

明 細 書

発明の名称：

アダマンチルメチルアミン誘導体およびその医薬としての使用

技術分野

[0001] 本発明は、アダマンチルメチルアミン誘導体およびその医薬的に許容な塩に関する。さらに本発明は、該化合物を含有する医薬組成物、および該化合物を使用する疾患の治療方法または予防方法に関する。

背景技術

[0002] A T P 感受性 K^+ チャネル (K_{ATP} チャネル) は、細胞内の代謝状態と細胞膜の興奮性を結びつけている内向き整流性 K^+ チャネルであり、A B C タンパクファミリーに属するスルフォニルウレア受容体 (S U R) と膜2回貫通型の $K i r 6.1$ および $K i r 6.2$ からなる、異種八量体構造を有することが知られている。 K_{ATP} チャネルは、種々の K^+ チャネル開口薬、阻害薬、あるいは細胞内のヌクレオチドにより、その活性が制御される。これらは全てS U Rサブユニットに作用点をもっており、S U Rのサブタイプにより反応が異なるとの報告がされている（非特許文献1）。

[0003] かご型構造を有するアダマンタンの誘導体は医薬として利用されているものもあり、アマンタジンは抗ウイルス薬およびパーキンソン病治療薬として使用されている。塩酸メマンチンは中等度・重度アルツハイマー型認知症の治療薬として日本においても承認がされている。メマンチンは非競合的N M D A 受容体阻害薬であり、虚血が引き起こすグルタミン酸過剰放出による神経細胞死を防ぐという作用機作が報告されている（非特許文献2）。

[0004] 医薬としての活性を有するアダマンタン誘導体についていくつかの報告がされている（特許文献1～3）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表2011-529057号

特許文献2：特開2010-522203号

特許文献3：特表2009-508956号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：日薬理誌、126、311～316（2005）

非特許文献2：日薬理誌、124、145～151（2004）

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] アルツハイマー病などの認知機能疾患または障害に対しては十分な効果が得られる治療方法および予防方法が確立しているとは言えず、既存の薬剤とは作用機作が異なる新規な治療剤および予防剤が求められている。また糖尿病に対する新規な治療剤および予防剤も強く求められている。

[0008] 一つの側面において、本発明は認知機能疾患または障害の治療または予防に用いるための医薬組成物の提供を目的とする。さらに本発明は特定のアダマンタン誘導体を用いた認知機能疾患または障害の治療方法または予防方法の提供を目的とする。

[0009] 一つの側面において、本発明は糖尿病または糖尿病合併症の治療または予防に用いるための医薬組成物の提供を目的とする。さらに本発明は特定のアダマンタン誘導体を用いた糖尿病または糖尿病合併症の治療方法または予防方法の提供を目的とする。

[0010] ATP感受性K⁺チャネル（K_{ATP}チャネル）は、Kir6.1およびKir6.2を含み、抗糖尿病薬などの作用点として知られている。

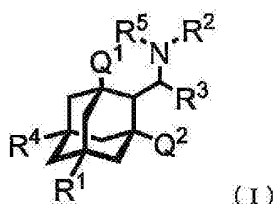
[0011] 一つの側面において、本発明はK_{ATP}チャネルであるKir6.1チャネル阻害薬またはKir6.2チャネル阻害薬の提供を目的とする。さらに本発明は、K_{ATP}チャネルのKir6.1チャネルまたはKir6.2チャネルが関与する疾患の治療または予防に用いるための医薬組成物の提供を目的とする。さらに本発明は、特定のアダマンチルメチルアミン誘導体を用いたK_{ATP}チャネルのKir6.1チャネルまたはKir6.2チャネルが関与する疾患の治療方法または予防方法の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意研究を進めたところ、アダマンチルメチルアミン誘導体にKir6.2チャネル阻害活性、Kir6.1チャネル阻害活性、認知機能疾患または障害における治療効果、および血糖値低下作用を見だし、本発明を完成させた。本明細書の開示は、以下の[1]～[17]に記載の発明を包含する。

[0013] [1] 式(I)：

[0014] [化1]



[式中、Q¹、Q²、R¹、およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、アミノ、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、カルボキシ、-OR⁷、および-SR⁸から選択され；

R²は、水素原子、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)スルホニル、または-COYR⁶であり；

Yは、直接結合、O、またはNR⁹であり；

R³は、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルアミノカルボニル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリール、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式非芳香族ヘテロシクリル、または-Q³-R¹³であり；

Q³は、C₁₋₃アルキレン、またはC₂₋₃アルケニレンであり；

R^{13} は、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり；

R^5 は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリールであり、ここでアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよく、および／または X^2 より選択される1つの置換基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい(C_{1-6} アルキル)カルボニル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり；

R^8 は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり；

R^9 は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

X^1 は、それぞれ独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

X^2 は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルコキシ)カルボニル、またはアリール部分が X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい[(C_{6-10} アリール) C_{1-3} アルコキシ]カルボニルであり、ここでアルキルまたはアルコキシ部分は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^{12} は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1

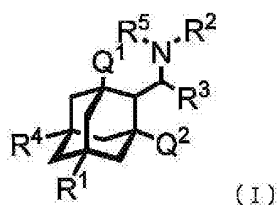
-₆アルキルであり；

ここで、アダマンチル基に含まれるメチレンは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、およびヒドロキシから独立に選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい]

で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0015] [2] 式(1)：

[0016] [化2]



[式中、Q¹は、水素原子、ハロゲン原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、アミノ、または—OR¹⁰であり；

R¹⁰は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)カルボニルであり；

Q²は、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシであり、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよく；

R¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシであり、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよく；

R²は、水素原子、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)スルホニル、または—COYR⁶であり；

Yは、直接結合、O、またはNR⁹であり；

R^3 は、 C_{3-8} シクロアルキル、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルアミノカルボニル、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5-10員単環式または二環式ヘテロアリール、または $-Q^3-R^{13}$ であり；

Q^3 は、 C_{1-3} アルキレン、または C_{2-3} アルケニレンであり；

R^{13} は、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 X^3 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、カルボキシ、 $-OR^7$ 、または $-SR^8$ であり；

R^5 は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリールであり、ここでアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよく、および／または X^2 より選択される1つの置換基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい(C_{1-6} アルキル)カルボニルであり；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；

R^9 は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

X^1 は、それぞれ独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

X^2 は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され；

X^3 は、それぞれ独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、

ヒドロキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルコキシ)カルボニル、またはフェニル部分が X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルであり；

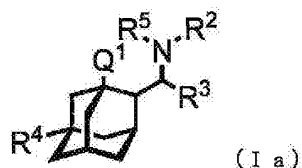
R^{12} は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

ここで、アダマンチル基に含まれるメチレンは、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから独立に選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい]

で表される、[1]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0017] [3] 式 (I a) :

[0018] [化3]



[式中、 Q^1 は、水素原子、ハロゲン原子、または $-OR^{10}$ であり；

R^{10} は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい(C_{1-6} アルキル)カルボニルであり；

R^2 は、水素原子、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C_{1-6} アルキル)スルホニル、または $-COYR^6$ であり；

Y は、直接結合、 O 、または NR^9 であり；

R^3 は、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリアルであり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 $-OR^7$ 、または $-SR^8$ であり；

R^5 は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリールであり、ここで C_{1-6} アルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよく、および／または X^2 より選択される1つの置換基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい（ C_{1-6} アルキル）カルボニルであり；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；

R^9 は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

X^1 は、それぞれ独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

X^2 は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、（ C_{1-6} アルコキシ）カルボニル、またはフェニル部分が X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルであり；

R^{12} は、水素原子、または C_{1-6} アルキルである]

で表される、[1]または[2]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0019] [4] Q^1 および R^4 が、水素原子である、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0020] [5] Q^1 および R^4 が、ハロゲン原子より選択される、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

- [0021] [6] Q^1 および R^4 が、塩素原子である、[1]～[3]、および[5]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。
- [0022] [7] R^2 が、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C_{1-6} アルキル)スルホニル、または $-COR^6$ である、[1]～[6]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。
- [0023] [8] R^2 が、トリフルオロアセチルである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。
- [0024] [9] R^3 が、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルである、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。
- [0025] [10] R^5 は、水素原子である、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。
- [0026] [11] 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)アダマンタン-1-イル;
 N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;
 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5R, 7S) - 2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)アダマンタン-1-イル;
 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 5-(2-メトキシエトキシ)-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフ

ルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (ピリジン-3-イル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5R, 7S)-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-5-メトキシ-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

(R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メタンアミン;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド;

メチル ((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) カーバメート;

1-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-3-フェニルウレア;

ベンジル (2-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アミノ)-2-オキソエチル) カーバメート;

2-アミノ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) メタンスルホンアミド;

2-ブロモ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)アセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)アセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド; および

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド;

N-((S)-((1S, 3S, 5S, 7S)-アダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

N-((R)-((1R, 3R, 5R, 7R)-アダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタド)メチル)-5-(フェニルチオ)アダマンタン-1-イル;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ベンズアミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ピコリンアミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-

クロロ-2-((S)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)アダマンタン-1-イル;

N-((1R)-((1R, 2S, 3R, 5R, 7R)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1R, 2S, 3R, 5R, 7R)-5-クロロ-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)アダマンタン-1-イル;

(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-((R)-アミノ(フェニル)メチル)-5-クロロアダマンタン-1-オール

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)アセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)プロピオナミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ブチラミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ヘキサナミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)イソブチラミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ピバラミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-

ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) シクロブタンカルボキサミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) シクロペンタンカルボキサミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2-ジフルオロアセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2-ジメチルブタナミド; および

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-3-メチルブタナミド

から選択される、[1]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0027] [12] [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する医薬組成物。

[0028] [13] 認知機能疾患または障害の治療又は予防に用いるための、[12]に記載の医薬組成物。

[0029] [14] 認知機能疾患または障害が、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患から選択される、[13]に記載の医薬組成物。

[0030] [15] 糖尿病または糖尿病性合併症の治療又は予防に用いるための、[12]に記載の医薬組成物。

[0031] [16] [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、K

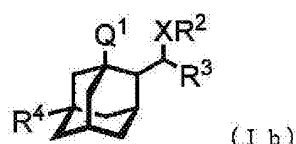
i r 6. 2チャンネル阻害薬。

[0032] [17] [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、K i r 6. 1チャンネル阻害薬。

[0033] さらに、本明細書の開示は、以下の [1-1] ~ [1-14] に記載のアダマントan誘導体に関する発明を包含する。

[0034] [1-1] 式 (I b) :

[0035] [化4]



[式中、Q¹およびR⁴のうちの一方はハロゲン原子であり、他方は水素原子、またはハロゲン原子であり；

R²は、水素原子、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)スルホニル、または-COYR⁶であり；

Yは、直接結合、O、またはNR⁷であり；

R⁶は、C₁₋₆アルキル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、またはX¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリアルであり、ここでC₁₋₆アルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよく、および／またはX²より選択される1つの置換基により置換されていてもよく；

R⁷は、水素原子、またはC₁₋₆アルキルであり；

Xは、O、またはNR⁵であり；

R³は、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、またはX¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリアルであり；

R^5 は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

X^1 は、それぞれ独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

X^2 は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルコキシ)カルボニル、またはフェニル部分が X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルであり；

R^{12} は、水素原子、または C_{1-6} アルキルである]

で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0036] [1-2] Q^1 および R^4 が、ハロゲン原子より選択される、[1-1]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0037] [1-3] Q^1 および R^4 が、塩素原子である、[1-1]または[1-2]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0038] [1-4] R^2 が、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C_{1-6} アルキル)スルホニル、または $-COYR^6$ である、[1-1]～[1-3]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0039] [1-5] R^3 が、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルである、[1-1]～[1-4]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0040] [1-6] X が、NHである、[1-1]～[1-5]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として

許容なその塩。

[0041] [1-7] N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

(R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メタンアミン;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)アセタミド;

メチル ((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)カーバメート;

1-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-3-フェニルウレア;

ベンジル (2-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)アミノ)-2-オキソエチル)カーバメート;

2-アミノ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)アセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)メタンスルホンアミド;

2-ブロモ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)アセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)アセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロ

アダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド; および

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 4-ニトロベンゼンスルホンアミド

から選択される、[1-1]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0042] [1-8] [1-1] ~ [1-7] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する医薬組成物。

[0043] [1-9] 認知機能疾患または障害の治療又は予防に用いるための、[1-8]に記載の医薬組成物。

[0044] [1-10] 認知機能疾患または障害が、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患から選択される、[1-9]に記載の医薬組成物。

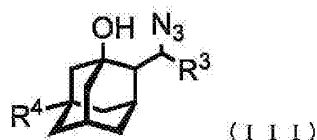
[0045] [1-11] 糖尿病または糖尿病性合併症の治療又は予防に用いるための、[1-8]に記載の医薬組成物。

[0046] [1-12] [1-1] ~ [1-7] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、Kir6. 2チャンネル阻害薬。

[0047] [1-13] [1-1] ~ [1-7] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、Kir6. 1チャンネル阻害薬。

[0048] [1-14] 式 (III)

[0049] [化5]



[式中、 R^4 は、水素原子、またはハロゲン原子であり；

R^3 は、 X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、または X^1 より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリールであり；

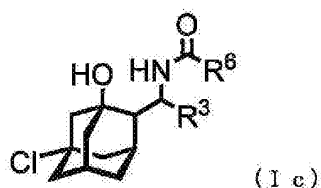
X^1 は、それぞれ独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、およびシアノから選択される]

で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、またはその塩。

[0050] さらに、本明細書の開示は、以下の[2-1]～[2-12]に記載のアダマントン誘導体に関する発明を包含する。

[0051] [2-1] 式(1c)：

[0052] [化6]



[式中、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

R^3 は、1または2のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルである]

で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

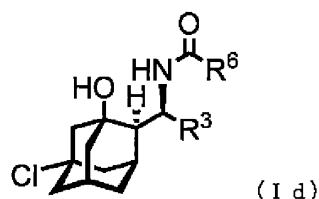
[0053] [2-2] R^6 が、 C_{2-6} アルキルから選択される、[2-1]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0054] [2-3] R^6 が、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、および*t*-ブチルから選択される、[2-1]または[2-2]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0055] [2-4] R^3 がフェニルである、[2-1]～[2-3]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0056] [2-5] 式 (I d) :

[0057] [化7]



で表される、[2-1]～[2-4]のいずれかに記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[0058] [2-6] N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ブチラミド; および

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ピバラミド;
から選択される、[2-1]に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[0059] [2-7] [2-1]～[2-6]のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する医薬組成物。

[0060] [2-8] 認知機能疾患または障害の治療又は予防に用いるための、[2-7]に記載の医薬組成物。

[0061] [2-9] 認知機能疾患または障害が、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患から選択される、[2-8]に記載の医薬組成物。

[0062] [2-10] 糖尿病または糖尿病性合併症の治療又は予防に用いるための、[2-7]に記載の医薬組成物。

[0063] [2-11] [2-1] ~ [2-6] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、Kir6.2チャンネル阻害薬。

[0064] [2-12] [2-1] ~ [2-6] のいずれかに記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、Kir6.1チャンネル阻害薬。

発明の効果

[0065] 一つの側面において、本発明により認知機能疾患または障害の治療または予防に用いるための医薬組成物の提供が提供される。別の側面において、本発明によりK_{ATP}チャンネルのKir6.1チャンネル阻害薬またはKir6.2チャンネル阻害薬が提供される。

図面の簡単な説明

[0066] [図1]図1は、Kir6.2チャンネルの過剰発現細胞（Neuro2A細胞）において、本発明化合物によるCaMKII活性の増強を示すグラフである。表示されている全ての有意差は対照（C、Kir6.2発現細胞において薬物無処置群）に対してのものである。本願の図に示される有意差の表示について、**もしくは++は有意差が $P < 0.01$ であることを示し、+もしくは*は $P < 0.05$ を示す。

[図2-1]図2-1は、抗Kir6.2チャンネル抗体を用いたKir6.2チャンネル過剰発現細胞に対する免疫ブロット法により、N2A細胞におけるKir6.2チャンネル発現を確認した結果を示す。薬物無処置群（-）に対しての有意差を**で示す。

[図2-2]図2-2は、Kir6.2チャンネル過剰発現細胞において、TP-O14が外向きカリウム電流を抑制することを示すwhole-cell patch-clamp法によるアッセイ結果である。この結果より、TP-O14はKir6.2チャンネルを阻害し、カリウム電流を減弱することが示される。

[図3-1]図3-1は、Kir6.2チャンネル過剰発現細胞において、TP-O

14を投与することにより細胞内のカルシウム濃度が上昇すること示すカルシウムイメージング法によるアッセイを行った結果である。本発明化合物およびメマンチンを処置した際の濃度依存的なカルシウム量の経時変化を4分間にわたって測定した。この結果より、TP-O14がKir6.2チャンネルを阻害し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることが示される。

[図3-2]図3-2は、Kir6.2チャンネル過剰発現細胞において、TP-O14を投与することにより細胞内のカルシウム濃度を上昇すること示すカルシウムイメージング法によるアッセイの結果である。メマンチン、本発明化合物の処置から4分後のカルシウム量を測定した。Kir6.2発現細胞（Neuro2A細胞）において薬物無処置群（-）に対しての有意差が確認されている。この結果より、TP-O14がKir6.2チャンネルを阻害し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることが示される。

[図4-1]図4-1は、アルツハイマー病モデルマウス（APP23マウス）（12ヶ月齢）にTP-O14を2ヶ月間投与し、Y-maze法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。

[図4-2]図4-2は、アルツハイマー病モデルマウス（APP23マウス）（12ヶ月齢）にTP-O14を2ヶ月間投与し、Y-maze法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。APP23マウスに対する記憶学習の正解率（alternation）のWTとの比較における有意差を**で、APP23マウスの対照（無処置群）との比較における有意差を++でそれぞれ示す。

[図4-3]図4-3は、アルツハイマー病モデルマウス（APP23マウス）（12ヶ月齢）にTP-O14を2ヶ月間投与し、新規物体認識試験法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。それぞれのマウス群においてFamiliar（同じ物体）と比較した際のNovel（新規物体）の有意差を**で示す。

[図4-4]図4-4は、アルツハイマー病モデルマウス（APP23マウス）（12ヶ月齢）にTP-O14を2ヶ月間投与し、恐怖条件付け試験法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。Retention tri

alsにおける WTと比較した有意差を**で示し、APP23マウスと比較した有意差を+で示す。

[図4-5]図4-5は、アルツハイマー病モデルマウス（APP23マウス）（12ヶ月齢）にTP-014を2ヶ月間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象（LTP）について検討した結果を示す。

[図4-6]図4-6は、アルツハイマー病モデルマウス（APP23マウス）（12ヶ月齢）にTP-014を2ヶ月間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象（LTP）について検討した結果を示す。

[図4-7]図4-7は、アルツハイマー病モデルマウス（APP23マウス）（12ヶ月齢）にTP-014を2ヶ月間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象（LTP）について検討した結果を示す。WTと比較した有意差を**で、APP23マウスと比較した有意差を++もしくは+で示す。

[図5-1]図5-1は、免疫ブロット法によりCaMKII、CaMKIV、ERKに対する抗体を用いて各タンパク質のリン酸化について検討した結果を示す、免疫ブロットを泳動した際に得られるバンド（画像）である。

[図5-2]図5-2は、図5-1の免疫ブロットを泳動した際に得られるバンドのシグナル強度を定量化した解析結果である。WT（-）（薬物無処置群）と比較した有意差を**にて、APP23マウスの薬物無処置群（-）と比較した有意差を+で示す。

[図5-3]図5-3は、免疫ブロット法によりCaMKII、CaMKIV、ERKに対する抗体を用いて各タンパク質のリン酸化について検討した結果を示す、免疫ブロットを泳動した際に得られるバンド（画像）である。

[図5-4]図5-4は、図5-3の免疫ブロットを泳動した際に得られるバンドのシグナル強度を定量化した解析結果である。WT（-）（薬物無処置群）と比較した有意差を**にて、APP23マウスの薬物無処置群（-）と比較した有意差を++で示す。

[図6-1]図6-1は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス（OBX

マウス)にTP-O14を2週間投与した結果、Y-maze法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。

[図6-2]図6-2は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)にTP-O14を2週間投与した結果、Y-maze法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。OBXマウスに対する記憶学習の正解率(alternation)の有意差をWTと比較して**で、OBXマウスのcontrol(無処置群)と比較して++で示す。

[図6-3]図6-3は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)にTP-O14を2週間投与した結果、新規物体認識試験法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。それぞれのマウス群においてFamiliar(同じ物体)と比較した際のNovel(新規物体)の有意差を**で示す。

[図6-4]図6-4は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)にTP-O14を2週間投与した結果、恐怖条件付け試験法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。Retention trialsにおけるWTと比較した有意差を**で示し、OBXマウスと比較した有意差を+で示す。

[図6-5]図6-5は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)にTP-O14を2週間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象(LTP)について検討した結果を示す。

[図6-6]図6-6は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)にTP-O14を2週間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象(LTP)について検討した結果を示す。

[図6-7]図6-7は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)にTP-O14を2週間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長増強現象(LTP)について検討した結果を示す。shamと比較した有意差を**で、OBXマウスと比較した有意差を++もしくは+で示す。

[図7-1]図7-1は、免疫ブロット法によりCaMKII、CaMKIV、ERKに対する抗

体を用いて各タンパク質のリン酸化について検討した結果を示す、免疫ブロットを泳動した際に得られるバンド（画像）である。

[図7-2]図7-2は、図7-1の免疫ブロットを泳動した際に得られるバンドのシグナル強度を定量化した解析結果である。

[図7-3]図7-3は、免疫ブロット法によりCaMKII、CaMKIV、ERKに対する抗体を用いて各タンパク質のリン酸化について検討した結果を示す、免疫ブロットを泳動した際に得られるバンド（画像）である。

[図7-4]図7-4は、図7-3の免疫ブロットを泳動した際に得られるバンドのシグナル強度を定量化した解析結果である。WT（－）（薬物無処置群）と比較した有意差を**で、OBXマウスの薬物無処置群（－）と比較した有意差を++で示す。

[図8-1]図8-1は、Kir6.2チャンネル欠損マウスにTP-O14を2ヶ月間投与し、Y-maze法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。

[図8-2]図8-2は、Kir6.2チャンネル欠損マウスにTP-O14を2ヶ月間投与し、Y-maze法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。Kir6.2欠損マウスに対する記憶学習の正解率（alternation）の有意差をWTと比較して*もしくは**を示す。

[図8-3]図8-3は、Kir6.2チャンネル欠損マウスにTP-O14を2ヶ月間投与し、新規物体認識試験法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。それぞれのマウス群においてFamiliar（同じ物体）と比較した際のNovel（新規物体）の有意差を**で示す。

[図8-4]図8-4は、Kir6.2チャンネル欠損マウスにTP-O14を2ヶ月間投与し、恐怖条件付け試験法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。Retention trialsにおけるWTと比較した有意差を*で示す。

[図8-5]図8-5は、Kir6.2チャンネル欠損マウスにTP-O14を2ヶ月間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象（LTP）に

について検討した結果を示す。

[図8-6]図8-6は、Kir6.2チャンネル欠損マウスにTP-014を2ヶ月間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象（LTP）について検討した結果を示す。

[図8-7]図8-7は、Kir6.2チャンネル欠損マウスにTP-014を2ヶ月間投与し、電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象（LTP）について検討した結果を示す。WTと比較した有意差を**もしくは*で示す。

[図9-1]図9-1は、免疫ブロット法によりCaMKII、CaMKIV、ERKに対する抗体を用いて各タンパク質のリン酸化について検討した結果を示す、免疫ブロットを泳動した際に得られるバンド（画像）である。

[図9-2]図9-2は、図9-1の免疫ブロットを泳動した際に得られるバンドのシグナル強度を定量化した解析結果である。WT（-）（薬物無処置群）と比較した有意差を**もしくは*にて示す。

[図10]図10は、APP23マウスでのAβの凝集に対する本発明化合物の効果を示す、脳スライス切片の染色結果である。

[図11-1]図11-1は、本発明化合物のOBXマウスのうつ様症状の改善効果を確認するためのtail-suspension法による試験結果である。sham（対照群）と比較した有意差を**で、OBXマウスと比較した有意差を+で示す。

[図11-2]図11-2は、本発明化合物のOBXマウスのうつ様症状の改善効果を確認するためのforced swim法による試験結果である。sham（対照群）と比較した有意差を**で、OBXマウスと比較した有意差を+で示す。

[図12-1]図12-1は、本発明化合物がKir6.1チャンネルの阻害作用を介してうつ改善効果を示すことを確認するための試験結果である。WT（対照群）と比較した有意差を**で示す。

[図12-2]図12-2は、本発明化合物がKir6.1チャンネルの阻害作用を介してうつ改善効果を示すことを確認するための試験結果である。WT（対照群）と比較した有意差を**で示す。

[図13-1]図13-1は、本発明化合物がKir6.1チャンネルを阻害し、CaMKIVの

活性化を介してうつ改善効果を示すことを確認するための試験結果である。WT（対照群）と比較した有意差を**で示す。

[図13-2]図13-2は、本発明化合物がKir6.1チャンネルを阻害し、CaMKIVの活性化を介してうつ改善効果を示すことを確認するための試験結果である。WT（対照群）と比較した有意差を**で示す。

[図14]図14は、本発明化合物が血糖値低下作用を有することを確認するための試験結果である。weeksは慢性投与した期間を示しており、それぞれの週のob/ob (vehicle) と比較した有意差を*で示す。

[図15]図15はTP-014の作用機作を説明する図である。スパインに局在するKir6.2チャンネルを阻害されると、細胞内のカリウムが排出できず、細胞膜電位が脱分極し、その結果、電位依存性カルシウムチャンネルの開口により細胞外からのカルシウム流入が促進し、CaMKIIの活性化を惹起し、CaMKIIの下流であるGluA1 (Ser-831) (AMPA受容体) が活性化することにより認知機能改善効果が認められたと考えられる。また、TP-014は神経細胞体に局在するKir6.1チャンネルも同様に阻害し、同様のメカニズムにより細胞内にカルシウムを流入する。流入したカルシウムはCaMKIVを活性化し、CREB (Ser-133)の活性化を介して神経新生を介してうつ病改善効果を示すと考えられる。TP-014には、Kir6.2チャンネル阻害作用による認知機能改善効果（アルツハイマー病の中核症状）とKir6.1チャンネル阻害作用によるうつ病改善効果（アルツハイマー病の周辺症状）の両方の作用を持つ新しい認知機能改善薬である。

[図16]図16はプラスミドベクター：pcDNA3.1-Kir6.2の構造を示す図である。

[図17-1]図17-1はプラスミドベクター：pcDNA3.1-Kir6.2の配列を示す図である。

[図17-2]図17-2はプラスミドベクター：pcDNA3.1-Kir6.2の配列を示す図である。

[図17-3]図17-3はプラスミドベクター：pcDNA3.1-Kir6.2の配列を示す図である。

[図17-4]図17-4はプラスミドベクター：pcDNA3.1-Kir6.2の配列を示す図である。

[図17-5]図17-5はプラスミドベクター：pcDNA3.1-Kir6.2の配列を示す図である。

[図18-1]図18-1は、Kir6.1チャネルの過剰発現細胞（Neuro 2A細胞）において、本発明化合物によるCaMKⅡ活性の増強を示すグラフである。表示されている全ての有意差は対照（C、Kir6.1発現細胞において薬物無処置群）に対してのものである。

[図18-2]図18-2は、抗Kir6.1チャネル抗体を用いたKir6.1チャネル過剰発現細胞に対する免疫ブロット法により、N2A細胞におけるKir6.1チャネル発現を確認した結果を示す。薬物無処置群（－）に対しての有意差を**で示す。

[図18-3]図18-3は、Kir6.1チャネル過剰発現細胞を用いて、通常のPatch-clamp法により細胞内より細胞外へ排出されるカリウム電流を測定した結果を示す。

[図19-1]図19-1は、高架式十字迷路法により、試験に用いたマウス群の不安に対する脆弱性を検討した結果を示す。open armにおけるマウスの滞在時間についてWT(－)と比較した有意差を**もしくは*で、WT (CORT) と比較した有意差を++で示す。

[図19-2]図19-2は高架式十字迷路法に用いた装置を示す写真である。

[図19-3]図19-3は、明暗試験法（light-dark 法）による試験結果を示す。WT(－)と比較した有意差を**で、WT (CORT) と比較した有意差を++で示す。

[図19-4]図19-4は明暗試験法に用いた装置を示す写真である。

[図19-5]図19-5はビー玉かくし試験法（Marble burying法）による結果を示す。WT(－)と比較した有意差を**で、WT (CORT) と比較した有意差を+で示す。

[図19-6]図19-6はビー玉かくし試験法に用いた装置を示す写真である。

[図19-7]図19-7はオープンフィールド法（open field法）による試験結

果を示す。WT(-)と比較した有意差を**で、WT (CORT) と比較した有意差を++で示す。

[図19-8]図 19-8 はオープンフィールド法に用いた装置を示す写真である。

[図19-9]図 19-9 は、は恐怖条件付試験法 (fear conditioning法) による試験結果を示す。WT(-)と比較した有意差を**もしくは*で、WT (CORT) と比較した有意差を++で示す。

[図20]図 20 はプラスミドベクター : pcDNA3.1-Kir6.1の構造を示す図である。

[図21-1]図 21-1 はプラスミドベクター : pcDNA3.1-Kir6.1の配列を示す図である。

[図21-2]図 21-2 はプラスミドベクター : pcDNA3.1-Kir6.1の配列を示す図である。

[図21-3]図 21-3 はプラスミドベクター : pcDNA3.1-Kir6.1の配列を示す図である。

[図21-4]図 21-4 はプラスミドベクター : pcDNA3.1-Kir6.1の配列を示す図である。

[図21-5]図 21-5 はプラスミドベクター : pcDNA3.1-Kir6.1の配列を示す図である。

[図22-1]図 22-1 は、本発明化合物のOBXマウスのうつ様症状の改善効果を確認するためのtail-suspension法による試験結果である。sham (対照群) と比較した有意差を**で、OBXマウスと比較した有意差を+または++で示す。

[図22-2]図 22-2 は、本発明化合物のOBXマウスのうつ様症状の改善効果を確認するためのforced swim法による試験結果である。sham (対照群) と比較した有意差を**で、OBXマウスと比較した有意差を+または++で示す。

[図22-3]図 22-3 は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス (OBXマウス) にTP-014などの試験化合物を単回投与した後 (1時間後)、Y-maze法により認知機能改善効果の確認実験を行った結果を示すグラフで

ある。OBXマウスに対するTotal arm entryの有意差を WTと比較して**で、OBXマウスのcontrol（無処置群）と比較して+または++で示す。

[図22-4]図22-4は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス（OBXマウス）にTP-O14を単回投与した後（1時間後）、Y-maze法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。OBXマウスに対する記憶学習の正解率（alternation）の有意差を WTと比較して**で、OBXマウスのcontrol（無処置群）と比較して++で示す。

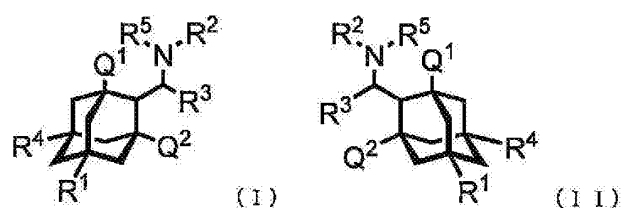
[図22-5]図22-5は、神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス（OBXマウス）にTP-O14などの試験化合物を単回投与した後（1時間後）、新規物体認識試験法により認知機能改善効果が認められた実験結果を示すグラフである。それぞれのマウス群においてFamiliar（同じ物体）と比較した際のNovel（新規物体）の有意差を*および**で示す。

発明を実施するための形態

[0067] 以下、本発明を更に具体的に説明する。

[0068] 本発明の1つの側面によれば、式（I）で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含む、認知機能疾患または障害の治療または予防のための医薬組成物が提供される。すなわち、本発明の化合物は下記の式（I）および（II）で表される化合物を包含する。

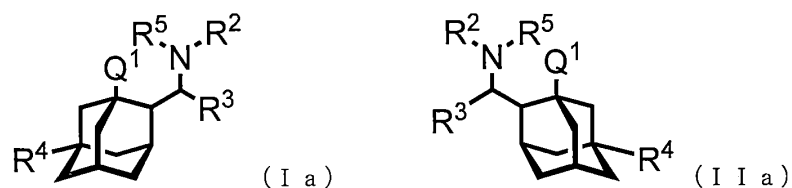
[0069] [化8]



また、本発明の化合物は下記の式（Ia）および（IIa）で表される化合物を包含する。

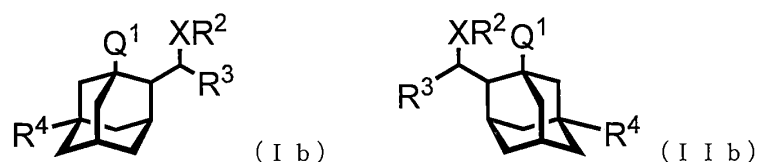
[0070]

[化9]



さらに、本発明の化合物は下記の式 (I b) および (I I b) で表される化合物を包含する。

[0071] [化10]



[0072] 本明細書において「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐鎖状、環状または部分的に環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチル、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、およびシクロプロピルメチルなどが含まれ、例えば、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₃アルキルなども含まれる。

[0073] 本明細書において「C₁₋₆アルコキシ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1～6のアルキル基を有するアルキルオキシ基〔-O- (C₁₋₆アルキル)〕を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-

ーエチルブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメチルオキシなどが含まれ、例えば、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-3} アルコキシなども含まれる。また、本明細書において「 C_{1-4} アルコキシ」には、例えば C_{1-3} アルコキシなども含まれる。

[0074] 本明細書において「 C_{2-6} アルケニルオキシ」とは、炭素数2～6の直鎖状、分岐鎖状、環状または部分的に環状のアルケニル基を有するアルケニルオキシ基[$-O-(C_{2-6}\text{アルケニル})$]を意味し、アルケニル基は1以上、好ましくは1～3、さらに好ましくは1つの二重結合を有する。 C_{2-6} アルケニルオキシの例としては、ビニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-プロペニルオキシ、1-メチルビニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、および1-ブテニルオキシなどが含まれる。

[0075] 本明細書において「 C_{2-6} アルキニルオキシ」とは、炭素数2～6の直鎖状、分岐鎖状、環状または部分的に環状のアルキニル基を有するアルキニルオキシ基[$-O-(C_{2-6}\text{アルキニル})$]を意味し、アルキニル基は1以上、好ましくは1～3、さらに好ましくは1つの三重結合を有する。 C_{2-6} アルキニルオキシの例としては、エチニルオキシ、2-プロピニルオキシ、1-プロピニルオキシ、3-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、および1-ブチニルオキシなどが含まれる。

[0076] 本明細書において「(C_{1-6} アルキル)スルホニル」とは、アルキル部分として既に定義した C_{1-6} アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルの他、(C_{1-3} アルキル)スルホニルなどが含まれる。

[0077] 本明細書において「(C_{1-6} アルコキシ)カルボニル」とは、アルコキシ部分として既に定義した C_{1-6} アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルの他、(C_{1-3} アルコキシ)カルボニルなどが含まれる。

[0078] 本明細書において「5又は6員環ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含有する5員環

または6員環のヘテロアリアルであれば特に限定されない。その例には、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、フラニル（フリル）、チオフェニル（チエニル）、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルなどが挙げられる。

[0079] ハロゲン原子の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

[0080] 本明細書において「1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい（C₁₋₆アルキル）スルホニル」の例としては、トリフルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル、パーフルオロエチルスルホニルなどが挙げられる。

[0081] 本明細書において「1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい（C₁₋₆アルキル）カルボニル」とは、上述の（C₁₋₆アルキル）カルボニルのアルキル部分が1以上、例えば1～5個の、具体的には1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよい基を意味し、アルキル部分は無置換であってもよい。その例示として、トリフルオロアセチル、ペンタフルオロプロピオニルが挙げられる。

[0082] 本明細書において「1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル」とは、上述のC₁₋₆アルキル基が1以上、例えば1～5個の、具体的には1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよい基を意味し、アルキルは無置換であってもよい。その例示として、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。

[0083] 本明細書において「1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」とは、上述のC₁₋₆アルコキシ基が1以上、例えば1～5個の、具体的には1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよい基を意味し、アルコキシは無置換であってもよい。その例示として、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、および2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

- [0084] 本明細書において「C₃₋₈シクロアルキル」とは、炭素数が3～8の環状アルキル基を意味する。その例示として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。
- [0085] 本明細書において「X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルアミノカルボニル」とは、フェニル部分にX¹より選択される1以上（例えば1～5個の、具体的には1～3個）の置換基を有してもよい、-CONHPh基を意味し、フェニル部分は無置換であってもよい。
- [0086] 本明細書において「X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環基を意味し、5または6員単環式ヘテロアリール基、および8～10員環二環式ヘテロアリール基を包含する。X¹より選択される置換基は1以上、例えば1～5個、具体的には1～3個、より具体的には1個であってもよく、無置換であってもよい。5または6員単環式ヘテロアリール基の例示として、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、フラニル（フリル）、チオフェニル（チエニル）、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルなどが挙げられる。8～10員二環式ヘテロアリール基の例示として、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサリル、インドリジニル、イミダゾピリジルなどが挙げられる。
- [0087] 本明細書において「X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式非芳香族ヘテロシクリル」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む

非芳香族ヘテロ環基を意味し、5～10員であれば、単環式ヘテロシクリル、または二環式ヘテロシクリルであってもよい。X¹より選択される置換基は1以上、例えば1～5個、具体的には1～3個、より具体的には1個であってもよく、無置換であってもよい。その例示として、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどが挙げられる。また、二環式非芳香族ヘテロシクリルは、一方の環が非芳香族環基であれば、他方の環が芳香族環基であってもよく、例えば、2,3-ジヒドロインドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリルなどが含まれる。

[0088] 本明細書において「C₁₋₃アルキレン」とは、炭素数が1～3の2価の飽和炭化水素基を意味し、直鎖であっても、分枝を有していてもよい。その例示として、メチレン、エチレン、プロピレンが挙げられる。

[0089] 本明細書において「C₁₋₃アルケニレン」とは、炭素数が2または3の2価の炭化水素基を意味し、1つの二重結合を有し、直鎖であっても、分枝を有していてもよい。その例示として、エチレン、プロピレンが挙げられる。その例示として、エテニレン、プロベニレンが挙げられる。

[0090] 本明細書において「C₆₋₁₀アリール」とは、フェニル、1-ナフチル、または2-ナフチルを意味する。1以上の置換基により置換されていてもよい場合、置換基の数は、例えば1～5個、具体的には1～3個、より具体的には1個であってもよく、無置換であってもよい。

[0091] 本明細書において「アダマンチル基に含まれるメチレン」とは、アダマンタン構造の橋頭位メチンを連結する橋掛部分に該当するCH₂基を意味する。該メチレンがC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、およびヒドロキシから選択される1以上の基により置換される場合、置換基は、例えば1～5個、具体的には1～3個、より具体的には1～2個であり、1つのメチレン基が2つの置換基を有していてもよい。該置換に生じるいかなるエナンチオマー、ジアステレオマー、その他の異性体も本発明の範囲に含まれる。該アルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

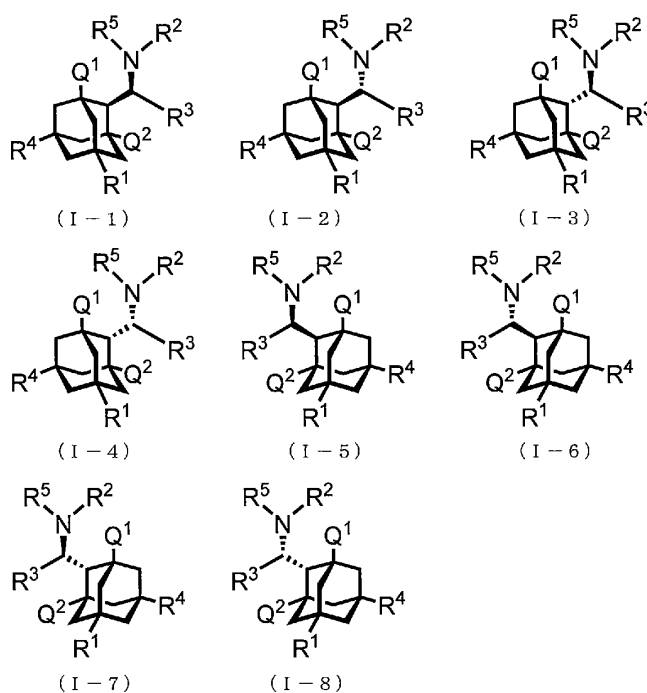
[0092] 式： $-\text{COYR}^6$ において、Yが直接結合の場合、該式は $-\text{COR}^6$ を表し、例えばアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイルなどを包含する。

[0093] 式（I）の化合物が水和物などの溶媒和物を形成する場合には、本発明は該溶媒和物を用いて実施することができる。さらに本発明の化合物は、混合物、溶液、結晶多形などとして適宜用いることができる。

[0094] 本明細書において1以上の置換基により置換されている場合、例えば、1～3個の置換基により置換されている。

[0095] 上記式（I）で表される化合物に関する本発明には、互変異性体、幾何異性体、光学異性体などの各種の立体異性体、ジアステレオマー、およびそれらの混合物が含まれる。例えば、式（I）で表される化合物は、下記の式（I-1）～（I-8）の化合物を包含する。

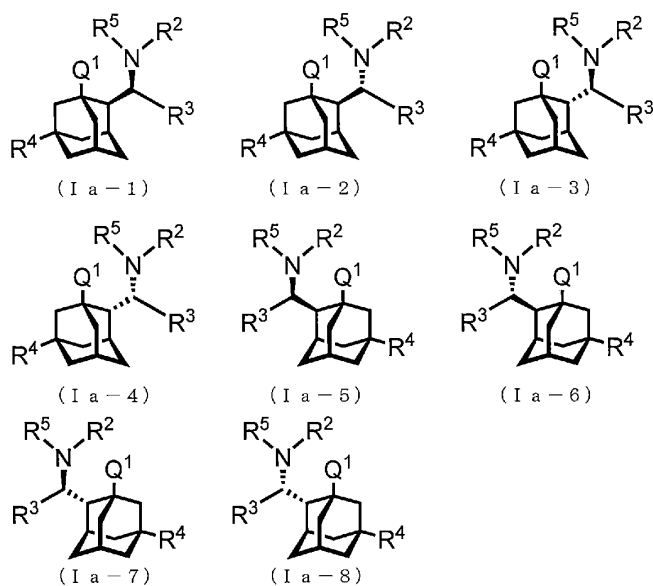
[0096] [化11]



また、式（I）で表される化合物は、下記の式（Ia-1）～（Ia-8）の化合物を包含する。

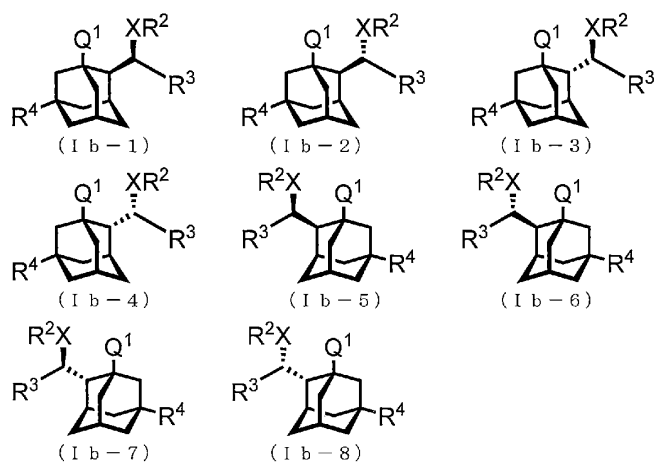
[0097]

[化12]



また、本発明は、下記の式 (I b-1) ~ (I b-8) の化合物を包含する。

[0098] [化13]



[0099] 本発明の化合物として、例えば本明細書実施例に記載の化合物を使用することができ、より具体的には以下の化合物を使用することができる：

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5-クロロ-2-((R)-フェニル (2, 2, 2-トリフルオロアセタミド))

メチル) アダマンタン-1-イル (TP-014) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-048) ;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1S, 2R, 3S, 5R, 7S)-2-((R)-フェニル (2, 2, 2-トリフルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル (TP-049) ;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-5-(2-メトキシエトキシ)-2-((R)-フェニル (2, 2, 2-トリフルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル (TP-050) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (ピリジン-3-イル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-051) ;

2, 2, 2-トリフルオロ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5R, 7S)-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド (TP-052) ;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-5-メトキシ-2-((R)-フェニル (2, 2, 2-トリフルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル (TP-053) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-054) ;

(R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メタンアミン塩酸塩 (TP-055) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド (TP-056) ;

メチル ((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジク

ロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) カーバメート (TP-057) ;

1-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-3-フェニルウレア (TP-058) ;

ベンジル (2-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アミノ)-2-オキソエチル) カーバメート (TP-059) ;

2-アミノ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド (TP-060) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) メタンスルホンアミド (TP-061) ;

2-ブロモ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド (TP-062) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ) アセタミド (TP-063) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド (TP-064) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (TP-065) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-4-ニトロベンゼンスル

ホンアミド (TP-066) ;

N-((S)-((1S, 3S, 5S, 7S)-アダマンタン-2-イル)
(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-067) ;

N-((R)-((1R, 3R, 5R, 7R)-アダマンタン-2-イル)
(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-068) ; および

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-
((R)-フェニル (2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)-5-
(フェニルチオ)アダマンタン-1-イル (TP-069) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロ
アダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ベンズアミド (TP-070) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロ
アダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ピコリンアミド (TP-071) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロ
アダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ベンゼンスルホンアミド (TP-072) ;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-
クロロ-2-((S)-フェニル (2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)
メチル)アダマンタン-1-イル (TP-073) ;

N-((1R)-((1R, 2S, 3R, 5R, 7R)-5-クロロ-1-
ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-
トリフルオロアセタミド (TP-074) ;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1R, 2S, 3R, 5R, 7R)-5-
クロロ-2-((R)-フェニル (2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)
メチル)アダマンタン-1-イル (TP-075) ;

(1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 2 - ((R) - アミノ (フェニル) メチル) - 5 - クロロアダマンタン - 1 - オール (TP-076) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) アセタミド (TP-077) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) プロピオナミド (TP-078) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) ブチラミド (TP-079) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) ヘキサナミド (TP-080) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) シクロプロパンカルボキサミド (TP-081) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) イソブチラミド (TP-082) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) ピバラミド (TP-083) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) シクロブタンカルボキサミド (TP-084) ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) シクロペンタン

カルボキサミド (TP-085) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2-ジフルオロアセタミド (TP-086) ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2-ジメチルブタナミド (TP-087) ; および

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-3-メチルブタナミド (TP-088) 。

[0100] 式 (I) の化合物の「医薬として許容な塩」とは、医薬品として使用可能な塩であれば特に限定されない。本発明化合物が塩基と形成する塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基との塩；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩などが挙げられる。当該塩は、酸付加塩であってもよく、かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；および、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩が挙げられる。

[0101] 式 (I) で表される化合物に含まれる原子（例えば、水素原子、炭素原子、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子など）は、それぞれの天然に最も多く存在する同位体以外の同位体原子であってもよく、当該同位体原子は放射性同位体原子であってもよい。すなわち、本発明の1つの側面によれば、同位体原子で標識化された本明細書で既に定義された式 (I) の化合物、またはその塩が提供される。ここで、同位体原子による標識化は、例えば、放射性同位体による標識化 (^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P など) であってもよく、化合物の調製の容易さの側面からは、 ^3H による標識化が好ましい。

- [0102] 本発明の1つの態様において、式(1)の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩は、プロドラッグとして投与され、生体内において活性化化合物に変換される。
- [0103] 本発明における認知機能疾患または障害の治療には、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患に対する処置が含まれる。また本発明における医薬組成物は、脳機能障害の改善、例えば、脳血管障害、脳外傷、脳腫瘍、ウイルス性脳炎、低酸素脳症、アルコール中毒などに起因する脳機能障害の改善のために用いることができる。本発明は特に、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知機能障害に適用することができる。認知機能障害には、例えば、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病、およびハンチントン病など）、精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病、恐怖症、睡眠障害、薬物依存症など）、広汎性発達障害（自閉症、アスペルガー症候群、精神遅滞、多動性障害、チック障害など）などが含まれる。
- [0104] 本発明における糖尿病合併症には、高血糖症、糖尿病性昏睡、ケトン性昏睡、非ケトン性高浸透圧性昏睡、乳酸アシドーシス、低血糖性昏睡、急性感染症、細小血管障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、大血管障害、脳血管障害、虚血性心疾患、糖尿病性壊疽、高脂血症、慢性感染症、胆石症、白内障などが含まれる。
- [0105] 本発明の1つの態様において、式(1)の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩は、Kir6.2チャンネル阻害薬、またはKir6.1チャンネル阻害薬として使用される。すなわち、式(1)の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩は、Kir6.2チャンネルに関連する疾患、例えば、認知機能疾患または障害、高血糖症、糖尿病、糖尿病性合併症の治療または予防に使用することができる。Kir6.1チャンネルに関連する疾患、例えば、認知機能疾患または障害、高血糖症、糖尿病、糖尿病性合併症、

精神疾患の治療または予防に使用することができる。

- [0106] 本発明の医薬組成物は、種々の剤形、例えば、経口投与のためには、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁液、溶液剤、酒精剤、シロップ剤、エキス剤、エリキシル剤とすることができる。本発明の医薬組成物は非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤；経皮投与のための貼付剤、軟膏またはローション；口腔内投与のための舌下剤、口腔貼付剤；ならびに経鼻投与のためのエアゾール剤とすることができるが、これらには限定されない。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。
- [0107] 当該医薬組成物は、一般に用いられる各種成分を含みうるものであり、例えば、1種以上の薬学的に許容され得る賦形剤、崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、甘味剤、矯味剤、懸濁化剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤、コーティング剤等を含みうる。また本発明の医薬組成物は、持続性または徐放性剤形であってもよい。
- [0108] 本発明の治療剤、予防剤、または医薬組成物の投与量は、投与経路、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができ、本発明の医薬組成物は、治療有効量および／または予防有効量の上記式（I）の化合物を含むことができる。本発明において上記式（I）の化合物は、一般に1～1000mg／日／成人または0.01～20mg／日／kg体重の用量で使用されうる。当該医薬組成物の投与は、単回投与または複数回投与であってもよい。
- [0109] 本発明の化合物を含有する経口投与用の組成物において、該化合物の含有量は、単位剤形当たり、例えば、0.001～1000mg、具体的には、0.01～500mg、特に具体的には、0.005～100mgである。ここで、本発明の化合物は、例えば式（I）の化合物または医薬として許容なその塩、具体的にはTP-014もしくはTP-048または医薬として許容なその塩、具体的にはTP-048または医薬として許容なその塩であ

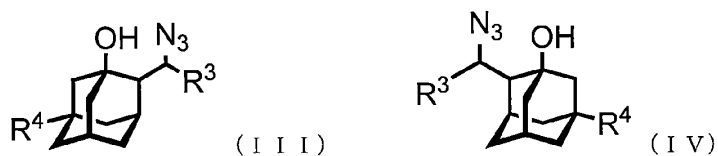
る。

[0110] 本発明の医薬組成物は、必要に応じ、従来公知の着色剤、保存剤、香料、風味剤、コーティング剤、抗酸化剤、ビタミン、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、およびミネラル分（鉄、亜鉛、マグネシウム、ヨードなど）などの成分を含有していてもよい。本発明の治療剤または予防剤は、医薬組成物、機能性食品、健康食品、飲料、サプリメントなどに適した形態、例えば顆粒剤（ドライシロップを含む）、カプセル剤（軟カプセル剤、硬カプセル剤）、錠剤（チュアブル剤などを含む）、散剤（粉末剤）、丸剤などの各種の固形製剤、または内服液剤（液剤、懸濁剤、シロップ剤を含む）などの液状製剤などの形態で調製してもよい。また、本発明の治療剤または予防剤は、そのまま、医薬組成物、機能性食品、健康食品、サプリメントなどとして使用することもできる。

[0111] 製剤化のための添加物としては、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、分散剤、湿潤剤、防腐剤、粘稠剤、pH調整剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、溶解補助剤が挙げられる。また、液剤の形態にする場合は、ペクチン、キサンタンガム、グアガムなどの増粘剤を配合することができる。また、コーティング剤を用いてコーティング錠剤にしたり、ペースト状の膠剤とすることもできる。さらに、他の形態に調製する場合であっても、従来の方法に従えばよい。

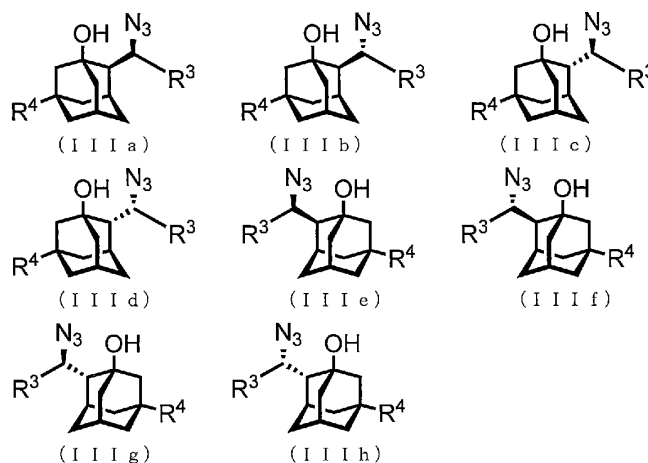
[0112] 本発明の一つの側面において、式（I）の化合物などの合成に有用な合成中間体である、式（I I I）で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、またはその塩提供される。すなわち、本発明の化合物は下記の式（I I I）および（I V）で表される化合物を包含する。

[0113] [化14]



上記式（Ⅰ）で表される化合物に関する本発明には、互変異性体、幾何異性体、光学異性体などの各種の立体異性体、ジアステレオマー、およびそれらの混合物が含まれる。例えば、式（Ⅰ）で表される化合物は、下記の式（ⅢⅠⅠ a）～（ⅢⅠⅠ h）の化合物を包含する。

[0114] [化15]



本発明の1つの態様において、R⁴がハロゲン原子であり、R³が置換されていてもよいフェニルである、式（ⅢⅠⅠ）で表される化合物が提供される。好ましい態様において、当該化合物は式（ⅢⅠⅠ a）で表される化合物である。

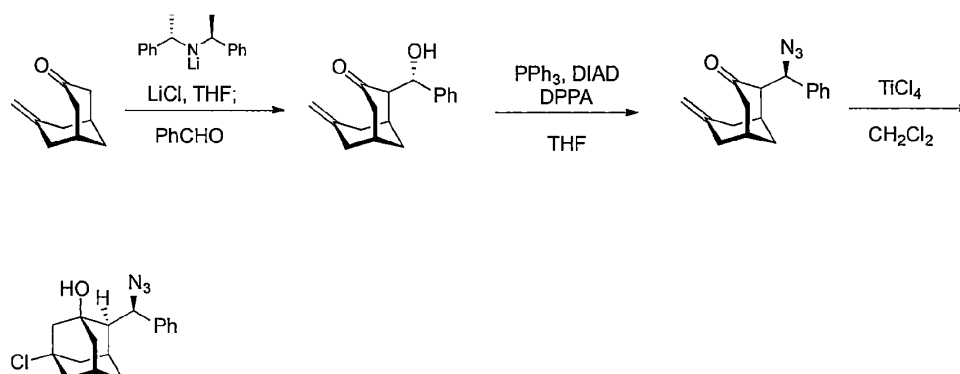
実施例

[0115] 以下、実施例を示すことにより本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0116] [実施例 1]

[0117]

[化16]



[0118] [第1工程] (1S, 2R, 5R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 7 - メチレンビスクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - オンの調製

ビス ((S) - 1 - フェニルエチル) アミン (10. 0 mL, 44 mmol), 塩化リチウム (3. 4 g, 80 mmol) の THF (100 mL) 溶液に *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1. 56 M, 28. 2 mL, 44 mmol) を氷冷下滴下した。同温にて30分攪拌後, 反応溶液を -78℃まで冷却した。反応混合物に, 7 - メチレンビスクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - オン (6. 00 g, 40 mmol) の THF (60 mL) 溶液をカニュレーションにより加えた。1時間攪拌後, ベンズアルデヒド (6. 1 mL, 60 mmol) の THF (40 mL) 溶液をカニュレーションにより加えた。2時間攪拌後, 反応溶液に酢酸, 飽和塩化アンモニウム水溶液を順次加え, ジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し, MgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) に付し, (1S, 2R, 5R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 7 - メチレンビスクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - オン (8. 3 g, 81%) を白色固体として得た。これをジエチルエーテルから再結晶を行うことで無色針状結晶を得た。

[0119] mp 122 °C; $[\alpha]_D^{21} = -17.9$ ($c = 0.32$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38–7.25 (m, 5H), 4.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.64 (dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.48–2.18 (m, 6H), 2.01 (br d, $J = 14.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 211.0, 141.6, 128.8, 127.6, 114.8, 74.6, 62.7, 45.7, 42.2, 41.3, 32.4, 31.9, 28.4; IR (ニート, cm^{-1}): 3390, 1711; MS (EI): m/z 256 (M^+), 95 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+) 256.1463, 実測値 256.1450。

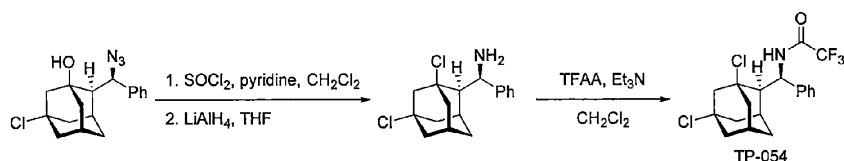
[0120] [第2工程] (1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) – 2 – ((R) –アジド (フェニル) メチル) – 5 –クロロアダマンタン – 1 –オールの調製
(1 S, 2 R, 5 R) – 2 – ((S) –ヒドロキシ (フェニル) メチル) – 7 –メチレンビスクロ [3. 3. 1] ノナン – 3 –オン (1. 00 g, 3. 9 mmol), DPPA (0. 93 mL, 4. 3 mmol), トリフェニルホスフィン (1. 1 g, 4. 3 mmol) のTHF (20 mL) 溶液にDIAD (0. 85 mL, 4. 3 mmol) を氷冷下加えた。同温にて1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン – 酢酸エチル = 30 : 1 ~ 8 : 1) に付し粗アジドを得た。

[0121] 得られた粗アジドにジクロロメタン (18 mL) を加え、氷冷下 TiCl_4 (0. 12 mL, 1. 1 mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を氷冷下加えた。セライト (登録商標) で濾過を行い、濾液をジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン – 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1) に付し、(1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) – 2 – ((R) –アジド (フェニル) メチル) – 5 –クロロアダマンタン – 1 –オール (969. 9 mg, 83%) を無色個体として得た。

[0122] $[\alpha]_D^{27} = +154.2$ ($c = 0.99$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42–7.24 (m, 5H), 4.76 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.13–1.98 (m, 8H), 1.89 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J = 14.3$ Hz, 2H),

0.93 (s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139.7, 129.1, 128.6, 127.5, 71.8, 66.6, 65.5, 56.8, 53.2, 47.8, 46.5, 38.6, 33.5, 32.0, 28.8; IR (ニート, cm^{-1}): 3418; MS (EI): m/z 275 (M^+-N_3), 104 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{OCl}$ (M^+-N_3) 275.1295, 実測値 275.1186。

[0123] [化17]



[0124] [第3工程] N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミドの調製

(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-((R)-アジド(フェニル)メチル)-5-クロロアダマンタン-1-オール(229mg, 0.721mmol)のジクロロメタン(7mL)溶液にピリジン(0.15mL, 1.8mmol)、塩化チオニル(0.11mL, 1.4mmol)を氷冷下加えた。室温にて2時間攪拌後塩化チオニル(0.22mL, 2.9mmol)を加えた。反応溶液を終夜加熱還流した後、氷冷下飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=15:1)に付し、(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-((R)-アジド(フェニル)メチル)-1, 5-ジクロロアダマンタン(156mg, 64%)を無色油状物として得た。

[0125] 得られたアジド化合物(156mg, 0.463mmol)のTHF(5mL)溶液に LiAlH_4 (26mg, 0.69mmol)を氷冷下加えた。同温度にて1時間攪拌後、反応溶液にアンモニア水を加え、セライト(商標登録)で濾過した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)に付し、(R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7

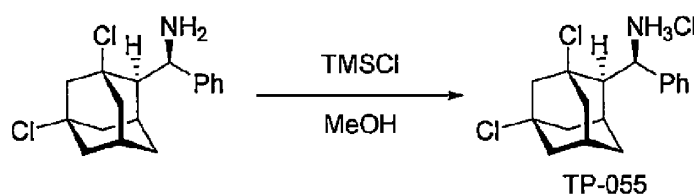
R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メタンアミンを無色油状物として得た。

[0126] 得られたアミン (23.5 mg, 0.0757 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (42 μ L, 3.03 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (TFAA、21 μ L, 0.15 mmol) を氷冷下加えた。室温で終夜攪拌後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を氷冷下加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1) に付し、N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-054、30.3 mg, 98%) を白色固体として得た。

[0127] $[\alpha]_D^{23} = +146.6$ (c = 0.469, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.26 (m, 5H), 6.49 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 9.7, 8.9 Hz, 1H), 2.69 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.53-2.43 (m, 4H), 2.33 (br s, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.09 (br s, 2H), 1.92 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.77 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.46 (br d, J = 12.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (q, J = 37.1 Hz), 141.6, 129.0, 128.2, 127.2, 115.8 (q, J = 288.4 Hz), 68.2, 65.3, 59.1, 54.1, 52.9, 47.5, 45.8, 40.8, 35.4, 32.7, 28.7; IR (ニート, cm⁻¹): 3308, 2944, 1696, 1552, 1206, 1183; MS (EI): m/z 405 (M⁺), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 C₁₉H₂₀Cl₂F₃NO (M⁺) 405.0874, 実測値 405.0864。

[0128] [実施例 2]

[0129] [化18]

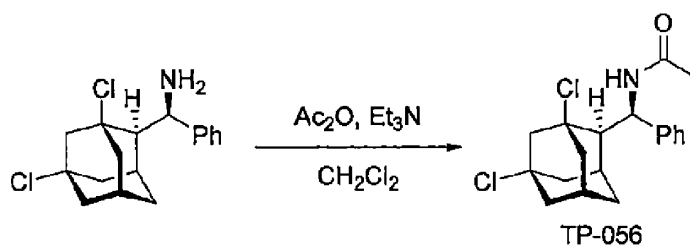


(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマantan-2-イル) (フェニル) メタンアミン (19.6 mg, 0.0632 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に氷冷下クロロトリメチルシラン (TMSCl, 30 μ L, 0.24 mL) を加えた。同温度で30分間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマantan-2-イル) (フェニル) メタンアミン塩酸塩 (TP-055, 20.1 mg, 92%) を白色固体として得た。

[0130] $[\alpha]_D^{24} = +32.5$ ($c = 0.2775$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (br, 3H), 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 4.73 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.16 (br s, 1H), 2.80 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 4H), 2.06 (br s, 2H), 1.93. (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.79 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.42 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): 139.8, 128.7, 128.4, 128.2, 68.8, 67.1, 58.4, 54.2, 51.1, 45.8, 44.9, 33.9, 32.7, 27.5; IR (ニート, cm^{-1}): 3299, 2937; HRMS (ESI): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}$ (M^+-Cl) 310.1129, 実測値310.1120。

[0131] [実施例3]

[0132] [化19]



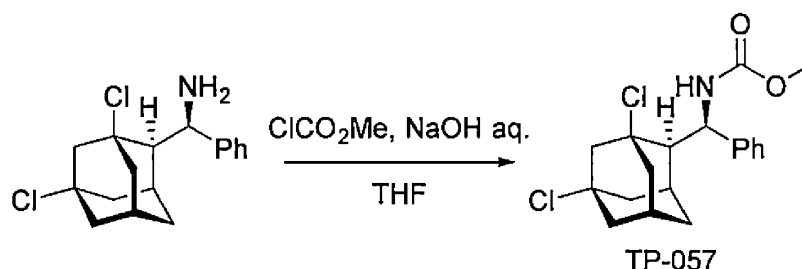
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマantan-2-イル) (フェニル) メタンアミン (23.6 mg, 0.0762 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (21 μ L, 0.15 mmol)、無水酢酸 (11 μ L, 0.11 mmol) を氷冷下加えた。室温にて30分間攪拌後、氷冷下飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥した。減圧下

溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1）に付し、N - （（R） - （（1S, 2R, 3S, 5S, 7R） - 1, 5 - ジクロロアダマンタン - 2 - イル）（フェニル）メチル）アセタミド（TP-056、16.4 mg, 61%）を白色固体として得た。

[0133] $[\alpha]_D^{23} = +67.9$ ($c = 0.276$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (m, 5H), 5.61-5.50 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.31 (br s, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.08 (br s, 2H), 1.93-1.86 (m, 5H), 1.39 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 168.6, 144.1, 128.7, 127.4, 127.3, 68.8, 66.0, 59.1, 53.1, 52.9, 47.7, 46.0, 40.8, 35.6, 32.9, 28.7, 23.7; IR (ニート, cm^{-1}): 3277, 2942, 1645, 1547; MS (EI): m/z 351 (M^+), 148 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$ (M^+) 351.1157, 実測値 351.1167。

[0134] [実施例 4]

[0135] [化20]



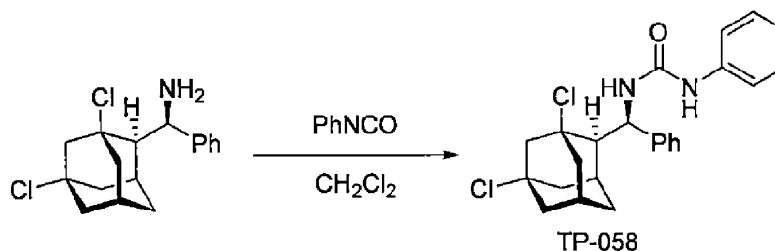
（R） - （（1S, 2R, 3S, 5S, 7R） - 1, 5 - ジクロロアダマンタン - 2 - イル）（フェニル）メタンアミン（49.8 mg, 0.161 mmol）の THF（2 mL）溶液に 2M NaOH 水溶液（1 mL）、クロロギ酸メチル（25 μL , 0.32 mmol）を氷冷下加えた。同温度にて 15 分間攪拌後、反応溶液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1）に付し、メチル （（R） - （（1S, 2R, 3S, 5S

, 7 R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) カーバメート (TP-057、54.4 mg, 92%) を白色固体として得た。

[0136] $[\alpha]_D^{23} = +115.9$ ($c = 0.272$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.23 (m, 5H), 5.22 (dd, $J = 9.7, 8.7$ Hz, 1H), 4.91 (br d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58-2.45 (m, 5H), 2.34 (br s, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.90 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.43 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 156.2, 144.1, 128.7, 127.3, 126.9, 68.9, 66.0, 59.2, 55.3, 53.4, 52.3, 47.8, 46.0, 40.8, 35.1, 32.9, 29.0; IR (ニート, cm^{-1}): 3327, 2943, 1692, 1537; MS (EI): m/z 367 (M^+), 164 (100%); H RMS (EI): 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (M^+) 367.1106, 実測値367.1123。

[0137] [実施例5]

[0138] [化21]

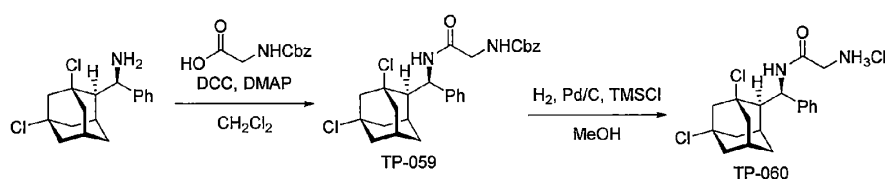


(R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メタンアミン (56.2 mg, 0.181 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にイソシアヌ酸フェニル (24 μL , 0.22 mmol) を氷冷下加えた。同温度にて15分間攪拌後、反応溶液に蒸留水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた白色固体をメタノール-クロロホルムから再結晶し、1 - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 3-フェニルウレア (TP-058、63.8 mg, 82%) を無色結晶として得た。

[0139] $[\alpha]_D^{23} = +91.8$ ($c = 0.351$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.88 (s, 1H), 7.35–7.28 (m, 6H), 7.22–7.18 (m, 3H), 6.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.65–2.60 (m, 2H), 2.52–2.40 (m, 3H), 2.30 (br s, 1H), 2.10 (br s, 2H), 2.08 (br s, 2H), 2.00 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.89 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.45 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CD_3OD): δ 156.9, 146.4, 140.8, 129.8, 129.5, 128.3, 127.9, 123.5, 120.1, 70.5, 67.3, 60.6, 54.9, 54.5, 49.6, 48.9, 47.2, 42.0, 36.5, 34.5, 29.8; IR (ニート, cm^{-1}): 3310, 2941, 1642, 1154, 748; MS (EI): m/z 428 (M^+), 132 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 428.1422, 実測値428.1416。

[0140] [実施例6]

[0141] [化22]



(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマantan-2-イル) (フェニル) メタンアミン (49.1 mg, 0.158 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にベンシルオキシカルボニルグリシン (F.-T. Tsai et al. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 4626. の方法で調製) (50 mg, 0.24 mmol), N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 49 mg, 0.24 mmol), N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP, 2 mg, 0.02 mmol) を氷冷下加えた。室温にて15分間攪拌後、反応溶液に蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=2:1) に付し、ベンジル (2-((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマantan-2-イル) (

フェニル)メチル)アミノ) - 2 - オキシエチル)カーバメート (TP-O 59、55.11mg, 69%) を白色固体として得た。

[0142] $[\alpha]_D^{25} = +73.1$ ($c = 0.621$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.23 (m, 10H), 6.52 (br, 1H), 5.52 (dd, $J = 9.8, 8.8$ Hz, 1H), 5.36 (br, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.78 (dd, $J = 16.3, 5.9$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 16.3, 5.9$ Hz, 1H), 2.54-2.46 (m, 4H), 2.37 (br s, 1H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.31 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 167.7, 156.8, 143.5, 136.0, 128.64, 128.61, 128.4, 128.0, 127.4, 127.2, 68.8, 67.3, 65.9, 59.1, 53.3, 52.9, 47.7, 45.9, 45.1, 40.8, 35.1, 32.8, 28.8; IR (ニート, cm^{-1}): 3306, 2938, 1712, 1655, 1528, 1262; MS (EI): m/z 392 ($\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$), 189 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$) 392.1058, 実測値392.1043。

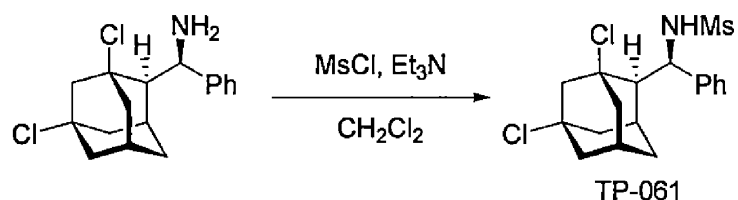
[0143] 2-アミノ-N-((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル)メチル)アセタミド (TP-O 59、82.8mg, 0.165mmol) のメタノール (1.5mL) 溶液にクロロトリメチルシラン (104 μL , 0.83mmol), 10%パラジウム炭素 (10mg) を加えた。水素雰囲気下室温にて終夜攪拌後、反応溶液をセライト (商標登録) で濾過を行い、減圧下溶媒を留去することでTP-O 60 (70.6mg, 定量的) を黄色固体として得た。

[0144] $[\alpha]_D^{25} = +79.5$ ($c = 0.824$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.13 (br 1H), 8.12 (br, 2H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 7.2, 7.0$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.56 (br d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.46 (br d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.24 (br s, 1H), 2.14 (br s, 2H), 2.05 (br s, 2H), 1.86 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.35 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164.4, 144.1, 128.0, 127.8, 126.7, 70.4, 67.7, 58.4, 52.3, 52.2, 46.6, 45.2, 40.2, 34.6, 32.6, 28.0; IR (ニート, cm^{-1}): 3210, 2937, 1684, 1558; HRMS (ESI): 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (M^+

-Cl) 367.1338, 実測値367.1331。

[0145] [実施例 7]

[0146] [化23]



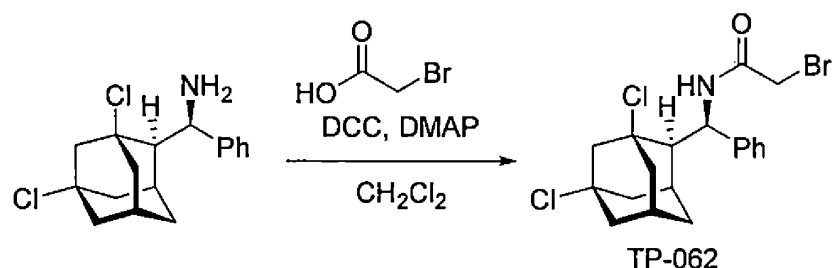
(R) - ((1 S , 2 R , 3 S , 5 S , 7 R) - 1 , 5 - ジクロロアダマ
ンタン - 2 - イル) (フェニル) メタンアミン (35 . 2 m g , 0 . 114
mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に塩化メタンスルホニル (10
． 5 μ L , 0 . 14 mmol) , トリエチルアミン (24 μ L , 0 . 17 m
mol) を氷冷下加えた。同温度にて 30 分間攪拌後、反応溶液に飽和 Na
HCO₃ 溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を Mg SO₄
で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、N - ((R) - ((1 S ,
2 R , 3 S , 5 S , 7 S) - 1 , 5 - ジクロロアダマンタン - 2 - イル) (フェニル)
メチル) メタンスルホンアミド (TP - 061 , 35 . 8 m g ,
81 %) を白色固体として得た。

[0147] $[\alpha]_D^{25} = +47.7$ ($c = 0.380$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7
.28 (m , 5H) , 4.88 (m , 2H) , 2.67 (br s , 1H) , 2.58 (br d , J = 12.6 Hz ,
1H) , 2.47-2.37 (m , 7H) , 2.21-2.06 (m , 5H) , 1.90 (br d , J = 13.0 Hz , 1
H) , 1.46 (br d , J = 14.0 Hz , 1H) ; ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 143.0 , 12
9.0 , 128.0 , 127.2 , 69.0 , 65.8 , 59.3 , 58.4 , 54.5 , 47.7 , 45.9 , 41.7 , 40
.7 , 34.7 , 32.9 , 28.5 ; IR (ニート , cm⁻¹): 3263 , 2941 , 1456 , 1319 , 1157 ;
HRMS (ESI): 計算値 C₁₈H₂₃Cl₂NNaO₂S (M⁺+Na) 410.0724 , 実測値 410.0719 。

[0148] [実施例 8]

[0149]

[化24]

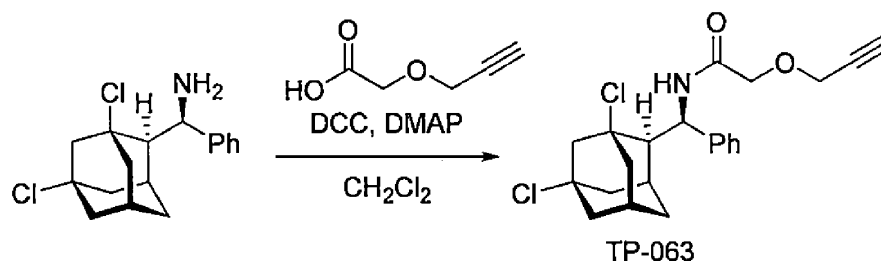


(R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 R) - 1, 5 -ジクロロアダマントン-2-イル) (フェニル) メタンアミン (51.4 mg, 0.166 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にブromo酢酸 (27 mg, 0.20 mmol), N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 41 mg, 0.20 mmol), N, N -ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP, 2 mg, 0.02 mmol) を氷冷下加えた。室温にて終夜攪拌後、反応溶液に蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) に付し、2-ブromo-N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 R) - 1, 5 -ジクロロアダマントン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド (TP-062、64.3 mg, 90%) を白色固体として得た。

[0150] $[\alpha]_D^{28} = +84.9$ ($c = 0.256$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.82 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.62-2.33 (m, 5H), 2.21 (br s, 1H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.90 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.84 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.45 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 163.8, 142.9, 128.8, 127.6, 127.1, 68.7, 65.7, 59.1, 53.7, 53.3, 47.8, 45.9, 40.8, 35.1, 32.7, 29.6, 29.0; IR (ニート, cm⁻¹): 3276, 2942, 1647; MS (EI): m/z 350 ($M^+ - Br$), 226 (100%); HRMS (EI): 計算値C₁₉H₂₂Cl₂NO ($M^+ - Br$) 350.1078, 実測値350.1075。

[0151] [実施例 9]

[0152] [化25]



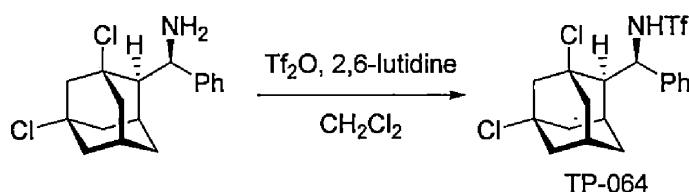
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メタンアミン (21.0 mg, 0.0678 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に 2-(2-プロピニルオキシ) 酢酸 (X. Zhang et al. Green Chem. 2011, 13, 397. の方法で調製) (15 mg, 0.13 mmol), N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 20 mg, 0.097 mmol), N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP, 1 mg, 0.008 mmol) を氷冷下加えた。室温にて 6 時間攪拌後、反応溶液に蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) に付し、N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 2-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ) アセタミド (TP-063, 19.25 mg, 70%) を白色固体として得た。

[0153] $[\alpha]_D^{20} = +96.2$ ($c = 0.283$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.25 (m, 5H), 6.75 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 10.1, 8.7$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.53-2.04 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.41 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 167.5, 143.5, 128.7, 127.4, 127.3, 78.

0, 75.9, 69.1, 68.7, 65.9, 59.2, 58.7, 53.3, 52.2, 47.8, 46.0, 40.8, 35.2, 32.9, 28.9; IR (ニート, cm^{-1}): 3295, 2938, 1658, 1528, 1107; MS (EI): m/z 404 (M^+-H), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (M^+-H) 404.1184, 実測値404.1201.

[0154] [実施例 10]

[0155] [化26]



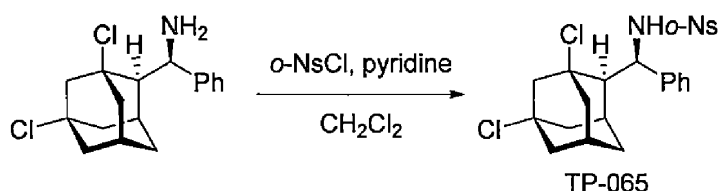
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5 - ジクロロアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メタンアミン (24.2 mg, 0.0781 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に 2, 6 - ルチジン (27 μL , 0.23 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (15.7 μL , 0.094 mmol) を -78°C で加えた。同温度にて 10 分間攪拌後、反応溶液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 15 : 1 ~ 8 : 1) に付し、N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5 - ジクロロアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) - 1, 1, 1 - トリフルオロメタンスルホンアミド (TP-064、27.8 mg, 81%) を白色固体として得た。

[0156] $[\alpha]_D^{29} = +54.1$ ($c = 0.494$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.25 (m, 5H), 5.42 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.36 (br s, 1H), 2.23-2.03 (m, 5H), 1.90 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.50 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 141.2, 128.8, 128.4, 127.0, 120.0 (q, $J = 321.7$ Hz), 68.6, 65.3, 60.4, 59.3, 55.0, 47.7, 45.8, 40.5, 34.9, 32.7, 28.5; IR (ニート, cm^{-1}): 326

3, 2950, 1457, 1364, 1196; MS (EI): m/z 441 (M^+), 238 (100%); HRMS (EI): 計算値 $C_{18}H_{20}Cl_2F_3NO_2S$ (M^+) 441.0544, 実測値441.0521。

[0157] [実施例 1 1]

[0158] [化27]



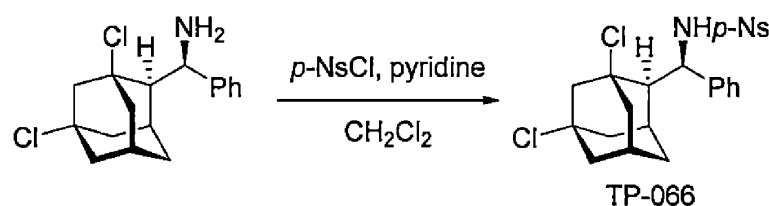
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマントタン-2-イル) (フェニル) メタンアミン (26.1 mg, 0.0841 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にピリジン (14 μ L, 0.19 mmol)、2-ニトロベンゼンスルホンクロリド (22 mg, 0.10 mmol) を氷冷下加えた。同温度にて3時間攪拌後、反応溶液に蒸留水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を $MgSO_4$ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1) に付し、N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマントタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド (TP-065、17.1 mg, 41%) を白色固体として得た。

[0159] $[\alpha]_D^{29} = +202.4$ ($c = 0.290$, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 5H), 5.99 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 10.4, 7.8$ Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.49 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 5H), 1.91 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.55 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 146.7, 140.8, 134.5, 132.9, 132.7, 131.0, 128.1, 127.4, 127.2, 125.2, 69.0, 656.8, 59.5, 54.5, 47.6, 46.0, 40.8, 34.7, 32.9, 38.7; IR (ニート, cm^{-1}): 3223, 2940, 153

7, 1168; HRMS (ESI): 計算値 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2NaO_4S$ (M^+Na) 517.0732, 実測値517.0721。

[0160] [実施例 1 2]

[0161] [化28]



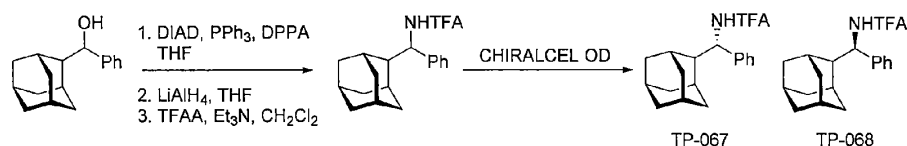
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマントタン-2-イル) (フェニル) メタンアミン (11.7 mg, 0.0363 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にピリジン (6.0 μ L, 0.073 mmol)、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (10 mg, 0.044 mmol) を氷冷下加えた。同温度にて2時間攪拌後、反応溶液に蒸留水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を $MgSO_4$ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1) に付し、N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマントタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 4-ニトロベンゼンスルホンアミド (TP-066、11.3 mg, 63%) を白色固体として得た。

[0162] $[\alpha]_D^{29} = +21.4$ ($c = 0.253$, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.79 (dd, $J = 9.8, 85.3$ Hz, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.52 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.45-2.39 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 5H), 1.90 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.52 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 149.5, 145.8, 141.5, 128.4, 128.2, 127.6, 126.9, 123.7, 68.9, 65.5, 59.2, 58.8, 54.7, 47.7, 45.9, 40.7, 34.8, 32.8, 28.6; IR (ニート, cm^{-1}): 3279, 2939, 1159; HRMS (ESI): 計算

値 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2NaO_4S$ (M^+Na) 517.0732, 実測値517.0728。

[0163] [実施例 13]

[0164] [化29]



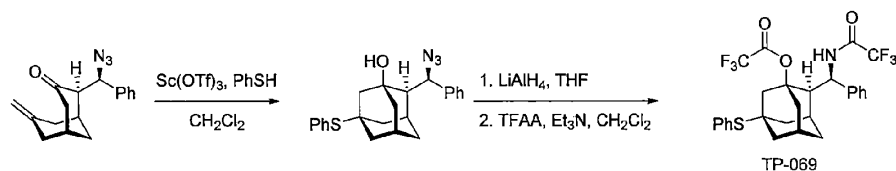
2-アダマンチル(フェニル)メタノール(N. Arunkumar et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 8339. 記載の方法で調製、944 mg, 3.90 mmol), ジフェニルリン酸アジド(DPPA、921 μ L, 4.29 mmol), トリフェニルホスフィン(1.12 g, 4.29 mmol)のTHF(20 mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD、841 μ L, 4.29 mmol)を氷冷下加えた。室温で2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=15:1)に付し粗アジドを得た。得られた粗アジドのTHF(20 mL)溶液にLiAlH₄(222 mg, 5.84 mmol)を氷冷下加えた。室温までゆっくりと昇温し終夜攪拌後、氷冷下反応溶液にアンモニア水を加えた。セライト(登録商標)で濾過を行い、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム~クロロホルム-メタノール=10:1)に付し粗アミンを得た。得られた粗アミンのジクロロメタン(15 mL)溶液に、トリエチルアミン(1.0 mL, 7.8 mmol), 無水トリフルオロ酢酸(TFAA、0.83 mL, 5.8 mmol)を氷冷下加えた。同温度で10分間攪拌後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=15:1)に付し、N-(2-アダマンチル(フェニル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセタミド(379 mg, 29%)を得た。この一部を分取HPLC(CHIRALCEL OD)に付し、N-(

(S) - ((1 S, 3 S, 5 S, 7 S) - アダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-067)、
N - ((R) - ((1 R, 3 R, 5 R, 7 R) - アダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (TP-068) を得た。

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.29 (m, 5H), 6.36 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 11.4$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 2.12-1.90 (m, 7H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.44 (br d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.34 (br s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 156.4 (q, $J = 36.6$ Hz), 139.7, 129.0, 128.1, 127.0, 115.9 (q, $J = 288.4$ Hz), 55.0, 49.0, 38.8, 38.7, 37.9, 31.6, 31.4, 28.9, 28.7, 27.7, 27.4; IR (ニート, cm^{-1}): 3295, 2911, 1695, 1557, 1186; MS (EI): m/z 337 (M^+), 135 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}$ (M^+) 337.1653, 実測値 337.1662。

[0166] [実施例 14]

[0167] [化30]



(1 S, 2 R, 5 R) - 2 - ((R) - アジド (フェニル) メチル) - 7-メチレンビスクロ [3. 3. 1.] ノナン-3-オン (88. 1 mg, 0. 315 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、チオフェノール (97 μL , 0. 95 mmol), トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (8 mg, 0. 016 mmol) を氷冷下加えた。室温にて24時間攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を氷冷下加えジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 10 ~ 1 : 4) に付し、(1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 2 - ((R) - アジド (フェニル) メチル) - 7-メチレンビスクロ [3. 3. 1.] ノナン-3-オン (TP-069) を得た。

ル)メチル)-5-(フェニルチオ)アダマンタン-1-オール(50.7 mg, 41%)を無色油状物として得た。

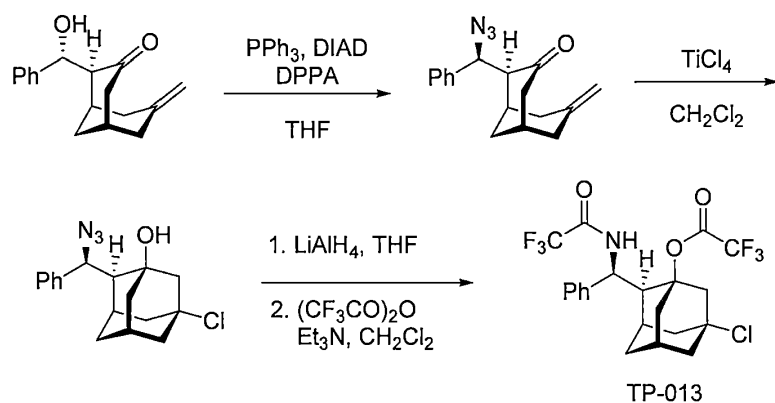
[0168] 得られたアジド化合物(31.5 mg, 0.085 mmol)のTHF(1 mL)溶液にLiAlH₄(5 mg, 0.13 mmol)を氷冷下加えた。室温で5時間攪拌後、反応溶液にアンモニア水を氷冷下加えた。セライト(商標登録)で濾過を行い、減圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン(1 mL)を加え、トリエチルアミン(56 μL, 0.4 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(TFAA, 34 μL, 0.24 mmol)を氷冷下加えた。同温度で40分間攪拌後、飽和NaHCO₃水溶液を氷冷下加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:10)に付し、TP-069(23.6 mg, 52%)を白色個体として得た。

[0169] $[\alpha]_D^{23} = +50.1$ (c = 0.357, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 6H), 7.23-7.22 (m, 2H), 6.34 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 11.0, 9.5 Hz, 1H), 3.08 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.68 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.37-2.36 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 7H), 1.36 (br d, J = 12.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (q, J = 37.1 Hz), 154.9 (q, J = 42.1 Hz), 139.3, 137.7, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.6, 127.0, 116.3 (q, J = 288.9 Hz), 115.7 (q, J = 288.1 Hz), 87.2, 53.4, 48.4, 48.1, 46.8, 43.1, 42.1, 36.0, 33.8, 31.0, 29.0; IR (ニート, cm⁻¹): 3302, 2933, 1776, 1697, 1552, 1222, 1172, 1148; MS (EI): m/z 557 (M⁺), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値C₂₇H₂₅F₆NO₃S (M⁺) 557.1459, 実測値557.1461.

[0170] [実施例15]

[0171]

[化31]



(1R, 2S, 5S) - 2 - ((R) - ヒドロキシ (フェニル) メチル)
 - 7 - メチレンビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - オン (J. Am. Chem. Soc.
 2014, 136, 17591-17600に記載の方法により調製、750mg, 2.9mmol)、ジフェニルリン酸アジド (DPPA、820μL, 3.81mmol)、トリフェニルホスフィン (1.20g, 4.4mmol) の THF (15mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD、2.2mL, 4.4mmol) を氷冷下加えた。同温度で1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン (15mL) を加え、氷冷下 TiCl_4 (820μL, 2.3mmol) を加えた。室温にて4時間攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を氷冷下加えた。セライト (登録商標) で濾過を行い、濾液をジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=10:1) に付し、白色固体として (1R, 2S, 3R, 5R, 7R) - 2 - ((S) - アジド (フェニル) メチル) - 5 - クロロアダマンタン - 1 - オール (756mg, 92%) を得た。

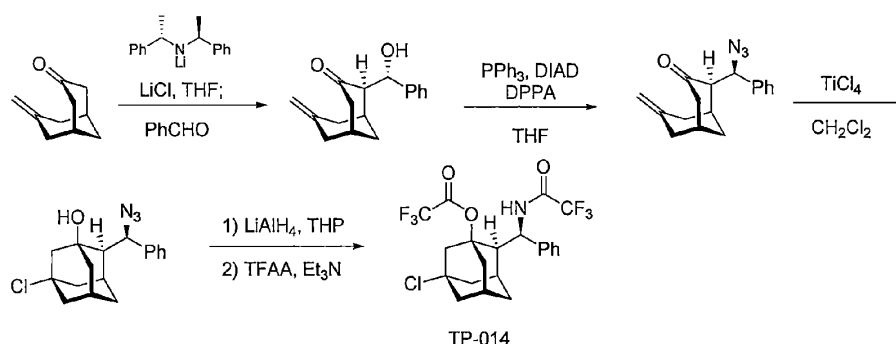
[0172] 得られたアジド化合物 (750mg, 2.67mmol) の THF (14mL) 溶液に LiAlH_4 (300mg, 8.00mmol) を氷冷下加えた。同温度で1時間攪拌後、反応溶液にアンモニア水を加えた。セライト (登

録商標)で濾過を行い、減圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン(15 mL)を加えた後、トリエチルアミン(2.2 mL, 16.0 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(TFAA、1.2 mL, 8.0 mmol)を氷冷下加えた。室温にて終夜攪拌後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=15:1)に付し、TP-013(871 mg, 56%)を白色固体として得た。

[0173] mp 83-85°C (無色針状結晶, n-ヘキサン-Et₂O); $[\alpha]_D^{31} = -84.1$ (c = 1.08, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.63 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 1.96 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (br d, J = 14.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.2 (q, J = 37.4 Hz), 154.9 (q, J = 42.3 Hz), 139.1, 129.2, 128.7, 127.1, 115.8 (q, J = 288.1 Hz), 113.3 (q, J = 287.3 Hz), 86.6, 65.1, 53.4, 50.2, 48.0, 46.9, 46.1, 35.6, 34.6, 31.7, 28.5; IR (ニート, cm⁻¹): 3296, 2945, 1775, 1698; MS (EI): m/z 483 (M⁺), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 C₂₁H₂₀ClF₆N₃ (M⁺) 483.1036, 実測値483.1046。

[0174] [実施例16]

[0175] [化32]



ビス((S)-1-フェニルエチル)アミン(10.0 mL, 44 mmol)

1)、塩化リチウム (3.4 g, 80 mmol) の THF (100 mL) 溶液に *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.56 M, 28.2 mL, 44 mmol) を氷冷下滴下した。同温度で 30 分攪拌後、反応溶液を -78°C まで冷却した。反応混合物に、7-メチレンビスクロ [3.3.1] ノナン-3-オン (6.00 g, 40 mmol) の THF (60 mL) 溶液をカニュレーションにより加えた。1 時間攪拌後、ベンズアルデヒド (6.1 mL, 60 mmol) の THF (40 mL) 溶液をカニュレーションにより加えた。2 時間攪拌後、反応溶液に酢酸、飽和塩化アンモニウム水溶液を順次加え、ジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) に付し、(1 S, 2 R, 5 R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 7-メチレンビスクロ [3.3.1] ノナン-3-オン (8.3 g, 81%) を白色固体として得た。これをジエチルエーテルから再結晶を行うことで無色針状結晶を得た。

[0176] mp 122°C ; $[\alpha]_D^{21} = -17.9$ ($c = 0.32$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 4.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.64 (dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.48-2.18 (m, 6H), 2.01 (br d, $J = 14.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 211.0, 141.6, 128.8, 127.6, 114.8, 74.6, 62.7, 45.7, 42.2, 41.3, 32.4, 31.9, 28.4; IR (ニート, cm^{-1}): 3390, 1711; MS (EI): m/z 256 (M^+), 95 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+) 256.1463, 実測値 256.1450。

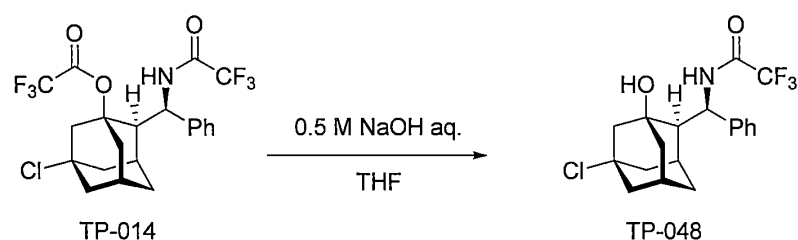
[0177] (1 S, 2 R, 5 R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 7-メチレンビスクロ [3.3.1] ノナン-3-オン (2.00 g, 7.5 mmol)、DPPA (2.3 mL, 11 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.0 g, 11 mmol) の THF (38 mL) 溶液に DIAD (2.2 mL, 11 mmol) を氷冷下加えた。同温度で 1 時間攪拌後、減

圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン (38 mL) を加え、氷冷下 TiCl_4 (0.8 mL, 7.5 mmol) を加えた。室温にて4時間攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を氷冷下加えた。セライト (登録商標) で濾過を行い、濾液をジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣にテトラヒドロピラン (THP、40 mL) を加えた。これに LiAlH_4 (430 mg, 11 mmol) を氷冷下加えた。同温度で30分攪拌後、反応溶液にアンモニア水を加えた。セライト (登録商標) で濾過を行い、減圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン (40 mL) を加えた後、トリエチルアミン (6.3 mL, 45 mmol)、TFAA (3.2 mL, 23 mmol) を氷冷下加えた。室温にて終夜攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 15 : 1) に付し、粗生成物を白色固体として得た。これをジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、TP-O14 (1.27 g, 35%) を白色固体として得た。

[0178] mp 89 °C; $[\alpha]_D^{21} = +89.1$ ($c = 0.31$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.63 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 1.96 (br d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.47 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2 (q, $J = 37.4$ Hz), 154.9 (q, $J = 42.3$ Hz), 139.1, 129.2, 128.7, 127.1, 115.8 (q, $J = 288.1$ Hz), 113.3 (q, $J = 287.3$ Hz), 86.6, 65.1, 53.4, 50.2, 48.0, 46.9, 46.1, 35.6, 34.6, 31.7, 28.5; IR (ニート, cm^{-1}): 3296, 2945, 1775, 1698; MS (EI): m/z 483 (M^+), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{NO}_3$ (M^+) 483.1036, 実測値 483.1046; 元素分析: 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{NO}_3$: C, 52.13; H, 4.17; N, 2.89. 実測値 C, 52.27; H, 4.18; N, 2.88.

[0179] [実施例 17]

[0180] [化33]

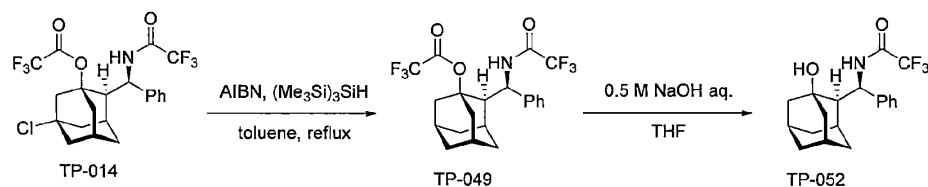


TP-014 (84.7 mg, 0.175 mmol) の THF (2 mL) 溶液に 0.5 M NaOH 水溶液 (1 mL) を氷冷下加えた。同温度で 15 分間攪拌後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1) に付し、TP-048 (65.5 mg, 96%) を白色個体として得た。

[0181] $[\alpha]_D^{26} = +109.2$ ($c = 0.772$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41–7.32 (m, 5H), 6.98 (br, 1H), 5.34 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.36–2.29 (m, 3H), 2.19–2.00 (m, 7H), 1.77 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.41–1.33 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2 (q, $J = 37.1$), 140.5, 129.4, 128.6, 127.4, 115.8 (q, $J = 288.1$ Hz), 72.3, 66.1, 56.7, 54.2, 52.4, 47.7, 46.3, 38.6, 34.4, 31.8, 28.8; IR (ニート, cm^{-1}): 3553, 3297, 2940, 1698, 1552, 1208, 1183, 1165; MS (EI): m/z 387 (M^+), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (M^+) 387.1213, 実測値 387.1196。

[0182] [実施例 18]

[0183] [化34]



TP-014 (30.0 mg, 0.062 mmol) のトルエン (2 mL

) 溶液にトリス (トリメチルシリル) シラン (29 μ L, 0.095 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN、2.0 mg, 0.012 mmol) を室温にて加えた。終夜加熱還流後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 15 : 1) に付し、TP-049 (23.0 mg, 83%) を白色個体として得た。

[0184] $[\alpha]_D^{29} = +106.4$ ($c = 0.385$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.27 (m, 5H), 6.31 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 10.9$, 10.1 Hz, 1H), 3.20 (br d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.60 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.45 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.28-2.27 (m, 3H), 2.04-1.80 (m, 6H), 1.72 (br s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.0 (q, $J = 37.1$ Hz), 155.1 (q, $J = 41.8$ Hz), 139.8, 129.0, 128.4, 127.2, 115.8 (q, $J = 288.1$ Hz), 113.5 (q, $J = 287.3$ Hz), 87.5, 53.6, 49.4, 41.3, 37.2, 36.1, 33.0, 30.6, 30.4, 30.2; IR (ニート, cm^{-1}): 3335, 2927, 1775, 1700, 1556, 1218, 1169; MS (EI): m/z 449 (M^+), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3$ (M^+) 449.1426, 実測値 449.1447。

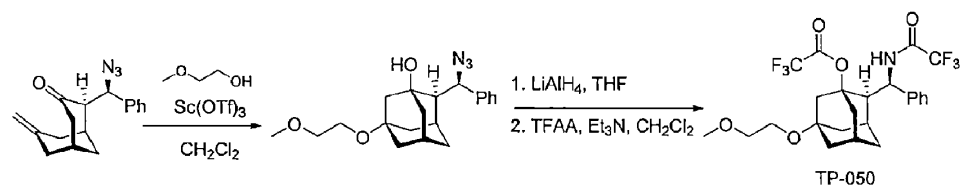
[0185] TP-049 (61.5 mg, 0.137 mmol) の THF (1.4 mL) 溶液に NaOH 水溶液 (0.5 M、0.5 mL) を氷冷下加えた。同温度で 5 分間攪拌後、反応溶液に 2 M 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) に付し、TP-052 (49.4 mg, quant.) を白色個体として得た。

[0186] TP-052: $[\alpha]_D^{14} = +130.7$ ($c = 0.243$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.31 (m, 5H), 6.77 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 9.7$, 8.9 Hz, 1H), 2.32 (br d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.31-2.07 (m, 4H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 5H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.29 (br, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.1 (q, 37.1 Hz), 140.7, 129.4, 128.5, 127.5, 115.9 (q, 288 Hz), 77.2, 54.3, 53.0, 50.5, 48.5, 41.4, 39.6, 39.4,

33.2, 30.6, 29.6; IR (ニート, cm^{-1}): 3566, 3291, 2919, 1698, 1183; MS (EI): m/z 353 (M^+), 151 (100%); HRMS (EI): 計算値 $C_{19}H_{22}F_3NO_2$ (M^+) 353.1603, 実測値353.1604。

[0187] [実施例 19]

[0188] [化35]



(1S, 2R, 5R) - 2 - (R - アジド (フェニル) メチル) - 7 - メチレンビスクロ [3. 3. 1.] ノナン - 3 - オン (57.4 mg, 0.204 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、氷冷下 2 - メトキシエタノール (78 μL , 1.0 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (5.0 mg, 0.01 mmol) を順次加えた。室温にて 2 日間攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を氷冷下に加えジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 1) に付し、(1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 2 - ((R) - アジド (フェニル) メチル) - 5 - (2 - メトキシエトキシ) アダマンタン - 1 - オール (41.2 mg, 56%) を無色油状物として得た。

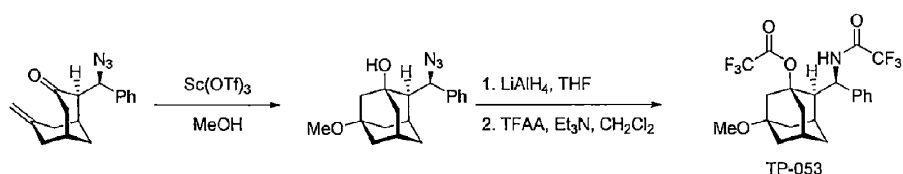
[0189] 得られたアジド化合物 (39.6 mg, 0.111 mmol) の THF (1 mL) 溶液に LiAlH_4 (8.0 mg, 0.21 mmol) を氷冷下加えた。室温までゆっくりと昇温し 1 時間攪拌後、反応溶液を氷冷し LiAlH_4 (8.0 mg, 0.21 mmol) を加えた。室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下反応溶液にアンモニア水を加えた。セライト (商標登録) で濾過を行い、濾液を Na_2SO_4 で乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン (1 mL) を加え、トリエチルアミン (77 μL , 0.56 mmol)、無水

トリフルオロ酢酸 (TFAA、47 μ L, 0.33 mmol) を氷冷下加えた。室温にて5時間攪拌後、飽和NaHCO₃水溶液を氷冷下加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 4 ~ 1 : 2) に付し、TP-050 (31.6 mg, 54%) を無色油状物として得た。

[0190] $[\alpha]_D^{25} = +72.1$ ($c = 0.965$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.23 (m, 5H), 6.33 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 10.9, 9.9$ Hz, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (br d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.65 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 7H), 1.38 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.1 (q, $J = 37.4$ Hz), 154.9 (q, $J = 42.1$ Hz), 139.4, 129.1, 128.5, 127.2, 115.8 (q, $J = 288.1$ Hz), 113.4 (q, $J = 287.3$ Hz), 87.6, 73.7, 72.3, 60.2, 59.1, 53.5, 48.5, 45.0, 41.1, 39.9, 36.3, 30.5, 29.2; IR (ニート, cm⁻¹): 3303, 2936, 1775, 1698, 1554, 1221, 1172; MS (EI): m/z 523 (M⁺), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 C₂₄H₂₇F₆NO₅ (M⁺) 523.1793, 実測値523.1797。

[0191] [実施例20]

[0192] [化36]



(1S, 2R, 5R) - 2 - (R-アジド (フェニル) メチル) - 7 - メチレンビスクロ [3.3.1.] ノナン - 3 - オン (238 mg, 0.848 mmol) のメタノール (8.5 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (20 mg, 0.04 mmol) を氷冷下加えた。室温にて18時間攪拌後、飽和NaHCO₃水溶液を氷冷下加え酢酸エチルにて抽

出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 4 ~ 1 : 2）に付し、（1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S） - 2 - （（R） - アジド（フェニル）メチル） - 5 - メトキシアダマンタン - 1 - オール（225 mg, 85%）を無色油状物として得た。

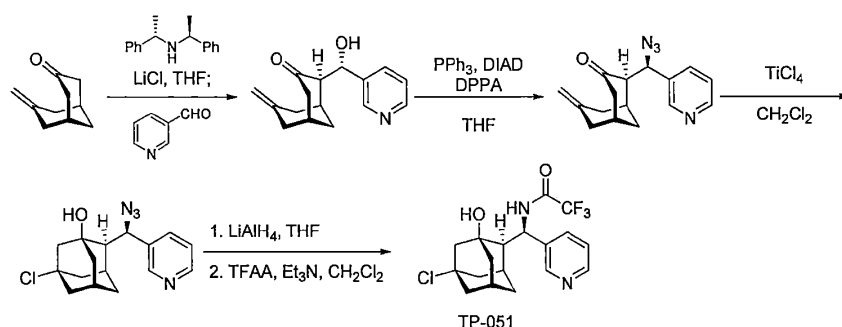
[0193] 得られたアジド化合物（225 mg, 0.716 mmol）のTHF（4 mL）溶液に $LiAlH_4$ （41 mg, 1.1 mmol）を氷冷下加えた。同温で1時間攪拌後、反応溶液にアンモニア水を加えた。セライト（商標登録）で濾過を行い、減圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン（4 mL）を加え、トリエチルアミン（497 μ L, 3.86 mmol）、無水トリフルオロ酢酸（TFAA, 299 μ L, 2.15 mmol）を氷冷下加えた。室温にて40時間攪拌後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を氷冷下加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を $MgSO_4$ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 1 : 2）に付し、TP-053（262 mg, 75%）を白色個体として得た。

[0194] $[\alpha]_D^{14} = +97.2$ ($c = 0.179$, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (m, 5H), 6.35 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 10.6, 9.9$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.61 (br d $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 3H), 1.97-1.73 (m, 7H), 1.39 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.0 (q, $J = 37.4$ Hz), 155.0 (q, $J = 41.8$ Hz), 139.4, 129.1, 128.6, 127.1, 115.8 (q, 288.1 Hz), 113.4 (q, 287.0 Hz), 87.7, 75.5, 53.5, 48.7, 48.6, 44.5, 40.8, 39.5, 36.3, 33.3, 30.4, 29.3; IR (ニート, cm^{-1}): 3299, 2941, 1776, 1697, 1221, 1172; MS (EI): m/z 479 (M^+), 202 (100%); HRMS (EI): 計算値 $C_{22}H_{23}F_6NO_4$ (M^+) 479.1531, 実測値479.1486。

[0195] [実施例 21]

[0196]

[化37]



ビス（（S）－１－フェニルエチル）アミン（２．５ｍＬ，１１ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（８５０ｍｇ，２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液にｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液（１．５６Ｍ，７．１ｍＬ，１１ｍｍｏｌ）を氷冷下滴下した。同温度で３０分攪拌後、反応溶液を－７８℃まで冷却した。反応混合物に、７－メチレンビスクロ〔３．３．１〕ノナン－３－オン（１．５２ｇ，１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液をカニュレーションにより加えた。３０分攪拌後、ニコチンアルデヒド（１．１ｍＬ，１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液をカニュレーションにより加えた。４０分攪拌後、反応溶液に酢酸、飽和塩化アンモニウム水溶液を順次加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 K_2CO_3 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－アセトン＝３：２～１：２）に付し、（１Ｓ，２Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｓ）－ヒドロキシ（ピリジン－３－イル）メチル）－７－メチレンビスクロ〔３．３．１〕ノナン－３－オン（２．７ｇ，８１％）を白色固体として得た。これを酢酸エチルから再結晶を行うことで無色結晶（９９％ｅｅ）を得た。

[0197] 得られたアルコール（２５８ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、ジフェニルリン酸アジド（ＤＰＰＡ、２３７μＬ，１．１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２３９ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート（ＤＩＡＤ、２１４μＬ，１．１ｍｍｏｌ）を氷

冷下加えた。室温までゆっくりと昇温し5時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=4:1~2:1）に付し、(1S, 2R, 5R)-2-((R)-アジド(ピリジン-3-イル)メチル)-7-メチレンビスクロ[3.3.1]ノナン-3-オン(187mg, 66%)を無色油状物として得た。

[0198] 得られたアジド化合物(187mg, 0.66mmol)のジクロロメタン(7mL)溶液に氷冷下TiCl₄(300μL, 0.27mmol)を加えた。室温にて3時間攪拌後、飽和NaHCO₃水溶液を氷冷下加えジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた個体を冷ジエチルエーテルで洗浄し(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-((R)-アジド(ピリジン-3-イル)メチル)-5-クロロアダマンタン-1-オール(98.5mg, 92%)を得た。

[0199] 得られた化合物(75.4mg, 0.257mmol)のTHF(2mL)溶液に、LiAlH₄(23mg, 0.61mmol)を氷冷下加えた。同温度で1時間攪拌後、反応溶液にアンモニア水を氷冷下加えた。セライト(商標登録)で濾過を行い、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃-メタノール=1:0~4:1)に付し、粗アミンを得た。

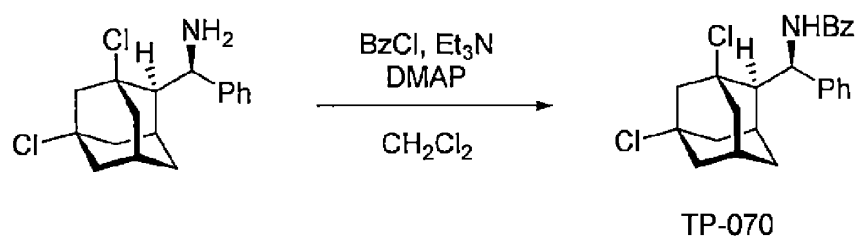
[0200] 得られた粗アミンにジクロロメタン(2mL)を加えた後、トリエチルアミン(178μL, 1.28mmol)、無水トリフルオロ酢酸(TFAA、107μL, 0.76mmol)を氷冷下加えた。室温まで昇温し4時間攪拌後、飽和NaHCO₃水溶液を氷冷下加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層をNa₂SO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=2:1~1:4）に付し、TP-051(48.8mg, 49%)を白色個体として得た。

[0201] $[\alpha]_D^{20} = +53.9$ (c = 0.379, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 7.

8 Hz, 1H), 7.41 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 9.8, 9.3$ Hz, 1H), 2.40–2.38 (m, 2H), 2.29 (br s, 1H), 2.22–1.99 (m, 7H), 1.75 (br, 1H), 1.68 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.48 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.42 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.4 (q, $J = 37.1$ Hz), 148.2, 147.7, 138.3, 136.5, 124.0, 115.8 (q, $J = 287.8$ Hz), 71.9, 66.1, 57.3, 52.6, 51.7, 47.6, 46.3, 38.3, 34.3, 31.6, 28.6; IR (ニート, cm^{-1}): 3292, 2938, 1700, 1558, 1212, 1184, 1161, 759; MS (EI): m/z 388 (M^+), 203 (100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 388.1165, 実測値 388.1177。

[0202] [実施例 2 2]

[0203] [化38]



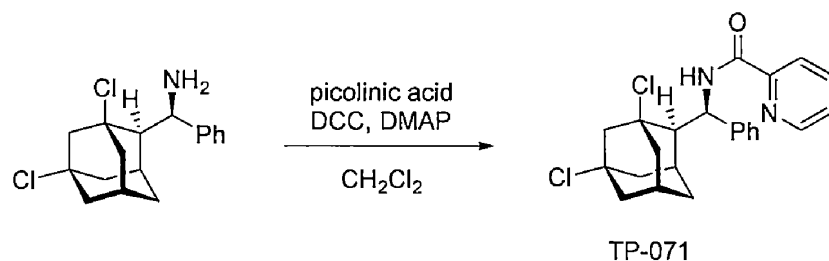
(R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 R) - 1, 5 - ジクロロアダマントン - 2 - ニル) (フェニル) メタンアミン (25.0 mg, 0.0806 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (17 μL , 0.13 mmol), DMAP (1 mg), 塩化ベンゾイル (11 μL , 0.097 mmol) を氷冷下加えた。20分攪拌後、反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を氷冷下加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) に付し、TP-070 (28.0 mg, 84%) を黄色固体として得た。

[0204] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.49–7.25 (m, 8H), 6.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 9.5, 9.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.51 (m, 2

H), 2.32 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.99 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.39 (br d, J = 13.5 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.1, 143.9, 134.4, 131.7, 128.8, 128.6, 127.5, 127.3, 126.8, 69.0, 66.0, 59.2, 53.44, 53.39, 47.8, 46.0, 40.9, 35.8, 32.9, 28.8; IR (ニート, cm^{-1}): 3583, 3290, 2940, 2092, 1631, 1536; MS (EI): m/z 413 (M^+), 210 (100%), HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}$ (M^+) 413.1313, 実測値 413.1314。

[0205] [実施例 23]

[0206] [化39]



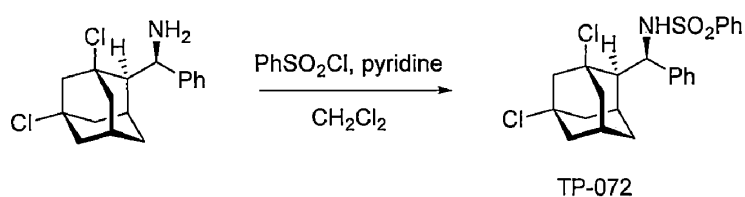
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマントン-2-ニル) (フェニル) メタンアミン (29.6 mg, 0.0955 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、ピコリン酸 (18 mg, 0.14 mmol)、DCC (30 mg, 0.14 mmol)、DMAP (1 mg, 10 mol%) を氷冷下加えた。氷冷下で1時間攪拌後、反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、TP-071 (29.8 mg, 75%) を黄色油状物として得た。

[0207] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.39(m, 3H), 7.33(dd, J = 7.7, 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 7.7 Hz, 1

H), 2.66(br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.57–2.48 (m, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.01 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.91 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.81 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.8, 149.6, 148.1, 143.7, 137.4, 128.7, 127.24, 127.20, 126.3, 122.5, 69.0, 66.1, 59.3, 53.7, 52.8, 47.9, 46.1, 40.9, 35.1, 32.9, 29.1; IR (ニート, cm^{-1}): 3583, 3369, 2939, 2092, 1673, 1513; MS (EI): m/z 414 (M^+), 211(100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 414.1266, 実測値 414.1279。

[0208] [実施例 24]

[0209] [化40]



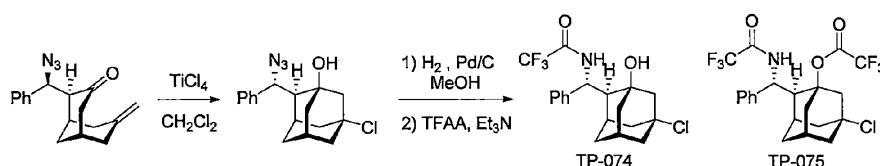
(R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1,5-ジクロロアダマンタン-2-ニル)(フェニル)メタンアミン(18.8 mg, 0.0604 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、ピリジン(10 μL , 0.12 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド(12 μL , 0.091 mmol)を氷冷下加えた。2.5時間攪拌後、反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=8:1)に付し、TP-072(11.1 mg, 41%)を黄色油状物として得た。

[0210] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.36(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.02–6.98(m, 3H), 6.84–6.82(dd, $J = 1.4, 1.9$ Hz, 2H), 4.76–4.71(m, 1H), 2.70(s, 1H), 2.55(d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.43(s, 2H), 2.37(s, 2H), 2.28(d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.19(d, J

= 12.6 Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.86(d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.48(d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.25(s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.3, 140.1, 132.2, 128.7, 128.3, 127.1, 127.0, 126.4, 69.4, 65.9, 59.3, 58.4, 55.0, 47.9, 46.0, 40.6, 34.8, 33.0, 28.6; IR (ニート, cm^{-1}): 3583, 3276, 2938, 1589, 1454; MS (EI): m/z 246 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2$), 246(100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2$) 246.0589, 実測値 246.0591。

[0211] [実施例 25]

[0212] [化41]



(1R, 2S, 5S) - 2 - ((S) - アジド (フェニル) メチル) - 7 - メチレンビスクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - オン (418 mg, 1.48 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に四塩化チタン (0.10 mL, 0.89 mmol) を -30℃下で加えた。同温度下で1時間攪拌後、反応液をジエチルエーテルで希釈した。水を加え反応を停止後、ジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1) に付し、(1R, 2S, 3R, 5R, 7R) - 2 - ((R) - アジド (フェニル) メチル) - 5 - クロロアダマンタン - 1 - オール (446 mg, 95%) を無色油状物として得た。

[0213] 得られたアルコール (72.1 mg, 0.227 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (7 mg) を加えた。水素雰囲気下室温にて終夜攪拌後、反応溶液をセライト (商標登録) で濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン (1 mL) を加え、氷冷下トリエチルアミン (157 μL , 1.14 mmol), TFAA (96 μL , 0.68 mmol) を順次加えた。氷冷下10分攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加

え、ジクロロメタンにて抽出を行い、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1）に付し、TP-074（20.1 mg, 18%）、及びTP-075（12.7 mg, 12%）をそれぞれ無色固体として得た。

[0214] また、同様の手法を用いて（1S, 2R, 5R）-2-（（R）-アジド（フェニル）メチル）-7-メチレンビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オンからTP-073を合成した。

・ TP-074

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 4.90-4.86 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.6 (q, $J = 36.1$ Hz), 140.5, 128.8, 127.9, 127.0, 115.8 (q, 287.5 Hz), 74.1, 65.7, 57.4, 56.3, 51.3, 47.1, 46.3, 38.7, 33.3, 32.0, 28.7; IR (ニート, cm^{-1}): 3584, 3256, 2938, 1711, 1543; MS (EI): m/z 387 (M^+), 202(100%)。

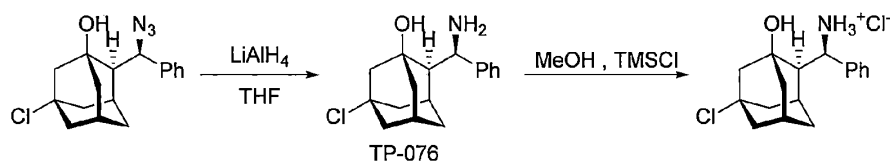
・ TP-075

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.63 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 10.6$ Hz, 10.1 Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 1.96 (br d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.47 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2 (q, 37.4 Hz), 154.9 (q, 42.3 Hz), 139.1, 129.2, 128.7, 127.1, 115.8 (q, 288.1 Hz), 113.3 (q, 287.3 Hz), 86.6, 65.1, 53.4, 50.2, 48.0, 46.9, 46.1, 35.6, 34.6, 31.7, 28.5; IR (ニート, cm^{-1}): 3296, 2945, 1775, 1698, 1172; MS (EI): m/z 483 (M^+), 202(100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{NO}_3$ (M^+), 483.1036, 実測値 483.1046。

[0215] [実施例 26]

[0216]

[化42]



(1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 2 - ((R) - アジド (フェニル) メチル) - 5 - クロロアダマンタン (156 mg, 0.49 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (26 mg, 0.74 mmol) を氷冷下加えた。同温度で 1 時間攪拌後、28% アンモニア水を加え反応を停止後、反応溶液をセライト (商標登録) で濾過を行い、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール = 10 : 1) に付し、TP-076 (75 mg, 52%) を無色油状物として得た。

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.35(m, 5H), 4.13(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.66(brs, 1H), 2.30(brs, 1H), 2.21-1.98(m, 8H), 1.80(brd, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.60-1.46(m, 3H), 1.44(brd, $J=13.5\text{Hz}$, 2H); IR (ニート, cm^{-1}): 3581, 3300, 3359, 2935, 2861, 1600, 1492, 1453; MS (EI): m/z 291 (M^+), 106 (100%); HRMS (ESI): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NOCl}$ (M^+H), 292.1459, 実測値 292.1463。

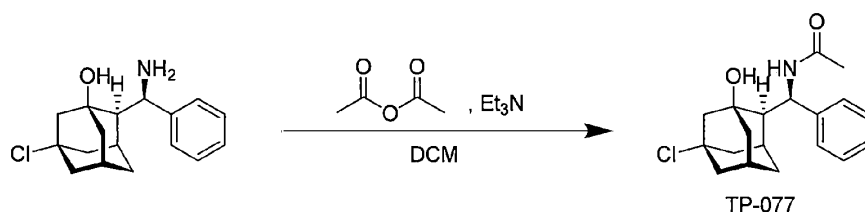
[0218] TP-076 (62 mg, 0.21 mmol) のメタノール (2.6 mL) 溶液に、クロロトリメチルシラン (32.6 μL , 0.74 mmol) を室温で加えた。同温度で 1 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (27 mg, 39%) を白色固体として得た。

[0219] $[\alpha]_D^{24} = +18.4$ ($c = 0.50$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.80(brs, 2H), 7.65(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.27(m, 3H), 4.67(d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 3.14 (brs, 1H), 3.00-2.70(m, 3H), 2.23-1.88(m, 8H), 1.48-1.35(m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3COCD_3): 140.4, 129.7, 129.1, 128.9, 72.2, 68.2

, 66.1, 58.2, 52.2, 48.4, 47.3, 38.7, 34.5, 32.8, 29.8; IR (ニート, cm^{-1}): 3583, 3294, 2933, 2864; HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$ ($\text{M}^+-\text{NH}_4\text{Cl}$), 274.1124, 実測値 274.1153。

[0220] [実施例 27]

[0221] [化43]



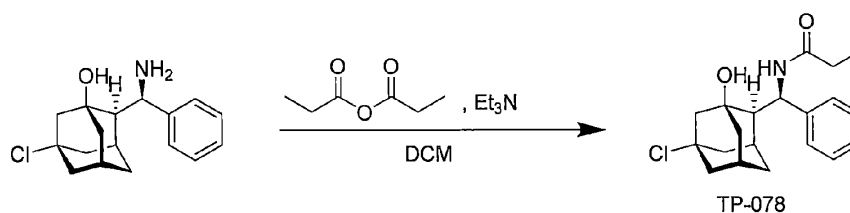
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル) メタンアミン (70.0 mg, 0.240 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、酢酸無水物 (34.0 μL , 0.360 mmol), トリエチルアミン (100 μL , 0.720 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、TP-077 (69.7 mg, 87%) を無色の固体として得た。

[0222] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.28(m, 5H), 5.86(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.41(t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 2.34(d, $J=20.3\text{Hz}$, 2H), 2.15(t, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 2.06-2.03(m, 6H), 1.95(s, 3H), 1.68(s, 2H), 1.50(d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 1.38(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 142.2, 129.2, 127.9, 127.2, 71.9, 66.8, 56.3, 53.0, 52.6, 47.9, 46.5, 38.7, 33.8, 32.0, 29.2, 23.4; IR (ニート, cm^{-1}): 3567, 3278, 2935, 2863, 1645, 1541; MS (EI): m/z 333 (M^+), 148 (100%), HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ (M^+) 333.1496, 実測値 333.1496。

[0223] [実施例 28]

[0224]

[化44]

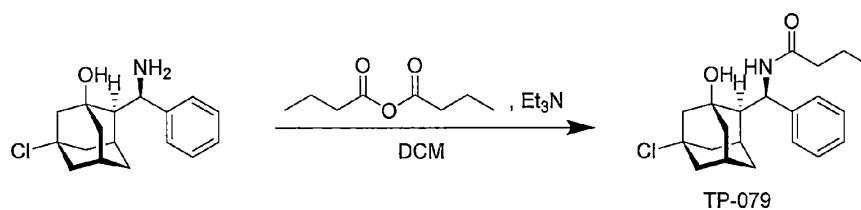


(R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル)(フェニル)メタンアミン(70.0mg, 0.240mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に、プロピオン酸無水物(46.4 μ L, 0.360mmol), トリエチルアミン(100 μ L, 0.720mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)に付し、TP-078(76.9mg, 92%)を無色の固体として得た。

[0225] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.28(m, 5H), 6.21(d, J=9.2Hz, 1H), 5.43(t, J=9.4Hz, 1H), 2.33(d, J=21.7Hz, 2H), 2.20-2.09(m, 4H), 2.06-2.04(m, 7H), 1.91(d, J=13.5Hz, 1H), 1.50(d, J=13.0Hz, 1H), 1.37(d, J=14.0Hz, 1H), 1.09(t, J=7.5Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.0, 142.2, 129.2, 127.8, 127.1, 71.9, 66.8, 56.4, 53.1, 52.4, 48.0, 46.5, 38.7, 33.8, 32.0, 29.8, 29.3, 9.6; IR (ニート, cm⁻¹): 3550, 3285, 2937, 2864, 1639, 1543; MS (EI): m/z 347 (M⁺), 162 (100%), HRMS (EI): 計算値 C₂₀H₂₆ClNO₂ (M⁺) 347.1652, 実測値 347.1644。

[0226] [実施例29]

[0227] [化45]

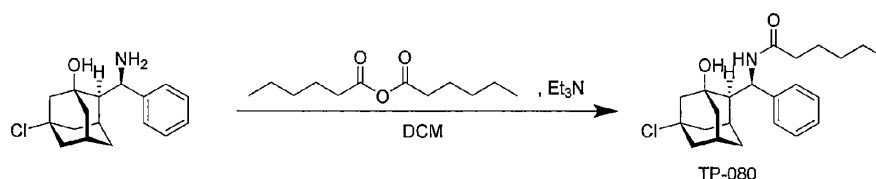


(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル)メタンアミン (100 mg, 0.342 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、酪酸無水物 (85.4 μ L, 0.516 mmol), トリエチルアミン (144 μ L, 1.03 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、TP-079 (118 mg, 95%) を無色の固体として得た。

[0228] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.27(m, 5H), 5.91(s, 1H), 5.43(t, J=9.7Hz, 1H), 2.34(d, J=19.8Hz, 2H), 2.18(d, J=30.0Hz, 1H), 2.12(t, J=6.3Hz, 3H), 2.09-2.03(m, 8H), 1.93(d, J=13.5Hz, 2H), 1.60(q, J=16.6Hz, 2H), 1.50(d, J=12.6Hz, 1H), 1.38(d, J=13.5Hz, 1H), 1.26(t, J=7.2Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 142.4, 129.0, 127.7, 127.1, 71.9, 66.8, 56.4, 52.9, 52.4, 47.9, 46.5, 38.68, 38.66, 33.8, 31.9, 29.1, 19.0, 13.6; IR (ニート, cm⁻¹): 3554, 3289, 3063, 3031, 2936, 2866, 2246, 1637, 1541; MS (EI): m/z 361 (M⁺), 106 (100%), HRMS (EI): 計算値 C₂₁H₂₈ClNO₂ (M⁺) 361.1809, 実測値 361.1811。

[0229] [実施例30]

[0230] [化46]



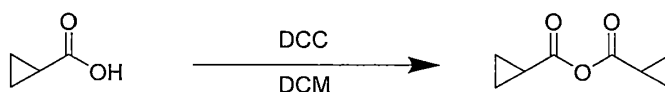
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル)メタンアミン (60.0 mg, 0.206 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、ヘキサン酸無水物 (71.2 μ L, 0.308 mmol), トリエチルアミン (86.0 μ L, 0.617 mmol)

l)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル＝2：1）に付し、TP-080(73.5mg, 92%)を無色の固体として得た。

[0231] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.29(m, 5H), 5.67(d, J=9.7Hz, 1H), 5.43(t, J=9.7Hz, 1H), 2.33(d, J=15.5Hz, 2H), 2.18(s, 1H), 2.14(t, J=7.5Hz, 3H), 2.05–2.03(m, 6H), 1.93(d, J=13.5Hz, 1H), 1.78(s, 1H), 1.60(d, J=8.5Hz, 1H), 1.50(d, J=12.6Hz, 1H), 1.38(d, J=11.6Hz, 1H), 1.28–1.20(m, 5H), 0.84(t, J=7.0Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 143.2, 129.2, 127.8, 127.1, 71.9, 66.8, 56.4, 53.0, 52.4, 48.0, 46.5, 38.7, 36.8, 33.8, 32.0, 31.2, 29.2, 25.2, 22.2, 13.8; IR (ニート, cm⁻¹): 3578, 3286, 2932, 2862, 1637, 1542; MS (EI): m/z 389 (M⁺), 106 (100%), HRMS (EI): 計算値 C₂₃H₃₂ClNO₂ (M⁺) 389.2122, 実測値 389.2107。

[0232] [実施例31]

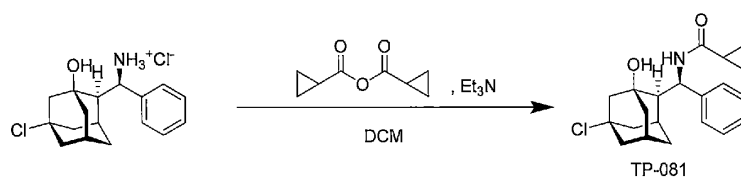
[0233] [化47]



シクロプロパンカルボン酸(80mg, 0.929mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に、室温でDCC(105μL, 0.465mmol)を加えた。室温で24時間攪拌後、冷ヘキサンで希釈して綿栓濾過を行った。得られた濾液から減圧下で溶媒を留去し、シクロプロパンカルボン酸無水物の粗生成物(141mg)を得た。これを精製することなく以下に示した反応に用いた。

[0234]

[化48]

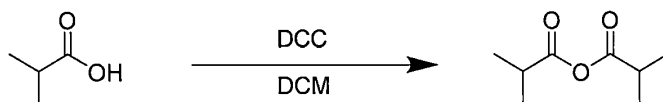


(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (60.3 mg, 0.184 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温でシクロプロパンカルボン酸無水物の粗生成物 (141 mg), トリエチルアミン (86.8 μ L, 0.918 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、TP-081 (55.7 mg, 84%) を無色な固体として得た。

[0235] $[\alpha]_D^{24} = +51.1$ ($c = 0.109$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.29(m, 5H), 5.89(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.46(t, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.34(d, $J=24.6$ Hz, 2H), 2.15(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.10(s, 2H), 2.07-2.03(m, 6H), 1.93(d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.50(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.39(d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.34-1.24(m, 1H), 0.98-0.90(m, 2H), 0.76-0.69(m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 182.1, 142.1, 129.3, 127.9, 127.0, 88.4, 71.8, 56.4, 53.5, 52.6, 48.2, 46.6, 38.8, 33.6, 32.1, 29.5, 15.1, 7.6, 7.2; IR (ニート, cm⁻¹): 3554, 3299, 2937, 2864, 2361, 1637, 1542; MS (EI): m/z 359 (M⁺), 174 (100%), HRMS (EI): 計算値 C₂₁H₂₆ClNO₂ (M⁺) 359.1652, 実測値 359.1655。

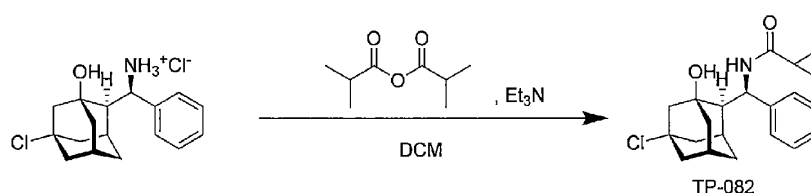
[0236] [実施例32]

[0237] [化49]



イソ酪酸 (80 mg, 0.908 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温で DCC (102 μ L, 0.454 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌後、冷ヘキサンで希釈して綿栓濾過を行った。得られた濾液から減圧下で溶媒を留去し、イソ酪酸無水物の粗生成物 (121 mg) を得た。これを精製することなく以下に示した反応に用いた。

[0238] [化50]



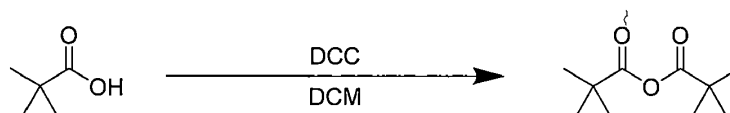
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (55.1 mg, 0.168 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温でイソ酪酸無水物の粗生成物 (121 mg), トリエチルアミン (88.1 μ L, 0.839 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を $MgSO_4$ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、TP-082 (57.0 mg, 94%) を無色な固体として得た。

[0239] $[\alpha]_D^{25} = +83.1$ ($c = 0.234$, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.27(m, 3H), 7.25-7.20(m, 2H), 6.07(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.35(t, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.28-2.23(m, 3H), 2.11(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.07(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.03(s, 1H), 1.99(d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.95(s, 3H), 1.81(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.42(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.30(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.06(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.98(d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 176.2, 142.2, 129.1, 127.7, 127.0, 71.8, 66.9, 56.4, 53.1, 52.2, 48.1, 46.5, 38.6, 35.6, 33.7, 31.9, 29.2, 19.5, 19.2; IR (ニート, cm^{-1}): 3566, 3300, 2934, 2864, 1643, 1540; MS (EI): m/z 361 (M^+), 106 (100%), HRMS (EI): 計算値 $C_{21}H_{28}Cl$

NO_2 (M+) 361.1809, 実測値 361.1818。

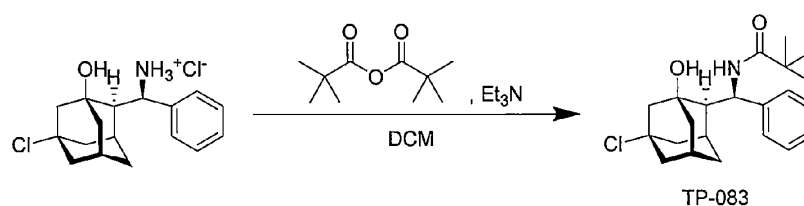
[0240] [実施例 3 3]

[0241] [化51]



ピバリン酸 (100 mg, 0.980 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温で DCC (101 mg, 0.490 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌後、冷ヘキサンで希釈して綿栓濾過を行った。得られた濾液から減圧下で溶媒を留去し、ピバリン酸無水物の粗生成物 (156 mg) を得た。これを精製することなく以下に示した反応に用いた。

[0242] [化52]



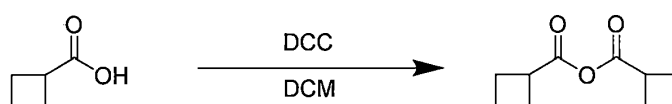
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5 - クロロ - 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (45.0 mg, 0.137 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温でピバリン酸無水物の粗生成物 (156 mg), トリエチルアミン (38.9 μL , 0.279 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、TP-083 (46.7 mg, 91%) を白色固体として得た。

[0243] $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +89.2$ ($c = 0.149$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.29(m, 5H), 6.01(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.44(t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 2.39(s, 1H), 2.30(s, 2H), 2.15(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 2.11-2.00(m, 7H), 1.85(d, $J=13.5\text{Hz}$,

¹H), 1.51(d, J=12.6Hz, 1H), 1.39(d, J=13.0Hz, 1H), 1.16(s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.7, 142.1, 129.2, 127.8, 126.8, 71.7, 66.9, 56.4, 53.4, 52.2, 48.3, 46.6, 38.7, 38.6, 33.5, 32.0, 29.5, 27.4; IR (ニート, cm⁻¹): 3346, 2934, 2864, 2362, 1638, 1516; MS (EI): m/z 375 (M⁺), 190(100%); HRMS (EI): 計算値 C₂₂H₃₀ClNO₂ (M⁺) 375.1965, 実測値 375.1969。

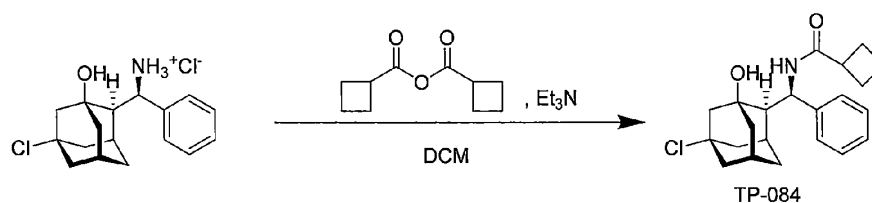
[0244] [実施例 3 4]

[0245] [化53]



シクロブタンカルボン酸 (100 mg, 0.999 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温で DCC (112 μL, 0.499 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌後、冷ヘキサンで希釈して綿栓濾過を行った。得られた濾液から減圧下で溶媒を留去し、シクロブタンカルボン酸無水物の粗生成物 (120 mg) を得た。これを精製することなく以下に示した反応に用いた。

[0246] [化54]



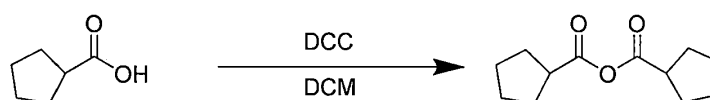
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (43.2 mg, 0.132 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温でシクロブタンカルボン酸無水物の粗生成物 (120 mg), トリエチルアミン (61.9 μL, 0.658 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪

拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1）に付し、TP-084（43.8 mg, 89%）を無色の固体として得た。

[0247] $[\alpha]_D^{26} = +87.3$ ($c = 0.171$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42–7.21 (m 5H), 5.76(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.43(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.96(quint, 1H), 2.31(brs, 2H), 2.26–1.78(m, 15H), 1.50(d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 1.38(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 142.2, 129.2, 127.8, 127.0, 71.8, 66.9, 56.4, 53.3, 52.2, 48.1, 46.5, 39.9, 38.7, 33.7, 32.0, 29.4, 25.3, 24.9, 18.1; IR (ニート, cm^{-1}): 3567, 3296, 2938, 2863, 1637, 1540; MS (EI): m/z 373 (M^+), 106(100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$ (M^+) 373.1809, 実測値 373.1800.

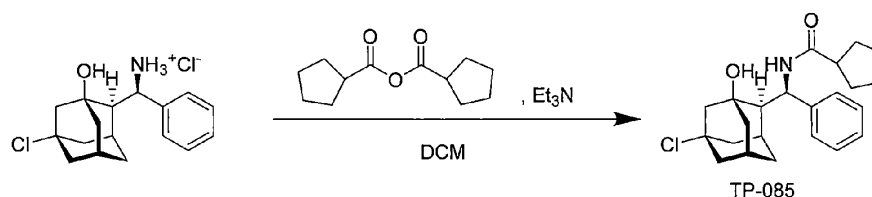
[0248] [実施例 35]

[0249] [化55]



シクロペンタンカルボン酸（100 mg, 0.876 mmol）のジクロロメタン（1 mL）溶液に、室温でDCC（98 μL , 0.438 mmol）を加えた。室温で24時間攪拌後、冷ヘキサンで希釈して綿栓濾過を行った。得られた濾液から減圧下で溶媒を留去し、シクロペンタンカルボン酸無水物の粗生成物（157 mg）を得た。これを精製することなく以下に示した反応に用いた。

[0250] [化56]

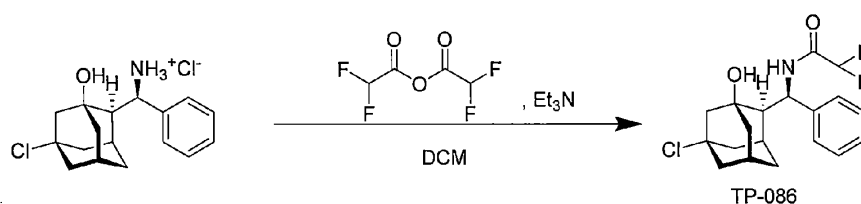


(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (50.0 mg, 0.152 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温でシクロペンタンカルボン酸無水物の粗生成物 (157 mg), トリエチルアミン (61.9 μ L, 0.658 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、TP-085 (54.5 mg, 92%) を無色の固体として得た。

[0251] $[\alpha]_D^{26} = +82.5$ ($c = 0.171$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.19(m, 5H), 5.91(d, J=9.2Hz, 1H), 5.43(t, J=9.2Hz, 1H), 2.49(m, 1H), 2.34(s, 1H), 2.30(s, 1H), 2.19-1.97(m, 9H), 1.95-1.81(m, 2H), 1.78-1.62(m, 5H), 1.62-1.46(m, 3H), 1.38(d, 13.5Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.5, 142.2, 129.2, 127.8, 127.0, 71.8, 66.9, 56.4, 53.3, 52.3, 48.1, 46.6, 46.0, 38.7, 33.7, 32.0, 30.5, 29.9, 29.4, 25.9, 25.7; IR (ニート, cm⁻¹): 3555, 3303, 2940, 2866, 1638, 1536; MS (EI): m/z 387 (M^+), 106(100%); HRMS (EI): 計算値 C₂₃H₃₀ClNO₂ (M^+) 387.1965, 実測値 387.1959。

[0252] [実施例36]

[0253] [化57]



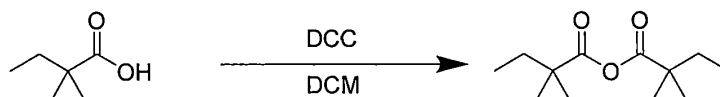
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (30.0 mg, 0.0914 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温でジフルオロ酢酸無水物 (34.1 μ L, 0.274 mmol), ト

リエチルアミン (63.7 μ L, 0.457 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を $MgSO_4$ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) に付し、TP-086 (11.5 mg, 34%) を無色の固体として得た。

[0254] $[\alpha]_D^{29} = +100.2$ ($c = 0.171$, $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.32(m, 5H), 6.64(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.84(t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.38(t, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.32(t, $J=8.9$ Hz, 3H), 2.18(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.09(d, $J=12.1$ Hz, 3H), 2.04(s, 3H), 1.85(d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.51(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.40(d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.10(s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5(t, $J=25.0$ Hz), 141.2, 129.5, 128.5, 127.3, 108.5(t, $J=252.7$ Hz), 72.1, 66.3, 56.6, 53.0, 52.8, 47.8, 46.4, 38.8, 34.2, 31.9, 29.0; IR (ニート, cm^{-1}): 3288, 2931, 2864, 2361, 1678, 1548; MS (EI): m/z 369 (M^+), 184(100%); HRMS (EI): 計算値 $C_{19}H_{22}ClF_2NO_2$ (M^+) 369.1307, 実測値 369.1285。

[0255] [実施例37]

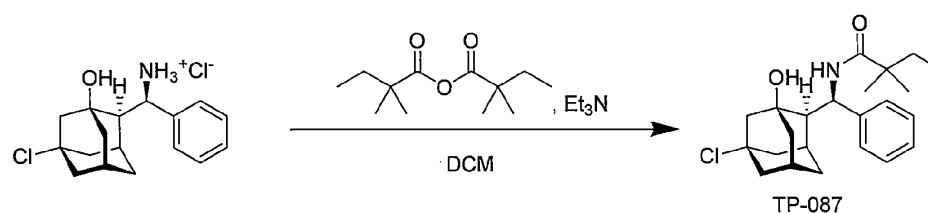
[0256] [化58]



2,2-ジメチル酪酸 (200 mg, 1.72 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、室温で DCC (193 μ L, 0.861 mmol) を加えた。室温で24時間攪拌後、冷ヘキサンで希釈して綿栓濾過を行った。得られた濾液から減圧下で溶媒を留去し、2,2-ジメチル酪酸無水物の粗生成物 (271 mg) を得た。これを精製することなく以下に示した反応に用いた。

[0257]

[化59]



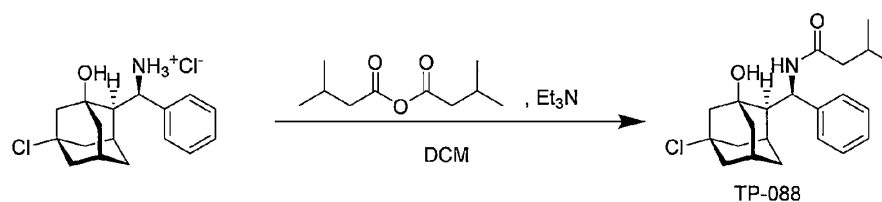
(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル)メタン塩化アンモニウム塩 (83.0 mg, 0.253 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、室温で2, 2-ジメチル酪酸無水物の粗生成物 (271 mg), トリエチルアミン (176 μ L, 1.26 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) に付し、TP-087 (83.7 mg, 85%) を無色の固体として得た。

[0258] $[\alpha]_D^{25} = +100.3$ ($c = 0.227$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.30(m, 5H), 5.92(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.43(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.31(s, 2H), 2.18(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.08-2.03(m, 8H), 1.87(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 1.51-1.48(m, 3H), 1.37(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 1.10(s, 6H), 0.70(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 177.0, 142.5, 129.2, 127.8, 126.9, 71.9, 66.8, 56.4, 53.1, 52.3, 48.2, 46.6, 42.4, 38.7, 33.8, 33.7, 32.0, 29.3, 24.8, 24.7; IR (ニート, cm^{-1}): 3574, 3358, 2937, 2865, 1637, 1515; MS (EI): m/z 389 (M^+), 204(100%); HRMS (EI): 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$ (M^+) 389.2111, 実測値 389.2135。

[0259] [実施例38]

[0260]

[化60]



(R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-ニル) (フェニル) メタン塩化アンモニウム塩 (30.0 mg, 0.0914 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温でイソ吉草酸無水物 (54.8 μ L, 0.274 mmol), トリエチルアミン (63.7 μ L, 0.457 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層をMgSO₄で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、TP-088 (34.5 mg, 97%) を無色の固体として得た。

[0261] $[\alpha]_D^{29} = +89.3$ ($c = 0.191$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.27(m, 5H), 5.83(d, J=9.2Hz, 1H), 5.42(t, J=9.7HZ, 1H), 2.35(d, J=25.6Hz, 2H), 2.19(d, J=9.7Hz, 1H), 2.16-1.99(m, 10H), 1.93(d, J=14.0Hz, 1H), 1.66(s, 1H), 1.50(d, J=12.1Hz, 1H), 1.37(d, J=13.5Hz, 1H), 0.88(d, J=6.3Hz, 3H), 0.83(d, J=6.3Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.7, 142.5, 129.2, 127.9, 127.1, 72.0, 66.8, 56.4, 52.9, 52.4, 48.0, 46.5, 46.3, 38.8, 34.0, 32.1, 29.2, 26.1, 22.4, 22.3; IR (ニート, cm⁻¹): 3556, 3285, 2935, 2867, 1636, 1540; MS (EI): m/z 375 (M⁺), 106(100%); HR MS (EI): 計算値 C₂₂H₃₀ClNO₂ (M⁺) 375.1965, 実測値 375.2003。

[0262] [試験例 1]

Kir6.2チャネルのcDNAが挿入されたプラスミドベクター: pcDNA3.1-Kir6.2は東北大学大学院生命科学研究科、石塚徹博士より入手した。pcDNA3.1-Kir6.2をGenElute HP Plasmid Maxiprep Kit (Sigma-Aldrich社製)を用い付属のマニュアルにしたがい調製した。DMEM培養液 (Gibco) に培養しているNeuro2

A細胞（N2A細胞、医薬基盤研究所）の培養液（組成：DMEM培養液450mlに50mlの牛血清を加え、ペニシリン・ストレプトマイシンを100 Unit）を、上記調整したpcDNA3.1-Kir6.2（1 μ g/ μ l）を加えたOpti-Mem（Gibco）（Lipofectamine R2000を1 μ g/1mlで加える）に交換し、5時間培養することにより、Kir6.2チャネルを過剰発現させたN2A細胞を得た。再びDMEM培養液に交換後、2日間培養した。その後、メマンチン（Sigma-Aldrich社製）、および本発明化合物（各群について、n=4）を培養液（DMEM、Gibco）に対し10nMの濃度となるように添加後、1時間静置した。静置後、Kir6.2チャネル過剰発現N2A細胞を回収し、同細胞にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後、免疫ブロット法により一次抗体に抗リン酸化CaMKII抗体（Fukunaga K et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 22527-22533）を、2次抗体に抗ウサギIgG抗体（SouthernBiotech社製）を用いてCaMKIIの活性化について測定した（前記した抗体の使用以外の条件は通常の免疫ブロット法にしたがった）。その結果を図1に示す。

図1において、試験化合物を添加しなかった場合（対照：c）の結果を100%として、試験化合物を添加した場合のCaMKIIの活性化が示されている。

[0263] [試験例2]

試験例1で得られたKir6.2チャネル過剰発現細胞を用いて、通常のPatch-clamp法により細胞内より細胞外へ排出されるカリウム電流を測定した。結果を図2-1～図2-2に示す。ATP感受性カリウムチャネル（Kir6.2チャネル）は、神経細胞の細胞膜に局在し、チャネルが阻害され閉塞すると神経細胞膜の閾値が上昇し、一過性の活動電位が発生するのと類似した状況を作り、細胞内より細胞外へカリウム電流が排出され、その代わりに細胞外より細胞内へカルシウム電流が流入する。抗Kir6.2チャネル抗体（常法に基づき作成）を用いたKir6.2チャネル過剰発現細胞（上述の方法による）に対する免疫ブロット法（抗Kir6.2チャネル抗体の使用以外の条件は試験例1の条件と同様、n=5）により、N2A細胞でKir6.2チャネルが過剰発現していることを確認した（図2-1、上は免疫ブロット法による染色像、下は同染色像のバンド

シグナル強度を量的に表現したもの)。ハウスキーピング遺伝子産物である β チューブリンに変動はみられなかった(抗 β チューブリン抗体はSigma-Aldrichから入手し、他の条件はKir6.2の検出に同じ)。図2-2は、TP-014を電気生理学実験用緩衝液中の濃度で10nMになるように添加した電気生理学実験用緩衝液中でKir6.2チャネル過剰発現細胞に静置すると、神経細胞の膜電位をプラス側へ変化させる際に流れる外向きに流れるカリウム電流が抑制されることを確認した結果である(各群n=5)。この結果は、TP-014はKir6.2チャネルを阻害し、細胞内より細胞外へ排出されるカリウム電流を阻害したことを示している。

[0264] [試験例3]

試験例1と同様のKir6.2チャネル過剰発現細胞を用いて、TP-014処置による細胞外より細胞内へ流入するカルシウム量をカルシウムイメージング法により測定した。結果を図3-1および図3-2に示す。カルシウムイメージング法は、培養した神経細胞にカルシウム蛍光色素(Fura2、同仁化学研究所製)を培養液中に4 μ Mとなるように調整して処置し、カルシウム量を蛍光の強さで測定する方法である。イメージング装置(SUTTER INSTRUMENT 社製、LAMBDA10-2)を用い、同装置のマニュアルに従いイメージングを行った。図3-1は、TP-014(1~100nM)およびメマンチン(100nM)を処置した際のTP-014濃度依存的なカルシウム量の経時変化を4分間にわたって測定した結果である。図3-2は、メマンチン(100nM)、TP-014(1~100nM)処置から4分後のカルシウム量を測定した結果である(各群n=5)。TP-014はメマンチンより強力なカルシウム濃度増加作用を有しており、TP-014処置により、試験例2で確認された細胞外へのカリウム排出阻害作用による細胞内でのカルシウム量の有意な増加が確認された。

[0265] [試験例4]

アルツハイマー病モデルマウス(APP23マウス、Sturchler-Pierrat et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1997, 94, 13287-13292)(12ヶ月齢)にTP-014(1mg/kg)を1日1回、2ヶ月間慢性処置(経口投与)した結果、有意

な認知機能改善効果が確認された。結果を図4-1～図4-7に示す。各試験化合物は、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (Vehicle) に溶解させて経口投与した (以下同じ)。

[0266] 図4-1～図4-4は、行動解析の結果を示す。図4-1および図4-2は、通常のY-maze法により、野生型マウス (C57BL/6J、日本SLC) およびAPP23マウス (各n=5) の注意機能を検討した結果を示し、TP-014処置により有意な注意機能の改善効果が認められた。Y-maze法は、8分間マウスに3つのアームを自由に歩かせる方法である。アームをそれぞれA、B、CとするとAにいるマウスはBもしくはCのアームに入り、仮にBにマウスが入ったとすると、次にマウスはCに入り、このように、A-B-Cと入った場合を正解とする。一方、A-B-Aと新規のアームに入らない場合を不正解とし、マウスが移動したアームの位置を選択した順に記録し、マウスが測定時間内に各アームに移動した回数をカウントし、これを total arm entries とする。さらにこの中で正解だった場合 (連続して異なる三つのアームを選択した組み合わせ) をカウントし、この数を交替行動回数 (No. of alternation) とし、No. of alternation の total arm entries から 2 を引いた数に対する割合を、正常の交替行動の指標 (空間作業記憶の正解率) として alternation (%) で表す。

[0267] マウスは新規性を好む傾向があり、通常のマウスでは70%の正解率を示すが、APP23マウスは50%程度に低下する。この%を指標として注意機能 (認知機能) を解析する。

[0268] 図4-3は通常の新規物体認識試験法による新規の物に対する記憶を、野生型マウス、App23マウスともn=5で、測定した結果を示す。新規物体認識試験法は同じ形の積み木を2つマウスケージに入れ、マウスに遊ばせる (10分間、これを訓練試行という)。その1時間後、片方の積み木を別の形のものに変える。通常のマウスは新規の物に興味を示すので、別の形の積み木と遊ぶ時間は増加する。アルツハイマー病マウスは新規物を認識しておらず、記憶障害がみられる。片方を別の積み木にした状態でさらに5分間自由に探索させ

る（これを保持試行という）。訓練試行及び保持試行では、2つのオブジェクトに対するそれぞれの接触回数を測定し、保持試行における総接触回数に対する入れ替えた別の積み木への接触回数の割合（%）を判別指数（Discrimination index）として算出した。

[0269] 図4-4は、通常の恐怖条件付け試験法により恐怖記憶を測定（各n=5）した結果を示す。恐怖条件付け試験法は、マウスが明るい場所より暗い場所を好む特徴を利用した解析で、1日目にマウスを明るい場所に置く。マウスは暗い場所を好むので、暗い場所（暗室ボックス）に入るが、その時に電気刺激を与える。マウスは驚き明るい場所に戻り、その後、暗い場所には戻らない。2日目にマウスを明るい場所（1日目と同じ場所）に置き、マウスが暗い場所にはいるかどうかを5分間測定する。仮に、マウスがすぐに暗い場所に入れば恐怖記憶が低下していることになる。「Latency」は2日目に明るい場所にマウスを置いた際、暗室へ入るまでの時間を測定した秒数である。APP23マウスは暗い場所にすぐに入るので恐怖記憶の低下が確認されるが、TP-014を2ヶ月間処置すると改善効果が確認された。

[0270] 図4-5～図4-7は電気生理学的手法により記憶形成の指標である長期増強現象（LTP）について検討した結果を示す。脳の海馬は記憶に重要であり、海馬をスライス状（400マイクロメートル厚）にし、同スライスを95% O₂/5% CO₂ ガスで飽和させた人工脳脊髄液（126 mM NaCl, 5 mM KCl, 26 mM NaHCO₃, 1.3 mM MgSO₄-7H₂O, 1.26 mM KH₂PO₄, 2.4 mM CaCl₂-2H₂O, 10 mM グルコース）中において、34 °Cで2時間回復させた。海馬スライスを測定チャンバーに移し、TP-014を人工脳脊髄液に添加して、灌流適用した。電気刺激による神経細胞の活動を記録と、シナプス後集合電位（fEPSP）の測定を行い、LTPの改善の程度を評価した。記録した波形を、図4-5に示す。その後、100Hzの電気刺激を加え海馬に過疎的な変化を生じさせる（海馬では過疎的な変化により記憶が形成されと考えられている）。神経細胞の興奮性の上昇率が、APP23マウスでは低下し、TP-014慢性処置では改善することが確認され、LTPの改善による記憶学習の改善効果を示している。

[0271] [試験例 5]

APP23マウスの海馬を摘出し、海馬切片にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後、免疫ブロット法によりCaMKII、CaMKIV、ERKに対する抗体（CaMKII：Fukunaga et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 22527-22533、CaMKIV：Kasahara et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 24044-24050、ERK：Sigma-Aldrich社製）を用いて各タンパク質のリン酸化について検討した。結果を図5-1および図5-2に示す。CaMKII、CaMKIV、ERKはいずれも記憶形成に重要であると考えられている分子である。その結果、通常のAPP23マウスではCaMKIIのリン酸化の低下が見出され、TP-014慢性経口処置（処置条件は試験例4の場合と同じ）のAPP23マウスではCaMKIIのリン酸化の亢進が見出された。この結果より、CaMKIIの活性化がAPP23マウスにおけるTP-014処置による記憶改善効果に重要であることが示されている。

[0272] CaMKIIの活性化により活性化が誘導される分子として知られる、GluA1 (Ser-831)、Synapsin I (Ser-603)、CREB (Ser-133)について、海馬切片にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後、免疫ブロット法により検討した。各分子に対する抗体はすべてMillipore社から入手した。結果を図5-3および図5-4に示す。GluA1 (Ser-831)およびCREB (Ser-133)の活性化がCaMKIIの活性化により誘導されていることを示している。図5-1および図5-3は、実際に免疫ブロットを泳動した際に得られるバンド（画像）、図5-2および図5-4は図5-1および図5-3のバンドのシグナル強度を定量化しての解析結果である。

[0273] [試験例 6]

試験例4と同様な実験を神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出マウス（OBXマウス）において行った。結果を図6-1～図6-7に示す。OBXマウスにおける認知機能障害は、TP-014の慢性経口投与（2週間）により有意に改善した。OBXマウスは、10週齢のDDY 雄性マウス（Nippon SLC, Hamamatsu, Japan）を用いて作製した。嗅球摘出手術は、ペントバルビタールナトリウム（50mg/kg i.p.; Dainippon, Osaka, Japan）で麻酔した条件で施行した。マウ

スを脳固定器に固定し、嗅球上の頭蓋骨をドリルで穿孔し、直径1mmの穴をあけた。嗅球を、吸引ポンプにて前頭前皮質を傷つけないように吸引除去した。Sham群では、嗅球の吸引除去を除いてOBX群と同一の操作を行った。1週間の手術回復期を置き、試験化合物を14日間（2週間）投与後の翌日に行動解析等を実施した。

[0274] 上記と同じモデルマウスを使用して試験化合物を単回経口投与（1mg/kg）し、1時間後にY-maze試験および新規物体認識試験を行った。その結果を図22-3および図22-4（Y-maze試験）ならびに図22-5（新規物体認識試験）に示す。図22-4（Y-maze試験）ならびに図22-5（新規物体認識試験）の結果より、いずれの試験化合物においてもShamと比較して有意な認知機能改善効果を確認した。

[0275] [試験例7]

試験例5と同様に、OBXマウスにおける認知機能障害の細胞内メカニズムについて検討した。その結果を図7-1～図7-4に示す。記憶形成に重要な部位である海馬ではCaMKIIとCaMKIVの活性化が重要であることが明らかになった。また、CaMKIIとCaMKIVの活性化の下流分子であるGluA1（Ser-831）、CREB（Ser-133）の活性化も同様に重要であることが確認された。GluA1（Ser-831）、CREB（Ser-133）に対する抗体はいずれもMillipore社から入手した。試験例4～7の結果より、TP-014の認知機能改善効果には、CaMKIIとCaMKIVの活性亢進が重要であることが明らかとなった。CaMKIVの遺伝子を欠損したマウスでは、認知機能障害は認められないことから、認知機能改善効果にはCaMKIIが重要だと考えられる。

[0276] [試験例8]

TP-014の作用がKir6.2チャネル阻害作用であることを確認するために、Kir6.2チャネル欠損マウスを用いてTP-014の作用部位の同定を試験例4と同様の行動実験（図8-1および図8-2：Y-mazeテスト、図8-3：新規物体認識試験法、図8-4：恐怖条件付け試験法、図8-5～図8-7：LTP改善評価、各群ともn=5）を行った。上記図に示される結果より、Kir6.2欠損マウス

では認知機能障害を誘発していることが確認された。この結果は、Kir6.2チャンネルが記憶形成に重要であることを示す。また、Kir6.2欠損マウスの記憶障害およびLTPの減弱は、TP-014慢性経口処置（2ヶ月）では改善しないことが明らかとなった。この結果は、TP-014の作用部位がKir6.2チャンネルであることを示している。解析手法は、試験例4～7と同様である。なお、Kir6.2欠損マウスは神戸大学医学部、清野進教授より入手した（Miki T et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998, 95, 10402-10406）。

[0277] [試験例9]

試験例4～7と同様の手法でCaMKIIの活性化、およびCaMKIIの活性化により活性化が誘導される分子として知られるGluA1（Ser-831）について海馬切片にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後に免疫ブロット法を行い、Kir6.2欠損マウスにおける認知機能障害の細胞内メカニズムについて検討した。結果を図9-1および図9-2に示す（図9-1：免疫ブロット法によるバンド像、図9-2：バンドのシグナル強度の定量化結果）。Kir6.2欠損マウスの海馬では、CaMKIIの活性化は亢進しており、TP-014の慢性処置においても影響は認められなかった。Kir6.2チャンネルの欠損により細胞内外におけるカルシウムの恒常性（バランス）に異常が認められ、CaMKIIのリン酸化が亢進した。TP-014はCaMKIIの活性化に影響を与えず、TP-014の作用部位がKir6.2チャンネルであることを示す。

[0278] [試験例10]

アルツハイマー病の原因に関するamyloid- β （A β ）仮説は、今なお重視されている。A β の凝集がAPP23マウス（14ヶ月齢）で起こることを免疫染色法により確認している。脳を50マイクロメートルのスライス切片を作成し、WTは野生型（対照マウス）、APP23マウスそれぞれの場合について、6E10（A β に対する抗体、abcam社製）およびThioflavinで染色した結果（凝集体を評価する指標）を図10に示す。それ以外の条件は通常の免疫染色法に従った。APP23マウスにおいてはA β の凝集が促進していることが明らかになり、特に、大脳皮質（PFC）で多く認められた。一方、海馬（CA1）ではほとんど認めら

れなかった。TP-014慢性処置（2ヵ月間の慢性経口投与（1mg/kg））によりA β の凝集は抑制されていた。この結果は、TP-014には、A β の凝集抑制効果があることを示す。

[0279] [試験例 1 1]

うつ病モデルマウスとしてOBXマウスを使用し、TP-014（2週間の慢性経口投与（1mg/kg））のうつ様症状の改善効果を確認した。結果を図 1 1 - 1 および図 1 1 - 2 に示す。OBXマウスは認知機能の低下も認められるが、もともとはうつ病モデルマウスとして確立したマウスであり、うつ病の測定法として、tail-suspension法とforced swim法を行った。tail-suspension法はマウスの尻尾を挟み、逆向きに吊り下げる方法で、吊り下げられたマウスはうつ病であれば無動時間（immobility time）が長くなる。通常のマウスは吊り下げられても動くので無動時間は低い。forced swim法はビーカーに水を張りマウスをビーカーの中で泳がせる。うつ病のマウスは泳がず動かず（浮いた状況）、この動かない時間（無動時間、immobility time(s)）を測定する。OBXマウスはtail-suspension法（図 1 1 - 1）とforced swim法（図 1 1 - 2）における無動時間の増加が認められた。TP-014の慢性投与（2週間、投与方法は前例に同じ）で無動時間は改善した。この結果より、TP-014はOBXマウスのうつ様症状の改善効果があることが明らかになった（各群ともn=5）。

[0280] 試験化合物を単回経口投与（1mg/kg）し、1時間後にtail-suspension試験およびforced swim試験を行った。その結果を図 2 2 - 1（tail-suspension試験）ならびに図 2 2 - 2（forced swim試験）に示す。図 2 2 - 1ならびに図 2 2 - 2の結果より、TP-079およびTP-083はTP-014と比較してうつ様症状の改善効果は亢進していた。

[0281] [試験例 1 2]

マウスは、Kir6.1欠損マウス（ヘテロ型、各群n=5）を用いて、試験例 1 1と同様の手法によりtail-suspension法（図 1 2 - 1）とforced swim法（図 1 2 - 2）における無動時間を測定した。ヘテロ型マウスはホモ型（完全な欠損マウス）と異なりKir6.1チャネルの発現量が半分になっているマウスで

ある（ホモ型は生後に不整脈を起こし死亡する）。結果を図12-1および図12-2に示す。Kir6.1欠損マウスはうつ様症状の亢進を示し、この結果からKir6.1がうつ病に重要な分子であることがわかる。また、TP-014の慢性処置は効果を示さず、TP-014（2ヵ月間の慢性経口投与（1mg/kg））はKir6.1チャネルの阻害作用を介してうつ改善効果を示すことが確認された。Kir6.1欠損マウスは神戸大学医学部、清野進教授より入手した（Miki T et al., *Nature Medicine* 2002, 8, 466-472）。

[0282] [試験例13]

試験例12と同様にKir6.1チャネルにより誘導されるCaMKIVについてCaMKIV欠損マウス（各群n=5*）を用いて解析した。結果を図13-1および図13-2に示す。CaMKIV欠損マウスでも同様にうつ様症状の亢進が確認され、この結果からCaMKIVもうつ病の発症機序に重要であることがわかる。TP-014（2ヵ月間の慢性経口投与（1mg/kg））は、CaMKIVのうつ症状（無動時間の亢進）に効果を示さなかった。TP-014は、Kir6.1チャネルを阻害し、CaMKIVの活性化を介してうつ病の改善効果を示すことが明らかとなった。CaMKIV欠損マウスは北里大学医学部、坂上洋行教授より入手した（Takao K et al., *PLoS One* 2010, 5, e9460）。

[0283] [試験例14]

TP-014の血糖値の低下作用をob/obマウスおよびassay kit（Technicon International Inc. 社製）を使用して血液中のglucose濃度を測定して確認した。結果を図14に示す。測定は4週間行い、TP-014（1mg/kg）を4週間慢性処置した結果、3週目以降において有意な血糖値の低下が確認されました。対照としてtolbutamideを使用した。Kir6.2チャネルは細胞膜上でSUR1（尿素受容体）と結合し、チャネルを形成しており、作用機序は、Kir6.2チャネル阻害作用によるものと考えられる。TolbutamideはSUR1に結合し、Kir6.2チャネルを阻害する。

[0284] [試験例15]

Kir6.1チャネルのcDNAが挿入されたプラスミドベクター：pcDNA3.1-Kir6.1

は東北大学大学院生命科学研究科、石塚徹博士より入手した。当該プラスミドベクターを用いた以外は、試験例1のKir6.2チャンネル過剰発現N2A細胞の調製と同じ手法により、Kir6.1チャンネルを過剰発現させたN2A細胞を得た。

[0285] 得られたKir6.1チャンネル過剰発現細胞を用いて、CaMKIVの活性化について測定した、測定手法は試験例1と同様の免疫ブロット法であり、一次抗体に抗リン酸化CaMKIV抗体 (Kasahara J et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 240 44-50) を、2次抗体に抗ウサギIgG抗体 (SouthernBiotech社製) を用いた。

[0286] さらに、得られたKir6.1チャンネル過剰発現細胞を用いて、通常のPatch-clamp法により細胞内より細胞外へ排出されるカリウム電流を測定した。結果を図18-1～図18-3に示す。ATP感受性カリウムチャンネル (Kir6.1チャンネル) は、神経細胞の細胞膜に局在し、チャンネルが阻害され閉塞すると神経細胞膜の閾値が上昇し、一過性の活動電位が発生するのと類似した状況を作り、細胞内より細胞外へカリウム電流が排出され、その代わりに細胞外より細胞内へカルシウム電流が流入する。抗Kir6.1チャンネル抗体 (常法に基づき作成) を用いたKir6.1チャンネル過剰発現細胞 (上述の方法による) に対する免疫ブロット法 (抗Kir6.1チャンネル抗体の使用以外の条件は試験例1の条件と同様、n=5) により、N2A細胞でKir6.1チャンネルが過剰発現していることを確認した (図18-2、上は免疫ブロット法による染色像、下は同染色像のバンドシグナル強度を量的に表現したもの)。ハウスキーピング遺伝子産物である β チューブリンに変動はみられなかった (抗 β チューブリン抗体はSigma-Aldrichから入手し、他の条件はKir6.1の検出に同じ)。図18-3は、TP-014を電気生理学実験用緩衝液中の濃度で10nMになるように添加した電気生理学実験用緩衝液中でKir6.2チャンネル過剰発現細胞に静置すると、神経細胞の膜電位をプラス側へ変化させる際に流れる外向きに流れるカリウム電流が抑制されることを確認した結果である (各群n=5)。この結果は、TP-014はKir6.1チャンネルを阻害し、細胞内より細胞外へ排出されるカリウム電流を阻害したことを示している。

[0287] [試験例16]

不安様症状を示す疾患モデルマウスとしてコルチコステロンを投与した野生型マウス（C57BL/6J、日本SLC、2ヶ月齢、5mg/kgで1日1回の投与を2週間）およびコルチコステロンを投与したKir6.1欠損マウスを用いて不安関連行動に関する5つの行動試験を行った。なお、Kir6.1欠損マウスは神戸大学医学部、清野進教授より入手した（Miki T et al., Nature Medicine 2002, 8, 466-472）。

[0288] コルチコステロン投与野生型マウス、およびコルチコステロン投与Kir6.1欠損マウスにTP-014（1mg/kg）を1日1回、2週間慢性処置（経口投与）した結果、有意な不安症状亢進の改善効果が確認された。結果を図19-1～図19-9に示す。

[0289] 図19-1は、高架式十字迷路法（elevated-plus maze法、図19-2）により、各群（各n=5）の不安に対する脆弱性を検討した結果を示す。ここで使用する装置では高い場所に十字路となったアームが設けられており、各アームは下が見える状態か、閉ざされた状態のいずれかとなっている。不安に対して脆弱なマウスは閉ざされたアーム（close arm）に長く留まる、不安に対して抵抗性を有するマウスは下が見えるアーム（open arm）に留まる。図19-1は縦軸にopen armの滞在時間を示す。

[0290] 図19-3は、明暗試験法（light-dark 法、図19-4）による試験結果を示す（各群n=5）。黒い箱の中（暗い場所）に入れたマウスが、光に対して不安を感じた結果、外（明るい場所）へ出て来るまでに要する時間を測定した。図19-3は縦軸に外へ出るまでの時間（entry of open compartment）を示す。

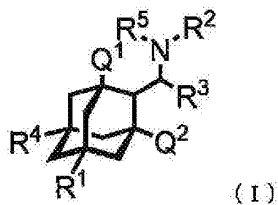
[0291] 図19-5はビー玉かくし試験法（Marble burying法、図19-6）による結果を示す（各群n=5）。マウスをいれたケージに床敷チップをしき、その上にビー玉を20個マウスから見えるように置く。マウスを30分間自由に探索させ、床敷チップの中に埋めて隠すビー玉の数を測定する。マウスは光る物体を苦手とするため、不安に対して強いマウスが多くのビー玉に接触する。図19eは縦軸に埋められたビー玉の数を示す。

- [0292] 図19-7は、オープンフィールド法（open field法、図19-8）による試験結果を示す（各群n=5）。四角い箱の中に入れたマウスに30分間箱内を探索させる。一般的にマウスは不安が強く、箱の隅に沿ってを歩く習性を持つが、不安に強いマウスは箱の中心部分を通る割合が多くなることを指標とする。図19-7は箱の中心部分に留まる時間を示す。
- [0293] 図19-9は、は、恐怖条件付試験法（fear conditioning法）による試験結果を示す（各群n=5）。明暗試験法の試験装置を使用し、マウスを暗い場所に入れ、30秒間に渡り音（高音）を鳴らし、その後、電気刺激を3秒与える。音の後に電気刺激を3回繰り返す、マウスに音がなると電気刺激を受けることを認識させる。翌日、5分間音を鳴らし続ける際に恐怖不安を感じたマウスの無動時間（immobility time）を測定する。図19-9の縦軸はマウスの無動時間を示す。
- [0294] 上記の全ての試験結果においてTP-014の慢性投与（2週間）が不安様症状亢進を改善することが確認された。またKir6.1欠損マウスもコルチコステロンの投与により不安様症状を示すが、TP-014の投与による改善効果は認められなかった。この結果より、本発明化合物の不安様症状亢進の改善効果はKir6.1を介することが確認された。
- [0295] なお、本願の図に示される有意差の表示について、**もしくは++は有意差が $P < 0.01$ であることを示し、+もしくは*は $P < 0.05$ を示す。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(I)

[式中、Q¹、Q²、R¹、およびR⁴は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、アミノ、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、カルボキシ、-OR⁷、および-SR⁸から選択され；

R²は、水素原子、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)スルホニル、または-COYR⁶であり；

Yは、直接結合、O、またはNR⁹であり；

R³は、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルアミノカルボニル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリール、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式非芳香族ヘテロシクリル、または-Q³-R¹³であり；

Q³は、C₁₋₃アルキレン、またはC₂₋₃アルケニレンであり；

R¹³は、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールであり；

R⁵は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されているもよいC₁₋₆アルキルであり；

R⁶は、C₁₋₆アルキル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されているもよいC₆₋₁₀アリール、またはX¹より選択される1以上の置換基により置換されているもよい5又は6員環ヘテロアリールであり、ここでアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されているもよく、および／またはX²より選択される1つの置換基により置換されているもよく；

R⁷は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されているもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されているもよい(C₁₋₆アルキル)カルボニル、またはX¹より選択される1以上の置換基により置換されているもよいC₆₋₁₀アリールであり；

R⁸は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されているもよいC₁₋₆アルキル、またはX¹より選択される1以上の置換基により置換されているもよいC₆₋₁₀アリールであり；

R⁹は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されているもよいC₁₋₆アルキルであり；

X¹は、それぞれ独立に、C₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

X²は、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニルオキシ、C₂₋₆アルキニルオキシ、および-NR¹¹R¹²から選択され；

R¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルコキシ)カルボニル、またはアリール部分がX¹より選択される1以上の置換基により置換されているもよい[(C₆₋₁₀アリール)C₁₋₃アルコキシ]カルボニルであり、ここでアルキルまたはアルコキシ部分は1以上のハロゲン原子により置換されているもよく；

R¹²は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されている

もよいC₁₋₆アルキルであり；

ここで、アダマンチル基に含まれるメチレンは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、およびヒドロキシから独立に選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよく、

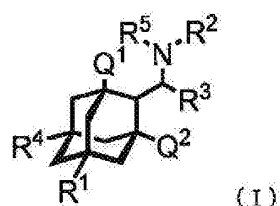
前記単環式または二環式非芳香族ヘテロシクリルのメチレン部分はオキソにより置換されていてもよい]

で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項2]

式 (I)：

[化2]



[式中、Q¹は、水素原子、ハロゲン原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、アミノ、または—OR¹⁰であり；

R¹⁰は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)カルボニルであり；

Q²は、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシであり、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよく；

R¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシであり、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよく；

R²は、水素原子、X¹より選択される1以上の置換基により置換さ

れていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)スルホニル、または-COYR⁶であり；

Yは、直接結合、O、またはNR⁹であり；

R³は、C₃₋₈シクロアルキル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルアミノカルボニル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリール、または-Q³-R¹³であり；

Q³は、C₁₋₃アルキレン、またはC₂₋₃アルケニレンであり；

R¹³は、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールであり；

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、X³より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、カルボキシ、-OR⁷、または-SR⁸であり；

R⁵は、水素原子、またはC₁₋₆アルキルであり；

R⁶は、C₁₋₆アルキル、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、またはX¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5又は6員環ヘテロアリールであり、ここでアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよく、および／またはX²より選択される1つの置換基により置換されていてもよく；

R⁷は、水素原子、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)カルボニルであり；

R⁸は、C₁₋₆アルキル、またはX¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；

R⁹は、水素原子、またはC₁₋₆アルキルであり；

X¹は、それぞれ独立に、C₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

X²は、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニルオキシ、C₂₋₆アルキニルオキシ、および-NR¹¹R¹²から選択され；

X³は、それぞれ独立に、C₁₋₆アルキル、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

R¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルコキシ)カルボニル、またはフェニル部分がX¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルであり；

R¹²は、水素原子、またはC₁₋₆アルキルであり；

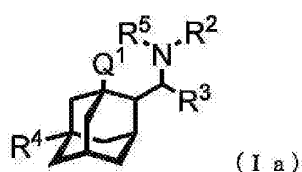
ここで、アダマンチル基に含まれるメチレンは、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシから独立に選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここでアルキルまたはアルコキシは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい]

で表される、請求項1に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項3]

式(Ia)：

[化3]



[式中、Q¹は、水素原子、ハロゲン原子、または-OR¹⁰であり；

R¹⁰は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)カルボニルであり；

R²は、水素原子、X¹より選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1以上のハロゲン原子により置

換されていてもよい (C_{1-6} アルキル) スルホニル、または $-COYR^6$ であり；

Y は、直接結合、 O 、または NR^9 であり；

R^3 は、 X^1 より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、または X^1 より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5 又は 6 員環ヘテロアリールであり；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 $-OR^7$ 、または $-SR^8$ であり；

R^5 は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 X^1 より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、または X^1 より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5 又は 6 員環ヘテロアリールであり、ここで C_{1-6} アルキルは 1 以上のハロゲン原子により置換されていてもよく、および／または X^2 より選択される 1 つの置換基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、または 1 以上のハロゲン原子で置換されていてもよい (C_{1-6} アルキル) カルボニルであり；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、または X^1 より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；

R^9 は、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり；

X^1 は、それぞれ独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、およびシアノから選択され；

X^2 は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{2-6} アルキニルオキシ、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルコキシ) カルボニル、またはフェニル部分が X^1 より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルであり；

R^{12} は、水素原子、または C_{1-6} アルキルである]

で表される、請求項 1 または 2 に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項4] Q¹およびR⁴が、水素原子である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項5] Q¹およびR⁴が、ハロゲン原子より選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項6] Q¹およびR⁴が、塩素原子である、請求項 1～3、および5 のいずれか 1 項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項7] R²が、X¹より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルスルホニル、1 以上のハロゲン原子により置換されていてもよい(C₁₋₆アルキル)スルホニル、または-COR⁶である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項8] R²が、トリフルオロアセチルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項9] R³が、X¹より選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項10] R⁵は、水素原子である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項11] 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロ

アセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5R, 7S)-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-5-(2-メトキシエトキシ)-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (ピリジン-3-イル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ-N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5R, 7S)-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-5-メトキシ-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド) メチル) アダマンタン-1-イル;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

(R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メタンアミン;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド;

メチル ((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) カーバメ

ート；

1 - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 3-フェニルウレア；

ベンジル (2 - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アミノ) - 2-オキソエチル) カーバメート；

2-アミノ-N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド；

N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7S) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) メタンスルホンアミド；

2-ブロモ-N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) アセタミド；

N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 2- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) アセタミド；

N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド；

N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド；および

N - ((R) - ((1S, 2R, 3S, 5S, 7R) - 1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル) (フェニル) メチル) - 4-ニトロベンゼンスルホンアミド；

N-((S)-((1S, 3S, 5S, 7S)-アダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

N-((R)-((1R, 3R, 5R, 7R)-アダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド; および

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)-5-(フェニルチオ)アダマンタン-1-イル;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ベンズアミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ピコリンアミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7R)-1, 5-ジクロロアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)ベンゼンスルホンアミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-2-((S)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)アダマンタン-1-イル;

N-((1R)-((1R, 2S, 3R, 5R, 7R)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(1R, 2S, 3R, 5R, 7R)-5-クロロ-2-((R)-フェニル(2, 2, 2-トリフルオロアセタミド)メチル)アダマンタン-1-イル;

(1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-2-((R)-アミノ(フェ

ニル) メチル) - 5 - クロロアダマンタン - 1 - オール

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) ア
セタミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) プ
ロピオナミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) ブ
チラミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) ヘ
キサナミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) シ
クロプロパンカルボキサミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) イ
ソブチラミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) ピ
バラミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) シ
クロブタンカルボキサミド ;

N - ((R) - ((1 S, 2 R, 3 S, 5 S, 7 S) - 5 - クロロ
- 1 - ヒドロキシアダマンタン - 2 - イル) (フェニル) メチル) シ
クロペンタンカルボキサミド ;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2-ジフルオロアセタミド;

N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-2, 2-ジメチルブタナミド; および

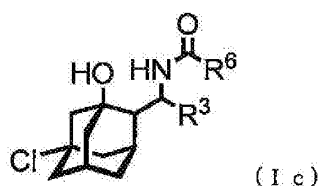
N-((R)-((1S, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-クロロ-1-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)(フェニル)メチル)-3-メチルブタナミド

から選択される、請求項1に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項12]

式(Ic):

[化4]



[式中、R⁶は、C₁₋₆アルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから選択され;

R³は、1または2のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルである]

で表される、請求項1に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項13]

R⁶が、C₂₋₆アルキルから選択される、請求項12に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩。

[請求項14]

請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有す

る医薬組成物。

- [請求項15] 認知機能疾患または障害の治療又は予防に用いるための、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 認知機能疾患または障害が、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 糖尿病または糖尿病性合併症の治療又は予防に用いるための、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、Kir6.2チャンネル阻害薬。
- [請求項19] 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩を含有する、Kir6.1チャンネル阻害薬。