 (1H, m), 2.15-2.45 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.56-2.70 (1H, m), 2.75-2.91 (1H, m), 4.65-4.99 (1H, m), 5.39-5.58 (1H, m), 5.70-6.30 (2H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 7.50 (1H, br s), 7.86-8.08 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5Hz), 8.75 (1H, br s).

[0597] 実施例 19-29LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-エトキシ-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.485

MS(ESI, m/z) : 482.1299 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 1.79-2.36 (2H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.84-2.97 (1H, m), 4.03 (2H, q, J=7.0Hz), 4.65-5.14 (1H, m), 5.50-6.20 (3H, m), 6.45 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 6.51 (1H, d, J=2.4Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.7Hz), 7.36 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.59 (1H, s), 7.85-7.94 (1H, m), 8.60-8.67 (2H, m), 9.67 (1H,

br).

[0598] 実施例 19-3OLP

5-アセチルアミノ-N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 1.746

MS(ESI, m/z): 495.1254 (M-H)⁻

¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm: 1.33-2.36 (5H, m), 2.55-3.06 (2H, m), 4.85-5.78 (2H, m), 6.83-7.61 (5H, m), 7.64 (1H, s), 7.91-8.09 (1H, m), 8.48-8.71 (2H, m).

[0599] 実施例 19-31LP

N-[(R)-カルバモイル(5-フルオロピリジン-3-イル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 2.881

MS(ESI, m/z): 456.0943 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.89 (1H, m), 2.14-2.38 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 4.67-4.95 (1H, m), 5.49-6.34 (3H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.76-7.86 (1H, m), 8.46-8.51 (2H, m), 8.90 (1H, br).

[0600] 実施例 19-32LP

N-[(R)-カルバモイル(5-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 2.520

MS(ESI, m/z): 468.1147 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.73-1.91 (1H, m), 2.01-2.36 (1H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.77-2.93 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.64-4.94 (1H, m), 5.47-6.10

(3H, m), 6.89–6.95 (1H, m), 6.96–7.05 (2H, m), 7.29–7.36 (2H, m), 7.53–7.63 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=1.8Hz), 8.32 (1H, d, J=2.8Hz), 8.94 (1H, br).

[0601] 実施例 19-33LP

N-[(R)-カルバモイル(5-メチルピリジン-3-イル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 2.185

MS(ESI, m/z): 452.1190 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.77–1.93 (1H, m), 2.12–2.46 (4H, m), 2.55–2.68 (1H, m), 2.76–2.93 (1H, m), 4.60–4.98 (1H, m), 5.40–6.43 (3H, m), 6.88–7.04 (3H, m), 7.24–7.37 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 9.57 (1H, br).

[0602] 実施例 19-34LP

N-[(R)-カルバモイル(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 3.266

MS(ESI, m/z): 506.0909 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.71–1.87 (1H, m), 2.10–2.43 (1H, m), 2.59–2.72 (1H, m), 2.81–2.94 (1H, m), 4.79–5.00 (1H, m), 5.51–6.58 (3H, m), 6.89–6.98 (2H, m), 6.99–7.04 (1H, m), 7.27–7.35 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.75–8.98 (3H, m).

[0603] 実施例 19-35LP

N-[(R)-カルバモイル(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.): 3.395

MS(ESI, m/z) : 506.0911 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.21-1.79 (1H, m), 2.00-2.17 (1H, m), 2.45-2.92 (2H, m), 4.89-5.62 (2H, m), 6.69-8.22 (10H, m), 8.65-8.87 (1H, m), 10.14-10.43 (1H, m).

[0604] 実施例 19-36LP

N-[(R)-カルバモイル(5-クロロピリジン-3-イル)メチル]-
N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 3.077

MS(ESI, m/z) : 472.0647 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.72-1.89 (1H, m), 2.16-2.38 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 4.65-4.96 (1H, m), 5.47-6.45 (3H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.00 (1H, br s), 8.55-8.59 (2H, m), 9.00 (1H, br).

[0605] 実施例 19-37LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(S)-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 1.942

MS(ESI, m/z) : 440.0827 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 4.32-5.01 (3H, m), 5.56-6.60 (3H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.26-7.37 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.89-8.02 (1H, m), 8.61-8.65 (1H, m), 8.84 (1H, br s), 10.25 (1H, br).

[0606] 実施例 19-38LP

N-[(R)-カルバモイル(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)メチル]-
N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.133

MS(ESI, m/z) : 454.0983 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.21-1.39 (1H, m), 2.02-2.17 (1H, m), 2.42-2.93 (2H, m), 4.97-5.44 (2H, m), 6.83-6.96 (2H, m), 7.05-7.70 (7H, m), 7.96-8.15 (2H, m), 10.12 (1H, br).

[0607] 実施例 19-39LP

N-[(R)-カルバモイル(5-シアノピリジン-3-イル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.915

MS(ESI, m/z) : 463.0988 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.86 (1H, m), 2.21-2.45 (1H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 4.71-4.90 (1H, m), 5.47-5.64 (1H, m), 5.71-6.70 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2Hz), 6.94-7.06 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 8.28 (1H, br s), 8.52-8.96 (3H, m).

[0608] 実施例 19-40LP

N-[(S)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(S)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.176

MS(ESI, m/z) : 438.1033 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.70-2.40 (2H, m), 2.54-2.94 (2H, m), 4.48-5.03 (1H, m), 5.40-6.53 (3H, m), 6.88-7.04 (3H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.88-8.05 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.69-8.78 (1H, m), 9.38 (1H, br).

[0609] 実施例 19-41LP

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-3-メ

チルベンズアミド

RT(min.) : 2.536

MS(ESI, m/z) : 452.1197 (M-H)⁻

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.69-1.87 (1H, m), 1.98-2.36 (4H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 2.73-2.93 (1H, m), 4.58-4.97 (1H, m), 5.46-5.98 (3H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.61 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.59-8.75 (3H, m).

[0610] 実施例 20-1

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2,4-ジヒドロキシベンズアミド

4-{N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]カルバモイル}-3-ヒドロキシフェニルアセタート

[0611] (R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イルアミン塩酸塩 (0.11 g) のメタノール (4 mL) 溶液にトリエチルアミン (68 μL) および 3-ホルミルピリジン (0.054 g) を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、2,4-ジアセトキシ安息香酸 (0.097 g) および 4-フェニルシクロヘキセン-1-イルイソシアニド (0.092 g) を加え、60℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に 1,4-ジオキサン (5 mL)、水 (0.5 mL) および 4 mol/L 塩化水素 1,4-ジオキサン溶液 (0.5 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合物を逆相分取液体クロマトグラフィー (Capcell Pak C18 UG80, 溶出溶媒: アセトニトリル/水 = 1/9-7/3) で精製し、N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2,4-ジヒドロキシベンズアミド (実施例 20-1-1 LP, 3 mg

）および 4- {N- [(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル] -N- [(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] カルバモイル} -3-ヒドロキシフェニルアセタート（実施例 20-1-2LP, 17 mg）を得た。構造式を表 43 に示した。

[0612] 実施例 20-1-1LP

N- [(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル] -N- [(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] -2, 4-ジヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 1.798

MS(ESI, m/z) : 454.0987 (M-H)⁻

¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm: 1.10-2.10 (2H, m), 2.54-2.69 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 5.12-5.90 (2H, m), 6.37-6.42 (2H, m), 6.89-7.00 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.89-7.97 (1H, m), 8.50-8.56 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

[0613] 実施例 20-1-2LP

4- {N- [(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル] -N- [(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] カルバモイル} -3-ヒドロキシフェニルアセタート

RT(min.) : 2.215

MS(ESI, m/z) : 496.1094 (M-H)⁻

¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm: 1.30-2.36 (5H, m), 2.55-3.08 (2H, m), 5.14-5.80 (2H, m), 6.67-6.77 (2H, m), 6.85-7.11 (1H, m), 7.21-7.56 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.87-8.08 (1H, m), 8.48-8.72 (2H, m).

[0614] 実施例 20-2LP

N- [(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル] -N- [(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル] -2, 3-ジヒドロキシベンズアミド

対応する原料を用い、実施例 20-1 と同様の方法で標題化合物を合成した

。なお、標題化合物のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表4 3に示した。

[0615] RT(min.) : 1.885

MS(ESI, m/z) : 454.0985 (M-H)⁻

¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm: 1.22-3.08 (4H, m), 5.06-5.80 (2H, m), 6.59-7.14 (4H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.90-8.13 (1H, m), 8.45-8.72 (2H, m).

[0616] 実施例 2 1 - 1

N - [(R) - (3 - アミノフェニル) カルバモイルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - メチルニコチンアミド

[0617] ラネー触媒の懸濁液を以下のように調製した。Raney (登録商標)

2800 nickel, slurry in water, active catalyst (Sigma-Aldrich) の懸濁液 (200 μL) とエタノールの混合物を攪拌し、溶媒をデカンテーションで除去した。触媒をエタノールで3回洗浄し、エタノール (1 mL) を加え、懸濁液とした。このラネー触媒懸濁液を、N - [(R) - カルバモイル - (3 - ニトロフェニル) メチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - メチルニコチンアミド (実施例 18 - 12 LP, 55 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に室温で加え、この混合物を水素雰囲気下2時間攪拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮して標題化合物 (36 mg) を得た。構造式を表4 3に示した。

[0618] RT(min.) : 1.959

MS(ESI, m/z) : 451.1350 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.40-1.58 (1H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.29-2.95 (5H, m), 4.93-5.34 (4H, m), 6.34-6.60 (3H, m), 7.00-7.85 (7H, m), 8.48-8.56 (1H, m).

[0619] 実施例 2 1 - 2 ~ 2 1 - 3

対応する原料を用い、実施例 2 1 - 1 と同様の方法で実施例 2 1 - 2 ~ 2 1 - 3 を合成した。なお、実施例 2 1 - 2 ~ 2 1 - 3 のスペクトルデータを以下に示し、構造式を表 4 3 に示した。

[0620] 実施例 2 1 - 2

N - [(R) - (3 - アミノフェニル) カルバモイルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 2.395

MS(ESI, m/z) : 452.1190 (M-H)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.27-1.41 (1H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 2.46-2.61 (1H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 5.03-5.13 (1H, m), 5.18 (2H, br s), 5.25 (1H, br s), 6.45-6.57 (3H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 6.99-7.29 (5H, m), 7.41 (1H, br s), 7.58 (1H, br s), 10.00 (1H, br s).

[0621] 実施例 2 1 - 3

4 - アミノ - N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

RT(min.) : 1.611

MS(ESI, m/z) : 453.1149 (M-H)⁻

¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm: 1.45-2.09 (2H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.83-2.97 (1H, m), 5.22-5.84 (2H, m), 6.23 (1H, d, J=2.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=8.3Hz), 7.48 (1H, dd, J=5.0, 7.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.88-7.94 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m), 8.56-8.60 (1H, m).

[0622] 実施例 2 2

N - [(R) - (3 - アセチルアミノフェニル) カルバモイルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - メチルニコチンアミド

[0623] N-[(R)-(3-アミノフェニル)カルバモイルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 21-1, 80 mg）と N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.03 mL）およびジクロロメタン（3 mL）の混合物に、室温でアセチルクロリド（14 mg）を室温に加え、この混合物を 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン＝5／1－酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製し、標題化合物（75 mg）を得た。構造式を表 43 に示した。

[0624] RT(min.) : 2.267

MS(ESI, m/z) : 539.1513 (M+HCO₂)⁻

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.29-1.53 (1H, m), 1.99-2.15 (4H, m), 2.34-2.70 (4H, m), 2.84-2.97 (1H, m), 4.90-5.38 (2H, m), 6.88-7.94 (10H, m), 8.51-8.59 (1H, m), 10.07 (1H, s).

[0625] 実施例 23

N-[(R)-カルバモイル-(3-メタンスルホニルアミノフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド

[0626] N-[(R)-(3-アミノフェニル)カルバモイルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド（実施例 21-1, 80 mg）と N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.03 mL）およびジクロロメタン（3 mL）の混合物に、室温でメタンスルホンクロリド（18 mg）を室温に加え、この混合物を 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン＝5／1－酢酸エチル／メタノール＝10／

1) で精製し、標題化合物 (34 mg) を得た。構造式を表43に示した。

[0627] RT(min.) : 2.397

MS(ESI, m/z) : 529.1127 (M-H)⁻

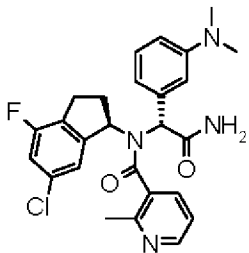
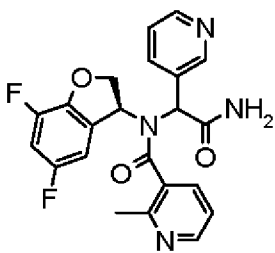
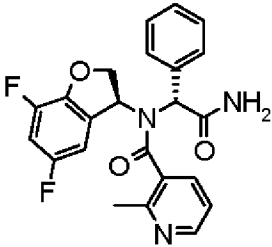
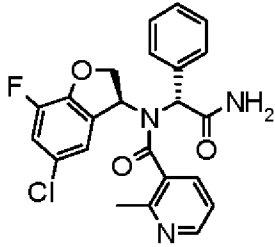
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.28-1.53 (1H, m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.35-2.70 (4H, m), 2.84-3.05 (4H, m), 4.93-5.37 (2H, m), 6.97-7.87 (10H, m), 8.51-8.60 (1H, m), 9.93 (1H, br s).

[0628]

[表37]

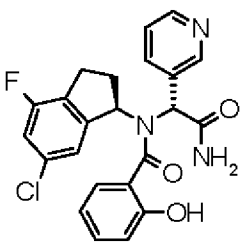
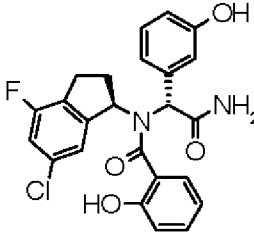
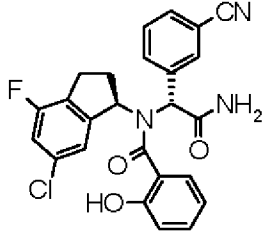
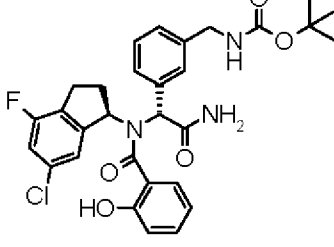
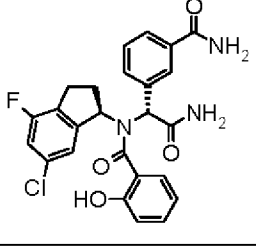
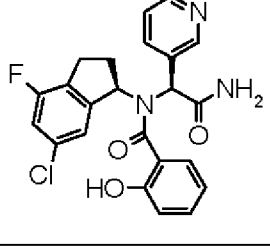
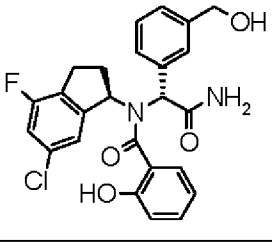
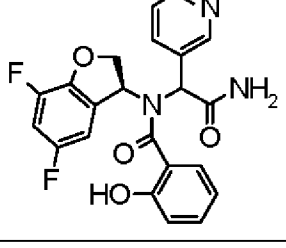
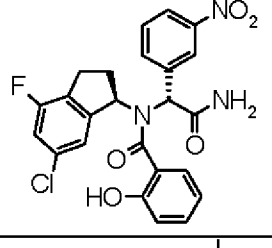
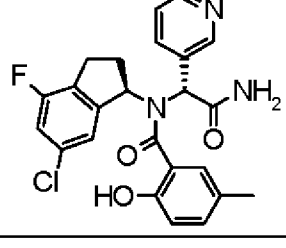
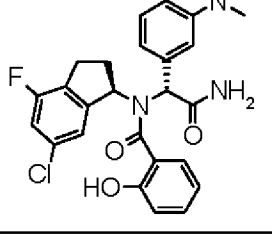
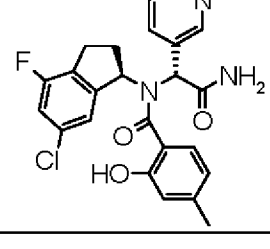
Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
18-1LP		18-7LP	
18-2LP		18-8LP	
18-3LP		18-9LP	
18-4LP		18-10LP	
18-5LP		18-11LP	
18-6LP		18-12LP	

[表38]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
18-13LP		18-15M	
18-14LP		18-16LP	

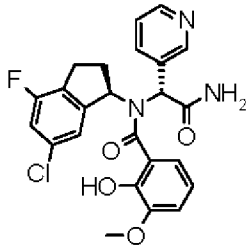
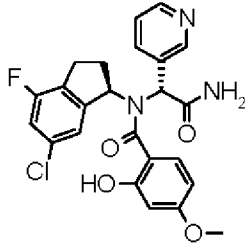
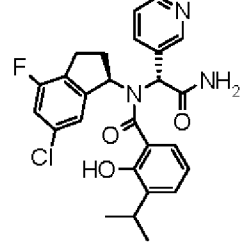
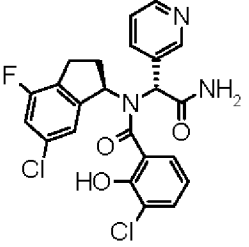
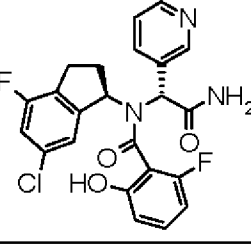
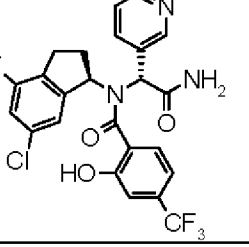
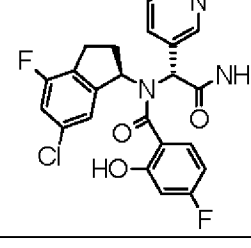
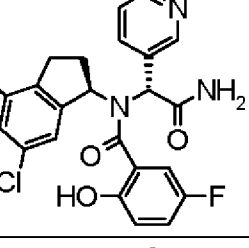
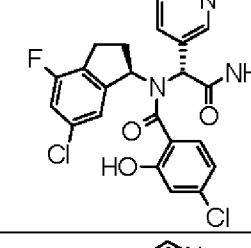
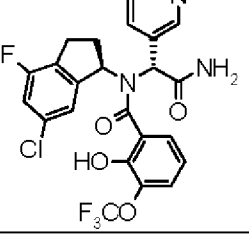
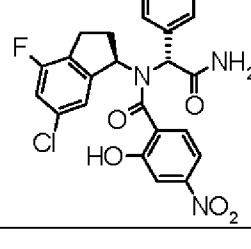
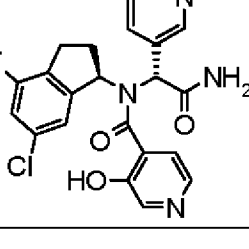
[0630]

[表39]

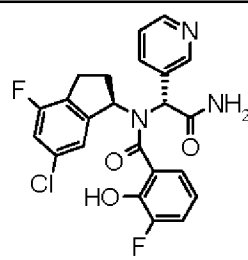
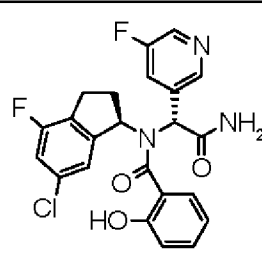
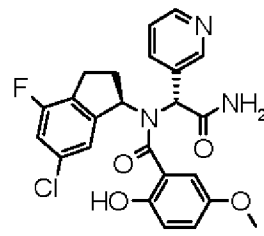
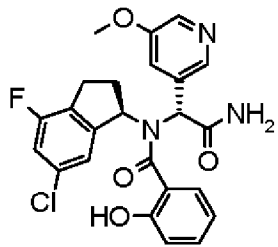
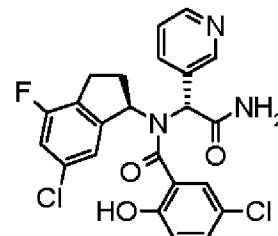
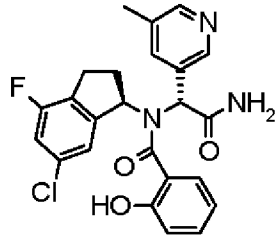
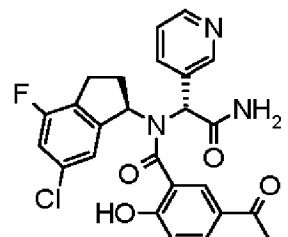
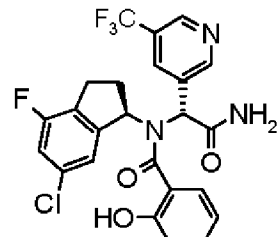
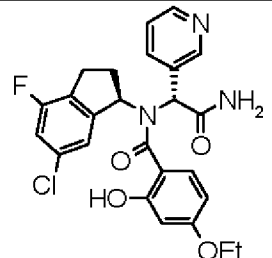
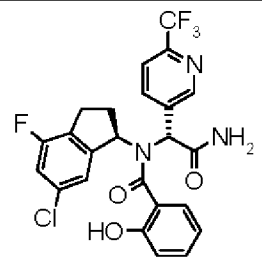
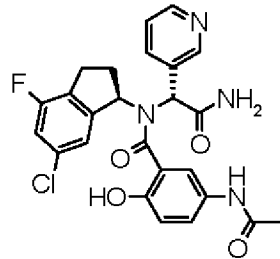
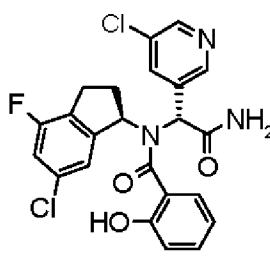
Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-1LP		19-7LP	
19-2LP		19-8LP	
19-3LP		19-9HP	
19-4LP		19-10M	
19-5LP		19-11LP	
19-6LP		19-12LP	

[0631]

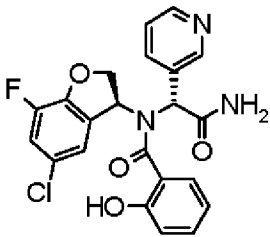
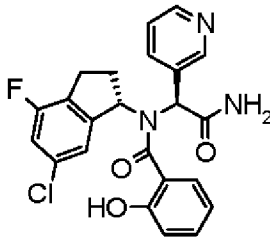
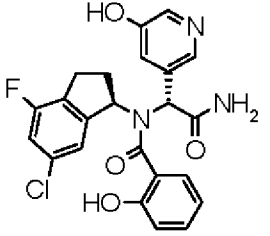
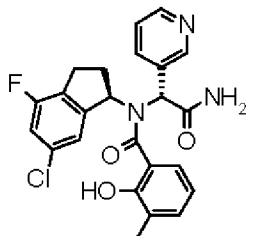
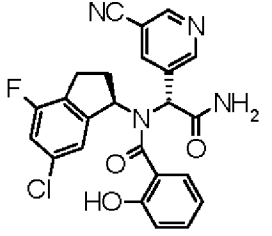
[表40]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-13LP		19-19LP	
19-14LP		19-20LP	
19-15LP		19-21LP	
19-16LP		19-22LP	
19-17LP		19-23LP	
19-18LP		19-24LP	

[表41]

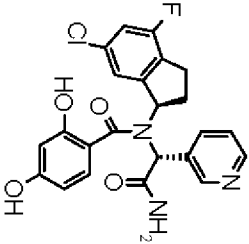
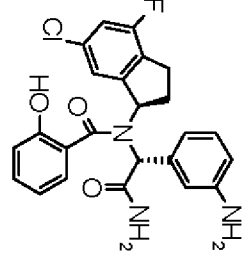
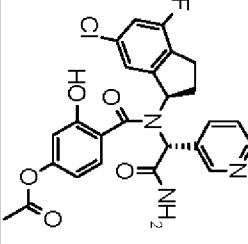
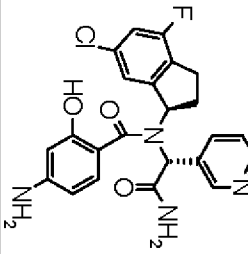
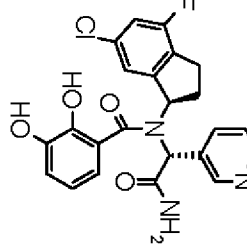
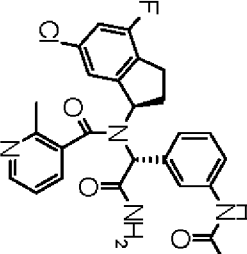
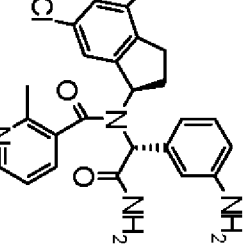
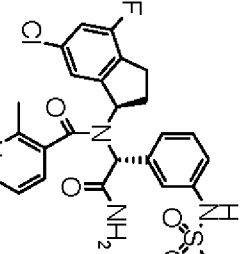
Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-25LP		19-31LP	
19-26LP		19-32LP	
19-27LP		19-33LP	
19-28LP		19-34LP	
19-29LP		19-35LP	
19-30LP		19-36LP	

[表42]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
19-37LP		19-40LP	
19-38LP		19-41LP	
19-39LP			

[0634]

[表43]

Ex.No.	Strc.	Ex.No.	Strc.
20-1-1 LP		21-2	
20-1-2 LP		21-3	
20-2 LP		22	
21-1		23	

試験例 1

l c i l l i n 誘発 w e t - d o g s h a k e 抑制作用確認試験

[0635] 試験化合物をジメチルアセトアミド（和光純薬）に溶解し、ジメチルアセトアミドの含量が5%となるよう0.5%メチルセルロース溶液（和光純薬）を添加して溶解液あるいは懸濁液を調製後、雌性SDラットに3または10mg/kg/5mLとなるように経口投与した。1時間後にポリエチレングリコール400（和光純薬）に溶解したl c i l l i n（1mg/kg）を腹腔内投与して、w e t - d o g s h a k e を惹起した。l c i l l i n 投

与5分後から、5分間のwet-dog shakeをカウントした。比較試験として、媒体（ジメチルアセトアミド（和光純薬）：0.5%メチルセルロース溶液（和光純薬）＝5：95の混合液）を同様に投与し、このときのwet-dog shakeの回数を同様にカウントした。試験化合物のwet-dog shake抑制率として、次式より算出した： $[1 - (\text{試験化合物投与のwet-dog shakeのカウント} / \text{媒体投与のwet-dog shakeのカウント})] \times 100$ 。結果を表44および45に示した。

[0636]

[表44]

Ex. No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake	Ex. No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake
1-1	10	95	2-97LP	3	35
1-6	10	64	2-100LP	3	47
2-2LP	10	100	2-107LP	3	68
2-4LP	10	79	2-111LP	3	91
2-5LP	10	89	2-118LP	3	62
2-11LP	10	85	2-125LP	3	37
2-26LP	10	83	2-128LP	3	65
2-27LP	10	95	2-131LP	3	100
2-31LP	10	87	2-132LP	3	49
2-33LP	10	98	2-133LP	3	55
2-39LP	10	98	2-137LP	3	53
2-40LP	10	95	2-147LP	3	91
2-56LP	10	50	2-150LP	3	49
2-66LP	10	100	2-152LP	3	44
2-71LP	10	83	2-154LP	3	36
2-76LP	10	95	2-161LP	3	42
2-86LP	10	73	2-167LP	3	64
2-221LP	10	100	2-168LP	3	36
3-2	10	73	2-172LP	3	43
4-2	10	86	2-173LP	3	99
6-1	10	89	2-175LP	3	40
12	10	93	2-179LP	3	32
1-3	3	69	2-180LP	3	32
2-6LP	3	69	2-252M	3	31
2-23LP	3	56	4-5	3	76
2-36LP	3	74	4-8	3	37
2-46LP	3	79	4-9	3	36
2-87LP	3	36	11	3	100
2-88LP	3	46	13	3	93
2-89LP	3	100	14LP	3	100
2-93LP	3	100	15LP	3	100

[0637]

[表45]

Ex. No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake	Ex. No.	Dose (mg/kg)	% inhibition of Wet-Dog Shake
18-13LP	10	86	19-25LP	10	86
19-6LP	10	99	19-41LP	10	92
19-12LP	10	82	21-1	10	99
19-15LP	10	72	21-2	10	94
19-16LP	10	63	19-31LP	3	71
19-17LP	10	66			

[0638] 試験例 2

酢酸誘発排尿筋過活動膀胱の排尿間隔に対する延長作用確認試験

[0639] ウレタン（シグマ）を 2.5 % w / v となるように純水に溶解し、雌性 S D ラットに 1.25 g / kg となるよう皮下投与し麻酔した。このラットの膀胱及び大腿静脈にカテーテルを挿入し、膀胱カテーテルをシリンジポンプと圧トランスデューサーに接続した。圧トランスデューサーを用いて膀胱内圧をモニターすると同時に、0.25 % 酢酸 / 生理食塩水溶液を 3.6 ml / 時で膀胱へ持続注入し、排尿筋過活動を惹起した。静脈カテーテルから試験化合物をジメチルアセトアミドと生理食塩水の混合液（20 : 80）に溶解した溶液を投与し、投与直前の排尿 3 回の間隔の平均値を 100 % としたときの、投与直後 3 回の間隔の平均値を、排尿間隔延長率（Elongation of micturition interval(%)）として算出した。投与量及び結果を表 4.6 および 4.7 に示した。

[0640]

[表46]

Ex. No.	Dose / Volume	Elongation of micturition interval (%)
1-1	1 mg/kg/ml	209
1-3	1 mg/kg/ml	200
2-2LP	1 mg/kg/2 ml	221
2-4LP	1 mg/kg/2 ml	156
2-5LP	1 mg/kg/2 ml	177
2-6LP	0.3 mg/kg/ml	184
2-23LP	1 mg/kg/ml	205
2-31LP	1 mg/kg/ml	176
2-46LP	1 mg/kg/ml	186
2-66LP	1 mg/kg/ml	175
2-86LP	1 mg/kg/2 ml	145
2-89LP	1 mg/kg/2 ml	196
2-111LP	0.3 mg/kg/2 ml	135
2-131LP	1 mg/kg/ml	162
2-147LP	1 mg/kg/2 ml	146
2-221LP	1 mg/kg/2 ml	154
6-1	1 mg/kg/2 ml	194
11	1 mg/kg/ml	162
12	1 mg/kg/ml	142
13	1 mg/kg/ml	184
14LP	1 mg/kg/ml	181
15LP	1 mg/kg/ml	188

[0641] [表47]

Ex.No.	Dose / Volume	Elongation of micturition interval (%)
19-1LP	1 mg/kg/ml	178

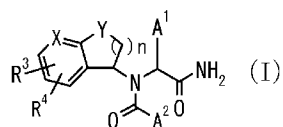
[0642] 表4 4 および4 5 に示したように、本発明の化合物は強力なTRPM8阻害作用を示した。更に、表4 6 および4 7 に示したように、本発明の化合物は排尿間隔に対する延長作用を有し、排尿筋過活動の抑制に有効であることが判明した。

産業上の利用可能性

[0643] 本発明の化合物は、強力なTRPM8阻害作用を有するので、TRPM8の活性化に起因する疾患もしくは症状の治療または予防薬、中でも、下部尿路症状（LUTS）、特に、過活動膀胱（OAB）の治療または予防薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩
[化1]



[式中、A¹は、以下のa)～c)：

a) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコシカルボニル、シアノ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、カルバモイル、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルコシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル、モノ(ジ)C₁₋₆アルキルアミノ、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノおよびC₁₋₆アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換される、C₆₋₁₀アリール、

b) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノおよびハロC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

c) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノおよびハロC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される6員ヘテロ環

からなる群から選択される基であり；

A²は、以下のd)～f)：

d) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、ハロ

C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ、(C₁₋₆アルキル)カルボニルオキシ、(C₁₋₆アルキル)カルボニルおよび(C₇₋₁₀アラルキルオキシ)カルボニルから独立して選択される1~2個の基で置換されるC₆₋₁₀アリール、

e) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、シアノ、モノ(ジ)C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルファニル、アミノ、(C₇₋₁₀アラルキルオキシ)カルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、モルフォリノおよび(C₁₋₆アルキル)カルボニルから独立して選択される1~2個の基で置換されるヘテロ環、および

f) C₃₋₆シクロアルキル

からなる群から選択される基であり；

Xは、CHまたはNであり；

Yは、-CR¹R²-または酸素原子であり；

R¹およびR²は、独立して、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキルであり；

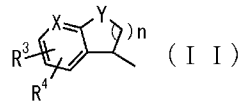
R³およびR⁴は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルコキシ、C₂₋₆アルケニルまたはシアノであり(但し、XがCHであり、かつR¹およびR²が共に水素原子であるときは、R³およびR⁴は、同時に水素原子ではない)；および

nは、1または2である。〕。

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

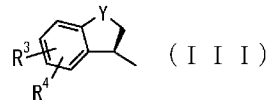
[請求項3] 一般式

[化2]



で表される基が、下記一般式

[化3]

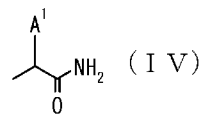


〔式中、 R^3 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）。〕で表される請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項4] Yが、 $-C R^1 R^2-$ である、請求項3記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

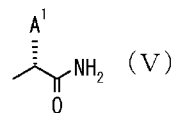
[請求項5] 一般式

[化4]



で表される基が、下記一般式

[化5]



〔式中、 A^1 は、以下のa 1)、b)およびc)：

a 1) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ヒドロキシ C_{1-6}

アルキル、カルバモイル、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル、モノ（ジ） C_{1-6} アルキルアミノ、（ C_{1-6} アルキル）カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから独立して選択される1～2個の基で置換されるフェニル、

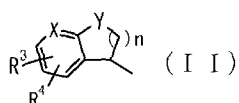
b) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノおよびハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1～2個の基で置換される5員ヘテロ環、および

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

[請求項6]

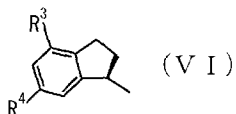
一般式

[化6]



で表される基が、下記一般式

[化7]



〔式中、 R^3 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）。〕で表される請求項5記載の化合物またはその

薬理学的に許容される塩。

[請求項7]

A²が、以下のd 1) およびe) :

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

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

[請求項8]

A¹が、以下のa 2)、b 1) およびc 1) :

a 2) 非置換または以下からなる群: ハロゲン原子、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、シアノ、アミノ、モノ(ジ)C₁₋₆アルキルアミノ、およびC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1~2個の基で置換されるフェニル、

b 1) チアゾリル、および

c 1) それぞれ非置換または以下からなる群: ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびシアノから独立して選択される1~2個の基で置換されるピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルからなる群から選択される基であり;

A²が、以下のd 2) およびe 1) :

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

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

からなる群から選択される基であり; および

R³およびR⁴が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキルまたはシアノである(但し、R³およびR⁴は、同時に水素原子ではない)請求項7記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項9] A²が、d 2) およびe 2) :

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

e 2) それぞれ非置換または以下からなる群: ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、シアノ、モノ(ジ)C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルスルファニル、アミノ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルおよびC₂₋₆アルケニルから独立して選択される1~2個の基で置換される、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、チア

ゾリル、イソチアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フラザニルまたはベンゾ[1, 3]ジオキサリル

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

[請求項10]

A¹が、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、アミノ、モノ（ジ）C₁₋₆アルキルアミノまたはヒドロキシで環が置換されるフェニル、ピリジルまたはピラジニルであり；

A²が、以下のd 3) およびe 3)：

d 3) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびアミノから独立して選択される1～2個の基で環が置換されるフェニル、および

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

からなる群から選択される基であり、および

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

[請求項11]

A¹が、それぞれ非置換または以下からなる群：ハロゲン原子またはヒドロキシで環が置換されるフェニル、ピリジルまたはピラジニルであり；

A²が、以下のd 4) およびe 3)：

d 4) 非置換または以下からなる群：ハロゲン原子、ヒドロキシ、C

$_{1-6}$ アルコキシおよびアミノから独立して選択される 1 ～ 2 個の基で環が置換されるフェニル、および

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

R^3 および R^4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたはシアノである（但し、 R^3 および R^4 は、同時に水素原子ではない）請求項 10 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項12] 以下からなる群：

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

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダネ-1-イル]ベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-メトキシインダネ-1-イル]ベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シクロプロピルインダネ-1-イル]ベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフルオロメトキシインダネ-1-イル]ベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-

ジフルオロメトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド；
2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-ジフルオロメトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]ニコチンアミド；
2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]ニコチンアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メトキシインダン-1-イル]ニコチンアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロ-6-メチルインダン-1-イル]ニコチンアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド；
N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]チアゾール-5-カルボキサミド；
N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-フルオロニコチンアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4, 6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド；
N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-シアノインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド；

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

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]ベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド;

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

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-4,6-ジフルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]ベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-2-クロロ-N-[(R)-

(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] ニコチンアミド ;

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - 2 - クロロ - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] ベンズアミド ;

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 4 - メチルニコチンアミド ;

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - (メチルアミノ) ニコチンアミド ;

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルボキサミド ;

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - メトキシベンズアミド ;

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロインダン - 1 - イル] - 2 - (メチルスルファニル) ニコチンアミド ;

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - (メチルスルファニル) ニコチンアミド ;

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 4, 6 - ジフルオロインダン - 1 - イル] - 2 - メチルニコチンアミド ;

N - [(R) - カルバモイルフェニルメチル] - N - [(R) - 4, 6 - ジフルオロインダン - 1 - イル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-5-メチルチアゾール-4-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルイソキサゾール-5-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイル-(3-フルオロフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルイソニコチンアミド；

N-[(R)-カルバモイル-(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド；

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,

3]ジオキソールー4-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ベンゾ[1,3]ジオキソールー4-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-3-メチルピラジン-2-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド；

N-[(RS)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(SR)-5-クロロ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル]ベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルピラジン-2-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド；

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メトキシニコチンアミド；

2-アミノ-N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]ニコチンアミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド;

N-[(R)-カルバモイルフェニルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド;

N-[(R)-カルバモイル-(3-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-メチルニコチンアミド;

N-[(R)-カルバモイル-(3-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-4-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-4-クロロ-N-[(R)-6-クロロ-4-フルオロインダン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド;

N-[(R)-カルバモイルピリジン-3-イルメチル]-N-[(R)-

R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアミド ;

N - [(R) - (3 - アミノフェニル) カルバモイルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - メチルニコチンアミド ;

N - [(R) - (3 - アミノフェニル) カルバモイルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド ;

N - [(R) - カルバモイル (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド ; および

N - [(R) - カルバモイルピリジン - 3 - イルメチル] - N - [(R) - 6 - クロロ - 4 - フルオロインダン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシー - 3 - メチルベンズアミドから選択される請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項13] 請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項14] 求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の、請求項 1 3 記載の医薬組成物。

[請求項15] 請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防方法。

[請求項16] 求心性神経の過剰興奮または障害に起因する疾患または症状の治療または予防用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。